

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4145230号
(P4145230)

(45) 発行日 平成20年9月3日(2008.9.3)

(24) 登録日 平成20年6月27日(2008.6.27)

(51) Int.Cl.

F 1

C07F 9/6503 (2006.01)

C07F 9/6503

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/675

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/28

請求項の数 1 (全 130 頁)

(21) 出願番号

特願2003-369875 (P2003-369875)

(22) 出願日

平成15年10月30日(2003.10.30)

(65) 公開番号

特開2004-168768 (P2004-168768A)

(43) 公開日

平成16年6月17日(2004.6.17)

審査請求日

平成18年4月20日(2006.4.20)

(31) 優先権主張番号

特願2002-320153 (P2002-320153)

(32) 優先日

平成14年11月1日(2002.11.1)

(33) 優先権主張国

日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

(72) 発明者 百瀬 祐

兵庫県宝塚市すみれガ丘2丁目8-7

(72) 発明者 坂井 望

兵庫県神戸市兵庫区松本通5丁目3-12

(72) 発明者 前川 毅志

奈良県生駒郡斑鳩町五百井1丁目2-21

(72) 発明者 波佐間 正聰

大阪府池田市五月丘2丁目7-28-10

2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】神経障害の予防・治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

[4 - ({ (2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチルまたはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、神経障害の予防・治療剤および神経栄養因子産生・分泌促進剤に関する。

さらに、本発明は、神経栄養因子産生・分泌促進作用を有し、神経障害などの予防・治療に有用な新規5員芳香族複素環化合物に関する。 10

【背景技術】

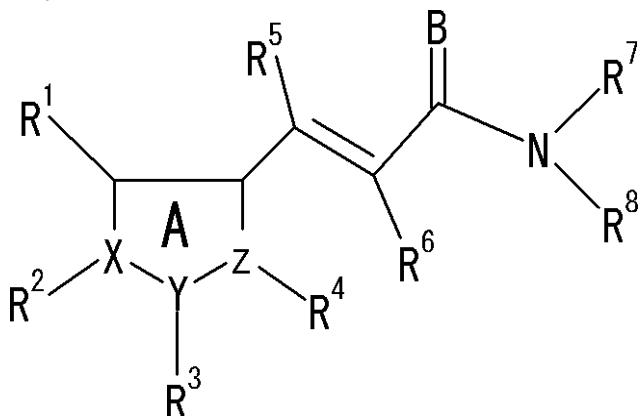
【0002】

5員芳香族複素環化合物としては、以下の化合物が報告されている。

(1) アデノシンA1受容体アンタゴニストとして、式:

【0003】

【化1】



10

【0004】

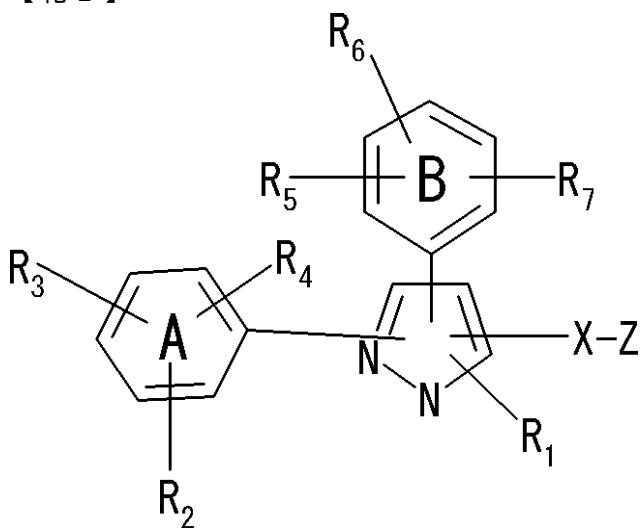
[式中、Aは芳香環を；X、YおよびZはそれぞれ炭素、窒素、酸素または硫黄を；R¹は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを；R²、R³およびR⁴は同一または異なるて水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルなどを；R⁵およびR⁶は同一または異なるて水素または低級アルキルを；Bは酸素または硫黄を；R⁷およびR⁸は同一または異なるて水素、低級アルキル、低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、保護されていてもよいカルボキシアルキルなどを示す]で表される化合物が報告されている（特許文献1参照）。

20

(2) 抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤として、式：

【0005】

【化2】



30

【0006】

[式中、R₁はC_{1～6}アルキルを；R₂およびR₅はそれぞれ独立して水素、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ(t-ブトキシを除く)、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシを；R₃およびR₆はそれぞれ独立して水素、C_{1～3}アルキル、C_{1～3}アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、フェノキシまたはベンジルオキシを；R₄およびR₇はそれぞれ独立して水素、C_{1～3}アルキル、C_{1～2}アルコキシ、フルオロまたはクロロを；

40

Xは-(CH₂)_m-または-(CH₂)_qCH=CH(CH₂)_q- (mは0, 1, 2または3を、qは両方が0であるか、一方が0であり他方が1を示す)；

Zは-CH(OH)-CH₂-C(OH)R₁₀-CH₂-COOH (R₁₀は水素またはC_{1～3}アルキルを示す)；ただし、環AおよびBのそれぞれにトリフルオロメチル、フェノキシおよびベンジルオキシから選ばれる1個ずつのみが存在していてもよく、-X-Zはピラゾール環の4-または5-

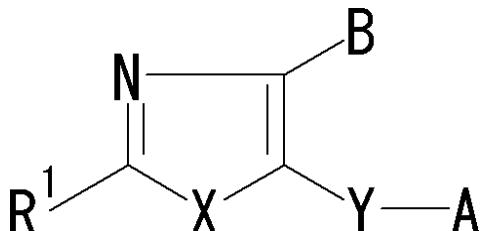
50

位、かつR₁に対してオルト位に存在する]で表される化合物が報告されている(特許文献2参照)。

(3) ニューロトロフィン産生・分泌促進剤として、式：

【0007】

【化3】



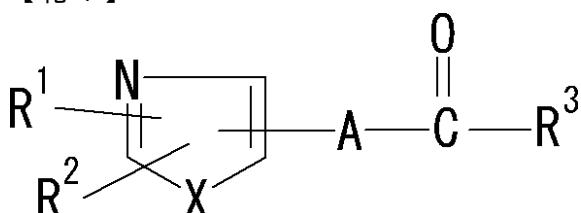
【0008】

[式中、R¹はハロゲン原子、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を、Aは置換されていてもよいアシリル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシリル基を、Bは置換されていてもよい芳香族基を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を、Yは2価の炭化水素基または複素環基を示す]で表される化合物が報告されている(特許文献3参照)。

(4) レチノイド関連受容体機能調節剤として、式：

【0009】

【化4】



【0010】

[式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R²は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sまたは-NR⁴- (式中、R⁴は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す)で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R³は式：-OR⁵- (式中、R⁵は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す)または-NR⁶R⁷ (式中、R⁶、R⁷は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R⁶、R⁷は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい)で表される基を示す]で表される化合物が報告されている(特許文献4参照)。

【特許文献1】欧州特許出願公開第630894号明細書

【特許文献2】国際公開第W086/00307号パンフレット

【特許文献3】国際公開第W001/14372号パンフレット

【特許文献4】国際公開第W000/01679号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、優れた作用を有し、かつ低毒性である神経障害の予防・治療剤および神経栄養因子産生・分泌促進剤の提供である。

本発明のさらなる目的は、優れた神経障害の予防・治療作用を有し、かつ低毒性である5員芳香族複素環化合物の提供である。

【課題を解決するための手段】

【0012】

10

20

30

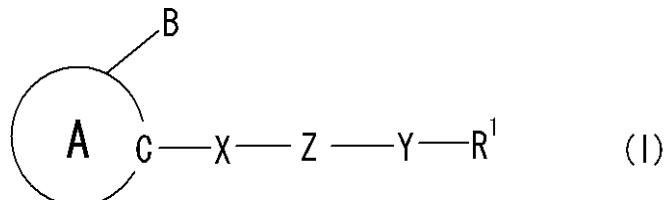
40

50

本発明者らは、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環の環構成炭素原子上に式：-X-Z-Y-R¹ [Xは2価の非環状炭化水素基を；Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²C0- (R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) を；Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。] で示される基が結合している点に構造上の特徴を有する、式：

【0013】

【化5】



【0014】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；X、Z、YおよびR¹は前記と同意義を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。] で表される化合物が、その特徴的な化学構造に基づいて、優れた神経栄養因子産生・分泌作用を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

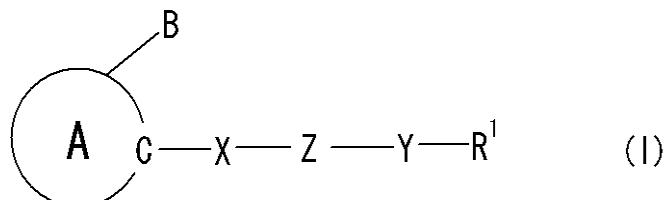
【0015】

すなわち、本発明は、

1) 式：

【0016】

【化6】



【0017】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO- (R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) を；

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。] で表される化合物またはその塩を含有してなる神経障害の予防・治療剤；

2) 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環である前記1)記載の剤；

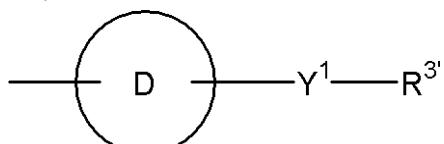
3) R¹で示される置換されていてもよい環状基が、式：

【0018】

30

40

【化7】



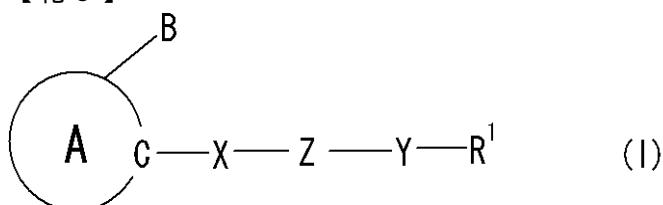
【0019】

[式中、Dは、さらに置換基を有していてもよい環を；Y¹は、結合手または2価の非環状炭化水素基を；R^{3'}は、式：-SO₂R⁴、-SOR⁴または-P(=O)₃R⁴R⁵（式中、R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。また、R⁴およびR⁵は、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい。）で表される基または置換されていてもよい複素環基を示す。]で表される基である前記1)記載の剤；

4) 式：

【0020】

【化8】



10

20

【0021】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩を含有してなる神経栄養因子産生・分泌促進剤；

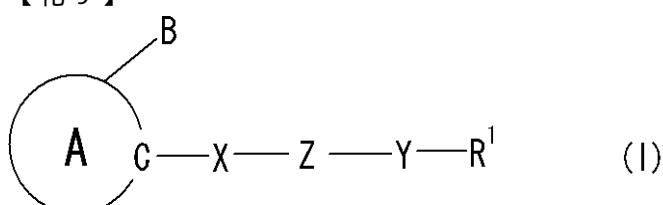
30

5) 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環である前記4)記載の剤；

6) 式：

【0022】

【化9】



40

【0023】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよ

50

いアルキル基を示す)を;

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を;

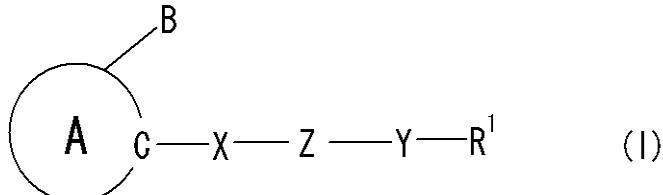
R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩を含有してなる疼痛改善剤;

7) 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環である前記6)記載の剤;

8) 式:

【0024】

【化10】



【0025】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を;

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を;

Xは2価の非環状炭化水素基を;

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO- (R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す)を;

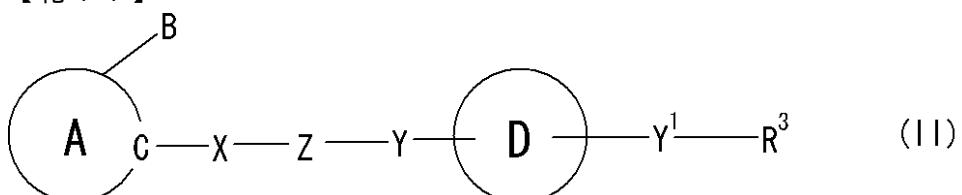
Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を;

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩を含有してなる神經保護剤;

9) 式:

【0026】

【化11】



【0027】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を;

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を;

Xは2価の非環状炭化水素基を;

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO- (R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す)を;

YおよびY¹は同一または異なって結合手または2価の非環状炭化水素基を;

Dはさらに置換基を有していてもよい環を;

R³は置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素環基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でなく; 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール、Xがメチレン、Zが-S-かつYが結合手であるとき、Dで示される環はオキサジアゾールでない。]で表される化合物またはその塩;

10) 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環である前記9)記載の化合物;

40

50

11) R^3 で示される置換されていてもよいアシリル基が式 : $-SO_2R^4$ 、 $-SOR^4$ または $-PO_3R^4R^5$ （式中、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。また、 R^4 および R^5 は、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい。）で表される基である前記9)記載の化合物；

12) 環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール環である前記9)記載の化合物；

13) Bが置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記9)記載の化合物；

14) Xが2価のC₁₋₈脂肪族炭化水素基である前記9)記載の化合物；

15) Zが-CONR²- (R^2 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。)である前記9)記載の化合物；

16) Yが結合手またはC₁₋₄アルキレンである前記9)記載の化合物；

17) Y¹が結合手またはC₁₋₄アルキレンである前記9)記載の化合物；

18) Dで示される環がC₆₋₁₄芳香族炭化水素環である前記9)記載の化合物；

19) [4 - ({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル；

(2E)-N-{4-[{(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド；

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド；

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド；

[4 - ({(2E)-3-[1-メチル-5-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル；

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[{(3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド；

(2E)-N-[4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド；

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アクリルアミド；

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(ヒドロキシ(2-ピリジニル)メチル)フェニル}アクリルアミド；

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]アクリルアミド；または

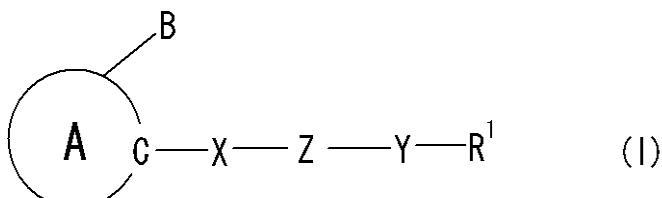
(2E)-N-{4-[(エチルスルホニル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドである前記9)記載の化合物；

20) 前記9)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

21) 式：

【0028】

【化12】



【0029】

10

20

30

40

50

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

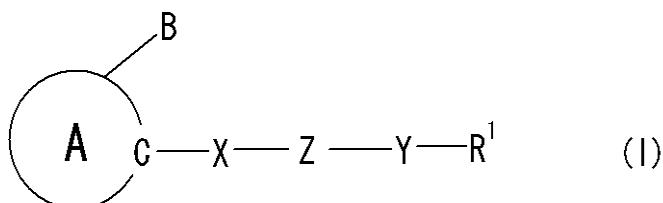
Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における神経障害の予防または治療方法；

22) 式：

【0030】

【化13】



10

【0031】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

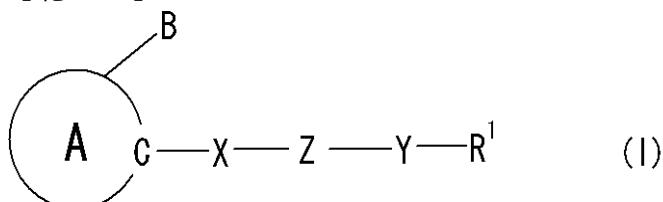
Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における神経栄養因子の產生または分泌促進方法；

23) 式：

【0032】

【化14】



30

【0033】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていて

40

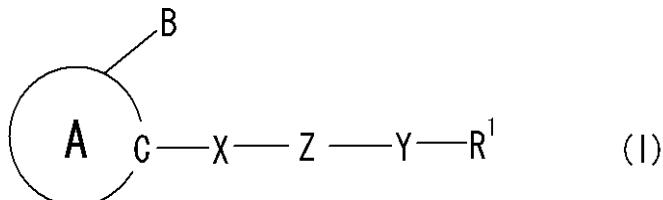
50

もよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における疼痛の改善方法；

24) 式：

【0034】

【化15】



10

【0035】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

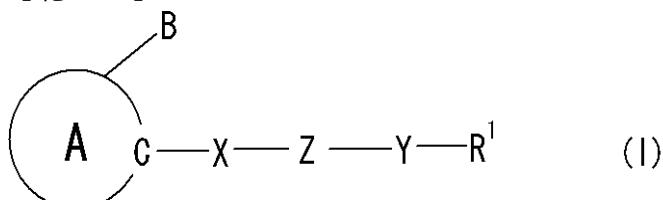
20

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における神経の保護方法；

25) 神経障害の予防・治療剤を製造するための、式：

【0036】

【化16】



30

【0037】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

40

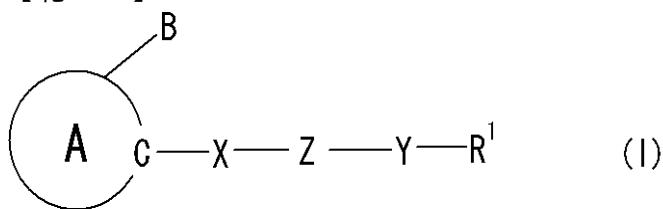
Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩の使用；

26) 神経栄養因子産生・分泌促進剤を製造するための、式：

【0038】

【化17】



【0039】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

10

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

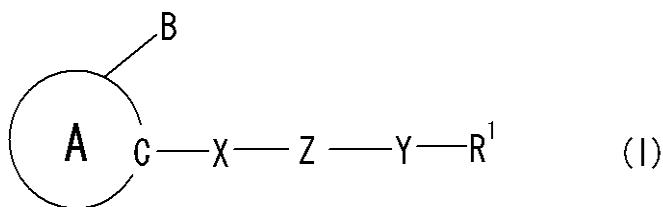
Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩の使用；

27) 疼痛改善剤を製造するための、式：

【0040】

【化18】



【0041】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

30

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

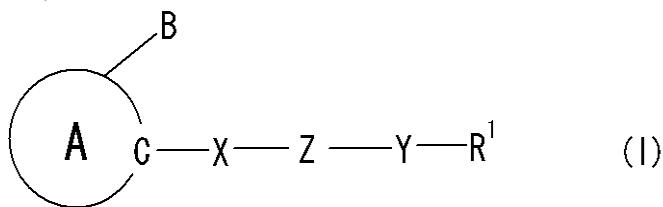
Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。]で表される化合物またはその塩の使用；

28) 神経保護剤を製造するための、式：

【0042】

【化19】



【0043】

[式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

50

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を；

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）を；

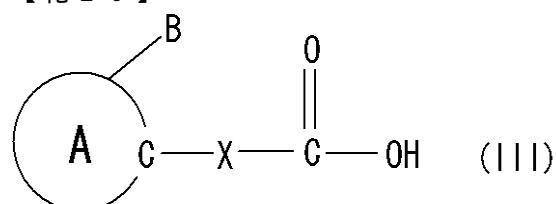
Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を；

R¹は置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す。ただし、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。】で表される化合物またはその塩の使用；

29) 式：

【0044】

【化20】



10

【0045】

【式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環を；

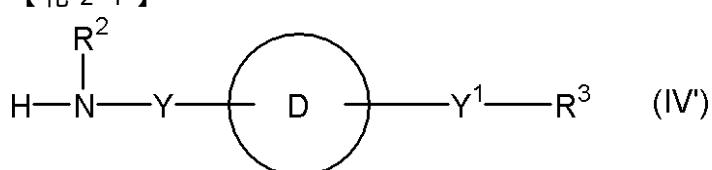
20

Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

Xは2価の非環状炭化水素基を示す。】で表される化合物またはその塩と、式：

【0046】

【化21】



30

【0047】

【式中、R²は、水素原子または置換されていてもよいアルキル基を；

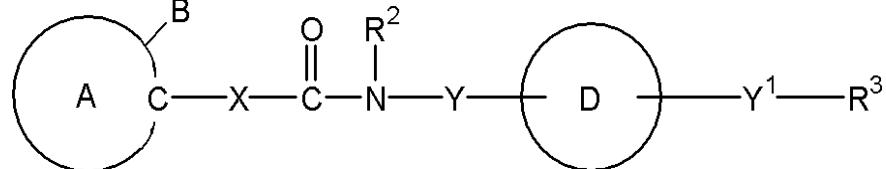
YおよびY¹は、同一または異なって、結合手または2価の非環状炭化水素基を；

Dはさらに置換基を有していてもよい環を；

R³は置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素環基を示す。】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式：

【0048】

【化22】



40

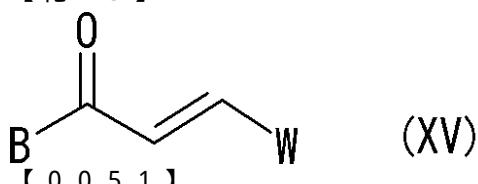
【0049】

【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩の製造方法；

30) 式：

【0050】

【化23】

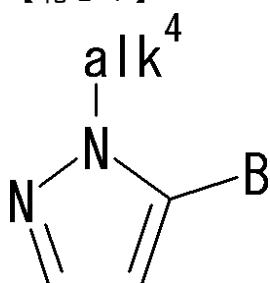


【0051】

[式中、Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、Wは-OHまたは-N(alk²)(alk³)を、alk²およびalk³は、同一または異なって、C₁₋₆アルキル基を示す。]で表される化合物またはその塩と、C₁₋₆アルキルヒドラジンまたはC₇₋₁₃アラルキルヒドラジンとを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式： 10

【0052】

【化24】



(XVI)

【0053】

[式中、Bは前記と同意義を、alk⁴はC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₃アラルキル基を示す。]で表される化合物またはその塩の製造方法；などに関する。 20

【発明の効果】

【0054】

本発明化合物は、優れた神経栄養因子産生・分泌促進作用を有し、神経障害などの予防・治療に有用である。 30

【0055】

以下に、本願発明で使用する各用語の定義について詳述する。

環Aで示される「さらに置換基を有していてもよい、2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」において、「2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に2個以上の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5員の芳香族複素環が挙げられる。

「2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」の具体例としては、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール環などが挙げられる。なかでも、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールおよびテトラゾール環が好ましく、特にピラゾール環が好ましい。 40

該「2個以上の窒素原子を含む5員芳香族複素環」は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基をさらに有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

【0056】

前記「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子が挙げられる。なかでもフッ素および塩素原子が好ましい。

前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、脂環脂

10

20

30

40

50

肪族炭化水素基などが挙げられる。

脂肪族炭化水素基としては、例えば直鎖状または分枝状のC₁ - C₁₅脂肪族炭化水素基、具体的にはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、C₁ - C₁₀アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、ヘキシリル、イソヘキシリル、1 , 1 - ジメチルブチル、2 , 2 - ジメチルブチル、3 , 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、C₂ - C₁₀アルケニル基、例えばエテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、4 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、1 - ヘブテニル、1 - オクテニルなどが挙げられる。
10

アルキニル基の好適な例としては、C₂ - C₁₀アルキニル基、例えばエチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、1 - ヘプチニル、1 - オクチニルなどが挙げられる。

【0057】

脂環式炭化水素基としては、例えば飽和または不飽和のC₃ - C₁₂脂環式炭化水素基、具体的にはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。
20

シクロアルキル基の好適な例としては、C₃ - C₁₀シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、C₃ - C₁₀シクロアルケニル基、例えば2 - シクロペンテン - 1 - イル、3 - シクロペンテン - 1 - イル、2 - シクロヘキセン - 1 - イル、3 - シクロヘキセン - 1 - イルなどが挙げられる。
30

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、C₄ - C₁₀シクロアルカジエニル基、例えば2 , 4 - シクロペンタジエン - 1 - イル、2 , 4 - シクロヘキサジエン - 1 - イル、2 , 5 - シクロヘキサジエン - 1 - イルなどが挙げられる。

【0058】

芳香族炭化水素基としては、例えばC₆ - C₁₄アリール基などが挙げられる。該アリール基の好適な例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル、インデニルなどが挙げられる。なかでもフェニル、ナフチルなどが好ましい。該アリール基は、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたアリール基としては、例えばジヒドロインデニルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばC₇ - C₁₃芳香脂肪族炭化水素基、具体的にはアラルキル基、アリールアルケニル基などが挙げられる。
40

アラルキル基の好適な例としては、C₇ - C₁₃アラルキル基、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ベンズヒドリルなどが挙げられる。

アリールアルケニル基の好適な例としては、C₈ - C₁₃アリールアルケニル基、例えばスチリルなどが挙げられる。

脂環脂肪族炭化水素基としては、例えばC₄ - C₁₃脂環脂肪族炭化水素基、具体的にはシクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基などが挙げられる。

シクロアルキルアルキル基の好適な例としては、C₄ - C₁₃シクロアルキルアルキル基、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシリルエチルなどが挙げられる。
50

シクロアルキルアルケニル基の好適な例としては、C₅ - C₁₃シクロアルキルアルケニル基、例えばシクロプロピルエテニル、シクロペンチルエテニル、シクロヘキシリエテニルなどが挙げられる。

【0059】

上記「炭化水素基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ、オキソ、C₁ - C₃アルキレンジオキシ、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられる。

ここで、ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子が挙げられる。なかでもフッ素および塩素原子が好ましい。

C₁ - C₃アルキレンジオキシとしては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが挙げられる。

「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環基または縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えばこれら5ないし7員の単環式芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環、または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

「芳香族複素環基」の好適な例としては、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル、オキサジアゾリル(例、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1,3,4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(例、2-キノキサリル)、ベンゾフリル(例、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル(例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-3-イル)、1H-インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、1H-ピロ口[2,3-b]ピラジニル(例、1H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)、1H-ピロ口ピリジニル(例、1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-6-イル)、1H-イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)、1H-イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル)、トリアジニル、イソキノリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズトリアゾリルなどが挙げられる。

【0060】

「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における「非芳香族複素環基」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる

10

20

30

40

50

ヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環基または縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えばこれら 5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環基と、1 ないし 2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環、または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環とが縮合した基等が挙げられる。

「非芳香族複素環基」の好適な例としては、ピロリジニル（例、1 - ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1 - ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン - 1 - イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン - 3 - イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン - 3 - イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン - 3 - イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン - 1 - イル、イミダゾリン - 2 - イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン - 2 - イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン - 2 - イル）、オキサジニル（例、オキサジン - 2 - イル）、テトラヒドロフラニル、アゼバニル、テトラヒドロピリジニル（例、1,2,3,6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル）、ジヒドロベンゾフラニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニルなどが挙げられる。
10

上記した芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC_{1 - 6}アルキル（例、メチル、エチル）、1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC_{1 - 6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、C_{6 - 14}アリール（例、フェニル）等が挙げられる。
20

【0061】

「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC_{1 - 10}アルキル基、C_{2 - 10}アルケニル基、C_{3 - 10}シクロアルキル基、C_{3 - 10}シクロアルケニル基、C_{6 - 14}アリール基、C_{7 - 13}アラルキル基、C_{1 - 13}アシリル基またはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで、C_{1 - 10}アルキル基、C_{2 - 10}アルケニル基、C_{3 - 10}シクロアルキル基、C_{3 - 10}シクロアルケニル基、C_{6 - 14}アリール基およびC_{7 - 13}アラルキル基としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。
30

前記C_{1 - 13}アシリル基としては、後述の「置換されていてもよいアシリル基」におけるアシリル基として例示するものが挙げられる。該アシリル基は、好ましくはホルミル、C_{1 - 10}アルキル - カルボニル、C_{1 - 6}アルコキシ - カルボニル、C_{6 - 14}アリール - カルボニル、C_{7 - 13}アラルキル - カルボニル、5 ないし 6 員芳香族複素環 - カルボニル、5 ないし 6 員非芳香族複素環 - カルボニル等である。

ここで、C_{1 - 10}アルキル - カルボニルの好適な例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。

C_{1 - 6}アルコキシ - カルボニルの好適な例としては、例えば、tert - プトキシカルボニルなどが挙げられる。
40

C_{6 - 14}アリール - カルボニルの好適な例としては、ベンゾイルなどが挙げられる。

C_{7 - 13}アラルキル - カルボニルの好適な例としては、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニルなどが挙げられる。

5 ないし 6 員芳香族複素環 - カルボニルの好適な例としては、フリルカルボニル、ピロリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピリジルカルボニルなどが挙げられる。

5 ないし 6 員非芳香族複素環 - カルボニルの好適な例としては、テトラヒドロフリルカルボニルなどが挙げられる。

前記ヘテロアリール基としては、例えば環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示した芳香族複素環基が挙げられる。
50

なかでも、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニルなどが好ましい。

これらC₁ - C₁₀アルキル基、C₂ - C₁₀アルケニル基、C₃ - C₁₀シクロアルキル基、C₃ - C₁₀シクロアルケニル基、C₆ - C₁₄アリール基、C₇ - C₁₃アラルキル基、C₁ - C₁₃アシル基およびヘテロアリール基は、置換可能な位置に1～6個、好ましくは1～2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁ - C₆アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁ - C₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）等が挙げられる。10

【0062】

置換されたアミノ基としては、例えばモノ - またはジ - C₁ - C₁₀アルキルアミノ（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ブロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ - またはジ - C₂ - C₁₀アルケニルアミノ（例、ジアリルアミノ）、モノ - またはジ - C₃ - C₁₀シクロアルキルアミノ（例、シクロヘキシリルアミノ）、モノ - またはジ - C₁ - C₁₀アルキル - カルボキサミド（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノ - またはジ - C₆ - C₁₄アリールアミノ（例、フェニルアミノ）、N - C₁ - C₁₀アルキル - N - C₆ - C₁₄アリールアミノ（例、N - メチル - N - フェニルアミノ）、N - C₁ - C₁ - C₁₀アルキル - N - C₇ - C₁₃アラルキルアミノ（例、N - メチル - N - ベンジルアミノ）、モノ - またはジ - C₁ - C₆アルコキシ - カルボキサミド（例、tert - ブトキシカルボキサミド）、モノ - またはジ - C₆ - C₁₄アリール - カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド）、モノ - またはジ - C₇ - C₁₃アラルキル - カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド）、モノ - またはジ - 5ないし6員芳香族複素環 - カルボキサミド（例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド）、モノ - またはジ - 5ないし6員非芳香族複素環 - カルボキサミド（例、テトラヒドロフリルカルボキサミド）などが挙げられる。20

【0063】

「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいC₁ - C₁₀アルキル基、C₂ - C₁₀アルケニル基、C₃ - C₁₀シクロアルキル基、C₃ - C₁₀シクロアルケニル基、C₆ - C₁₄アリール基、C₇ - C₁₃アラルキル基、C₁ - C₁₃アシル基またはヘテロアリール基などで置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。30

ここで、C₁ - C₁₀アルキル基、C₂ - C₁₀アルケニル基、C₃ - C₁₀シクロアルキル基、C₃ - C₁₀シクロアルケニル基、C₆ - C₁₄アリール基およびC₇ - C₁₃アラルキル基としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

C₁ - C₁₃アシル基としては、前記「置換されていてもよいアミノ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

ヘテロアリール基としては、例えば環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示した芳香族複素環基が挙げられる。なかでも、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニルなどが好ましい。40

【0064】

これらC₁ - C₁₀アルキル基、C₂ - C₁₀アルケニル基、C₃ - C₁₀シクロアルキル基、C₃ - C₁₀シクロアルケニル基、C₆ - C₁₄アリール基、C₇ - C₁₃アラルキル基、C₁ - C₁₃アシル基およびヘテロアリール基は、置換可能な位置に1～2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁ - C₆アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁ - C₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）等が挙げられる。50

【0065】

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基等が挙げられる。

アルコキシ基の好適な例としては、C₁ - C₁₀アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシリルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシなどが挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、C₂ - C₁₀アルケニルオキシ基、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなどが挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、C₃ - C₁₀シクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリルオキシなどが挙げられる。

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、C₃ - C₁₀シクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシなどが挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、C₆ - C₁₄アリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、C₇ - C₁₃アラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、C₂ - C₁₃アシルオキシ基、例えばC₁ - C₆アルキルカルボニルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ)等が挙げられる。

ヘテロアリールオキシ基の好適な例としては、5ないし7員の单環式ヘテロアリールオキシ基、例えば2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、2-イミダゾリルオキシ、2-ピリミジニルオキシ、1,2,4-トリアゾール-5-イルオキシ等が挙げられる。

【0066】

上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびヘテロアリールオキシ基は、置換可能な位置に1~3個、好ましくは1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)等が挙げられる。

【0067】

「置換されていてもよいチオール基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいC₁ - C₁₀アルキル基、C₂ - C₁₀アルケニル基、C₃ - C₁₀シクロアルキル基、C₃ - C₁₀シクロアルケニル基、C₆ - C₁₄アリール基、C₇ - C₁₃アラルキル基、C₁ - C₁₃アシル基またはヘテロアリール基などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。

ここで、C₁ - C₁₀アルキル基、C₂ - C₁₀アルケニル基、C₃ - C₁₀シクロアルキル基、C₃ - C₁₀シクロアルケニル基、C₆ - C₁₄アリール基、C₇ - C₁₃アラルキル基、C₁ - C₁₃アシル基およびヘテロアリール基としては、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」において例示したもののがそれぞれ挙げられる。これらは、置換可能な位置に1~2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル基等が挙げられる。

10

20

30

40

50

ル基(例、メチルスルホニル)、オキソ等が挙げられる。

【0068】

置換されたチオール基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アシリルチオ基、ヘテロアリールチオ基などが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、 $C_{1\sim 10}$ アルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

アルケニルチオ基の好適な例としては、 $C_{2\sim 10}$ アルケニルチオ基、例えばアリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオなどが挙げられる。 10

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオなどが挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、 $C_{6\sim 14}$ アリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、 $C_{7\sim 13}$ アラルキルチオ基、例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ナフチルメチルチオ等が挙げられる。

アシリルチオ基の好適な例としては、 $C_{2\sim 13}$ アシリルチオ基、例えば $C_{1\sim 6}$ アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ)等が挙げられる。 20

ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、5ないし7員の单環式ヘテロアリールチオ基、例えば2-ピリジルチオ、3-ピリジルチオ、2-イミダゾリルチオ、2-ピリミジニルチオ、1,2,4-トリアゾール-5-イルチオ等が挙げられる。

上記したアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アシリルチオ基およびヘテロアリールチオ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、オキソ等が挙げられる。 30

【0069】

「置換されていてもよいアシリル基」におけるアシリル基としては、例えば式： $-COR^4$ 、 $-CO-OR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-PO_3R^4R^5$ [即ち、 $-P(=O)(OR^4)(OR^5)$]、 $-CO-NR^{4a}R^{5a}$ 、 $-CS-NR^{4a}R^{5a}$ 、 $-SO_2-NR^{4a}R^{5a}$ [式中、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。また、 R^4 および R^5 は、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい。 R^{4a} および R^{5a} は、同一または異なる、水素原子、炭化水素基または複素環基を示すか、 R^{4a} および R^{5a} は、隣接する窒素原子とともに含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。 40

R^4 、 R^5 、 R^{4a} または R^{5a} で示される「炭化水素基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したもののが挙げられる。

該炭化水素基は、好ましくは、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基(好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル)； $C_{2\sim 10}$ アルキニル基(好ましくは2-プロピニル)；ベンゼン環と縮合していてもよい $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル基(好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル)； $C_{3\sim 10}$ シクロアルカン(好ましくはシクロペンタン)と縮合していてもよい $C_{6\sim 14}$ アリール基(好 50

ましくはフェニル、ジヒドロインデニル、ビフェニリル) ; C₇ - 13 アラルキル基(好ましくはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル)などである。

【0070】

R⁴、R⁵、R^{4 a}またはR^{5 a}で示される「複素環基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示した芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

該複素環基は、好ましくは、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなどである。
10

【0071】

R⁴およびR⁵が隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに形成する複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外にオキソ置換リン原子および2個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい4ないし7員の複素環などが挙げられる。このような複素環の具体例としては、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフォラン、2-オキシド-4,7-ジヒドロ-1,3,2-ジオキサホスフェピンなどが挙げられる。

R^{4 a}およびR^{5 a}が隣接する窒素原子とともに形成する「含窒素複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。
20

該アシル基は、置換可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₁-6アルキル(例、メチル、エチル)、1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₁-6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ニトロ、ヒドロキシ、C₁-6アルキル(例、メチル、エチル)でモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。
30

【0072】

アシル基の好適な例としては、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、C₁-10アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル)、C₂-10アルケニル-カルボニル(例、クロトノイル)、C₃-10シクロアルキル-カルボニル(例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル)、C₃-10シクロアルケニル-カルボニル(例、2-シクロヘキセンカルボニル)、C₆-14アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、C₇-13アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル)、芳香族複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル)、非芳香族複素環カルボニル(例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル)、C₁-6アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、C₆-14アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル)、C₇-13アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、モノ-またはジ-(ハロゲン原子およびC₁-6アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁-6アルキル)-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)
40
50

、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル)、モノ - またはジ - (1ないし3個のハロゲンで置換されてもよいC₁ - 6アルキル) - チオカルバモイル(例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル)、C₆ - 14アリール - カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、C₃ - 10シクロアルキル - カルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル)、C₇ - 13アラルキル - カルバモイル(例、ベンジルカルバモイル)、C₁ - 6アルコキシ - カルバモイル(例、メトキシカルバモイル)、C₁ - 10アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル)、C₁ - 10アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、C₆ - 14アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル)、環を形成してもよい(モノ - もしくはジ - C₁ - 10アルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)、モノ - またはジ - (1ないし3個のハロゲンで置換されてもよいC₁ - 6アルキル) - スルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)などが挙げられる。

【0073】

環Aにおける置換基として例示した「置換されてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくはC₁ - 10アルキル基、C₆ - 14アリール基、C₃ - 10シクロアルキル基、C₇ - 13アラルキル基、C₈ - 13アリールアルケニル基、C₄ - 13シクロアルキルアルキル基などである。該炭化水素基は、さらに好ましくはC₁ - 10アルキル基、C₆ - 14アリール基などである。

該「置換されてもよい炭化水素基」における置換基は、好ましくは1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されてもよいC₁ - 6アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - 3アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ)等である。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

【0074】

環Aにおける置換基として例示した「置換されてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記R⁴で示される「複素環基」として例示したものが挙げられる。

該複素環基は、好ましくはベンゼン環と縮合してもよいアゾリル基(例えば、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、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル)などである。

【0075】

上記複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有してもよい。このような置換基としては、例えば置換されてもよい脂肪族炭化水素基、置換されてもよい脂環式炭化水素基、置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい芳香族複素環基、置換されてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいヒドロキシ基、置換されてもよいチオール基、置換されてもよいアシル基、C₁ - 3アルキレンジオキシ、オキソなどが挙げられる。

ここで、「置換されてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されてもよい芳香族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」の置換基としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換位置および置換数は特に限定されない。置換数は好ましくは1～3である。

また、「置換されてもよい芳香族複素環基」および「置換されてもよい非芳香

10

20

30

40

50

族複素環基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

さらに、「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアシル基」および「C₁~₃アルキレンジオキシ」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0076】

環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。10

【0077】

環Aにおける置換基は、好ましくは置換されていてもよい炭化水素基であり、さらに好ましくはC₁~₁₀アルキル基、C₆~₁₄アリール基、C₇~₁₃アラルキル基などである。環Aにおける置換基は、特に好ましくはC₁~₆アルキル基（好ましくはメチルなど）である。

環Aは、好ましくはC₁~₁₀アルキル基、C₆~₁₄アリール基およびC₇~₁₃アラルキル基から選ばれる1ないし2個の置換基（好ましくはメチルなどのC₁~₆アルキル基）をそれぞれ有していてもよいイミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環（好ましくはピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールおよびテトラゾール環、より好ましくはピラゾール環）である。20

【0078】

Bで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ環Aにおける置換基として例示したものが用いられる。ここで、「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基は、好ましくは脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基である。また、「置換されていてもよい複素環基」における複素環基は、好ましくは芳香族複素環基である。

Bは、好ましくは置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である。

Bは、さらに好ましくは置換されていてもよいC₆~₁₄アリール基、置換されていてもよい5ないし7員の単環式芳香族複素環基などである。Bの好適な具体例としては、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁~₆アルキル（例、メチル、エチル）、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁~₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、ニトロ、ホルミルおよびC₁~₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆~₁₄アリール基（好ましくはフェニル、ナフチル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）が挙げられる。30

なかでも、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁~₆アルキル、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁~₆アルコキシ、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆~₁₄アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）がほしい。40

【0079】

Bは、特に好ましくはハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）を有していてもよいC₆~₁₄アリール基（好ましくはフェニル）である。

Xで示される「2価の非環状炭化水素基」は、非環状の2価の炭化水素基であれば、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれであってもよい。50

「2価の非環状炭化水素基」としては、例えば「2価の脂肪族炭化水素基」が挙げられ、なかでも以下に例示される2価のC₁~₈脂肪族炭化水素基が好ましい。

(1) C₁~₈アルキレン(例、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₇-、-(CH₂)₈-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃C(CH₃)₂-など)；

(2) C₂~₈アルケニレン(例、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-など)など。

C₂~₈アルケニレンにはそのE体およびZ体のいずれもが包含される。

「2価の非環状炭化水素基」は、好ましくはC₁~₄アルキレン、C₂~₄アルケニレン、さらに好ましくは-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-などである。Xは、特に好ましくは-CH=CH-などである。10

【0080】

Zは-O-、-S-、-NR²-、-CONR²-または-NR²CO-（R²は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。）を示す。

R²で示される置換されていてもよいアルキル基において、アルキル基としては、例えばC₁~₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）が挙げられる。該アルキル基は、1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよいC₁~₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノなどが挙げられる。20

R²は好ましくは水素原子またはC₁~₆アルキル基、さらに好ましくは水素原子である。

Zは好ましくは-CONR²-（R²は前記と同意義）、さらに好ましくは-CONH-である（ただし、本発明において、-CONR²-の炭素原子（C）がXと結合し、窒素原子（N）がYと結合する。）。

【0081】

Yで示される2価の非環状炭化水素基としては、前記Xとして例示したものが挙げられる。

Yは、好ましくは結合手またはC₁~₄アルキレン、さらに好ましくは結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-などである。Yは、特に好ましくは結合手である。30

【0082】

R¹で示される「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。40

環状基は、好ましくは部分的に飽和されていてもよいC₆~₁₄アリール基（好ましくはフェニル、ジヒドロインデニル）、C₃~₁₀シクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、C₃~₁₀シクロアルケニル基（好ましくはシクロヘキセニル）、ベンゼン環と縮合していくてもよい5ないし6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアジアゾリル）、ベンゼン環と縮合していくてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ジオキソラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニ50

ル、オキソジヒドロベンゾオキサゾリル)などである。環状基は、さらに好ましくはC₆-₁₄アリール基であり、なかでもフェニルが好ましい。

【0083】

R¹で示される「環状基」は、置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてよい。このような置換基としては、例えば、

- (1) ニトロ;
- (2) オキソ;
- (3) ヒドロキシ;
- (4) シアノ;
- (5) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子); 10
- (6) C₁-₆アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ);
- (7) カルボキシル;
- (8) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子); ヒドロキシ; シアノ; C₁-₆アルコキシ(例、メトキシ); C₁-₆アルキルおよびC₁-₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソバレリル)から選ばれる置換基でモノ-またはジ-置換されていてよいアミノ(例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、イソバレリルアミノ); C₁-₆アルキル、ヒドロキシ-C₁-₆アルキル、カルボキシル、カルバモイルおよびC₁-₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい5ないし6員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル); C₁-₆アルキル、ヒドロキシ-C₁-₆アルキル、カルボキシル、カルバモイルおよびC₁-₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい芳香族縮合複素環基(例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル); C₁-₆アルキル、ヒドロキシ-C₁-₆アルキル、カルボキシル、カルバモイルおよびC₁-₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい5ないし6員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル); C₁-₆アルキル、ヒドロキシ-C₁-₆アルキル、カルボキシル、カルバモイルおよびC₁-₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい非芳香族縮合複素環基(例、オキソジヒドロベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル); カルボキシル基; C₁-₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル); 環を形成していてよい(モノ-もしくはジ-C₁-₁₀アルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ; ジエチルホスホノ; ジイソプロピルホスホノ; ジブチルホスホノ; 2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル); アミノで置換されていてよいカルバモイル; ハロゲン原子、ヒドロキシおよびC₁-₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよいモノ-またはジ-C₁-₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、メトキシカルボニルエチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル-エチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル-プロピルカルバモイル); ハロゲン化されていてよいC₁-₆アルキルおよびC₁-₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよいモノ-またはジ-C₆-₁₄アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、メトキシフェニルカルバモイル、トリフルオロメチルフェニルカルバモイル); C₁-₆アルキルでモノ-またはジ-置換されて 20

30

40

50

いてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁～₆アルキル、ヒドロキシおよびC₁～₆アルコキシ・カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ・またはジ-C₇～₁₃アラルキル・カルバモイル(例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジメチルアミノベンジルカルバモイル、メトキシカルボニルフェネチルカルバモイル、トリフルオロメチルベンジルカルバモイル)；スルファモイル；ハロゲン化されていてもよいモノ・またはジ-C₁～₆アルキルスルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)；C₁～₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、tert-ブチルチオ)；C₁～₆アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル)；C₁～₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル)；C₁～₆アルキル-カルボニル(例、アセチル)；モノ・またはジ-C₆～₁₄アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド)；C₆～₁₄アリールチオ(例、フェニルチオ)；C₁～₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環チオ(例、トリアゾリルチオ、テトラゾリルチオ)；C₆～₁₄アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル)；C₁～₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環スルフィニル(例、トリアゾリルスルフィニル、テトラゾリルスルフィニル)；C₆～₁₄アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル)；C₁～₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環スルホニル(例、トリアゾリルスルホニル、テトラゾリルスルホニル)；
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁～₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル)；
(9) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₃～₁₀シクロアルキル基(例、シクロヘキシリ)；
(10) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₆～₁₄アリール(例、フェニル)；
(11) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₇～₁₃アラルキル(例、ベンジル)；
(12) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C₁～₆アルキル、および1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₆～₁₄アリール(例、フェニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基(例、チアジアゾリル、イミダゾリル)；
(13) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)；C₁～₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～₆アルキル、カルボキシリ、カルバモイルおよびC₁～₆アルコキシ・カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)；C₁～₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～₆アルキル、カルボキシリ、カルバモイルおよびC₁～₆アルコキシ・カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族縮合複素環基(例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル)；C₁～₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～₆アルキル、カルボキシリ、カルバモイルおよびC₁～₆アルコキシ・カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル)；C₁～₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～₆アルキル、カルボキシリ、カルバモイルおよびC₁～₆アルコキシ・カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族縮合複素環基(例、オキソジヒドロベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル)；

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）；

(14) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ）；

(15) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ（例、フェノキシ）；

(16) C_{1-6} アルキルでモノ - またはジ - 置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）；

(17) C_{1-10} アルキルでモノ - もしくはジ - 置換されていてもよいホスホノ - C_{1-6} アルキルアミノ（例、ホスホノメチルアミノ、ジエチルホスホノメチルアミノ）；

(18) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）から選ばれる 1 ないし 6 個、好ましくは 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルボキサミド（例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N - アセチル - N - メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ、エトキシカルボニルプロピオニルアミノ）；

(19) 環を形成していてもよい（モノ - もしくはジ - C_{1-10} アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2 - オキシド - 1,3,2 - ジオキサホスフィナニル）；

(20) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル（例、アセチル）；

(21) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - スルフィニル（例、メチルスルフィニル）；

(22) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - スルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；

(23) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル（例、シクロヘキシリカルボニル）；

(24) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル（例、ベンゾイル）；

(25) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - カルボニル（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）；

(26) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - C_{2-6} アルケニル - カルボニル（例、スチリルカルボニル）；

(27) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル）；

(28) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環 - カルボニル（例、フロイル、ピロリルカルボニル、ピリジルカルボニル）；

(29) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環 - カルボニル（例、テトラヒドロフロイル）；

(30) C_{1-6} アルキルでモノ - またはジ - 置換されていてもよいカルバモイル（例、カルバモイル、ジメチルカルバモイル）；

(31) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基（例、チア

10

20

30

40

50

ゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)、C₁ ~ C₆アルキルから選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよいスルファモイル(例、スルファモイル、ジメチルスルファモイル)；

(32) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₇ ~ C₁₃アラルキルオキシカルボニルチオ(例、ベンジルオキシカルボニルチオ、フェネチルオキシカルボニルチオ)；

(33) C₁ ~ C₆アルコキシカルボキサミド(例、tert-ブトキシカルボキサミド)；

(34) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC₆ ~ C₁₄アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル)；

などが挙げられる。

10

【0084】

上記「環状基」における置換基は、好ましくは、

(1) ヒドロキシ；C₁ ~ C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁ ~ C₆アルキル、カルボキシリル、カルバモイルおよびC₁ ~ C₆アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)；C₁ ~ C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁ ~ C₆アルキル、カルボキシリル、カルバモイルおよびC₁ ~ C₆アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族縮合複素環基(例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリシアゾリル、キノリル、インダゾリル)；C₁ ~ C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁ ~ C₆アルキル、カルボキシリル、カルバモイルおよびC₁ ~ C₆アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル)；C₁ ~ C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁ ~ C₆アルキル、カルボキシリル、カルバモイルおよびC₁ ~ C₆アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族縮合複素環基(例、オキソジヒドロベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル)；環を形成していてもよい(モノ-もしくはジ-C₁ ~ C₁₀アルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナイル)；C₁ ~ C₆アルキルチオ；C₁ ~ C₆アルキルスルフィニル；およびC₁ ~ C₆アルキルスルホニル；

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル)；

(2) ハロゲン原子、C₁ ~ C₆アルキル、および1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₆ ~ C₁₄アリールから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基(例、チアジアゾリル、イミダゾリル)；

(3) C₁ ~ C₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)で置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)；である。

20

【0085】

「環状基」における置換基は、さらに好ましくはC₁ ~ C₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)；C₁ ~ C₆アルキルで置換されていてもよい芳香族縮合複素環基(例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリシアゾリル、キノリル、インダゾリル)；C₁ ~ C₆アルキルで置換されていてもよい5

40

50

ないし 6 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル）；環を形成していてもよい（モノ - もしくはジ - C₁ - 10 アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2 - オキシド - 1,3,2 - ジオキサホスフィナニル）；C₁ - 6 アルキルスルフィニル；およびC₁ - 6 アルキルスルホニル；から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基である。

【0086】

R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいアシリル基」としては、環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが用いられる。 10

R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」の好適な例としては、

1) ヒドロキシで置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル、C₆ - 14 アリール、ニトロで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基（例、ピリジル）から選ばれる置換基でモノ - またはジ - 置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、フェニルアミノ、N - フェニル - N - メチルアミノ）；

2) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）およびC₁ - 6 アルキルから選ばれる 1 ないし 6 個、好ましくは 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C₁ - 6 アルキル - カルボキサミド（例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N - アセチル - N - メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ）； 20

3) C₁ - 6 アルキルで置換されていてもよいC₁ - 6 アルコキシ - カルボキサミド（例、tert - プトキシカルボキサミド、N - tert - プトキシカルボニル - N - メチルアミノ）；

4) C₁ - 6 アルキルで置換されていてもよいC₆ - 14 アリール - カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド）；

5) C₁ - 6 アルキルで置換されていてもよいC₇ - 13 アラルキル - カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド）；

6) C₁ - 6 アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環 - カルボキサミド（例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド）； 30

7) C₁ - 6 アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環 - カルボキサミド（例、テトラヒドロフリルカルボキサミド）；などが挙げられる。

【0087】

R¹で示される「置換されていてもよいアシリル基」の好適な例としては、

(1) カルボキシル；

(2) C₁ - 6 アルキル - カルボニル（例、アセチル）；

(3) C₁ - 6 アルコキシ - カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）；

(4) C₁ - 6 アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；

(5) C₁ - 6 アルキルでモノ - またはジ - 置換されていてもよいカルバモイル（例、カルバモイル、ジメチルカルバモイル）； 40

(6) C₁ - 6 アルキルでモノ - またはジ - 置換されていてもよいスルファモイル（例、スルファモイル、ジメチルスルファモイル）；

(7) モノ - またはジ - C₆ - 14 アリール - カルバモイル（例、フェニルカルバモイル）；

(8) モノ - またはジ - C₇ - 13 アラルキル - カルバモイル（例、ベンジルカルバモイル）；

(9) 環を形成していてもよい（モノ - もしくはジ - C₁ - 10 アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2 - オキシド - 1,3,2 - ジオキサホスフィナニル）；などが挙げられる。

【0088】

R¹は好ましくは置換されていてもよい環状基であり、さらに好ましくは、

$C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されていてもよい 5ないし 6 員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）； $C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されていてもよい芳香族縮合複素環基（例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル）； $C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されていてもよい 5ないし 6 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル）；環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ- $C_{1\sim 10}$ アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）； $C_{1\sim 6}$ アルキルスルフィニル；および $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル；

から選ばれる 1ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{6\sim 14}$ アリール基（好ましくはフェニル）である。

【0089】

式（I）中、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でない。

【0090】

式（I）で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。 環Aが、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{6\sim 14}$ アリール基および $C_{7\sim 13}$ アラルキル基から選ばれる 1ないし 2 個の置換基をそれぞれ有していてもよいイミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環（好ましくはピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールおよびテトラゾール環、より好ましくはピラゾール環）；

Bが 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素原子）から選ばれる 1ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_{6\sim 14}$ アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の单環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）；

Xが $C_{1\sim 4}$ アルキレンまたは $C_{2\sim 4}$ アルケニレン；

Zが-CONR²⁻（式中、R²は前記と同意義であり、好ましくは水素原子または $C_{1\sim 6}$ アルキル基である。ただし、-CONR²⁻の炭素原子（C）がXと結合し、窒素原子（N）がYと結合する。）；

Yが結合手または $C_{1\sim 4}$ アルキレン；

R¹が $C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されていてもよい 5ないし 6 員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）； $C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されていてもよい芳香族縮合複素環基（例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル）； $C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されていてもよい 5ないし 6 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル）；環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ- $C_{1\sim 10}$ アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）； $C_{1\sim 6}$ アルキルスルフィニル；および $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル；

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

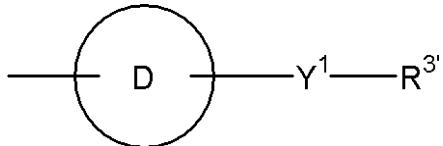
れでいてもよい $C_{6\sim14}$ アリール基（好ましくはフェニル）である化合物。

【0091】

R^1 で示される、置換されていてもよい環状基として、式：

【0092】

【化25】



【0093】

10

[式中、以下に定義されるように、Dは、さらに置換基を有していてもよい環を； Y^1 は、結合手または2価の非環状炭化水素基を； R^3' は、式： $-SO_2R^4$ 、 $-SOR^4$ または $-PO_3R^4R^5$ （式中、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。また、 R^4 および R^5 は、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい。）で表される基または置換されていてもよい複素環基を示す。]で表される基が好ましい。

R^4 および R^5 で示される「炭化水素基」は、上記に定義されるとおりである。

R^4 および R^5 で示される「複素環基」は、上記に定義されるとおりである。

R^4 および R^5 が、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに形成する複素環は、上記に定義されるとおりである。

20

【0094】

Y^1 で示される2価の非環状炭化水素基としては、前記Xとして例示したものが挙げられる。

Y^1 は好ましくは、結合手または $C_{1\sim4}$ アルキレン、さらに好ましくは結合手、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ などである。

Dで示される「さらに置換基を有していてもよい環」における環としては、例えば、前記 R^1 で示される「環状基」に対応する環が挙げられる。

Dで示される環は、好ましくは部分的に飽和されていてもよい $C_{6\sim14}$ 芳香族炭化水素環（好ましくはベンゼン、ジヒドロインデン）、 $C_{3\sim10}$ シクロアルカン（好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン）、 $C_{3\sim10}$ シクロアルケン（好ましくはシクロヘキセン）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環（好ましくはフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾール）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員非芳香族複素環（好ましくはピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリン、オキサゾリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ジオキソラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロベンゾフラン、オキソジヒドロベンゾオキサゾール）などである。上記した環は、さらに好ましくは $C_{6\sim14}$ 芳香族炭化水素であり、なかでもベンゼンが好ましい。

30

上記した環は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）などが挙げられる。

40

【0095】

R^3 で示される「置換されていてもよいアシリル基」としては、例えば環Aにおける置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられ、 R^3 および $R^{3'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば環Aにおける置換基として例示したものが挙げられる。

50

R^3 で示される「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、カルボキシリ基； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)；環を形成してもよい(モノ-もしくはジ- C_{1-10} アルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)；アミノで置換されていてもよいカルバモイル；ハロゲン原子、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、メトキシカルボニルエチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル-エチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル-プロピルカルバモイル)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、メトキシフェニルカルバモイル、トリフルオロメチルフェニルカルバモイル)； C_{1-6} アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{7-13} アラルキル-カルバモイル(例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジメチルアミノベンジルカルバモイル、メトキシカルボニルフェネチルカルバモイル、トリフルオロメチルベンジルカルバモイル)；スルファモイル；ハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)； C_{1-6} アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル)； C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル)； C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル)； C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環スルフィニル(例、トリアゾリルスルフィニル、テトラゾリルスルフィニル)； C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル)； C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環スルホニル(例、トリアゾリルスルホニル、テトラゾリルスルホニル)；などが挙げられる。 R^3 で示される「置換されていてもよいアシル基」として、式： $-SO_2R^4$ 、 $-SOR^4$ または $-PO_3R^4R^5$ (式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基が好ましい。

R^3 で示される「置換されていてもよいアシル基」は、特に好ましくは C_{1-6} アルキルスルホニル；および環を形成してもよい(モノ-もしくはジ- C_{1-10} アルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)である。

【0096】

R^3 および $R^{3'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の好適な例としては、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、カルボキシリ、カルバモイルおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5ないし6員芳香族複素環基(例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル)；芳香族縮合複素環基(例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル)；5ないし6員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル)；非芳香族縮合複素環基(例、オキソジヒドロベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル)が挙げられる。

10

20

30

40

50

これらのなかでも、 $C_{1\sim 6}$ アルキルでそれぞれ置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）、芳香族縮合複素環基（例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル）、または5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル）が好ましい。

【0097】

10

式(II)中、環Aで示される5員芳香族複素環がイミダゾールであるとき、Zは-O-でなく；環Aで示される5員芳香族複素環がピラゾール、Xがメチレン、Zが-S-かつYが結合手であるとき、Dで示される環はオキサジアゾールでない。

【0098】

式(II)で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物A]

環Aが、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{6\sim 14}$ アリール基および $C_{7\sim 13}$ アラルキル基から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいイミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環（好ましくは、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールおよびテトラゾール環、より好ましくはピラゾール環）；

20

Bが置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基、より好ましくは1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい $C_{6\sim 14}$ アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）；

Xが2価の $C_{1\sim 8}$ 脂肪族炭化水素基、より好ましくは $C_{1\sim 4}$ アルキレンまたは $C_{2\sim 4}$ アルケニレン；

30

Zが-CONR²-（式中、R²は前記と同意義であり、好ましくは水素原子または $C_{1\sim 6}$ アルキル基である。ただし、-CONR²-の炭素原子（C）がXと結合し、窒素原子（N）がYと結合する。）；

YおよびY¹が同一または異なって結合手または $C_{1\sim 4}$ アルキレン；

Dが、さらに置換基を有していてもよい $C_{6\sim 14}$ 芳香族炭化水素環、より好ましくはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）および1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6\sim 14}$ 芳香族炭化水素（好ましくは、ベンゼン）；

40

R³が環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ-C_{1~10}アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；1ないし3個のC_{1~6}アルキルでそれぞれ置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）または5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）；である化合物。

【0099】

50

[化合物 B]

環Aが、 $C_{1\sim10}$ アルキル基、 $C_{6\sim14}$ アリール基および $C_{7\sim13}$ アラルキル基から選ばれる1ないし2個の置換基（好ましくはメチルなどの $C_{1\sim6}$ アルキル基）をそれぞれ有してもよいイミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはテトラゾール環（好ましくはピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールおよびテトラゾール環、より好ましくはピラゾール環）；

Bが1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有してもよい $C_{6\sim14}$ アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の单環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ビリジル、ピリミジニル）；より好ましくはハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）を有してもよい $C_{6\sim14}$ アリール基（好ましくはフェニル）；

Xが、 $C_{1\sim4}$ アルキレンまたは $C_{2\sim4}$ アルケニレン；より好ましくは-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-；特に好ましくは-CH=CH-；

Zが-CONR²-（式中、R²は前記と同意義である。ただし、-CONR²-の炭素原子（C）がXと結合し、窒素原子（N）がYと結合する。）；より好ましくは-CO NH-；

Yが結合手または $C_{1\sim4}$ アルキレン；より好ましくは結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-；特に好ましくは結合手；

Y¹が結合手または $C_{1\sim4}$ アルキレン；より好ましくは結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-；

Dがハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル基および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよい $C_{6\sim14}$ 芳香族炭化水素（好ましくは、ベンゼン）；

R³がカルボキシリル基； $C_{1\sim6}$ アルコキシ-カルボニル；環を形成してもよい（モノ-もしくはジ- $C_{1\sim10}$ アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；アミノで置換されていてもよいカルバモイル；ハロゲン原子、ヒドロキシおよび $C_{1\sim6}$ アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- $C_{1\sim6}$ アルキル-カルバモイル；ハロゲン化されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルおよび $C_{1\sim6}$ アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- $C_{6\sim14}$ アリール-カルバモイル； $C_{1\sim6}$ アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、ヒドロキシおよび $C_{1\sim6}$ アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- $C_{7\sim13}$ アラルキル-カルバモイル；スルファモイル；ハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- $C_{1\sim6}$ アルキルスルファモイル； $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル； $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）； $C_{1\sim6}$ アルキル-カルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環スルフィニル（例、トリアゾリルスルフィニル、テトラゾリルスルフィニル）； $C_{6\sim14}$ アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル）； $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環スルホニル（例、トリアゾリルスルホニル、テトラゾリルスルホニル）；

より好ましくは $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；環を形成してもよい（モノ-もしくはジ- $C_{1\sim10}$ アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；である化合物。

【 0 1 0 0 】

[化合物 C]

環Aが、 $C_{1\sim10}$ アルキル基、 $C_{6\sim14}$ アリール基および $C_{7\sim13}$ アラルキル基から選ばれる1ないし2個の置換基（好ましくはメチルなどの $C_{1\sim6}$ アルキル基）をそれぞれ有してもよいイミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール

10

20

30

40

50

またはテトラゾール環（好ましくはピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールおよびテトラゾール環、より好ましくはピラゾール環）；

Bが1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC_{1～6}アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC_{1～6}アルコキシ、ハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有してもよいC_{6～14}アリール基（好ましくはフェニル）または5ないし7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル）；より好ましくはハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）を有してもよいC_{6～14}アリール基（好ましくはフェニル）；

Xが、C_{1～4}アルキレンまたはC_{2～4}アルケニレン；より好ましくは-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-；特に好ましくは-CH=CH-；

Zが-CONR²-（式中、R²は前記と同意義である。ただし、-CONR²-の炭素原子（C）がXと結合し、窒素原子（N）がYと結合する。）；より好ましくは-CONH-；

Yが結合手またはC_{1～4}アルキレン；より好ましくは結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-；特に好ましくは結合手；

Y¹が結合手またはC_{1～4}アルキレン；より好ましくは結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-；

Dがハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC_{1～6}アルキル基および1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC_{1～6}アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいC_{6～14}芳香族炭化水素（好ましくは、ベンゼン）；

R³がC_{1～6}アルキル、ヒドロキシ-C_{1～6}アルキル、カルボキシリル、カルバモイルおよびC_{1～6}アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されてもよい、5ないし6員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）；芳香族縮合複素環基（例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル）；5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル）；非芳香族縮合複素環基（例、オキソジヒドロベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル）；

より好ましくはC_{1～6}アルキルでそれぞれ置換されてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル）、芳香族縮合複素環基（例、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、インダゾリル）、または5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソピペラジニル、ジオキシドチオモルホリニル）；である化合物。

【0101】

[化合物D]

[4-((2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル)アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル（実施例番号：2）；

(2E)-N-{4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド（実施例番号：60）；

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド（実施例番号：159）；

10

20

30

40

50

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド (実施例番号: 161) ;

[4-({(2E)-3-[1-メチル-5-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル (実施例番号: 149) ;

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチル}フェニル]アクリルアミド (実施例番号: 110) ;

(2E)-N-[4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド (実施例番号: 185) ;

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アクリルアミド (実施例番号: 222) ;

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(ヒドロキシ(2-ピリジニル)メチル]フェニル}アクリルアミド (実施例番号: 49) ;

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]アクリルアミド (実施例番号: 192) ; および

(2E)-N-{4-[(エチルスルホニル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド (実施例番号: 223)。

【0102】

式(I)または(II)で表される化合物、式(I)または(II)で表される化合物を合成する際に使用する化合物、ならびに本願発明で使用する化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

【0103】

式(I)または(II)で表される化合物またはその塩(以下、本発明化合物と略記することがある)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして本発明化合物に

10

20

30

40

50

変化する化合物をいう。本発明化合物のプロドラッグとしては、本発明化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、本発明化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；本発明化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サクシニル化、スマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；本発明化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、本発明化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明化合物から製造することができる。

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

また、本発明化合物は、同位元素（例、³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵Iなど）などで標識されてもよい。

さらに、本発明化合物は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【0104】

本発明化合物およびそのプロドラッグは、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して、神経障害の予防・治療剤、神経栄養因子産生・分泌促進剤などとして用いることができる。

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

【0105】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リングル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

10

20

30

40

50

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。10

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。20

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0106】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤など）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤などが挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。30

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば約0.1～100重量%である。

【0107】

例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。40

【0108】

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン50

、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。10

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。20

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0109】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リングル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。30

【0110】

本発明化合物は、優れた神経栄養因子産生・分泌促進作用を有する。

該神経栄養因子としては、例えばニューロトロフィン、TGF-スーパーファミリー、ニューロカインファミリー、増殖因子などが挙げられる。

ニューロトロフィンとは、神経成長因子（nerve growth factor: NGF）遺伝子ファミリーの総称で、中枢および末梢神経系細胞の分化や機能維持、またシナップス形成や、損傷時の再生、修復などに重要な役割を演じる蛋白質である。ニューロトロフィンの具体例としては、NGF、BDNF（脳由来神経栄養因子、brain-derived neurotrophic factor）、NT-3（ニューロトロフィン-3、neurotrophin-3）、NT-4/5（ニューロトロフィン-4/5、neurotrophin-4/5）、NT-6（ニューロトロフィン-6、neurotrophin-6）などが挙げられる。ニューロトロフィンは、好ましくは、NGF、BDNF、NT-3などである。40

TGF-スーパーファミリーとは、成熟分子内のシステインの配置が特徴的な構造を有し、様々な細胞や組織に対して多彩な作用を及ぼすことが知られているタンパク質群を意味し、その具体例としては、TGF-1、TGF-2、TGF-3、BMP（骨形成因子、Bone Morphogenetic Protein）-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8A、BMP-8B、BMP-14（GDF-5）、GDNF（グリア細胞由来神経栄養因子、Glial Cell Line-derived

neurotrophic factor)、neurturin、artemin、persephin、GDF-1、GDF-8、GDF(成長/分化因子、Growth/differentiation factor)-15、inhibin、inhibin、DAF(dauer formation)7などが挙げられる。TGF-スーパーファミリーは、好ましくはGDNF、GDF-15などである。

ニューロカインファミリーとしては、例えば毛様体神経栄養因子(Ciliary neurotrophic factor: CNTF)、インターロイキン6(interleukin-6: IL-6)などが挙げられる。

増殖因子としては、例えばインスリン様増殖因子1(insulin growth factor-1: IGF-1)、塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor)などが挙げられる。

神経栄養因子は、好ましくはニューロトロフィン、TGF-スーパーファミリーなどであり、さらに好ましくはNGF、BDNF、NT-3、GDNF、GDF-15などである。 10

また、本発明化合物は、神経機能改善作用を有する。

さらに、本発明化合物は、運動神経および知覚神経の伝導速度改善作用、疼痛(例、神経因性疼痛)改善作用、神経保護作用を有する。

ここで、「神経保護作用」とは、神経突起伸展作用、神経突起網形成作用、神経突起退縮抑制作用、神経終末変性抑制作用などを意味する。

【0111】

本発明化合物は、例えば神経障害(例、糖尿病性神経障害、ガン治療による神経障害などの末梢神経障害、ギヤン-バレー症候群)；神経変性疾患(例、アルツハイマー型老年性痴呆症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ダウン症候群)；糖尿病性心筋症；末梢神経損傷；脊髄損傷；脊柱管狭窄症；多発性硬化症；脳虚血性疾患；てんかん；うつ病；震せん；不穏下肢症候群；炎症性腸疾患(例、炎症性大腸炎)；神経因性疼痛(例、有痛性神経障害、ヘルペス後神経痛、バックペイン、三叉神経痛、手根管症候群、幻肢痛、脊髄損傷、多発性硬化症)；慢性疼痛(例、癌性疼痛)；痴呆症に伴う問題行動(例、徘徊、攻撃的行為)；不安症；創傷によるしびれ；自律神経異常(例、糖尿病性自律神経障害、無自覚性低血糖、胃不全麻痺、神経因性下痢および便秘、勃起不全、起立性低血圧、不整脈、心不全、無痛性心筋梗塞、発汗異常、神経因性膀胱、突発性難聴、慢性動脈閉塞症、顔面潮紅)；膀胱機能障害(例、膀胱反射障害)；聴覚障害；糖尿病足病変；骨疾患(例、骨粗しょう症)；関節疾患(例、シャルコー関節、変形性関節症、リューマチ)；ヒルシュスブルング病(Hirschsprung病)などの予防・治療剤として有用である。 20

また、本発明化合物は、糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)、耐糖能不全[IGT(Impaired Glucose Tolerance)]、高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症)、高インスリン血症、肥満、過食症、高血圧、心血管疾患(例、アテローム性動脈硬化症)などの疾患；あるいはこれらの疾患のうちのいくつかを併せ持つ症候群(例、シンドロームX、内臓肥満症候群)の予防・治療薬としても有用である。 30

さらに、本発明化合物は、上記した各種疾患(例、心筋梗塞)の2次予防および進展抑制(例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制)にも用いられる。

さらに、本発明化合物は、末梢神経障害または脳代謝障害の改善薬；糖尿病などの代謝あるいは内分泌系疾患および外傷による皮膚損傷の治癒促進薬；膵再生薬(膵機能回復薬)；腎再生薬(腎機能回復薬)；疼痛(例、神経因性疼痛)の改善または抑制薬；下肢切断予防薬；突然死予防薬などとしても有用である。 40

【0112】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば末梢神経障害(例、糖尿病性神経障害)の成人患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～2mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

【0113】

本発明化合物は、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、才 50

ピオイド作動薬、抗高脂血症剤、降圧剤、抗不整脈薬、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤、非ステロイド抗炎症薬、局所麻酔薬、ビタミン類などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。

【0114】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの臍臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサン(Reglixane)(JTT-501)、GI-262570、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(MCC-555)、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、W099 / 58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン(Balaglitazone)(NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921等）、-グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物等〕、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131等〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、ジペチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、NVP-DPP-728、LA F237、TS-021等）、3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターーゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤（例、T-1095等）、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498等）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868等）、レブチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬(W001/25228、W003/42204記載の化合物、W098/44921、W098/45285、W099/22735記載の化合物等）、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）等が挙げられる。

【0115】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレストット、エパルレストット、ゼナレストット、ゾポルレストット、ミナルレストット、フィダレストット、SNK-860、CT-112等）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロphins産生・分泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど）、神経再生促進薬（例、Y-128等）、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアブリド、メキシレチン等）、ソマトスタチン受容体作動薬(BIM23190)、アボトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

【0116】

10

20

30

40

50

抗てんかん薬としては、例えばギャバペンチン、ギャバベンチンMR剤、トリレプタル(Trileptal)、ケプラ(Kepra)、ゾネグラン(Zonegran)、プレギャバリン(Pregabalin)、ハーコセライド(Harkoseride)、カルバマゼピン等が挙げられる。

抗うつ薬としては、例えばアミトリリップチリン、イミプラミン等が挙げられる。

オピオイド作動薬としては、例えばモルヒネ等が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、スタチン系化合物(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラーート系化合物(例、ベザフィブラーート、クロフィブラーート、シムフィブラーート、クリノフィブラーート等)、抗酸化剤(例、リポ酸、プロブコール)等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラブリル、デラブリル等)あるいはアンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

抗不整脈薬としては、例えばメキシレチン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス; MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849; SNAP-7941; WO01/82925およびWO01/87834に含まれる化合物等); ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935等); カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778等); グレリン拮抗薬; 11-ヒドロキシステロイドヒドログナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)等)、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリストット、ALT-962等)、3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチニン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)、摂食抑制薬(例、P-57等)等が挙げられる。

【0117】

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

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

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インター

10

20

30

40

50

ロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでも IL - 1、IL - 2、IL - 12などのインターロイキン類が好ましい。

【0118】

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

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イブリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバストグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)等が挙げられる。20

勃起不全改善剤としては、例えばアポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シリデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピベリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)等が挙げられる。

非ステロイド抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン等が挙げられる。30

局所麻酔薬としては、例えばリドカイン、カプサイシン等が挙げられる。

ビタミン類としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

【0119】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)[キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935~5939頁、1989年]、プロゲステロン誘導体(例、メgestrol acetate)[ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年]、糖質ステロイド(例、デキサメザゾン等)、メトクロラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF-40、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

【0120】

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、-グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)、アルドース還元酵素阻害剤、PKC阻害剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、オピオイド作動薬、抗酸化剤、非ステロイド抗炎症薬などである。

【0121】

10

20

30

40

50

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準すればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をあいての投与、4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をあいての投与（例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 1.00 重量部用いればよい。

[0 1 2 2]

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合、両成分の投与量は、それらの成分の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）、ビグアナイド剤、アルドース還元酵素阻害剤、PKC阻害剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、オピオイド作動薬、抗酸化剤、非ステロイド抗炎症薬などの併用薬剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。

本発明化合物は、脊髄電気刺激や鍼灸など非薬理学的手段による治療法と併用してもよい。

[0 1 2 3]

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

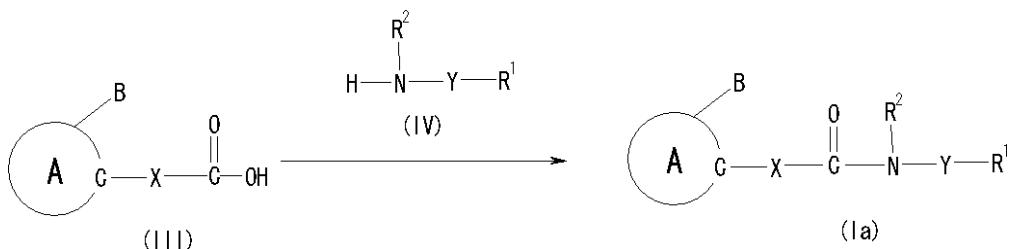
化合物(Ⅰ)は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法、D法およびF法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

式(Ⅰ)中、Zが-CONR²- (R²は前記と同意義)である化合物(Ⅰa)は、例えば以下のA法により製造することができる。

「A法」

【 0 1 2 4 】

【化 2 6】



[0 1 2 5]

〔式中の記号は前記と同意義を示す〕

本法では、化合物(III)をアミド化反応に付すことにより、化合物(Ia)を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(III)と化合物(IV)とを直接縮合させる方法、あるいは、化合物(III)の反応性誘導体と化合物(IV)とを反応させる方法などを用いて行われる。

化合物(III)と化合物(IV)とを直接縮合させる方法は、通常、縮合剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

該縮合剤としては、例えばジシクドヘキシルカルボジイミド、ジインプロピルカルボジ

イミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノリん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなど慣用の縮合剤などが挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(IV)の使用量は、化合物(III)に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。10

縮合剤の使用量は、化合物(III)に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

縮合剤として、上記したカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適當な縮合促進剤（例、1 - ヒドロキシ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール・水和物、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシこはく酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなど）を用いることにより反応効率を向上させることができる。また、縮合剤として、上記したりん酸系縮合試薬を用いる場合、通常トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加することにより反応効率を向上させることができる。20

上記した縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物(III)に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、-30～100である。

反応時間は、通常、0.5～60時間である。

【0126】

前記した化合物(III)の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸プロミド）、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物（例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など）などが挙げられる。

例えば、反応性誘導体として酸無水物または酸ハライドを用いる場合、反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。30

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N - メチルモルホリン、N , N - デメチルアニリン、4 - デメチルアミノピリジン、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、N , N - デメチルホルムアミド、N , N - デメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なお、反応に悪影響をおよぼさない溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下に反応を行うこともできる。40

化合物(IV)の使用量は、化合物(III)に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

塩基の使用量は、化合物(III)に対して、通常、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、-30～100である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

【0127】

また、反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合、化合物(III)とクロロ炭酸エステルとを塩基の存在下に反応させ、さらに化合物(IV)と反応させる。50

該クロロ炭酸エステルとしては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなどが挙げられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、アニリン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

化合物(IV)の使用量は、化合物(III)に対して、通常0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

反応温度は、通常、-30～100である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

このようにして得られる化合物(Ia)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、上記A法で原料化合物として用いられる化合物(IV)は、自体公知の方法により製造することができる。

【 0 1 2 8 】

上記A法で原料化合物として用いられる化合物(III)は、例えば以下のB法によって製造することができる。

〔B法〕

【 0 1 2 9 】

【化 2 7】



【 0 1 3 0 】

[式中、R⁶は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を、他の記号は前記と同意義を示す]

R⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ前記Bとして例示したものが用いられる。

R^6 で示される「置換されてもよいアシル基」としては、前記 R^1 として例示したものが用いられる。

R^6 は、好ましくは C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル)、 C_{7-13} アラルキル基(例、ベンジル)、 C_{6-14} アリール基(例、フェニル)などである。

本法では、化合物(V)を加水分解反応に付すことにより、化合物(III)を製造する。

本反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属などが挙げられる。

酸または塩基の使用量は、通常、化合物(V)に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物(V)に対し、約2～約50当量、塩基の使用量は、化合物(V)に対し、約1.2～約10当量である。

含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよび

アセトンなどから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。また、酸を用いて加水分解反応を行う場合、過剰の酸を溶媒として用いてもよい。

反応温度は、通常、約-20～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物(III)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

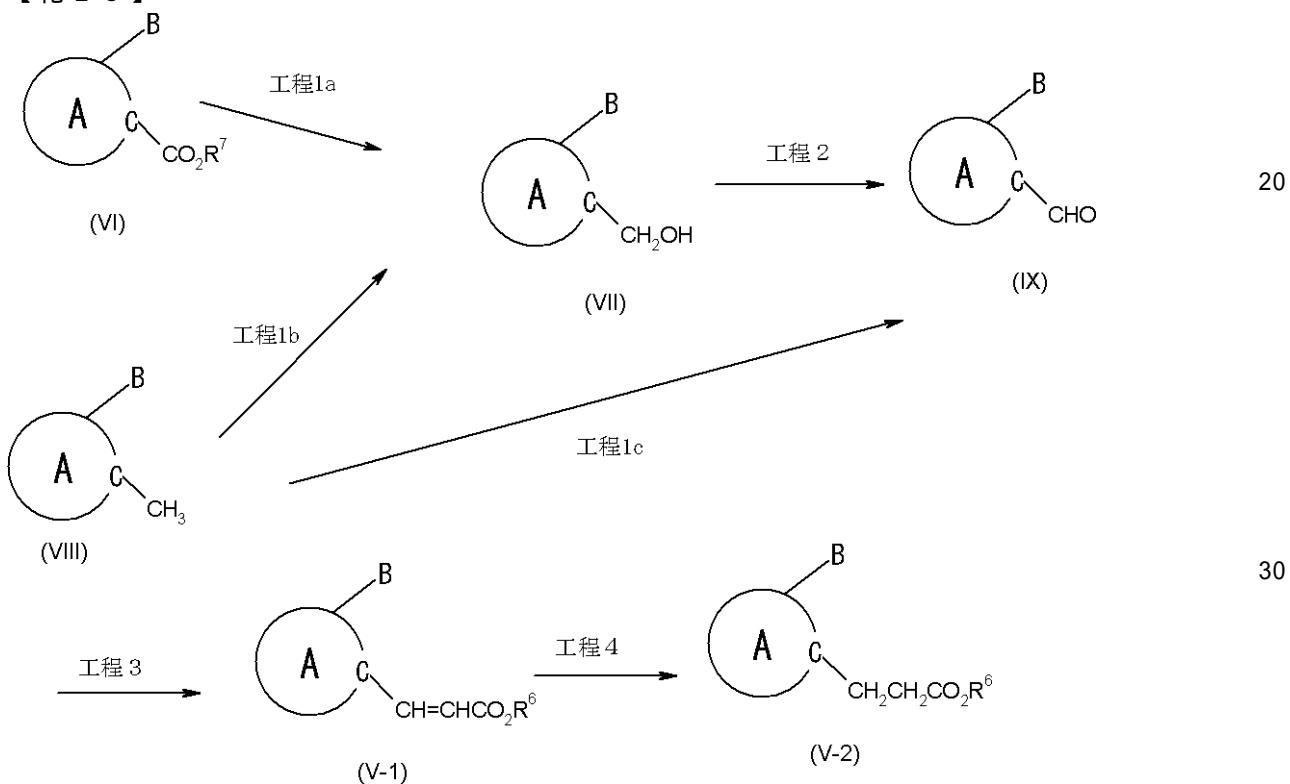
【0131】

上記B法で原料化合物として用いられる化合物(V)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、化合物(V)のうち、Xが-CH=CH-または-(CH₂)₂-である化合物[それぞれ化合物(V-1)または(V-2)]は、以下のC法によって製造することができる。
10

[C法]

【0132】

【化28】



【0133】

[式中、R⁷は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

R⁷で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、それぞれ前記R⁶として例示したものが用いられる。

R⁷は、好ましくはC₁～C₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル)、C₇～C₁₃アラルキル基(例、ベンジル)、C₆～C₁₄アリール基(例、フェニル)などである。

【0134】

(工程1a)還元反応

本反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ジヒドロビス(2-メトキシエト

キシ)アルミン酸ナトリウム、ボラン及びその錯体(例、ボラン-テトラヒドロフラン、ピリジンボラン、ボラン-ジメチルスルフィドなど)などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(VI)に対し、好ましくは約0.5～約1.0モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(VII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(VII)を分離精製せずに、化合物(VII)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

なお、上記工程1aにおいて原料化合物として用いられる化合物(VI)は、自体公知の方法、例えばテトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)、41巻、5453頁(2000年)、WO 99/52882、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.)、Perkin Trans. 1巻、2号、642-645頁(1981年)等に記載の方法、あるいはこれに準じた方法によって製造することができる。

【0135】

(工程1b) ハロゲン化およびヒドロキシリ化反応

本工程では、化合物(VIII)をハロゲン化反応に付し、ついでヒドロキシリ化反応に付すことにより、化合物(VII)を製造する。

ここで、ハロゲン化反応は、ハロゲン化剤及び必要に応じて適当な反応開始剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤としては、例えばN-プロモこはく酸イミド、N-クロロこはく酸イミドなどのN-ハロゲン化イミドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(VIII)に対し、好ましくは約1～約1.0モル当量である。

反応開始剤としては、例えばアゾビスイソブチロニトリルなどの有機アゾ化合物、過酸化ベンゾイルなどの有機過酸化物などが挙げられる。

反応開始剤の使用量は、化合物(VIII)に対し、好ましくは約0.001～約1モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-50～200、好ましくは0～120である。

反応時間は通常0.1～48時間である。

ヒドロキシリ化反応は、適当な塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

該塩基としては、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ギ酸ナトリウムなどのアルカリ金属酢酸塩またはギ酸塩；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属などが挙げられる。

塩基の使用量は、通常、化合物(VIII)に対して過剰量である。塩基の使用量は、好ま

10

20

30

40

50

しくは、化合物(VIII)に対し、約1.2～約30当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシド、アセトンなどが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、水と混合して用いてもよい。前記溶媒を水と混合して用いる場合、水の混合率は、溶媒に対し、体積比で例えば0.1～1000%、好ましくは1～100%である。

反応温度は、通常、約-20～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物(VII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(VII)を分離精製せずに、化合物(VII)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

【0136】

(工程1c)ジハロゲン化および加水分解反応

本工程では、化合物(VIII)をジハロゲン化反応に付し、ついで加水分解反応に付すことにより、化合物(IX)を製造する。

ジハロゲン化反応は、ハロゲン化剤及び必要に応じて適当な反応開始剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤、反応開始剤および反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、それぞれ前記工程1bのハロゲン化反応において例示したものが用いられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(VIII)に対し、好ましくは約2～約20モル当量である。

反応開始剤の使用量は、化合物(VIII)に対し、好ましくは約0.001～約1モル当量である。

反応温度は、通常-50～200、好ましくは0～120である。

反応時間は、通常0.1～48時間である。

加水分解反応は、前記工程1bにおけるヒドロキシル化反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物(IX)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(IX)を分離精製せずに、化合物(IX)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

なお、上記工程1bおよび1cにおいて原料化合物として用いられる化合物(VIII)は、自体公知の方法、例えばジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、第51巻、4075頁(1986年)などに記載の方法、あるいはこれに準じた方法により製造することができる。

【0137】

(工程2)酸化反応

本反応は、常法に従い、酸化剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウムなどの金属酸化剤などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物(VII)に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

【0138】

10

20

30

40

50

また、化合物(IX)は、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類とクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類との混合溶媒中、化合物(VII)に、三酸化硫黄ピリジン錯体またはオキサリルクロリドなどの反応試剤を加え、さらにトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基を反応させることによっても製造することができる。

反応試剤の使用量は、化合物(VII)に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

有機塩基の使用量は、化合物(VII)に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

反応温度は、通常、約-50～約150、好ましくは約-10～約100である。
反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(IX)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(IX)を分離精製せずに、化合物(IX)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

【0139】

(工程3) 増炭反応

本工程では、化合物(IX)と有機リン試薬とを、塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることにより、化合物(V-1)を製造する。

有機リン試薬としては、例えばジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチル、ジメチルホスホノ酢酸エチルなどが挙げられる。

有機リン試薬の使用量は、化合物(IX)に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(IX)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(V-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(V-1)を分離精製せずに、化合物(V-1)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

【0140】

(工程4) 水素化反応

本反応は、常法に従い、水素雰囲気下、あるいはギ酸などの水素源および金属触媒の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

金属触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム-炭酸バリウム、パラジウム黒、酸化白金、白金-炭素、ラネーニッケル、ウィルキンソン触媒などの遷移金属触媒などが挙げられる。

金属触媒の使用量は、化合物(V-1)に対し、好ましくは約0.01～約10モル当量

10

20

30

40

50

である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。

反応温度は、通常、約-50～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(V-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。
10

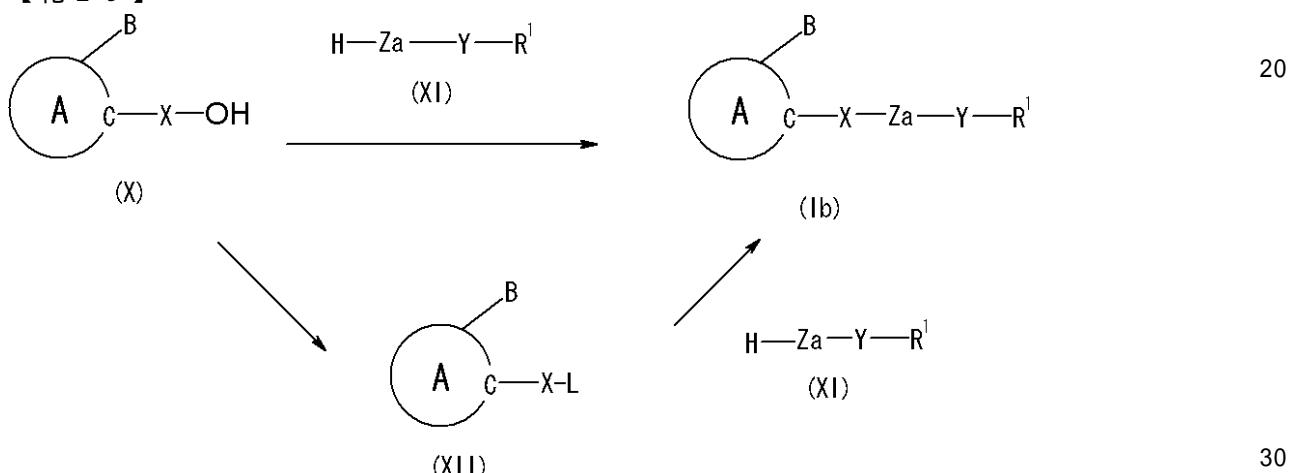
【0141】

式(I)中、ZがZa [Zaは-O-、-S-または-NR²- (R²は前記と同意義)を示す]である化合物(Ib)は、例えば以下のD法によって製造することができる。

[D法]

【0142】

【化29】



【0143】

[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Lで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子、-OSO₂R⁸(R⁸は水素原子、C₁～4アルキル基、C₁～4アルキル基で置換されていてもよいC₆～10アリール基、C₁～4アルキル基で置換されていてもよいC₇～14アラルキル基を示す)などが挙げられる。

ここで、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

R⁸で示される「C₁～4アルキル基」、「C₁～4アルキル基で置換されていてもよいC₆～10アリール基」および「C₁～4アルキル基で置換されていてもよいC₇～14アラルキル基」におけるC₁～4アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

R⁸で示される「C₁～4アルキル基で置換されていてもよいC₆～10アリール基」におけるC₆～10アリール基としては、フェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

R⁸で示される「C₁～4アルキル基で置換されていてもよいC₇～14アラルキル基」におけるC₇～14アラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルが挙げられ、なかでもベンジルが好ましい。

Lで示される脱離基は、好ましくはハロゲン原子(好ましくは塩素)、メタンスルホニルオキシなどである。

【0144】

化合物(Ib)は、例えば化合物(X)と化合物(XI)とを光延反応に付すことによつて製造することができる。

本反応は、常法に従い、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ホスフィン化合物としては、例えばトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルピリジルホスフィン、シアノメチレントリブチルホスホランなどが挙げられる。

アゾ化合物として、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジペリジンなどが挙げられる。

なお、ホスフィン化合物として、シアノメチレントリブチルホスホランを用いる場合、アゾ化合物の非存在下に反応を行うことができる。 10

化合物(XI)の使用量は、化合物(X)に対し、通常、1~20当量、好ましくは1~10当量である。

ホスフィン化合物及びアゾ化合物の使用量は、化合物(X)に対し、通常、1~50当量、好ましくは1~10当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。 20

反応温度は、通常、約-20~約150、好ましくは約-10~約100である。

反応時間は、通常、約0.1~約20時間である。

このようにして得られる化合物(Ib)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0145】

化合物(Ib)は、化合物(X)をその反応性誘導体である化合物(XII)に変換した後、該化合物(XII)と化合物(XI)とを反応させることによって製造することができる。

化合物(XII)は、化合物(X)と適当な活性化試薬とを、必要により塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることによって製造することができる。 30

ここで、活性化試薬としては、前記した脱離基Lに対応するものが用いられる。活性化試薬の具体例としては、塩化チオニル、塩化メタンスルホニルなどが挙げられる。

活性化試薬の使用量は、化合物(X)に対し、好ましくは約1~約10モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミニン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。 40

これら塩基の使用量は、化合物(X)に対し、好ましくは約1~約10モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、水と混合して用いてもよい。前記溶媒を水と混合して用いる場合、水の混合率は、溶媒に対し、体積比で例えば0.1~1000%、好ましくは1~1 50

0.0%である。

反応温度は、通常、約-20～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物(XII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(XII)を分離精製せずに、化合物(XII)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

[0 1 4 6]

化合物(XII)と化合物(XI)との反応は、必要により塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブтокシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(XII)に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、水と混合して用いてもよい。前記溶媒を水と混合して用いる場合、水の混合率は、溶媒に対し、体積比で例えば0.1~1000%、好ましくは1~100%である。

化合物(XI)の使用量は、化合物(XII)に対し、通常1～20当量、好ましくは1～10当量である。

反応温度は、通常、約-20～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.1~約20時間である。

このようにして得られる化合物(Ⅰb)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0 1 4 7]

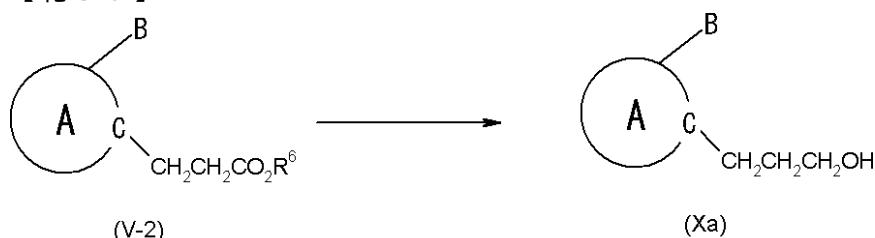
上記D法で原料化合物として用いられる化合物(X)および化合物(XI)は、自体公知の方法あるいはこれに準じた方法にしたがって製造することができる。

化合物(X)のうち、Xが $-\text{(\text{CH}_2)}_3-$ である化合物(Xa)は、例えば以下のE法により製造することができる。

「E法」

[0 1 4 8]

【化 3 0】



[0 1 4 9]

〔式中の記号は前記と同意義を示す〕

本法では、化合物(V-2)を還元反応に付すことにより、化合物(Xa)を製造する。

本反応は、前記C法における工程1aと同様にして行われる。

このようにして得られる化合物(Xa)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物(X)のうち、Xが $-(\text{CH}_2)_3-$ 以外である化合物についても、上記E法、あるいはこれに準じた方法にしたがって製造することができる。

【0150】

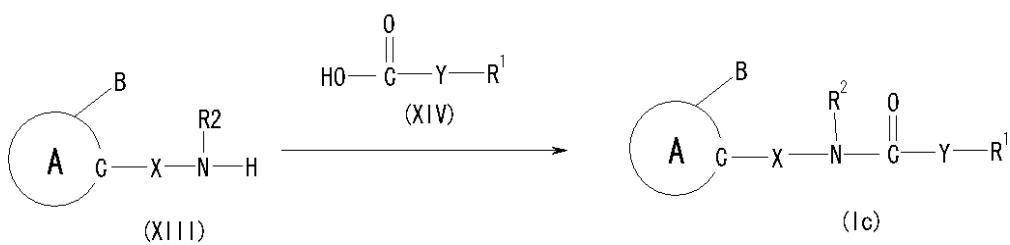
式(I)中、Zが $-\text{NR}^2\text{CO}-$ (R²は前記と同意義)である化合物(Ic)は、例えば以下のF法により製造することができる。

10

[F法]

【0151】

【化31】



【0152】

[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物(XIII)をアミド化反応に付すことにより、化合物(Ic)を製造する。本反応は、前記A法と同様にして行われる。

化合物(XIII)および化合物(XIV)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

このようにして得られる化合物(Ic)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

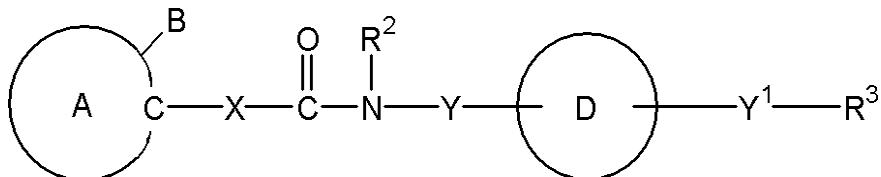
30

【0153】

前記化合物(Ia)のうち、式:

【0154】

【化32】

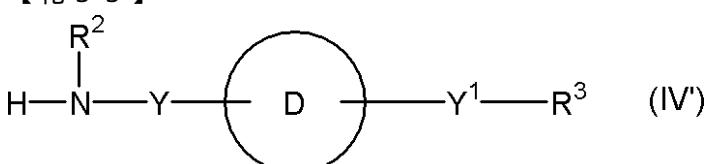


【0155】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(Iaa)は、前記化合物(II)と式

【0156】

【化33】



【0157】

40

50

[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物とを反応させることによって製造することができる。

本反応は、前記A法と同様にして行われる。また、本反応において原料化合物として用いられる化合物(IV')は、自体公知の方法により製造することができる。

このようにして得られる化合物(Ia a)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0158】

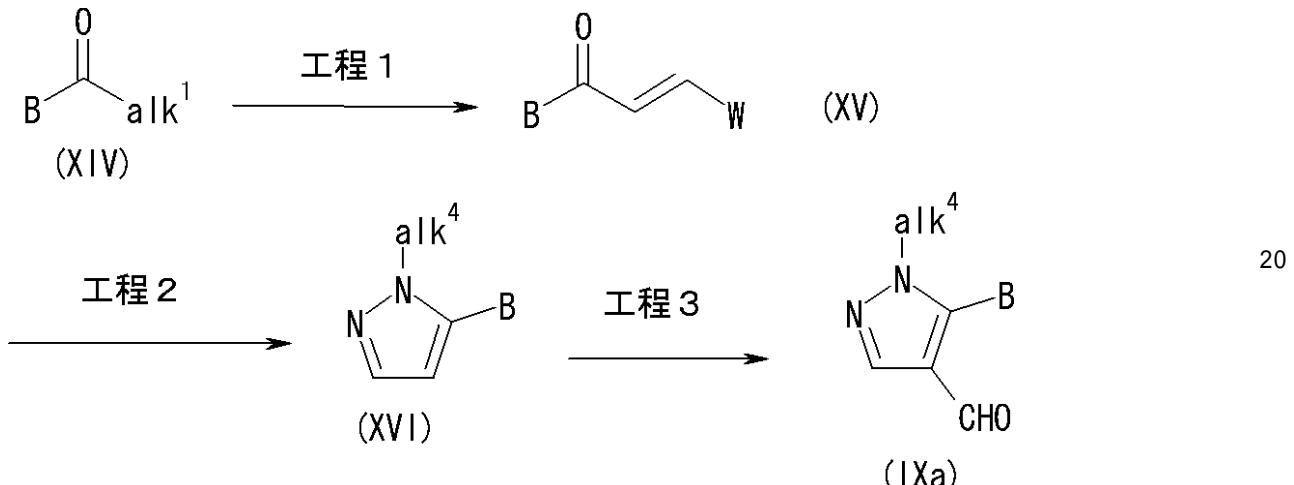
前記化合物(IX)のうち、環AがC₁₋₆アルキル基で置換されたピラゾールである化合物(IXa)は、例えば以下のG法により製造することもできる。

10

【G法】

【0159】

【化34】



【0160】

[式中、Bは前記と同意義を；Wは-OHまたは-N(alk²)(alk³)を；alk¹、alk²、alk³およびalk⁴は、同一又は異なってC₁₋₆アルキル基を示す]

alk¹、alk²、alk³およびalk⁴で示されるC₁₋₆アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。なかでもメチルが好ましい。

30

alk⁴で示されるC₇₋₁₃アラルキル基としては、例えばベンジルなどが挙げられる。

【0161】

(工程1)

本工程は、自体公知の方法、例えばInorganic Chemistry, 28, 1093(1989)に記載の方法、またはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

まず、化合物(XIV)にギ酸エステル(例、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピルなどの低級アルキルエステル)を塩基の存在下に反応させ、Wが-OHである化合物(XV)を製造することができる。

40

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、メトキシエタノール等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割

50

合で混合して用いてもよい。

塩基としては、例えば3級アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン)等）、炭酸アルカリ金属塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、水酸化アルカリ金属塩（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等）、アルコキシド類（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等）、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、金属カリウム、金属ナトリウムなどが用いられる。

10
ギ酸エステル及び塩基の使用量は、化合物(XIV)に対して、それぞれ、通常1～10当量、好ましくは1～5当量である。

反応温度は、通常-20～150、好ましくは-10～100である。

反応時間は、通常30分間～24時間、好ましくは1時間～15時間である。

また、化合物(XIV)にジメチルホルムアミドジC₁₋₆アルキルアセタール類（例、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、ジメチルホルムアミドジプロピルアセタール、ジメチルホルムアミドジイソプロピルアセタールなど）、ビスジメチルアミノメトキシメタン、あるいはトリスジメチルアミノメタンを反応させ、Wが-N(alk²)(alk³)（alk²およびalk³は、同一又は異なってC₁₋₆アルキル基を示す）である化合物(XV)を製造することができる。

本反応は通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、メトキシエタノール等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホニアミド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、無溶媒で反応を行うこともできる。

上記ジメチルホルムアミドジC₁₋₆アルキルアセタール類、ビスジメチルアミノメトキシメタンおよびトリスジメチルアミノメタンの使用量は、化合物(XIV)に対して、それぞれ、通常1～10当量、好ましくは1～5当量である。

反応温度は通常-20～200、好ましくは-10～150である。

反応時間は通常30分間～24時間、好ましくは1時間～15時間である。

このようにして得られる化合物(XV)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(XV)を分離精製せずに、化合物(XV)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

40
また、本反応において原料化合物として用いられる化合物(XIV)は、自体公知の方法により製造することができる。

【0162】

(工程2)

つぎに、化合物(XV)とC₁₋₆アルキルヒドラジンまたはC₇₋₁₃アラルキルヒドラジンとを酸の存在下に反応させて、化合物(XVI)を製造する。

C₁₋₆アルキルヒドラジンとしては、例えばメチルヒドラジン、エチルヒドラジンなどが挙げられる。

C₇₋₁₃アラルキルヒドラジンとしては、例えばベンジルヒドラジンなどが挙げられる。反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない

10

20

30

40

50

溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、メトキシエタノール等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、エステル類（例、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

10

本反応に用いられる酸としては、例えば鉛酸類（例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等）、有機酸類（例、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等、カンファースルホン酸等）等が挙げられる。なかでもスルホン酸類が好ましく、p-トルエンスルホン酸が特に好ましい。

C_{1-6} アルキルヒドラジン、 C_{7-13} アラルキルヒドラジン及び酸の使用量は、化合物(XV)に対して、それぞれ、通常1~10当量、好ましくは1~5当量である。

本反応において、 C_{1-6} アルキルヒドラジンおよび C_{7-13} アラルキルヒドラジンは酸付加塩として用いてもよい。該酸付加塩としては、式(I)で表される化合物の塩として例示した無機塩との塩（例、塩酸塩、硫酸塩）および有機酸との塩（p-トルエンスルホン酸塩）が挙げられる。 C_{1-6} アルキルヒドラジンおよび C_{7-13} アラルキルヒドラジンを酸付加塩として用いる場合には、別途、酸を加えずに反応を行うこともできる。

20

また、本反応において、酸（酸付加塩を形成する酸を含む）の使用量は、 C_{1-6} アルキルヒドラジンまたは C_{7-13} アラルキルヒドラジンに対して、1当量であることが好ましく、このような使用量を採用することにより、目的物を高収率で得ることができる。

反応温度は、通常-20~150、好ましくは-10~100である。

反応時間は、通常30分間~24時間、好ましくは1時間~15時間である。

このようにして得られる化合物(XVI)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(XVI)を分離精製せずに、化合物(XVI)を含む反応混合物を次の反応の原料として用いてもよい。

30

【0163】

(工程3)

さらに、化合物(XVI)をハロゲン化剤（例、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、ホスゲンなど）などの存在下にホルミル化反応に付し、化合物(IXa)を製造する。

本反応は、自体公知のVilsmeier-Haack反応、例えばJ. Chem. Soc., Perkin I, 2334(1979) [D. Reid, R. Webster, S. McKenzie]に報告されている方法またはそれに準ずる方法によって行うことができる。

ホルミル化反応は、例えばジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアニリド、N-エチルアセトアニリド等のホルミル化剤を用いて行われる。

40

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ビス(2-メトキシエチル)エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、エステル類（例、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等）等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、上記ホルミル化剤を溶媒として用いてもよい。本反応に用いられるハロゲン化剤とホルミル化剤との組合せとしては、オキシ塩化リン-ジメチルホルムアミドの組み合わせが好ましい

50

ホルミル化剤及びハロゲン化剤の使用量は、化合物(XVI)に対して、それぞれ、通常1~10当量、好ましくは1~5当量である。

反応温度は、通常-20~200℃、好ましくは-10~150℃である。

反応時間は、通常30分間～24時間、好ましくは1時間～15時間である。

このようにして得られる化合物(IXa)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

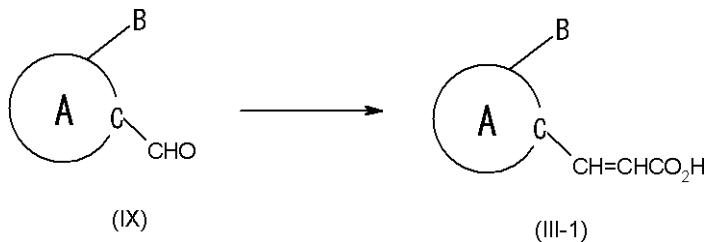
〔 0 1 6 4 〕

上記A法で原料化合物として用いられる化合物(III)のうち、Xが-CH=CH-である化合物(III-1)は、以下のH法によって製造することもできる。

[H法]

【 0 1 6 5 】

【化 3 5】



【 0 1 6 6 】

[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物(IX)をマロン酸と反応させることにより化合物(III-1)を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば新実験化学講座；14.有機化合物の合成と反応[11]980-981頁;Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 731 (1963);J. Am. Chem. Soc., 80, 3645 (1958)などに記載の方法、またはそれに準じた方法で行うことができる。

本反応は、例えば塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば芳香族アミン類（例、ピリジン、ルチジン、キノリン）、2級アミン類（例、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ジシクロヘキシリアルアミン）、3級アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン)等）、炭酸アルカリ金属塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、水酸化アルカリ金属塩（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等）、アルコキシド類（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムtert-ブтокシド、ナトリウムtert-ブтокシド等）、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、金属カリウム、金属ナトリウムなどが用いられる。上記塩基のうち、液体のアミン類を溶媒として用いてもよい。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、メトキシエタノール等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ビス（2-メトキシエチル）エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。

マロン酸の使用量は、化合物(IIX)に対して、通常1~10当量、好ましくは1~5当量で

ある。

塩基の使用量は、化合物(IX)に対して、通常1~10当量、好ましくは1~5当量である。

反応温度は、通常-20~180、好ましくは0~120である。

反応時間は、通常30分間~36時間、好ましくは1時間~18時間である。

このようにして得られる化合物(III-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0167】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。 10

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、C₁~6アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁~6アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ベンゾイル、C₇~13アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、C₇~13アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂~6アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁~6アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。 20

カルボキシの保護基としては、例えば、C₁~6アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、C₇~13アラルキル（例、ベンジルなど）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂~6アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁~6アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。 30

【0168】

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁~6アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、C₇~13アラルキル（例、ベンジルなど）、ホルミル、C₁~6アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、C₇~13アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂~6アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁~6アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、C₁~6アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。 40

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ-C₁~6アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウ 50

ム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0169】

また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば式（I）で表される化合物の塩として例示したものが用いられる。

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。10

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。20

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-Dex CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。30

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て单一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA [-メトキシ- - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、（-）-メントキシ酢酸等）などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。40

【発明を実施するための最良の形態】

【0170】

以下に、参考例、実施例、試験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【実施例】

【0171】

なお、以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す50

。また、室温とは、1～30の温度を示す。

参考例、実施例において、HPLCは以下の条件により測定した。

測定機器：島津製作所 LC-10Avpシステム

カラム：CAPSEL PAKC18UG120 S-3 μm , 2.0 X 50mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液 = 90/10），4.00分（A液/B液 = 5/95），

5.50分（A液/B液 = 5/95），5.51分（A液/B液 = 90/10），8.00分（A液/B液 = 90/10）

注入量：2 μl 、流速：0.5ml/min、検出法：UV 220nm

参考例、実施例において、マススペクトル（MS）は以下の条件により測定した。 10

測定機器：マイクロマス社 プラットフォームII、ウォーターズ社 ZQ、またはウォーターズ社 ZMD

イオン化法：大気圧化学イオン化法（Atmospheric Pressure Chemical Ionization：APCI）または電子衝撃イオン化法（Electron Spray Ionization：ESI）

分取HPLC機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMCCombiprep ODS-A S-5 μm , 20 X 50 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液 = 90/10），1.20分（A液/B液 = 90/10），4.75分（A液/B液 = 0/100），7.30分（A液/B液 = 0/100），7.40分（A液/B液 = 90/10），7.50分（A液/B液 = 90/10）

流速：25 ml/min、検出法：UV 220nm

【0172】

参考例1

4-フルオロベンゾイル酢酸エチル（20.0g）、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（24.5g）の混合物を加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、メチルヒドラジン（9.3g）、エタノール（100mL）を加え、加熱還流しながら3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して黄色油状物（20.1g）を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン（100mL）に溶解し、0で水素化リチウムアルミニウム（3.26g）を注意深く加え、0で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物（38g）を注意深く加え、室温で30分かき混ぜた後、ろ過した。ろ液を濃縮して、15.1gの黄色油状物を得た。この黄色油状物の内、14.0gをテトラヒドロフラン（200mL）に溶解し、活性二酸化マンガン（50g）を加え、室温で14時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル（2:1、v/v）溶出部から、5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（4.25g）を無色結晶として得た。 30

NMR(CDCl₃) : 3.81(3H, s), 7.2-7.3(2H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.03(1H, s), 9.60(1H, s). 40

前記化合物のより後方に溶出する画分より、3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（3.60g）を無色結晶として得た。

NMR(CDCl₃) : 3.99 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.90 (1H, s).

【0173】

公知の-ケトエステル（市販品を含む）を出発原料とし、参考例1と同様にして、参考例2-13、16に記載の化合物を製造した。

参考例2

5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

収率：41%。無色プリズム晶。融点：82-83（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶） 50

)。

参考例 3

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 28 %。無色プリズム晶。融点 : 78 - 80 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 4

5 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 25 %。無色プリズム晶。融点 : 91 - 92 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 5

5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 36 %。無色固体。
NMR (CDCl₃) : 3.82 (3H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.7-7.75 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.62 (1H, s).

参考例 6

1 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 31 %。無色プリズム晶。融点 : 66 - 67 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 7

5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 48 %。薄黄色油状物。
H-NMR (CDCl₃) : 3.80 (3H, s), 7.25-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 8.06 (1H, s), 9.61 (1H, s).

【0174】

参考例 8

5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 20 %。無色プリズム晶。融点 : 115 - 116 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 9

1 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 33 %。無色プリズム晶。融点 : 55 - 56 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 10

1 - メチル - 5 - (1 - ナフチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 60 %。無色プリズム晶。融点 : 95 - 97 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 11

1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 34 %。無色プリズム晶。融点 : 100 - 101 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 12

5 - (2 - フリル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 37 %。無色プリズム晶。融点 : 121 - 122 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

参考例 13

1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド
収率 : 24 %。淡黄色油状物。
NMR(CDCl₃) : 1.42 (3H, t, J = 7 Hz), 4.08 (2H, q, J= 7 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 9.58 (1H, s).

10

20

30

40

50

【0175】

参考例14

4 - フルオロベンゾイル酢酸エチル (10.0 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (8.54 g) の混合物を加熱還流しながら 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、ベンジルヒドラジン・シュウ酸塩 (15.2 g)、エタノール (100 mL) を加え、加熱還流しながら 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1, v/v) 溶出部から 1 - ベンジル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルと 1 - ベンジル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの混合物 (11.83 g)を得た。
10

NMR(CDCl₃) : 1.17 (3Hx0.7, t, J=7.2 Hz), 1.26 (3Hx0.3, t, J=7.2 Hz), 4.10-4.28 (2H, m), 5.17 (2Hx0.7, s), 5.32 (2Hx0.3, s), 6.94-7.82 (9H, m), 7.90 (1Hx0.3, s), 8.05 (1Hx0.7, s).

この混合物 (11.83 g) をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、0 度で水素化リチウムアルミニウム (1.38 g) を注意深く加え、0 度で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を固体が析出しなくなるまで注意深く加え、室温で 30 分かき混ぜた後、ろ過した。ろ液を濃縮して、10.29 g の黄色油状物を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (30 g) を加え、室温で 14 時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1 ~ 2 : 1, v/v) 溶出部から、1 - ベンジル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒドと 1 - ベンジル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒドの混合物 (7.8 g、収率 59%)を得た。
20

NMR(CDCl₃) : 5.24 (2Hx0.7, s), 5.35 (2Hx0.3, s), 6.98-7.80 (9H, m), 7.92 (1Hx0.3, s), 8.11 (1Hx0.7, s), 9.59 (1Hx0.7, s), 9.87 (1Hx0.3, s).

参考例15

4 - フルオロ - N - メチルベンゾヒドラジド (5.0 g)、アセト酢酸エチル (4.84 g)、エタノール (140 mL) の混合物を加熱還流しながら 14 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1 ~ 1 : 1, v/v) 溶出部から油状物を得た。この油状物をエタノール (50 mL) に溶解し、1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン (0.5 mL) を加え、加熱還流しながら 4 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3.41 g、収率 44%) を無色結晶として得た。
30

NMR(CDCl₃) : 1.11 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.50 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.26-7.38 (2H, m).

5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3.25 g) をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、0 度で水素化リチウムアルミニウム (0.47 g) を注意深く加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液を固体が析出しなくなるまで注意深く加え、室温で 30 分かき混ぜた後、ろ過した。ろ液を濃縮して、2.59 g の淡黄色油状物を得た。この淡黄色油状物をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (20 g) を加え、室温で 14 時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1 ~ 1 : 1, v/v) 溶出部から、5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (1.63 g、収率 61%) の無色粉末を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：130 - 131。
40
50

参考例 16

5 - シクロヘキシリル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド

収率：36%。無色プリズム晶。融点：83 - 84 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

【0176】

参考例 17 - 1

4 - フルオロアニリン (11.1 g)、ギ酸エチル (25.0 g)、エタノール (150 ml) の混合物を 65 度で 2 時間かき混ぜた。反応混合物にトルエンスルホニルメチルイソシアニド (23.4 g) を加え、加熱還流しながら 2 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、析出固体をろ取し、水洗、乾燥して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (19.8 g、85%)を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：114 - 115。

参考例 17 - 2

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (9.37 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5 mol/l) トルエン溶液 (60 ml) を 0 度で滴下した。0 度で 1 時間かき混ぜた後、硫酸ナトリウム 10 水和物 (13.0 g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、有機層を濃縮して [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル] メタノール (4.10 g、53%) の結晶を得た。酢酸エチル - イソプロピルエーテルから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：96 - 98。

参考例 17 - 3

[1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル] メタノール (2.50 g)、活性二酸化マンガン (10 g)、テトラヒドロフラン (150 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、有機層を濃縮して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド (2.20 g、89%) の結晶を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：131 - 133。

参考例 18

4' - フルオロプロピオフェノン (7.50 g)、p - トルエンスルホニルヒドラジド (9.30 g)、エタノール (100 ml)、酢酸 (1 ml) の混合物を加熱還流しながら 1 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却し、析出する固体をろ取して、乾燥することで、N' - [1 - (4 - フルオロフェニル) プロピリデン] - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド (12.0 g、収率 73%) の白色結晶を得た。

NMR(CDCl₃) : 1.09 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.42 (3H, s), 2.58 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 - 7.65 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, broad s).

N' - [1 - (4 - フルオロフェニル) プロピリデン] - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド (12.0 g) を塩化チオニル (30 ml) に溶解し、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、析出する固体をろ取し、水で洗浄後、風乾して、4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 3 - チアジアゾール (6.19 g、65%) を黄色固体として得た。

NMR(CDCl₃) : 2.71 (3H, s), 7.15 - 7.25 (2H, m), 7.7 - 7.8 (2H, m).

4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 3 - チアジアゾール (6.19 g)、N - プロモこはく酸イミド (12.4 g)、2, 2' - アゾビス (イソブチロニトリル) (100 mg)、四塩化炭素 (100 ml) の混合物を加熱還流しながら 6 時間かき混ぜた。反応混合物を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物に酢酸ナトリウム (30 g)、酢酸 (100 ml) を加え、加熱還流しながら 12 時間かき混ぜ、6 規定塩酸 (50 ml) を加え、さらに加熱還流しながら 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1、v/v) 溶出部から、4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-カルバルデヒド (360 mg、収率 5.4%) を淡黄色結晶として得た。

NMR(CDCl₃) : 7.25-7.35 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 10.11 (1H, s).

【0177】

参考例 19

ジエトキシ酢酸エチル (17.6 g)、ヒトラジン1水和物 (5.50 g)、エタノール (100 ml) の混合物を加熱還流しながら6時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (50 ml) に溶解し、4-フルオロフェニルイソチオシアネート (15.3 g) を加え、室温で15分かき混ぜた後、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加え、加熱還流しながら90分間かき混ぜた。反応混合物を6規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、5-(ジエトキシメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (29.3 g、収率：99%) を黄色油状物として得た。
10

NMR(CDCl₃) : 1.13 (6H, t, J = 7 Hz), 3.45-3.5 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 5.29 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 11.21 (1H, broad s).

5-(ジエトキシメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (25.7 g) に3.5規定硝酸水溶液 (0.3% の亜硝酸ナトリウムを含む) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物 (19.0 g) を得た。この黄色油状物を10%硫酸水溶液 (100 ml) に溶解し、70-75℃に加熱して2時間かき混ぜた。反応混合物を10%りん酸水素二ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド (7.25 g、43%) を黄色結晶として得た。
20

NMR(CDCl₃) : 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 8.38 (1H, s), 10.14 (1H, s).

参考例 20

4-フルオロベンゾイル酢酸メチル (3.92 g)、p-トルエンスルホニルアジド (4.00 g)、トリエチルアミン (2.02 g)、アセトニトリル (30 ml) の混合物を0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物にローソン試薬 (8.10 g)、テトラヒドロフラン (50 ml) を加え、16時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (1:3、v/v) 溶出部から5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-カルボン酸メチル (1.95 g、収率 41%) を無色結晶として得た。
30

NMR(CDCl₃) : 3.99 (3H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.55-7.6 (2H, m).

5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-カルボン酸メチル (1.19 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.5規定トルエン溶液、10 ml) を0℃で加え、0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して [5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-イル]メタノール (0.80 g、収率 76%) を黄色油状物として得た。
40

NMR(CDCl₃) : 5.05 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.55-7.6 (2H, m).

[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-イル]メタノール (0.75 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、活性二酸化マンガン (3 g) を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、残留物にジエ
50

チルホスホノ酢酸エチル(0.50g)、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)を加えた。この混合物に0で水素化ナトリウム(60%油性、80mg)を加え、0で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物に6規定塩酸水溶液(10ml)、酢酸(5ml)を加え、加熱還流しながら3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水に注ぎ、析出する固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥して、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-イル]アクリル酸(190mg、収率：21%)を淡黄色結晶として得た。

NMR(DMSO-d₆) : 6.98 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 12.67 (1H, broad s).

10

参考例 2 1

5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(350mg)、水素化ナトリウム(60%、油性、120mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(673mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出する固体をろ取し、通風乾燥後、テトラヒドロフラン(10ml)、エタノール(10ml)の混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を10%クエン酸水溶液に注ぎ、析出する固体をろ取、水で洗浄後、通風乾燥して(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(354mg、84%)の結晶を得た。メタノール-イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：212-213。

20

【0178】

参考例 2 1 と同様にして、参考例 2 2 - 3 1、3 3 - 3 5、3 7、4 0 に記載の化合物を製造した。

参考例 2 2

(2E)-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：28%。無色プリズム晶。融点：190-192(メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 2 3

30

(2E)-3-[5-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：68%。無色プリズム晶。融点：185-187(メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 2 4

(2E)-3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：59%。無色プリズム晶。融点：237-239(メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 2 5

40

(2E)-3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸

収率：70%。無色プリズム晶。融点：215-216(メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 2 6

(2E)-3-{1-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

収率：73%。無色プリズム晶。融点：195-196(メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 2 7

(2E)-3-[5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ア

50

クリル酸

収率：30%。無色プリズム晶。融点：186 - 187（メタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶）。

【0179】

参考例28

(2E)-3-[5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：38%。無色プリズム晶。融点：191 - 192（メタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶）。

参考例29

10

(2E)-3-[5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：46%。無色プリズム晶。融点：246 - 247（メタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶）。

参考例30

(2E)-3-[1-メチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：53%。無色プリズム晶。融点：216 - 217（メタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶）。

参考例31

20

(2E)-3-[1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：43%。無色プリズム晶。融点：221 - 222（メタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶）。

参考例32

参考例14で製造した1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドと1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの混合物(3.9g)、水素化ナトリウム(60%、油性、667mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(3.43g)、N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、(2E)-3-[1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸エチルと(2E)-3-[1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸エチルの混合物(4.0g、82%)を得た。

30

NMR(CDCl₃) : 1.20-1.30(3H, m), 4.08-4.24(2H, m), 5.20(2Hx0.7, s), 5.33(2Hx0.3, s), 6.08(1Hx0.3, d, J=16.2 Hz), 6.16(1Hx0.7, d, J=15.9 Hz), 6.96-7.60(10H, m), 7.62(1Hx0.3, s), 7.88(1Hx0.7, s).

参考例33

(2E)-3-[1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

40

収率：62%。無色プリズム晶。融点：160 - 161（メタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶）。

【0180】

参考例34

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

収率：63%。無色プリズム晶。融点：208 - 209（メタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶）。

参考例35

(2E)-3-(5-シクロヘキシリル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸

50

収率：85%。無色プリズム晶。融点：160(分解)(メタノール - ジイソプロピル

エーテルより再結晶)。

参考例 3 6

参考例 3 2 で製造した(2E)-3-[1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸エチルと(2E)-3-[1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸エチルの混合物(4.0 g)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(11 mL)、メタノール(20 mL)の混合物を60で14時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(22 mL)を注ぎ、析出する固体をろ取し、水およびイソプロピルエーテルで洗浄後、通風乾燥して(2E)-3-[1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と(2E)-3-[1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸の混合物(3.5 g、95%)の粉末を得た。
10

NMR(CDCl₃) : 5.25 (2Hx0.7, s), 5.38 (2Hx0.3, s), 6.23 (1Hx0.3, d, J=15.6 Hz), 6.25 (1Hx0.7, d, J=15.9 Hz), 6.90-7.60 (10H, m), 8.16 (1Hx0.7, s), 8.51 (1Hx0.3, s).

参考例 3 7

(2E)-3-[5-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸
収率: 63%。無色プリズム晶。融点: 203-204 (メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶)。

参考例 3 8

カリウム ビス(トリメチルシリル)アミド(20%トルエン溶液、1.0 g)を(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)(318 mg)、18-クラウン-6(1.32 g)およびテトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に-78で加えた。さらに5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(216 mg)を加え、-78で4時間かき混ぜた。反応混合物に塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物に、メタノール(5 mL)および1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、60で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して(2Z)-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸を結晶として得た(77 mg、収率30%)。融点: 205-206。
20

参考例 3 9

(2Z)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸メチル(300 mg)、メタノール(5 mL)、および1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)の混合物を60で30分かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、(2Z)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸を結晶として得た(220 mg、収率78%)。融点: 205-206。
30

【0181】

参考例 4 0

(2E)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリル酸
収率: 85%。無色結晶。融点: 250で分解。

NMR(DMSO-d₆) : 6.17 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.35-7.6 (4H, m), 7.76 (1H, broad, s), 8.02 (1H, broad, s), 12.35 (1H, broad, s).

参考例 4 1

4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド(3.83 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(5.60 g)、水素化ナトリウム(60%、油性、0.88 g)、テトラヒドロフラン(130 mL)の混合物を0で1時間かき
50

混ぜた。反応混合物を希塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を6規定塩酸水溶液(100mL)に溶解し、加熱還流しながら2時間かき混ぜた。反応混合物にリン酸水素二ナトリウムを加え中和し、析出する固体をろ取し、水洗後、乾燥することで、(2E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アクリル酸(3.60g、収率76%)を淡黄色結晶として得た。融点：226-229(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

参考例4 2

4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド(168mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(400mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)の混合物に水素化ナトリウム(60mg)を0で加え、室温で15分間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮して、残留物を6規定塩酸(18mL)、酢酸(2mL)の混合物に溶解し、加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、1規定水酸化ナトリウムを加えて中和した。析出する固体をろ取し、水洗後、乾燥して、(2E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]アクリル酸(159mg、78%)を無色結晶として得た。

NMR(DMSO-d₆) : 3.99(3H, s), 6.17(1H, d, J = 16Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.35-7.45(2H, m), 7.49(1H, d, J = 16Hz), 7.61(1H, s).

参考例4 3

参考例4 2に例示されている方法に従い、4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから(2E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]アクリル酸を合成した。収率：56%。無色結晶。

NMR(DMSO-d₆) : 3.91(3H, s), 6.38(1H, d, J = 15.5 Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.41(1H, d, J = 15.5 Hz), 7.95(1H, s).

参考例4 4

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(0.80g)、5%パラジウム-炭素(0.30g)、テトラヒドロフラン(10mL)、エタノール(10mL)の混合物を大気圧の水素雰囲気下室温で6時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮して、3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸(0.78g、収率97%)を無色固体として得た。

NMR(CDCl₃) : 2.50(2H, t, J = 7Hz), 2.69(2H, t, J = 7Hz), 3.71(3H, s), 7.1-7.25(2H, m), 7.25-7.3(2H, m), 7.42(1H, s).

【0182】

参考例4 5

2-(4-ニトロフェニル)エタンチオアミド(1.50g)、1-ブロモ-2-ブタノン(1.27g)およびエタノール(50mL)の混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(7:1~4:1、v/v)溶出部から4-エチル-2-(4-ニトロベンジル)-1,3-チアゾールを褐色油状物として得た(1.59g、収率84%)。

NMR(CDCl₃) : 1.30(3H, t, J=7.6 Hz), 2.80(2H, qd, J=7.6, 1.0 Hz), 4.41(2H, s), 6.80(1H, t, J=1.0 Hz), 7.44-7.51(2H, m), 8.15-8.22(2H, m).

参考例4 6

2-(4-ニトロフェニル)エタンチオアミド(1.50g)、ブロモピルビン酸エチル(1.64g)およびエタノール(50mL)の混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1、v / v) 溶出部から 2 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルを淡黄色結晶として得た (1.79 g、収率 81%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：122 - 123。

参考例 4 7

2 - (4 - ニトロフェニル) エタンチオアミド (0.50 g)、1 - ブロモ - 2 - プロパン (0.43 g) およびエタノール (20 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1 ~ 1 : 1、v / v) 溶出部から 4 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3 - チアゾールを淡黄色結晶として得た (0.37 g、収率 63%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：81 - 82。

【0183】

参考例 4 8

2 - (4 - ニトロフェニル) エタンチオアミド (0.80 g)、クロロアセトアルデヒド (40% 水溶液、2.88 g) およびエタノール (20 mL) の混合物を 15 時間加熱還流した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (9 : 1 ~ 2 : 1、v / v) 溶出部から 2 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3 - チアゾールを橙色油状物として得た (0.35 g、収率 39%)。

NMR(CDCl₃) : 4.45 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.16-8.23 (2H, m).

参考例 4 9

2 - (4 - ニトロフェニル) アセトヒドラジド (2.50 g)、オルトギ酸トリエチル (5.69 g)、メタンスルホン酸 (0.25 g)、およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 1 ~ 1 : 1、v / v) 溶出部から 2 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾールを淡黄色結晶として得た (1.92 g、収率 73%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：104 - 105。

参考例 5 0

2 - (4 - ニトロフェニル) アセトヒドラジド (7.0 g)、オルト酪酸トリメチル (16.01 g)、メタンスルホン酸 (0.69 g)、およびテトラヒドロフラン (200 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2 ~ 1 : 2、v / v) 溶出部から 2 - (4 - ニトロベンジル) - 5 - プロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾールを無色油状物として得た (7.73 g、収率 87%)。

NMR(CDCl₃) : 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.69-1.89 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.28 (2H, s), 7.47-7.53 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m).

【0184】

参考例 5 1

4 - ニトロベンズアルデヒド (15.1 g)、1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (11.70 g)、ペリジン (1.70 g)、およびエタノール (300 mL) の混合物を 24 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をエタノールで洗浄して 5 - (4 - ニトロベンジリデン) - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを黄色結晶と

10

20

30

40

50

して得た(14.8 g、収率59%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点: 272 - 273。

参考例 5 2

5-(4-ニトロベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(4.0 g)、および、N,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)の混合物に、水素化ナトリウム(60%、油性、0.7 g)を室温で加えた。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、ヨードメタン(6.81 g)を反応混合物に加え、さらに室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、3-メチル-5-(4-ニトロベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを黄色結晶として得た(4.02 g、収率95%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点: 233 - 234。
10

参考例 5 3

5-(4-ニトロベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(3.50 g)、および、N,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)の混合物に、水素化ナトリウム(60%、油性、0.62 g)を室温で加えた。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、ヨードエタン(6.55 g)を反応混合物に加え、さらに室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して、3-エチル-5-(4-ニトロベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを黄色結晶として得た(3.81 g、収率98%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点: 21
20

【0185】

参考例 5 4

3-メチル-5-(4-ニトロベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(1.0 g)、5%パラジウム炭素(1.0 g)、およびテトラヒドロフラン(150 mL)の混合物を、5.0 kg f · cm⁻²の水素雰囲気圧力下で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮して、5-(4-アミノベンジル)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを無色結晶として得た(0.71 g、収率79%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 91 - 92。
21

参考例 5 5

3-エチル-5-(4-ニトロベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(3.60 g)、5%パラジウム炭素(5.0 g)、およびテトラヒドロフラン(300 mL)の混合物を、5.0 kg f · cm⁻²の水素雰囲気圧力下で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1 ~ 1:1、v/v)溶出部から5-(4-アミノベンジル)-3-エチル-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを黄色結晶として得た(3.05 g、収率94%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点: 103 - 104。
30

参考例 5 6

2-(4-ニトロフェニル)アセトヒドラジド(0.50 g)、クロロ炭酸エチル(0.34 g)および、N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して無色結晶を得た。得られた結晶、五酸化二りん(1.50 g)、ヘキサメチルジシロキサン(2.96 g)および1,2-ジクロロベンゼン(10 mL)の混合物を160 °Cで2時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して5-(4-ニトロベンジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンを淡黄色結晶として得た(0.29 g、収率50%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点: 170 - 171。
40

【0186】

10

20

30

40

50

参考例 5 7

3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸 (3 . 0 0 g)、4 - メチルモルホリン (2 . 0 2 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 mL) の混合物に、クロロ炭酸イソブチル (2 . 9 5 g) を 0 度で滴下した。反応混合物を 0 度で 1 時間かき混ぜた後、不溶物をろ過して除いた。ろ液を、ヒドラジン水和物 (3 . 8 5 g) とテトラヒドロフラン (1 0 0 mL) の混合物に 0 度で加えた。反応混合物を 0 度で 1 時間かき混ぜたのち、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物、オルトプロピオン酸トリエチル (8 . 1 4 g)、メタンスルホン酸 (0 . 3 0 g)、およびテトラヒドロフラン (1 0 0 mL) の混合物を、1 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 2、v / v) 溶出部から 2 - エチル - 5 - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールを無色結晶として得た (2 . 2 8 g、収率 6 0 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：6 5 - 6 6 。

参考例 5 8

3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸 (3 . 0 0 g)、4 - メチルモルホリン (2 . 0 2 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 mL) の混合物に、クロロ炭酸イソブチル (2 . 9 5 g) を 0 度で滴下した。反応混合物を 0 度で 1 時間かき混ぜた後、不溶物をろ過して除いた。ろ液を、ヒドラジン水和物 (3 . 8 5 g) とテトラヒドロフラン (1 0 0 mL) の混合物に 0 度で加えた。反応混合物を 0 度で 1 時間かき混ぜたのち、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物、オルトギ酸トリエチル (6 . 8 4 g)、メタンスルホン酸 (0 . 3 0 g)、およびテトラヒドロフラン (1 0 0 mL) の混合物を、1 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 2、v / v) 溶出部から 2 - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールを無色結晶として得た (2 . 7 0 g、収率 8 0 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：9 3 - 9 4 。

参考例 5 9

4 - クロロメチル - 1 , 3 - オキサゾール塩酸塩 (5 . 1 6 g)、炭酸カリウム (4 . 1 9 g)、水 (6 0 mL) および酢酸エチル (6 0 mL) の混合物を 1 5 分間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物、トリフェニルホスフィン (7 . 9 5 g) およびアセトニトリル (2 0 0 mL) の混合物を 1 5 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄して、[(1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリドを無色結晶として得た (8 . 1 1 g、収率 6 8 %)。融点：2 6 8 - 2 7 0 。

【0 1 8 7】

参考例 6 0

4 - クロロメチル - 2 - エチル - 1 , 3 - オキサゾール (4 . 8 7 g)、トリフェニルホスフィン (7 . 8 9 g) およびアセトニトリル (1 0 0 mL) の混合物を 1 5 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して、[(2 - エチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリドを無色結晶として得た (1 0 . 0 2 g、収率 7 9 %)。アセトニトリル - ジエチルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：2 2 2 - 2 2 3 。

参考例 6 1

4 - ニトロベンズアルデヒド (0 . 4 2 g)、炭酸カリウム (0 . 5 8 g)、[(1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリド (1 . 6 5 g) 50

)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-テトラヒドロフラン(1:1、v/v)溶出部から黄色結晶を得た。得られた結晶、5%パラジウム炭素(1.00g)およびテトラヒドロフラン(50mL)を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:1、v/v)溶出部から4-[2-(1,3-チアゾール-4-イル)エチル]アニリンを無色結晶として得た(0.27g、収率47%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:69-70。

10

参考例62

4-ニトロベンズアルデヒド(1.0g)、炭酸カリウム(1.37g)、[(2-エチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド(4.20g)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物を室温で40時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1~2:1、v/v)溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、5%パラジウム炭素(2.00g)およびテトラヒドロフラン(200mL)を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1、v/v)溶出部から4-[2-(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)エチル]アニリンを褐色油状物として得た(1.11g、収率73%)。

20

NMR(CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.84-3.08 (6H, m), 3.56 (2H, brs), 6.59-6.66 (3H, m), 6.95-7.00 (2H, m).

【0188】

参考例63

5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(1.0g)、マロン酸(0.67g)、ピペリジン(0.54g)、およびビス(2-メトキシエチル)エーテル(10mL)の混合物を110℃で6時間かき混ぜた。反応混合物に水と1規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:9、v/v)溶出部から(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸を無色結晶として得た(0.12g、収率10%)。アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:276-277。

30

参考例64

3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸(13.45g)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)、およびテトラヒドロフラン(300mL)の混合物に、塩化オキサリル(10.5g)を室温で滴下した。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後に、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、25%アンモニア水(100mL)とテトラヒドロフラン(100mL)の混合物に室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間かき混ぜた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、3-(4-ニトロフェニル)プロパンアミドを無色結晶として得た(11.80g、収率88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:177-178。

40

参考例65

3-(4-ニトロフェニル)プロパンアミド(0.50g)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-二硫化物(0.81g)、およびピリジン(5mL)の混合物を50℃で15時間かき混ぜた。反応混合物を

50

濃縮し、得られた残留物に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(2:1~1:1、v/v)溶出部から3-(4-ニトロフェニル)プロパンチオアミドを無色結晶として得た(0.40g、収率73%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：157-158。

【0189】

参考例66

3-(4-ニトロフェニル)プロパンチオアミド(1.0g)、クロロアセトアルデヒド(40%水溶液、2.83g)、およびtert-ブタノール(20mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(3:1、v/v)溶出部から2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,3-チアゾールを淡黄色結晶として得た(0.31g、収率28%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：92-93。

参考例67

3-(4-ニトロフェニル)プロパンチオアミド(1.25g)、1-ブロモ-2-ブタノン(0.98g)、およびtert-ブタノール(30mL)の混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(4:1~2:1、v/v)溶出部から4-エチル-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,3-チアゾールを黄色油状物として得た(1.48g、収率95%)。

NMR(CDCl₃) : 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.78 (2H, qd, J=7.6, 1.0 Hz), 3.17-3.37 (4H, m), 6.73 (1H, t, J=1.0 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 8.10-8.18 (2H, m).

参考例68

4-ニトロフェノール(3.92g)、4-クロロメチル-1,3-チアゾール塩酸塩(4.0g)、炭酸カリウム(8.13g)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)の混合物を室温で40時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル - テトラヒドロフランで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、4-[4-ニトロフェノキシ]メチル-1,3-チアゾールを無色結晶として得た(3.38g、収率61%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：175-176。

【0190】

参考例69

4-ニトロフェノール(5.48g)、4-クロロメチル-2-エチル-1,3-チアゾール(7.40g)、炭酸カリウム(5.45g)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(4:1、v/v)溶出部から2-エチル-4-[4-ニトロフェノキシ]メチル-1,3-チアゾールを無色結晶として得た(3.60g、収率35%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：79-80。

参考例70

2-(4-ニトロフェノキシ)酢酸(5.0g)、4-メチルモルホリン(3.34g)、およびテトラヒドロフラン(100mL)の混合物にクロロ炭酸イソブチル(4.86g)を0で滴下した。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ過して除いた。ろ液を、ヒドラジン1水和物(6.36g)とテトラヒドロフラン(50mL)の

10

20

30

40

50

混合物に 0 度滴下した。反応混合物を 0 度で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、析出した結晶をろ取して、2 - (4 - ニトロフェノキシ)アセトヒドラジドを無色結晶として得た(1.30 g、収率 24%)。テトラヒドロフラン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：191 - 192。

参考例 7 1

2 - (4 - ニトロフェノキシ)アセトヒドラジド(1.10 g)、メタンスルホン酸(0.10 g)、オルトギ酸トリエチル(2.31 g)およびテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(1 : 1、v / v)溶出部から 2 - [(4 - ニトロフェノキシ)メチル] - 1,3,4 - オキサジアゾールを無色結晶として得た(0.79 g、収率 69%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：125 - 126。

【0191】

参考例 7 2

2 - (4 - ニトロフェニル)アセトアミド(15.0 g)、1 - プロモ - 2 - プロパン(19.03 g)、および N, N - ジメチルホルムアミド(2 mL)の混合物を 120 度で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に、水、炭酸カリウムおよび酢酸エチルを加え、塩基性として酢酸エチルで抽出した。不溶物をろ過して除き、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(2 : 1、v / v)溶出部から 4 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) - 1,3 - オキサゾールを橙色結晶として得た(1.50 g、収率 8.2%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：67 - 68。

参考例 7 3

2 - (4 - ニトロフェノキシ)アセトヒドラジド(1.57 g)および N, N - ジメチルアセトアミド(50 mL)の混合物に、塩化アセチル(0.70 g)を室温で滴下した。反応混合物を 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物、五酸化二りん(1.76 g)、ヘキサメチルジシロキサン(4.03 g)および、1,2 - デクロロベンゼン(10 mL)の混合物を 140 度で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(3 : 2 ~ 1 : 1、v / v)溶出部から 2 - メチル - 5 - [(4 - ニトロフェノキシ)メチル] - 1,3,4 - オキサジアゾールを無色結晶として得た(0.41 g、収率 56%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：105 - 106。

参考例 7 4

2 - (4 - ニトロフェニル)アセトアミド(14.6 g)、1 - プロモ - 2 - ブタノン(20.46 g)、および N, N - ジメチルホルムアミド(2 mL)の混合物を 140 度で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に、水、炭酸カリウムおよび酢酸エチルを加え、塩基性として酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル(2 : 1、v / v)溶出部から 4 - エチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) - 1,3 - オキサゾールを褐色結晶として得た(2.65 g、収率 14%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して褐色プリズム晶を得た。融点：58 - 59。

【0192】

参考例 7 5

(4 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)酢酸エチル(0.30 g)およびテトラヒドロフラン(10 mL)の混合物に 1 M メチルマグネシウムプロミド(50

1 M テトラヒドロフラン溶液、10 mL) を 0 ℃ で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1 ~ 2 : 1, v / v) 溶出部から 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) フェニルカルバミン酸ベンジルを無色結晶として得た (0.17 g、収率 59%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：117 - 118 ℃。

参考例 7 6

(4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } フェニル) 酢酸エチル (15.3 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1 M エチルマグネシウムプロミド (1 M テトラヒドロフラン溶液、500 g) を 0 ℃ で滴下した。反応混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1 ~ 1 : 1, v / v) 溶出部から 4 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) フェニルカルバミン酸ベンジルを無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た (6.86 g、収率 43%)。融点：99 - 100 ℃。

参考例 7 7

4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) フェニルカルバミン酸ベンジル (8.60 g)、10% パラジウム炭素 (9.0 g)、およびテトラヒドロフラン (300 mL) の混合物を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1, v / v) 溶出部から 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを無色結晶として得た (3.54 g、収率 75%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：107 - 108 ℃。

【0193】

参考例 7 8

4 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) フェニルカルバミン酸ベンジル (6.30 g)、10% パラジウム炭素 (5.0 g)、およびテトラヒドロフラン (150 mL) の混合物を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮して 3 - (4 - アミノベンジル) - 3 - ペンタノールを無色結晶として得た (3.51 g、収率 95%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：85 - 86 ℃。

参考例 7 9

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (21.5 g)、およびジメチルスルホキシド (50 mL) の混合物に、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (59.6 g) を室温で滴下した。さらに反応混合物に (4 - ニトロフェニル) アセトニトリル (10.0 g) のジメチルスルホキシド溶液 (50 mL) を滴下した。反応混合物を 100 ℃ で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、N' - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロフェニル) エタンイミドアミドを褐色結晶として得た (7.10 g、収率 59%)。酢酸エチル - ジイソプロピルエーテルから再結晶して褐色プリズム晶を得た。融点：170 - 171 ℃。

参考例 8 0

N' - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロフェニル) エタンイミドアミド (2.38 g) および、N, N - ジメチルアセトアミド (30 mL) の混合物に塩化アセチル (0.96 g) を室温で加え、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物、キシレン (100 mL) の混合物を 24 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢

10

20

30

40

50

酸エチル(4:1~3:1、v/v)溶出部から5-メチル-3-(4-ニトロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾールを橙色結晶として得た(1.00g、収率37%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して橙色プリズム晶を得た。融点:66-67。

【0194】

参考例8 1

5-メチル-3-(4-ニトロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール(3.89g)、Lindlar触媒(2.0g)、およびテトラヒドロフラン(200mL)の混合物を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1~2:1、v/v)溶出部から4-[5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アニリンを褐色油状物として得た(0.33g、収率10%)。 10

NMR(CDCl₃) : 2.52 (3H, s), 3.62 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 6.62-6.66 (2H, m), 7.0 8-7.12 (2H, m).

参考例8 2

1-プロモ-3-(4-ニトロフェニル)-2-プロパノン(0.50g)、プロパンチオアミド(0.17g)およびエタノール(10mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物に飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1~4:1、v/v)溶出部から2-エチル-4-(4-ニトロベンジル)-1,3-チアゾールを無色油状物として得た(0.45g、収率96%)。 20

NMR(CDCl₃) : 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.02 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.19 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.40-7.44 (2H, m), 8.15-8.18 (2H, m).

参考例8 3

N'-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エタンイミドアミド(6.17g)とN,N-ジメチルアセトアミド(50mL)の混合物に、塩化プロピオニル(3.22g)を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物およびキシレン(200mL)の混合物を共沸脱水しながら15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1~2:1、v/v)溶出部から5-エチル-3-(4-ニトロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾールを褐色結晶として得た(4.40g、収率60%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点:69-70。 30

【0195】

参考例8 4

5-エチル-3-(4-ニトロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール(4.30g)、還元鉄(5.14g)、塩化カルシウム(0.20g)および80%エタノール(50mL)の混合物を2時間加熱還流した。不溶物をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:1、v/v)溶出部から4-[5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アニリンを橙色油状物として得た(2.73g、収率73%)。 40

NMR(CDCl₃) : 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.62 (2H, brs), 3.93 (2H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m).

参考例8 5

1-プロモ-3-(4-ニトロフェニル)-2-プロパノン(0.80g)、チオアセトアミド(0.23g)、およびエタノール(20mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽 50

和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 1 ~ 2 : 1, v / v) 溶出部から 2 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3 - チアゾールを淡黄色結晶として得た (0.58 g、収率 79%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：118 - 119。

参考例 8 6

5 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン (1.0 g)、ヨードメタン (0.97 g) および、N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.20 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 1 ~ 2 : 1, v / v) 溶出部から 3 - メチル - 5 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンを無色結晶として得た (0.75 g、収率 71%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：115 - 116。
10

【0196】

参考例 8 7

5 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン (1.50 g)、ヨードエタン (1.59 g) および、N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.30 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 1 ~ 2 : 1, v / v) 溶出部から 3 - エチル - 5 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンを無色結晶として得た (0.99 g、収率 59%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：108 - 109。
20

参考例 8 8

5 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - テトラゾール (5.0 g)、および N, N - ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物に、水素化ナトリウム (60%、油性、1.17 g) を 0 度で加えた。反応混合物を 0 度で 1 時間かき混ぜた後、ヨードエタン (5.69 g) を 0 度で加えた。反応混合物を 0 度で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1 ~ 1 : 2, v / v) 溶出部から 2 - エチル - 5 - (4 - ニトロベンジル) - 2 H - テトラゾールを褐色油状物として得た (2.70 g、収率 48%)。
30

NMR(CDCl₃) : 1.63 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.35 (2H, s), 4.63 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.48 - 7.52 (2H, m), 8.16-8.20 (2H, m).

また、続いて得られる溶出部から、1 - エチル - 5 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - テトラゾールを褐色結晶として得た (0.65 g、収率 11%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して褐色プリズム晶を得た。融点：104 - 105。
40

NMR(CDCl₃) : 1.44 (3H, t, J=7.4 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.40 (2H, s), 7.40 - 7.44 (2H, m), 8.20-8.24 (2H, m).

参考例 8 9

2 - (4 - ニトロフェニル) エタンチオアミド (1.11 g)、2 - クロロ - 3 - ブタノン (0.75 g)、および tert - ブタノール (50 mL) の混合物を 4 日間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水と飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1 ~ 1 : 1, v / v) 溶出部から 4, 5 - ジメチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 3 - チアゾールを淡黄色結晶として得た (0.67 g、収率 47%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黃
50

色プリズム晶を得た。融点：93 - 94。

【0197】

参考例90

2-(4-ニトロフェニル)エタンチオアミド(7.0g)、2-クロロ-シクロヘキサノン(7.28g)、およびtert-ブタノール(100mL)の混合物を3日間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1, v/v)溶出部から2-(4-ニトロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾールを淡褐色結晶として得た(6.58g、収率66%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：118 - 119。
10

参考例91

2-(4-ニトロベンジル)-5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール(7.70g)、5%パラジウム炭素(7.0g)およびテトラヒドロフラン(200mL)を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:2, v/v)溶出部から4-[5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]アニリンを淡黄色結晶として得た(3.74g、収率55%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：60 - 61。
20

【0198】

実施例91と同様にして、実施例92~112に記載の化合物を製造した。

参考例92

5-(4-アミノベンジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンを無色結晶として得た(収率75%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：267 - 268。

参考例93

4-[2-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アニリンを無色油状物として得た(収率97%)。

NMR(CDCl₃) : 1.35 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.92-3.11 (4H, m), 3.61 (2H, brs), 6.58-6.66 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m).
30

参考例94

4-[2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アニリンを無色結晶として得た(収率77%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：73 - 74。

参考例95

4-[2-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アニリンを褐色油状物として得た(収率96%)。

NMR(CDCl₃) : 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.73-2.85 (2H, m), 2.93-3.07 (2H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 3.58 (2H, brs), 6.59-6.71 (3H, m), 6.90-7.11 (2H, m).
40

参考例96

4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)アニリンを淡黄色結晶として得た(収率78%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：114 - 115。

参考例97

4-[2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]メトキシ]アニリンを褐色油状物として得た(収率83%)。

NMR(CDCl₃) : 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.04 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.44 (2H, brs), 5.08 (2H, d, J=0.9 Hz), 6.60-6.65 (2H, m), 6.79-6.84 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=0.9 Hz).

参考例98

10

20

30

40

50

4 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメトキシ) アニリンを無色結晶として得た(収率 83 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 56 - 57。

参考例 9 9

4 - [(4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) メチル] アニリンを無色結晶として得た(収率 80 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 84 - 85。

参考例 1 0 0

4 - [(5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メトキシ] アニリンを無色油状物として得た(収率 87 %)。 10

NMR(CDCl₃) : 2.55 (3H, s), 3.49 (2H, brs), 5.13 (2H, s), 6.60-6.65 (2H, m), 6.8 0-6.86 (2H, m).

参考例 1 0 1

4 - [(4 - エチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) メチル] アニリンを無色油状物として得た(収率 94 %)。 20

NMR(CDCl₃) : 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.63 (2H, brs), 3. 96 (2H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.23 (1H, s).

参考例 1 0 2

4 - [(2 - エチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] アニリンを無色油状物として得た(収率 92 %)。 20

NMR(CDCl₃) : 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.01 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.59 (2H, brs), 3. 98 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.62-6.67 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m).

【 0 1 9 9 】

参考例 1 0 3

{ 4 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] アニリンを無色油状物として得た(収率 95 %)。 30

NMR(CDCl₃) : 2.68 (3H, s), 3.59 (2H, brs), 3.97 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.63-6.6 7 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m).

参考例 1 0 4

5 - (4 - アミノベンジル) - 3 - エチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンを無色結晶として得た(収率 71 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 88 - 89。 30

参考例 1 0 5

4 - [(1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル] アニリンを淡黄色結晶として得た(収率 81 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点: 104 - 105。 40

参考例 1 0 6

4 - [(2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル] アニリンを無色油状物として得た(収率 94 %)。 40

NMR(CDCl₃) : 3.61 (2H, brs), 4.11 (2H, s), 4.28 (3H, s), 6.62-6.65 (2H, m), 7.0 8-7.13 (2H, m).

参考例 1 0 7

4 - [(1 - エチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル] アニリンを淡黄色結晶として得た(収率 78 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点: 94 - 95。 40

参考例 1 0 8

4 - [(2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル] アニリンを無色油状物として得た(収率 98 %)。 40

NMR(CDCl₃) : 1.60 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.61 (2H, brs), 4.12 (2H, s), 4.59 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.60-6.65 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m)。 50

参考例 109

6 - アミノ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3 H) - オンを無色結晶として得た (収率 96 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 205 - 207 (分解)。

参考例 110

4 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アニリンを無色結晶として得た (収率 78 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 105 - 106。

参考例 111

4 - [(4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] アニリンを無色結晶として得た (収率 82 %)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 91 - 92。

参考例 112

4 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル) アニリンを淡黄色結晶として得た (収率 95 %)。

NMR(CDCl₃) : 1.80-1.85 (4H, m), 2.64-2.76 (4H, m), 3.62 (2H, brs), 4.12 (2H, s), 6.62-6.66 (2H, m), 7.08-7.20 (2H, m).

【0200】

参考例 113

4' - フルオロアセトフェノン (4 . 00 g)、N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (4 . 48 g)、N , N - ジメチルホルムアミド (4 m l) の混合物を、110 で 1 時間かき混ぜた後、メタノールを常圧留去しながらさらに 6 時間かき混ぜた。25 まで冷却後、酢酸エチル (48 m l) を加え溶解した。別に p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (6 . 06 g) を水 (7 m l) に溶解しエチルヒドラジン (1 . 91 g) を滴下して調製した溶液を、25 ~ 30 で先の酢酸エチル溶液に約 5 分で添加した。室温で 5 . 5 時間かき混ぜた後、5 % 重曹水を加え分液した。水層はさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、10 % 食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去して、1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾールを油状物として定量的に得た。

NMR(CDCl₃) : 1.38-1.43 (3H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 6.24 (1H, s), 7.14-7.17 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.53 (1H, s).

得られた油状物の N , N - ジメチルホルムアミド (16 m l) 溶液に、70 ~ 80 でオキシ塩化リン (7 . 55 g) を約 2 時間かけて滴下した。80 ~ 85 で 1 時間、90 ~ 95 で 3 時間かき混ぜた。40 以下で水 (16 m l) を滴下し、さらに 30 以下で 4 規定水酸化カリウム水溶液を滴下して pH 7 ~ 8 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, v/v) で溶出し、1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (3 . 66 g, 収率 58 %) を油状物として得た。

NMR(CDCl₃) : 1.39-1.45 (3H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.58 (1H, s).

参考例 114

4' - フルオロアセトフェノン (3 . 95 g)、N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (4 . 43 g)、N , N - ジメチルホルムアミド (4 m l) の混合物を、110 で 1 時間かき混ぜた後、メタノールを常圧留去しながらさらに 6 時間かき混ぜた。25 まで冷却後、酢酸エチル (48 m l) を加え溶解した。別にベンジルヒドラジン 1 塩酸塩 (4 . 99 g) を水 (5 m l) に溶解した溶液を、25 ~ 30 で先の酢酸エチル溶液に約 5 分で添加した。室温で 17 時間かき混ぜた後、5 % 重曹水を加え分液した。水層はさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、10 % 食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去して、1 - ベンジル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾールを油状物として定量的に得た。

10

20

30

40

50

NMR(CDCl₃) : 5.32 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=1.84 Hz), 7.02-7.10 (4H, m), 7.24-7.31 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=1.82 Hz).

得られた油状物のN,N-ジメチルホルムアミド(16m1)溶液に、70~80でオキシ塩化リン(7.45g)を約2時間かけて滴下した。80~85で1時間、90~95で4時間かき混ぜた。40以下で水(16m1)を滴下し、さらに30以下で4規定水酸化カリウム水溶液を滴下してpH7~8とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:5、v/v)で溶出し、1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(5.18g、収率65%)を油状物として得た。

NMR(CDCl₃) : 5.24 (2H, s), 7.02-7.05 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.27-7.33 (5H, m), 8.10 (1H, s), 9.60 (1H, s).

参考例115

p-メチルアセトフェノン(5.00g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(6.66g)、N,N-ジメチルホルムアミド(5m1)の混合物を、110で1時間かき混ぜた後、メタノールを常圧留去しながらさらに10時間かき混ぜた。25まで冷却後、酢酸エチル(60m1)を加え溶解した。別にp-トルエンスルホン酸1水和物(7.80g)を水(7m1)に溶解し、メチルヒドラジン(1.89g)を滴下して調製した溶液を、25~30で先の酢酸エチル溶液に約5分で添加した。室温で5時間かき混ぜた後、5%重曹水を加え分液した。水層はさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、10%食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去して、1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾールを油状物として定量的に得た。

NMR(CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.26 (1H, d, J=1.88 Hz), 7.23-7.33 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=1.86 Hz).

得られた油状物のN,N-ジメチルホルムアミド(20m1)溶液に、70~80でオキシ塩化リン(9.71g)を約2時間かけて滴下した。80~85で1時間、90~95で3.5時間かき混ぜた。40以下で水(16m1)を滴下し、さらに30以下で4規定水酸化カリウム水溶液を滴下してpH7~8とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:7~1:5、v/v)で溶出し、1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(4.52g、収率61%)を油状物として得た。

NMR(CDCl₃) : 2.47 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.31-7.38 (4H, m), 8.03 (1H, s), 9.61 (1H, s).

【0201】

参考例116

p-メトキシアセトフェノン(5.00g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(5.95g)、N,N-ジメチルホルムアミド(5m1)の混合物を、110で1時間かき混ぜた後、メタノールを常圧留去しながらさらに10時間かき混ぜた。25まで冷却後、酢酸エチル(60m1)を加え溶解した。別にp-トルエンスルホン酸1水和物(6.97g)を水(7m1)に溶解しメチルヒドラジン(1.69g)を滴下して調製した溶液を、25~30で先の酢酸エチル溶液に約5分で添加した。室温で18時間かき混ぜた後、5%重曹水を加え分液した。水層はさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、10%食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去して、5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールを油状物として定量的に得た。

NMR(CDCl₃) : 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.49 (1H, s).

得られた油状物のN,N-ジメチルホルムアミド(20m1)溶液に、70~80でオキシ塩化リン(8.25g)を約2時間かけて滴下した。80~85で1時間、内温90~95で3時間かき混ぜた。40以下で水(20m1)を滴下し、さらに30

10

20

30

40

50

以下で 4 規定水酸化カリウム水溶液を滴下して pH 7 ~ 8 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7 ~ 1 : 4, v / v) で溶出し、5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (4.05 g, 収率 56 %) を油状物として得た。

NMR(CDCl₃) : 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.02 (1H, s), 9.61 (1H, s).

参考例 117

4' - フルオロアセトフェノン (10.00 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (11.21 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を、110 °C で 1 時間かき混ぜた後、メタノールを常圧留去しながらさらに 8 時間かきませた。25 ~ 30 °C まで冷却後、酢酸エチル (120 mL) を加え溶解した。別に p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (15.1 g) を水 (3 mL) に懸濁し、25 °C 以下で 35 % メチルヒドラジン水溶液 (10.48 g) を滴下して調製した溶液を、内温 25 °C で先の酢酸エチル溶液に約 10 分間で添加した。4 時間室温でかき混ぜた後、5 % 重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5 % 食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去して 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを油状物として定量的に得た。

NMR(CDCl₃) : 3.86 (3H, s), 6.27 (1H, s), 7.11-7.18 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.50 (1H, s).

得られた油状物のジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、70 ~ 80 °C で、オキシ塩化リン (18.87 g) を約 3 時間かけて滴下した。80 °C で 1 時間、90 °C で 4 時間かき混ぜた。ついで 40 °C 以下で水 (20 mL) を滴下し、さらに内温 30 °C 以下で 4 規定水酸化カリウム水溶液を滴下して、pH 7.5 ~ 8.0 に調製後さらに水 (28 mL) を滴下した。25 °C で 1 時間かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、20 % エタノールで洗浄した。得られた結晶をエタノール - 水から再結晶し、5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒドを得た (11.01 g, 収率 74 %)。

NMR(CDCl₃) : 3.80 (3H, s), 7.22-7.28 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.03 (1H, s), 9.61 (1H, s).

参考例 118

5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (3.00 g)、マロン酸 (1.99 g)、ビス (2 - メトキシエチル) エーテル (9 mL) の混合物に、ピペリジン (1.89 mL) を約 10 分間で滴下した。90 ~ 95 °C で 1 時間、さらに 105 ~ 110 °C で 4 時間かき混ぜた。25 °C まで冷却し、トルエン (12 mL)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加えかき混ぜた後、水層を分取し、さらに有機層は 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) で抽出した。水層を合わせて、トルエンで洗浄した。20 ~ 30 °C で 2 規定塩酸で pH 3.5 ~ 4.0 に調製し、水 (9 mL) を滴下した。25 °C で 1 時間かき混ぜた後、析出結晶をろ取し、20 % エタノールで洗浄し (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸を得た。(3.24 g, 収率 90 %)。

NMR(DMSO-d₆) : 3.73 (3H, s), 6.25 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.14 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.41-7.56 (4H, m), 8.09 (1H, s), 12.11 (1H, br).

【0202】

参考例 119

3 - (3 - フリル) - 3 - オキソプロピオン酸エチル (7.8 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6.15 g) の混合物を加熱還流しながら 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、メチルヒドラジン (5.92 g)、エタノール (50 mL) を加え、加熱還流しながら 30 分かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。

10

20

30

40

50

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1、v/v) 溶出部から、淡赤色油状物 (7.55 g) を得た。この淡赤色油状物をテトラヒドロフラン (250 mL) に溶解し、0 度で水素化リチウムアルミニウム (1.3 g) を注意深く加え、0 度で30分かき混ぜた。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液を固体が析出しなくなるまで注意深く加え、室温で30分かき混ぜた後、ろ過した。ろ液を濃縮して、黄色油状物 (4.89 g) を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (10 g) を加え、室温で14時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1、v/v) 溶出部から、5-(3-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (4.25 g) の結晶を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：70 - 71。

前記化合物より後方に溶出する画分から、3-(3-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.60 g) の結晶を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：77 - 78。

参考例 120

5-(3-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (900 mg)、水素化ナトリウム (60%、油性、245 mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (1.26 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して(2E)-3-[5-(3-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸エチル (866 mg、69%) を無色プリズム晶として得た。融点：82 - 83。

参考例 121

(2E)-3-[5-(3-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸エチル (800 mg)、テトラヒドロフラン (10 mL)、エタノール (10 mL) の混合物に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.5 mL) を加え、60 度で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を注ぎ、析出する固体をろ取、水で洗浄後、通風乾燥して(2E)-3-[5-(3-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (703 mg、99%) の結晶を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：218 - 219。

【0203】

参考例 122

3-オキソ-3-(2-チエニル)プロピオン酸エチル (10.3 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (7.28 g) の混合物を加熱還流しながら30分かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、メチルヒドラジン (7.19 g)、エタノール (50 mL) を加え、加熱還流しながら30分かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1、v/v) 溶出部から、淡赤色油状物 (9.37 g) を得た。この淡赤色油状物をテトラヒドロフラン (250 mL) に溶解し、0 度で水素化リチウムアルミニウム (1.5 g) を注意深く加え、0 度で30分かき混ぜた。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液を固体が析出しなくなるまで注意深く加え、室温で30分かき混ぜた後、ろ過した。ろ液を濃縮して、黄色油状物 (6.53 g) を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (250 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (15 g) を加え、室温で14時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1、v/v) 溶出部から、1-メチル-5-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (3.10 g) の淡黄色油状物を得た。

NMR(CDCl₃) : 3.92 (3H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=5.1, 1.2 Hz), 8.03 (1H, s), 9.74 (1H, s).

10

20

30

40

50

前記化合物より後方に溶出する画分から、1 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (1 . 8 1 g) の結晶を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 7 1 - 7 2 。

参考例 1 2 3

1 - メチル - 5 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (2 . 0 g) 、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 0 . 5 g) 、ジエチルホスホノ酢酸エチル (2 . 5 7 g) 、 N,N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して (2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸エチル (2 . 0 9 g 10 、 7 7 %) を淡黄色プリズム晶として得た。融点 : 7 3 - 7 4 。

参考例 1 2 4

(2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸エチル (2 . 0 g) 、メタノール (2 0 m l) の混合物に、 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 . 6 m l) を加え、 6 0 で 3 0 分かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を注ぎ、析出する固体をろ取、水で洗浄後、通風乾燥して (2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸 (1 . 6 9 g 、 9 5 %) の結晶を得た。メタノール - イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 2 1 0 - 2 1 2 。

【 0 2 0 4 】

参考例 1 2 5

3 - オキソ - 3 - (3 - ピリジニル) プロピオン酸エチル (7 . 5 8 g) 、 N,N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6 . 0 7 g) の混合物を加熱還流しながら 3 0 分かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、メチルヒドラジン (5 . 8 5 g) 、メタノール (5 0 m L) を加え、加熱還流しながら 3 0 分かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1 、 v / v) 溶出部から、 1 - メチル - 5 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (1 . 1 5 g 、 1 3 %) を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃) : 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.44-7.50 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.72-8.76 (1H, m).

参考例 1 2 6

1 - メチル - 5 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (1 . 1 g) 、テトラヒドロフラン (2 0 m L) の混合物に、 0 で水素化リチウムアルミニウム (1 9 2 m g) を注意深く加え、室温で 3 0 分かき混ぜた。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を固体が析出しなくなるまで注意深く加え、室温で 3 0 分かき混ぜた後、ろ過した。ろ液を濃縮して、 0 . 9 5 g の黄色油状物を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (5 0 m L) に溶解し、活性二酸化マンガン (3 g) を加え、室温で 1 4 時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して 1 - メチル - 5 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (7 7 0 m g 、 8 2 %) を淡黄色プリズム晶として得た。融点 : 1 1 8 - 1 1 9 。

参考例 1 2 7

1 - メチル - 5 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (7 5 0 m g) 、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 1 7 6 m g) 、ジエチルホスホノ酢酸エチル (1 . 0 8 g) 、 N,N - ジメチルホルムアミド (8 m l) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して (2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸エチル (7 7 0 m g 、 7 5 %) を淡黄色プリズム晶として得た。融点 : 1 5 9 - 1 6 0 。

【 0 2 0 5 】

10

20

30

40

50

参考例 128

(2E)-3-[1-メチル-5-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸エチル(700mg)、メタノール(5ml)の混合液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2.7ml)を加え、40で14時間かき混ぜた。反応混合物に飽和クエン酸水溶液を注ぎ、pHを5とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して(2E)-3-[1-メチル-5-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(296mg、47%)を淡黄色プリズム晶として得た。融点：236-237。

参考例 129

1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(400mg)、水素化ナトリウム(60%、油性、155mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(795mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して(2E)-3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸エチル(304mg、49%)を無色プリズム晶として得た。融点：82-83。

参考例 130

(2E)-3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸エチル(380mg)、メタノール(20ml)の混合物に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2.0ml)を加え、60で14時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して(2E)-3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸(283mg、87%)を無色プリズム晶として得た。融点：217-219。

【0206】

参考例 131

1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(2.59g)、水素化ナトリウム(60%、油性、1.13g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(5.8g)、N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1、v/v)溶出部から、(2E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸エチル(2.72g、64%)の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：43-44。

参考例 132

(2E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸エチル(2.5g)、メタノール(20ml)、テトラヒドロフラン(20ml)の混合物に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.9ml)を加え、60で3時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、(2E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸(1.75g、83%)をアモルファスとして得た。

NMR(CDCl_3) : 3.93 (3H, s), 6.16 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s).

参考例 133

[3-(ブロモメチル)ベンジル]ホスホン酸ジエチル(10g)、フタルイミドカリウム(5.77g)、N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)の混合物を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して{3-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチ

10

20

30

40

50

ル] ベンジル} ホスホン酸ジエチル (9.40 g、78%) を無色プリズム晶として得た。融点: 100 - 101。

【0207】

参考例 134

[2-(プロモメチル)ベンジル] ホスホン酸ジエチル (11.2 g)、フタルイミドカリウム (6.46 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を室温で 14 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して [2-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] ベンジル] ホスホン酸ジエチル (11.3 g、83%) を無色プリズム晶として得た。融点: 91 - 92。
10

参考例 135

1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル (7.06 g)、4-ニトロベンジルプロミド (10 g)、炭酸カリウム (16.6 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1、v/v) 溶出部から、1-(4-ニトロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル (1.50 g、12%) の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 126 - 130。
20

前記化合物より後方に溶出する画分から、1-(4-ニトロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル (1.49 g、12%) の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 175 - 177。

参考例 136

1-(4-ニトロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル (1.3 g)、10% パラジウム炭素 (130 mg)、エタノール (200 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:2、v/v) 溶出部から、1-(4-アミノベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル (0.88 g、76%) の結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 101 - 103。
30

【0208】

参考例 137

1-(2-ブロモエチル)-4-ニトロベンゼン (18.7 g)、ピラゾール (5.53 g)、水酸化カリウム (4.56 g) の混合物を 140 度で 8 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:2、v/v) 溶出部から、1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1H-ピラゾール (1.37 g、8%) の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点: 92 - 93。
40

参考例 138

1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1H-ピラゾール (0.8 g)、10% パラジウム炭素 (80 mg)、エタノール (200 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 6 時間かき混ぜた。反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 1-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-1H-ピラゾール (520 mg、75%) を無色プリズム晶として得た。融点: 73 - 74。

参考例 139

4-ニトロベンジルアミン塩酸塩 (8.0 g)、4-クロロ-4-オキソブタン酸エチ
50

ル(10.47g)、飽和重曹水(100ml)、酢酸エチル(100ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して4-[(4-ニトロベンジル)アミノ] - 4 - オキソブタン酸エチル(10.3g、87%)を得た。融点：104 - 106。

参考例140

4-[(4-ニトロベンジル)アミノ] - 4 - オキソブタン酸エチル(10g)、10%パラジウム炭素(1g)、エタノール(300ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で14時間かき混ぜた。反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して4-[(4-アミノベンジル)アミノ] - 4 - オキソブタン酸エチル(3.6g、40%)を得た。融点：62 - 64。

参考例141

2-(4-ニトロベンジル)-2H-テトラゾール(5g)、10%パラジウム炭素(500mg)、エタノール(100ml)、テトラヒドロフラン(100ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して2-(4-アミノベンジル)-2H-テトラゾール(2.83g、66%)を得た。融点：86 - 87。

【0209】

参考例142

1-(4-ニトロベンジル)-1H-テトラゾール(5g)、10%パラジウム炭素(500mg)、エタノール(100ml)、テトラヒドロフラン(100ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して1-(4-アミノベンジル)-1H-テトラゾール(3.03g、71%)を得た。融点：138 - 140。

参考例143

[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール(3.6g)、10%パラジウム炭素(400mg)、エタノール(50ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して[1-(4-アミノベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール(2.53g、95%)を得た。融点：125(分解)。

参考例144

4-メチル-1H-イミダゾール(25.5g)、4-ニトロベンジルプロミド(56g)、炭酸カリウム(86g)、N,N-ジメチルホルムアミド(500ml)の混合物を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール-酢酸エチル(1:20、v/v)溶出部から、5-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール(1.6g、3%)の結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：120 - 121。

前記化合物より前方に溶出する画分から、4-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾールと5-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾールの混合物(4-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾールを約75%含む)(25g)を得た。

参考例145

上記参考例144で得られた4-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾールと5-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾールの混合物(4-

10

20

30

40

50

メチル - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - イミダゾールを約 75 % 含む) (25 g) 、 10 % パラジウム炭素 (3 g) 、 エタノール (500 ml) の混合物を水素雰囲気下、 室温で 14 時間かき混ぜた。 反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、 ろ液を濃縮した。 残留物を酢酸エチルから再結晶して 1 - (4 - アミノベンジル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール (3.91 g) を無色プリズム晶として得た。 融点 : 141 - 142 。

参考例 146

5 - メチル - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - イミダゾール (1.4 g) 、 10 % パラジウム炭素 (200 mg) 、 エタノール (20 ml) の混合物を水素雰囲気下、 室温で 4 時間かき混ぜた。 反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、 ろ液を濃縮した。 残留物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して 1 - (4 - アミノベンジル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール (1.17 g 、 97 %) を無色プリズム晶として得た。 融点 : 124 - 125 。

【 0210 】

参考例 147

4 - エチル - 1 H - イミダゾール (2.46 g) 、 4 - ニトロベンジルプロミド (6.08 g) 、 炭酸カリウム (7.08 g) 、 N,N - ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物を室温で 14 時間かき混ぜた。 反応混合物を水に注ぎ、 酢酸エチルで抽出、 有機層を水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、 濃縮した。 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。 酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 、 v/v) 溶出部から、 4 - エチル - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - イミダゾール (1.95 g) の黄色油状物を得た。 4 - エチル - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - イミダゾール (1.95 g) 、 10 % パラジウム炭素 (200 mg) 、 エタノール (50 ml) の混合物を水素雰囲気下、 室温で 4 時間かき混ぜた。 反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、 ろ液を濃縮した。 残留物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して 1 - (4 - アミノベンジル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール (1.44 g) を無色プリズム晶として得た。 融点 : 137 - 138 。

参考例 148

5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (5.0 g) 、 4 - ニトロベンジルプロミド (6.16 g) 、 炭酸カリウム (7.88 g) 、 N,N - ジメチルホルムアミド (60 ml) の混合物を 60 度で 14 時間かき混ぜた。 反応混合物を水に注ぎ、 酢酸エチルで抽出、 有機層を水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、 濃縮した。 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。 メタノール - 酢酸エチル (1 : 20 、 v/v) 溶出部から、 5 , 6 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール (2.6 g 、 32 %) の結晶を得た。 酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して淡赤色プリズム晶を得た。 融点 : 175 - 177 。

参考例 149

5 , 6 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール (2.5 g) 、 10 % パラジウム炭素 (300 mg) 、 エタノール (150 ml) 、 テトラヒドロフラン (150 ml) の混合物を水素雰囲気下、 室温で 4 時間かき混ぜた。 反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、 ろ液を濃縮した。 残留物を酢酸エチル - メタノールから再結晶して 1 - (4 - アミノベンジル) - 5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (1.88 g 、 84 %) を無色プリズム晶として得た。 融点 : 238 - 239 。

参考例 150

1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - インダゾール (9.25 g) 、 10 % パラジウム炭素 (1 g) 、 エタノール (100 ml) 、 テトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、 室温で 4 時間かき混ぜた。 反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、 ろ液を濃縮した。 残留物をアセトン - ヘキサンから再結晶して 4 - (1 H - インダゾール - 1 - イルメチル) アニリン (6.77 g 、 83 %) を無色プリズム晶として得た。 融点 : 110 - 111 。

参考例 151

10

20

30

40

50

2 - (4 - ニトロベンジル) - 2 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール (1 . 0 g)、10% パラジウム炭素 (100 mg)、エタノール (20 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物からパラジウム炭素をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1、v/v) 溶出部から、4 - (2 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 2 - イルメチル) アニリン (313 mg、35%) の結晶を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：229 - 230。

【0211】

参考例 152

5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (4 . 50 g)、テトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に、臭化メチルマグネシウム (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液、25 ml) を0で滴下し、0で30分かき混ぜた。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残留物をアセトン (60 ml) に溶解した。この溶液を0に冷却し、ジョーンズ試薬 (丸善刊、新実験化学講座、第15巻、151頁に記載の方法で調製) を試薬の赤色が消失しなくなるまで滴下した。反応混合物にイソブロピルアルコールと水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解した。この溶液にジエチルホスホノ酢酸エチル (6 . 0 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1 . 0 g) を加え、80で12時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1、v/v) 溶出部から黄色油状物を得た。この黄色油状物を酢酸 - 37% 塩酸 (20 - 20 ml) の混合物に溶解し、120で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、析出する結晶をろ取、水洗後乾燥して(2E)-3-[5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ブタ - 2 - エン酸 (4 . 60 g、80%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 123 - 124。

参考例 153

参考例44に記載の方法に従い、(2E)-3-[5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ブタ - 2 - エン酸から3-[5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ブタン酸を収率85%で得た。無色プリズム晶。融点 90 - 91 (酢酸エチル - ヘキサンから再結晶)。

参考例 154

1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (14 . 9 g)、テトラヒドロフラン (250 ml) の混合物に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 mol/l トルエン溶液、120 ml) を氷冷下滴下した。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して (1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (12 . 6 g、99%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 147 - 148。

参考例 155

(1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (11 . 78 g)、トリエチルアミン (10 ml)、酢酸エチル (300 ml) の混合物に、塩化メタンスルホニル (4 . 5 ml) を0で滴下した。室温で1時間かき混ぜた後、酢酸エチル層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して油状物を得た。この油状物をN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、マロン酸エチルナトリウムのN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (マロン酸エチル 20 . 33 g、水素化ナトリウム (60%、油性、4 . 88 g)、N,N-ジメチルホルムアミド 200 ml から調製) に0で滴下した。室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し

た。酢酸エチル層を1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して油状物を得た。この油状物、6規定塩酸水溶液(100ml)、酢酸(50ml)の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、濃縮して水に注ぎ、析出する結晶をろ取り、水で洗浄後、乾燥して3-(1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸を得た。

収率：68%。無色針状晶。融点：159-160（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 156

5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(6.68g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(7.47g)、水素化ナトリウム(60%、油性、1.30g)、N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して無色結晶(8.37g)を得た。この結晶(4.55g)、二酸化白金(228mg)、エタノール(50ml)の混合物を大気圧の水素雰囲気下室温で2時間かき混ぜた。触媒をろ過で除き、ろ液を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:2、v/v)溶出部から3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(4.70g)を無色油状物として得た。

元素分析：理論値($C_{15}H_{17}ClN_2O_2$)C, 61.54; H, 5.85; N, 9.57。実測値 C, 61.28; H, 5.95; N, 9.21。

【0212】

参考例 157

3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(2.35g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)、テトラヒドロフラン(30ml)、エタノール(30ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸(1.46g、69%)を無色粉末として得た。融点：138-140（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 158

カリウム ビス(トリメチルシリル)アミド(20%トルエン溶液、3.05g)を(メトキシカルボニルメチル)ホスホン酸ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)(973mg)、18-クラウン-6(4.04g)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合物に-78で加えた。さらに5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(312mg)を加え、-78から室温に戻しながら終夜かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1~1:1、v/v)溶出部から(2Z)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸メチルを結晶として得た(0.35g、収率95%)（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した）。融点：108-109。

参考例 159

1-(4-フルオロフェニル)-2-プロパノン(10.0g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(8.00g)の混合物を120で2時間かき混ぜた。反応混合物を冷却し、析出する固体にヘキサンを加えてろ取り、4-(ジメチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ブタ-3-エン-2-オン(11.3g、収率83%)を淡黄色固体として得た。

NMR ($CDCl_3$) : 1.94 (3H, s), 2.70 (6H, broad s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.58 (1H, s).

【0213】

10

20

30

40

50

参考例 160

4 - (ジメチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)ブタ - 3 - エン - 2 - オン (10.36 g)、メチルヒドラジン (2.31 g)、エタノール (50 ml) の混合物を加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物を四塩化炭素 (100 ml) に溶解し、N-プロモコハク酸イミド (9.79 g)、2,2' - アゾビス(イソブチロニトリル) (50 mg) を加え、加熱還流しながら5時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール (100 ml) に溶解し、ギ酸ナトリウム (10.0 g) を加え、加熱還流しながら16時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 ~ 0 : 100、v / v) で溶出することにより、以下に示す2種類の化合物を分離した。

[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 5 - イル]メタノール：(311 mg)。淡黄色固体。

NMR (CDCl₃) : 3.99 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.53 (1H, s).

[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 3 - イル]メタノール：(60 mg)。淡黄色固体。

NMR (CDCl₃) : 3.92 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.0-7.1 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.45 (1H, s).

参考例 161

[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 5 - イル]メタノール (250 mg)、活性二酸化マンガン (1.0 g)、テトラヒドロフラン (10 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、有機層を濃縮して、4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 5 - カルバルデヒド (172 mg、収率 70 %) を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl₃) : 4.23 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, s), 9.84 (1H, s).

参考例 162

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 3 - カルバルデヒド

参考例 161 に例示されている方法に従い、[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 3 - イル]メタノールから表題化合物を合成した。

収率：80%。淡黄色固体。

NMR (CDCl₃) : 4.05 (3H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.55-7.6 (2H, m), 10.04 (1H, s).

参考例 163

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - カルバルデヒド (180 mg)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (450 mg)、水素化ナトリウム (60%、油性、40 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物に6規定塩酸水溶液 (3 ml)、酢酸 (3 ml) を加え、加熱還流しながら3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、析出する固体をろ取し、水洗後、乾燥して (2E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル]アクリル酸 (130 mg、収率 60 %) を淡黄色固体として得た。

NMR(DMSO-d₆) : 6.69 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.45-7.6 (3H, m), 7.75-7.85 (2H, m).

【0214】

実施例 1

4 - アミノベンジルホスホン酸ジメチル (0.86 g)、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (0.74 g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリニアゾール・水和物 (0.61 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.77 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を0.5規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた固体をアセトン-水から再結晶して、(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド (0.86 g, 収率65%) を無色プリズム晶として得た。融点 209~210。

10

【0215】

実施例1と同様にして、実施例2~33、36~50、54~62、65、66、69~77、80~82に記載の化合物を製造した。

実施例2

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 208~209 (アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

実施例3

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 25%。無色プリズム晶。融点: 223~227 (アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

実施例4

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 55%。無色プリズム晶。融点: 199~200 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例5

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 57%。無色プリズム晶。融点: 199~200 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例6

(2E)-3-[5-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 39%。無色プリズム晶。融点: 248~249 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例7

(2E)-3-[5-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 51%。無色プリズム晶。融点: 214~216 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

【0216】

実施例8

(2E)-3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率: 61%。無色プリズム晶。融点: 209~210 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

40

50

実施例 9

(2E) - 3 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率：45%。無色プリズム晶。融点：217 - 218（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 10

(2E) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アクリルアミド

収率：20%。無色プリズム晶。融点：219 - 220（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

10

実施例 11

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アクリルアミド

収率：61%。無色プリズム晶。融点：239 - 240（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 12

(2E) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - {1 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル}アクリルアミド

収率：49%。無色プリズム晶。融点：212 - 213（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

20

実施例 13

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - {1 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル}アクリルアミド

収率：58%。無色プリズム晶。融点：200 - 201（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

【0217】

実施例 14

(2E) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：67%。無色プリズム晶。融点：220 - 221（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

30

実施例 15

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：43%。無色プリズム晶。融点：238 - 240（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 16

(2E) - 3 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率：57%。無色プリズム晶。融点：212 - 214（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

40

実施例 17

(2E) - 3 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド

収率：52%。無色プリズム晶。融点：229 - 231（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 18

(2E) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - メチル - 5 - (1 - ナフチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：30%。無色プリズム晶。融点：207 - 209（酢酸エチル - ヘキサンより再

50

結晶)。

実施例 1 9

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-メチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 33%。無色プリズム晶。融点: 229-231 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

【0218】

実施例 2 0

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

10

収率: 35%。無色プリズム晶。融点: 224-226 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 1

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 56%。無色プリズム晶。融点: 205-206 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 2

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

20

収率: 58%。無色プリズム晶。融点: 207-209 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 3

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 57%。無色プリズム晶。融点: 243-245 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 4

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

30

収率: 36%。無色プリズム晶。融点: 253-254 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 5

(2E)-N-{4-[(5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 69%。無色プリズム晶。融点: 271-273 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

【0219】

40

実施例 2 6

(2E)-N-{4-[(4,6-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 62%。無色プリズム晶。融点: 250-252 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 7

(2E)-N-{4-[(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

50

収率：53%。無色プリズム晶。融点：220-222（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例28

(2E)-N-[3-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：76%。無色プリズム晶。融点：170-172（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例29

(2E)-N-[2-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：65%。無色プリズム晶。融点：168-169（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例30

(2E)-N-[4-(ジブチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：50%。無色固体。

NMR(CDCl₃) : 0.89 (6H, t, J=7 Hz), 1.3-1.4 (4H, m), 1.5-1.65 (4H, m), 3.11 (2H, d, J=21.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.9-4.00 (4H, m), 6.35 (1H, d, J=15 Hz), 7.18-7.38 (6H, m), 7.40 (1H, d, J=15 Hz), 7.51 (2H, d, J=8 Hz), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, s)。

実施例31

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：6%。無色プリズム晶。融点：174-176（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

【0220】

実施例32

(2E)-N-{4-[2-(ジエチルホスホノ)エチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：19%。無色プリズム晶。融点：157-158（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例33

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)-2-メチルフェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：50%。無色プリズム晶。融点：154-155（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例34

参考例36で製造した(2E)-3-[1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と(2E)-3-[1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸の混合物(250mg)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(142mg)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(178mg)、4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル(283mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、(2E)-3-[1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アクリルアミド(106mg)の無色粉末を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点207-208。

実施例 3 5

実施例 3 4 で得られた (2E) - 3 - [1 - ベンジル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] アクリルアミドのより後方に溶出する画分より (2E) - 3 - [1 - ベンジル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] アクリルアミド (242 mg) の無色粉末を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 199 - 200。

実施例 3 6

(2E) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

10

収率：73%。淡黄色プリズム晶。融点：187 - 189（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 3 7

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率：74%。淡黄色プリズム晶。融点：226 - 227（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

【0221】

実施例 3 8

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] アクリルアミド

20

収率：70%。淡黄色プリズム晶。融点：195 - 198（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 3 9

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率：16%。淡黄色プリズム晶。融点：159 - 160（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 4 0

(2E) - 3 - (5 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] アクリルアミド

30

収率：19%。淡黄色固体

NMR(CDCl₃) : 1.2-1.85 (10H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 3.15 (2H, d, J = 21.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.15 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.1-7.8 (7H, m).

実施例 4 1

(2E) - 3 - (5 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] アクリルアミド

収率：13%。淡黄色固体

NMR(CDCl₃) : 1.2-1.85 (16H, m), 2.70-3.00 (1H, m), 3.13 (2H, d, J = 21.5 Hz), 3.65 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 6.15 (1H, d, J = 16 Hz), 7.1-7.8 (7H, m).

40

実施例 4 2

(2E) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [5 - (2 - フリル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率：72%。無色プリズム晶。融点：201 - 202（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 4 3

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [5 - (2 - フリル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率：84%。無色プリズム晶。融点：195 - 196（酢酸エチル - ヘキサンより再

50

結晶)。

【0222】

実施例44

(2E)-N-{4-[[(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル]-3-[5-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 88%。無色プリズム晶。融点: 201-202 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例45

(2E)-N-{4-[[(ジエチルホスホノ)(メトキシ)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 60%。無色プリズム晶。融点: 200-201 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例46

(2E)-N-{4-[[(ジエチルホスホノ)(ヒドロキシ)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 15%。無色プリズム晶。融点: 194-195 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例47

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[[(2-オキシド-4,7-ジヒドロ-1,3,2-ジオキサホスフェピン-2-イル)メチル]フェニル]アクリルアミド

収率: 65%。無色プリズム晶。融点: 169-171 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例48

(2E)-N-{4-[[(ベンジルオキシカルボニル)スルファニル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 36%。無色固体。

NMR(CDCl₃): 3.78 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (6H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.83 (1H, s).

実施例49

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[ヒドロキシ(2-ピリジニル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 23%。淡黄色結晶。

NMR(CDCl₃): 3.75 (3H, s), 5.30 (1H, broad s), 5.72 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.1-7.4 (9H, m), 7.40 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.5-7.65 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5Hz).

【0223】

実施例50

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[ヒドロキシ(6-メチル-2-ピリジニル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 68%。無色結晶。

NMR(DMSO-d₆): 2.59 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.14 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.3-7.65 (11H, m), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, broad s), 10.06 (1H, s).

実施例51

(2E)-N-{4-[[(ベンジルオキシカルボニル)スルファニル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド (488mg)、3-(クロロメチル)-4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール (240mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、エタノール (30ml) の混合

10

20

30

40

50

物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]チオ}フェニル)アクリルアミド(310mg、65%)を淡黄色結晶として得た。

NMR(CDCl₃) : 1.00 (3H, t, J = 7Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 7Hz), 4.19 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.15-7.4 (8H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, s), 8.02 (1H, broad s), 8.08 (1H, s).

実施例 5 2

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]チオ}フェニル)アクリルアミド(96mg)、m-クロロ過安息香酸(40mg)、テトラヒドロフラン(3ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、HPLCで精製して、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル}フェニル)アクリルアミド(36mg、37%)を淡黄色結晶として得た。

NMR(CDCl₃) : 0.96 (3H, t, J = 7Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.21 (1H, d, J = 9Hz), 4.32 (1H, d, J = 9Hz), 6.34 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.5 (8H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H, s), 8.01 (1H, broad s), 8.14 (1H, s).

実施例 5 3

m-クロロ過安息香酸の使用量を60mgとする以外は実施例52と同様にして、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルホニル}フェニル)アクリルアミドを合成した。

収率：30%。淡黄色結晶。

NMR(CDCl₃) : 1.05 (3H, t, J = 7Hz), 1.9-2.0 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.64 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.45 (6H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.24 (1H, s).

実施例 5 4

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：60%。淡黄色プリズム晶。融点：197-198（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 5 5

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]アクリルアミド

収率：74%。淡黄色プリズム晶。融点：138-139（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

【0224】

実施例 5 6

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]アクリルアミド

収率：62%。淡黄色プリズム晶。融点：203-204（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例 5 7

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオンアミド

収率：53%。無色プリズム晶。融点：143-144（アセトン-ヘキサンより再結

晶)。

実施例 5 8

N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロピオンアミド

収率: 47%。無色プリズム晶。融点: 142 - 143 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 5 9

3 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率: 53%。無色結晶。

10

NMR(CDCl₃) : 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 2.53 (2H, t, J = 7Hz), 2.82 (2H, t, J = 7Hz), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.73 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J = 1.5/8.5Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.4-7.5 (4H, m), 7.72 (1H, broad s).

実施例 6 0

(2E) - N - {4 - [(2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 5 - イル)メチル]フェニル} - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率: 53%。無色プリズム晶。融点: 149 - 150 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

20

実施例 6 1

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル]アクリルアミド

収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 165 - 166 (アセトン - イソプロピルエーテルより再結晶)。

【0225】

実施例 6 2

(2E) - N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル]アクリルアミド

収率: 62%。無色プリズム晶。融点: 108 - 109 (メタノール - 水より再結晶)。

30

実施例 6 3

(2E) - N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル]アクリルアミド (92mg)、5%パラジウム - 炭素 (100mg)、エタノール (10ml) の混合物を、大気圧の水素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、有機層を濃縮して、N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル]プロピオンアミド (60mg、65%) を無色固体として得た。

NMR(CDCl₃) : 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 2.63 (2H, t, J = 7Hz), 2.92 (2H, t, J = 7Hz), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.9-4.1 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8Hz), 7.53 (1H, s), 7.86 (1H, broad s).

40

実施例 6 3 と同様にして、実施例 6 4、6 7、6 8 の化合物を合成した。

実施例 6 4

N - [4 - (ジメチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル]プロピオンアミド

収率: 63%。無色固体。

NMR(CDCl₃) : 2.64 (2H, t, J = 7Hz), 2.91 (2H, t, J = 7Hz), 3.12 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.64 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8Hz), 7.53 (1H, s), 8.11 (1H, broad s).

実施例 6 5

50

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アクリルアミド

収率：64%。無色プリズム晶。融点：217-218（アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例6 6

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アクリルアミド

収率：81%。無色プリズム晶。融点：250以上で分解（メタノール-アセトンより再結晶）。

NMR(DMSO-d₆) : 3.21 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.57 (3H, s), 3.62 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.4-7.7 (6H, m), 8.90 (1H, s), 10.46 (1H, broad s).

実施例6 7

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロピオンアミド

収率：77%。淡黄色固体。

NMR(CDCl₃) : 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 3.0-3.1 (4H, m), 3.10 (2H, d, J = 21 Hz), 3.9-4.1 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.21 (1H, s), 8.8-9.0 (1H, m).

【0226】

実施例6 8

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロピオンアミド

収率：54%。淡黄色固体。

NMR(DMSO-d₆) : 3.0-3.1 (4H, m), 3.11 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.20 (1H, s), 9.22 (1H, broad s).

実施例6 9

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：45%。淡黄色固体。

NMR(CDCl₃) : 1.30 (6H, t, J = 7Hz), 3.15 (2H, d, J = 21.5Hz), 4.05-4.2 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 9.29 (1H, broad s).

実施例7 0

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：54%。淡黄色結晶。

NMR(CDCl₃) : 3.20 (2H, d, J = 22Hz), 3.71 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.2-7.3 (4H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 15Hz), 8.06 (1H, broad s).

実施例7 1

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル]アクリルアミド

収率：37%。淡黄色プリズム晶。融点：173-175（アセトン-ヘキサンから再結晶）。

実施例7 2

(2E)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル]アクリルアミド

収率：53%。淡黄色プリズム晶。融点：196-197（アセトン-ヘキサンから再

10

20

30

40

50

結晶)。

実施例 7 3

(2E)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブテ-2-エンアミド

収率: 65%。淡黄色結晶。

NMR(CDCl₃) : 1.23 (6H, t, J = 7Hz), 2.29 (3H, s), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.70 (3H, s), 3.95-4.15 (4H, m), 5.78 (1H, s), 7.1-7.4 (7H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.64 (1H, s).

【0227】

実施例 7 4

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタナミド

収率: 68%。無色結晶。

NMR(CDCl₃) : 1.2-1.3 (9H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.10 (2H, d, J = 21.5Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.5-7.6 (1H, m).

実施例 7 5

(2Z)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 76%。無色プリズム晶。融点: 187-188 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 7 6

(2Z)-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 76%。無色プリズム晶。融点: 172-173 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 7 7

(2Z)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率: 68%。無色プリズム晶。融点: 208-209 (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 7 8

実施例 5 1 と同様にして(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]チオ}フェニル)アクリルアミドを製造した。

収率: 65%。淡黄色アモルファス。

NMR(CDCl₃) : 0.97 (3H, t, J = 7Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t, J = 7Hz), 3.97 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 15.5Hz), 6.67 (1H, s), 7.15-7.4 (7H, m), 7.4-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m).

実施例 7 9

2-(エトキシカルボニルオキシ)-3-[4-((2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペノイル)アミノ]フェニル]プロピオンアミド (420mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (266mg)、アセトニトリル (10mL) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、(2E)-N-{4-[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド (293mg、77%) を無色結晶として得た。

NMR(CDCl₃) : 2.95-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 15.5Hz), 7.05-7.2 (3H, m), 7.35-7.6 (6H, m), 7.89 (1H, s), 10.04 (1H, s), 11.7 50

0 (1H, broad s).

【0228】

実施例80

N - [4 - (ジエチルホスホノメチル)フェニル] - 3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)プロピオンアミド

収率：92%。無色プリズム晶。融点：157 - 159 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例81

N - [4 - (エトキシカルボニルメチル)フェニル] - 3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)プロピオンアミド

10

収率：92%。無色プリズム晶。融点：143 - 144 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例82

N - [4 - (メトキシカルボニル)フェニル] - 3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)プロピオンアミド

収率：97%。無色プリズム晶。融点：196 - 197 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例83

N - [4 - (エトキシカルボニルメチル)フェニル] - 3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)プロピオンアミド (0 . 76 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL)、エタノール (5 mL) の混合物を50で3時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、析出する結晶をろ取り、水で洗浄後、乾燥して(4 - {[3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)プロパノイル]アミノ}フェニル)酢酸を得た。

20

収率：94%。無色プリズム晶。融点：199 - 201 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例84

実施例83と同様にして4 - {[3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)プロパノイル]アミノ}安息香酸を製造した。

収率：93%。無色プリズム晶。融点：254 - 256 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

30

【0229】

実施例85

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]アクリル酸 (0 . 50 g)、N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 05 mL)、およびテトラヒドロフラン (15 mL) の混合物に、塩化オキサリル (0 . 30 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後に、濃縮した。得られた残留物、4 - [(5 - プロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル]アニリン (0 . 48 g)、N , N - ジメチルアセトアミド (20 mL) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [(5 - プロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル]フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た (0 . 81 g、収率91%)。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：154 - 155。

40

【0230】

実施例85と同様にして、**実施例86 ~ 108**に記載の化合物を製造した。

実施例86

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [(5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール -

50

2 - イル) メチル] フェニル} アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 83%)。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 262 - 263。

実施例 8 7

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) フェニル] アクリルアミドを淡黄色結晶として得た(収率 84%)。アセトン - メタノールから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点: 252 - 253。

実施例 8 8

(2E) - N - {4 - [2 - (5 - エチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル] フェニル} - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 93%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 167 - 168。

10

実施例 8 9

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [2 - (1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル] フェニル} アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 87%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 177 - 178。

実施例 9 0

(2E) - N - {4 - [2 - (2 - エチル - 1,3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル} - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 74%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 190 - 191。

20

実施例 9 1

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [2 - (1,3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル} アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 65%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 211 - 212。

【0231】

実施例 9 2

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (1,3 - チアゾール - 4 - イルメトキシ) フェニル] アクリルアミドを淡黄色結晶として得た(収率 91%)。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 171 - 172。

30

実施例 9 3

(2E) - N - {4 - [(2 - エチル - 1,3 - チアゾール - 4 - イル) メトキシ] フェニル} - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 97%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 98 - 99。

実施例 9 4

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 76%)。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 154 - 155。

40

実施例 9 5

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [(4 - メチル - 1,3 - オキサゾール - 2 - イル) メチル] フェニル} アクリルアミドを無色結晶として得た(収率 68%)。酢酸エチル - ジイソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 220 - 221。

実施例 9 6

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4

50

-イル] - N - [4 - (ピリジン-2-イルメチル)フェニル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率87%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:215-216。

実施例97

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ]フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率74%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:117-118。

【0232】

実施例98

(2E)-N-{4-[[(4-エチル-1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率88%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:174-175。

実施例99

(2E)-N-{4-[[(2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率35%)。

アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:178-179。

実施例100

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率63%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:192-193。

実施例101

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率32%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:243-244。

実施例102

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率96%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:159-161。

実施例103

(2E)-N-{4-[[(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率87%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:206-207。

【0233】

実施例104

(2E)-N-{4-[[(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率61%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:187-188。

実施例105

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-ネオペンチルフェニル)アクリルアミドを無色結晶として得た(収率27%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:150-151。

10

20

30

40

50

実施例 106

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)アクリルアミドを無色結晶として得た(収率70%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:>300。

実施例 107

(2E)-N-[4-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率50%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:195-196。

実施例 108

(2E)-N-[4-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率56%)。N,N-ジメチルホルムアミド-水から再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:>300。

実施例 109

(4-アミノフェニル)酢酸エチル(0.88g)、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(1.0g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.81g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.02g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、[4-{(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ]フェニル]酢酸エチルを無色結晶として得た(1.49g、収率89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:177-178。

【0234】

実施例 109と同様にして、実施例 110~124に記載の化合物を製造した。

実施例 110

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチル}フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率65%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:228-229。

実施例 111

(2E)-N-{4-[3-エチル-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチル}フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率40%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:214-215。

実施例 112

4-{(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジルホスホン酸ジエチルを無色結晶として得た(収率50%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:181-182。

実施例 113

(2E)-N-{4-[2-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率38%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:200-201。

実施例 114

10

20

30

40

50

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率89%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:188-189。

実施例115

(2E)-N-[4-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率55%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:150-151。

実施例116

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]フェニル}アクリルアミドを淡黄色結晶として得た(収率57%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:183-184。

実施例117

(2E)-N-(4-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率58%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:192-193。

【0235】

実施例118

(2E)-N-{4-[5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率51%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:150-152。

実施例119

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率54%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:200-201。

実施例120

(2E)-N-{4-[4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率73%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:149-150。

実施例121

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率17%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:186-187。

実施例122

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)アクリルアミドを無色結晶として得た(収率56%)。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:265-266。

実施例123

(2E)-N-{4-[4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-

10

20

30

40

50

イル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率56%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:210-211。

実施例124

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)フェニル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率73%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:205-206。

【0236】

実施例125

4-エチル-2-(4-ニトロベンジル)-1,3-チアゾール(0.50g)、5%パラジウム炭素(0.50g)およびテトラヒドロフラン(30mL)を水素雰囲気下常圧で接触還元した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮した。得られた残留物、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(0.49g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.46g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.58g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、0.1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:5、v/v)溶出部から(2E)-N-{4-[4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(0.35g、収率39%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:211-212。

【0237】

実施例125と同様にして、実施例126~130に記載の化合物を製造した。

実施例126

2-[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチルを無色結晶として得た(収率23%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:189-190。

実施例127

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率31%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:217-218。

実施例128

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[1,3-チアゾール-2-イル]メチル}フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率22%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:209-210。

実施例129

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル)フェニル]アクリルアミドを無色結晶として得た(収率63%)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:223-224。

実施例130

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[2-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル}フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た(収率24%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:201-202。

【0238】

実施例131

2 - [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (0 . 52 g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) 、 テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物を 50 度で 30 分かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (2 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して 2 - [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸を無色結晶として得た (0 . 41 g 、 収率 80 %) 。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 226 - 227 。

実施例132

2 - [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 24 g) 、 1 - ヒドロキシ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾールアンモニア錯体 (0 . 12 g) 、 塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0 . 15 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を室温で 3 日間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、 0 . 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、 2 - [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミドを無色結晶として得た (0 . 21 g 、 収率 88 %) 。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 159 - 160 。

実施例133

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル] 酢酸エチル (1 . 33 g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) 、 テトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (5 mL) と水を加え、析出した結晶をろ取して [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル] 酢酸を無色結晶として得た (1 . 14 g 、 収率 91 %) 。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 245 - 246 。

【0239】

実施例134

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル] 酢酸 (0 . 40 g) 、 4 - メチルモルホリン (0 . 14 g) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、クロロ炭酸イソブチル (0 . 20 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を 0 度で滴下した。反応混合物を 0 度で 1 時間かき混ぜた後、不溶物をろ過して除いた。ろ液を、ヒドラジン水和物 (0 . 28 g) とテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に 0 度加えた。反応混合物を 0 度で 1 時間かき混ぜたのち、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水を加え、析出した結晶をろ過して、無色結晶を得た。得られた結晶、オルトプロピオン酸トリエチル (0 . 58 g) 、 メタンスルホン酸 (0 . 02 g) 、 およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を、 1 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - メタノール (20 : 1 、 v / v) 溶出部から (2 E) - N - { 4 - [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] フェニル } - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミドを無色結晶として得た (0 . 2 50

4 g、収率 51%）。アセトン・ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：164 - 165。

実施例 135

[4 - ({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]酢酸(5.5 g)、4-メチルモルホリン(1.91 g)、およびテトラヒドロフラン(100 mL)の混合物に、クロロ炭酸イソブチル(2.98 g)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を0で滴下した。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、不溶物をろ過して除いた。ろ液を、ヒドラジン1水和物(3.63 g)とテトラヒドロフラン(30 mL)の混合物に、0で滴下した。反応混合物を0で2時間かき混ぜた後、飽和重曹水を加えた。析出した結晶をろ取して、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2-ヒドラジノ-2-オキソエチル)フェニル]アクリルアミドを淡黄色結晶として得た(4.97 g、収率 87%)。N,N-ジメチルホルムアミド・水から再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：273 - 274。

実施例 136

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2-ヒドラジノ-2-オキソエチル)フェニル]アクリルアミド(0.50 g)、オルト酢酸トリエチル(0.63 g)、メタンスルホン酸(0.025 g)、およびテトラヒドロフラン(10 mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル・メタノール(100:0~20:1、v/v)溶出部から(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}フェニル]アクリルアミドを淡黄色結晶として得た(0.25 g、収率 46%)。酢酸エチル・ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点：151 - 152。

【0240】

実施例 137

[4 - ({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]カルバミン酸tert-ブチル(2.0 g)、4規定塩酸・酢酸エチル(80 mL)の混合物を70で15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶(0.30 g)に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、(2E)-N-[4-(アミノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(0.18 g)。酢酸エチル・ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：201 - 202。

実施例 138

[4 - ({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]カルバミン酸tert-ブチル(2.0 g)、4規定塩酸・酢酸エチル(80 mL)の混合物を70で15時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶(1.00 g)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(10 mL)に、トリエチルアミン(0.39 g)を室温で加えた。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、塩化プロピオニル(0.27 g)を加えた。反応混合物を室温で、さらに2.5日間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出した。有機層を、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[プロピオニルアミノ]メチル}フェニル]アクリルアミドを無色結晶として得た(50

0.51g)。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：271-272。

【0241】

実施例138と同様にして、実施例139～142に記載の化合物を製造した。

実施例139

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(イソブチリルアミノ)メチル]フェニル}アクリルアミドを無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：258-259。

実施例140

(2E)-N-{4-[(ブチリルアミノ)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：259-260。

実施例141

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-{[(3-メチルブタノイル)アミノ]メチル}フェニル)アクリルアミドを無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：226-227。

実施例142

N-[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]ベンズアミドを無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：250-251。

【0242】

実施例143

ジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液、1.7mL)、[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]酢酸(0.70g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.35g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.44g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(20:1、v/v)溶出部から(2E)-N-{4-[(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを無色結晶として得た(0.36g、収率49%)。アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点：209-210。

実施例144

ジエチルアミン(0.17g)、[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]酢酸(0.70g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.35g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.44g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(20:1、v/v)溶出部から((2E)-N-{4-[(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド)を得た(0.36g、収率49%)。

10

20

30

40

50

ラゾール - 4 - イル] アクリルアミドを無色結晶として得た (0.48 g、収率 62%)。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点: 175 - 176。

実施例 145

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸 (35.0 g)、アセトニトリル (245 mL) およびジメチルホルムアミド (0.175 mL) の混合物に、40 ~ 45 度で塩化チオニル (11.4 mL) を加え、1 時間かき混ぜた。ついで 4 - アミノベンジルホスホン酸ジエチル (36.3 g) を 5 度で添加し、さらにジイソプロピルエチルアミン (61.9 mL) を滴下後、室温で 1 時間かき混ぜた。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (140 mL) を加え中和し、さらに水 (472.5 mL) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、30% アセトニトリルで洗浄し、[4 - {(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ] ベンジル] ホスホン酸ジエチルを得た (61.5 g、収率 92%)。 10

得られた結晶を 90% エタノールに加熱して溶解後、60 ~ 65 度にて温水を加え、かき混ぜながら種晶を加え、室温まで冷却して、結晶を得た。融点 208 - 209。

実施例 146

4 - アミノベンジルホスホン酸ジメチル (258 mg)、(2E) - 3 - [5 - (3 - フリル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸 (218 mg)、1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリニアゾール・水和物 (184 mg)、塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (230 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (8 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を 0.5 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して、4 - {[(2E) - 3 - [5 - (3 - フリル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ] ベンジルホスホン酸ジメチル (123 mg、収率 30%) を無色プリズム晶として得た。融点 176 ~ 177。 20

【0243】

実施例 146 と同様にして、実施例 147 ~ 155 に記載の化合物を製造した。

実施例 147

4 - {[(2E) - 3 - [5 - (3 - フリル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ] ベンジルホスホン酸ジエチル 収率: 37%。無色プリズム晶。融点: 208 - 210 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。 30

実施例 148

4 - {[(2E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ] ベンジルホスホン酸ジメチル 収率: 24%。無色プリズム晶。融点: 247 - 248 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例 149

[4 - {[(2E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ] ベンジル] ホスホン酸ジエチル 収率: 31%。無色プリズム晶。融点: 262 - 263 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。 40

実施例 150

4 - {[(2E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ] ベンジルホスホン酸ジエチル 収率: 37%。無色プリズム晶。融点: 211 - 214 (エタノール - 酢酸エチルより再結晶)。

実施例 151

4 - {[(2E) - 3 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパ - 2 -] }

エノイル]アミノ}ベンジルホスホン酸ジエチル

収率：29%。無色プリズム晶。融点：228 - 230 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例152

4-[[(2E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパ-2-エノイル]アミノ}ベンジルホスホン酸ジエチル

収率：34%。無色プリズム晶。融点：201 - 202 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例153

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アクリルアミド 10

収率：74%。無色プリズム晶。融点：117 - 118 (酢酸エチル - イソプロピルエーテルより再結晶)。

実施例154

4-[{((2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパ-2-エノイル}アミノ)メチル]ベンジルホスホン酸ジエチル

収率：74%。アモルファス。

NMR(CDCI₃) : 1.25 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.11 (2H, d, J=21.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.9 3-4.08 (4H, m), 4.46-4.50 (2H, m), 5.96-6.02 (1H, m), 6.15 (1H, d, J=15.4 Hz), 7. 15-7.36 (9H, m), 7.74 (1H, s). 20

実施例155

(2E)-N-{4-[[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：75%。無色プリズム晶。融点：245 - 247 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

【0244】

実施例156

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アクリルアミド (8.4g)、塩化チオニル (2.59mL)、テトラヒドロフラン (70mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、固体 (6.22g) を得た。

1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン (123.3mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、48.8mg) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に、先に得られた固体 (300mg) を加え、室温でさらに終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル - ヘキサンで再結晶して(2E)-N-{4-[[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドを黄色プリズム晶として得た (132mg、収率37%) 融点：239 - 240。 40

【0245】

実施例146と同様にして、実施例157～158に記載の化合物を製造した。

実施例157

(2E)-N-{4-[[(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：53%。黄色プリズム晶。融点：249 - 250 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。 50

実施例 158

(2E) - N - { 4 - [(2 , 6 - ジオキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] フェニル } - 3
- [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率： 65%。無色プリズム晶。融点： 218 - 220 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

【0246】

実施例 159

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]
アクリル酸 (1.0 g)、塩化オキサリル (618 mg)、テトラヒドロフラン (60 mL) 10
およびN,N-ジメチルホルムアミド (2滴) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。
反応混合物を濃縮後、N,N-ジメチルアセトアミド (50 mL) で希釈し、4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)アニリン (844 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。
反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた固体をアセトン - ヘキサンから再結晶して、(2E)
- 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N -
[4 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) フェニル] アクリルアミドを淡黄色プリズム
晶として得た (1.41 g、収率 86%)。融点： 213 - 214。

【0247】

実施例 146 と同様にして、実施例 160 ~ 179 に記載の化合物を製造した。 20

実施例 160

(2E) - N - [4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロ
フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率： 46%。無色プリズム晶。融点： 253 - 255 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例 161

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]
- N - [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメチル) フェニル] アクリルアミド

収率： 86%。無色プリズム晶。融点： 189 - 191 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。 30

実施例 162

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]
- N - { 4 - [(2 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } アクリルアミド

収率： 74%。無色プリズム晶。融点： 271 - 272 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 163

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) フェニル] アクリルアミド 40

収率： 90%。無色プリズム晶。融点： 225 - 226 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 164

1 - [4 - ({ (2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラ
ゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] - 1H - 1,2,4 - トリア
ゾール - 5 - カルボン酸メチル

収率： 87%。無色プリズム晶。融点： 203 - 205 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 165

(2E) - N - (4 - アセチルフェニル) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - 50

メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：65%。無色プリズム晶。融点：204 - 205（アセトン - ヘキサンより再結晶）。

【0248】

実施例166

(2E) - N - [4 - (アセチルアミノ)フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：87%。無色プリズム晶。融点：281 - 282（アセトン - ヘキサンより再結晶）。

実施例167

10

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)フェニル]アクリルアミド

収率：85%。無色プリズム晶。融点：198 - 200（アセトン - ヘキサンより再結晶）。

実施例168

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (4 - メチルフェニル)アクリルアミド

収率：85%。無色プリズム晶。融点：178 - 180（アセトン - ヘキサンより再結晶）。

実施例169

20

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [3 - (ヒドロキシメチル)フェニル]アクリルアミド

収率：42%。無色プリズム晶。融点：130 - 132（アセトン - ヘキサンより再結晶）。

実施例170

4 - {((2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロパ - 2 - エノイル}アミノ)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル

収率：69%。無色プリズム晶。融点：222 - 223（アセトン - イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例171

30

(2E) - N - {4 - [(4 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)メチル]フェニル} - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：30%。無色プリズム晶。融点：224 - 226（アセトン - ヘキサンより再結晶）。

【0249】

実施例172

(2E) - N - {4 - [(5,6 -ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル)メチル]フェニル} - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

40

収率：74%。無色プリズム晶。融点：279 - 280（アセトン - メタノールより再結晶）。

実施例173

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [(2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率：58%。無色プリズム晶。融点：263 - 264（アセトン - メタノールより再結晶）。

実施例174

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -

50

イル] - N - { 4 - [ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率: 50%。無色プリズム晶。融点: 192 - 195 (酢酸エチルより再結晶)。

実施例 175

(2E) - N - (4 - ベンジルフェニル) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率: 28%。無色プリズム晶。融点: 226 - 227 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 176

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (1H - インダゾール - 1 - イルメチル) フェニル] アクリルアミド

収率: 71%。無色プリズム晶。融点: 146 - 148 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 177

(2E) - N - [4 - (1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルメチル) フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率: 41%。無色プリズム晶。融点: 226 - 227 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 178

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (2H - インダゾール - 2 - イルメチル) フェニル] アクリルアミド

収率: 53%。無色プリズム晶。融点: 231 - 232 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 179

(2E) - N - [4 - (2H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 2 - イルメチル) フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率: 50%。無色プリズム晶。融点: 222 - 223 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

【0250】

実施例 180

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリル酸 (600mg)、塩化オキサリル (260μL)、テトラヒドロフラン (10mL) および N, N - ジメチルホルムアミド (2滴) の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、N, N - ジメチルアセトアミド (10mL) で希釈し、4 - アミノ安息香酸エチル (482mg) を加え、3時間室温でかき混ぜた。反応混合物を 0.1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた固体をアセトン - ヘキサンから再結晶して、4 - { (2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) 安息香酸エチル (810mg, 収率 84%) を無色針状晶として得た。融点 202 ~ 203。

【0251】

実施例 180 と同様にして、実施例 181 ~ 206 に記載の化合物を製造した。

実施例 181

(2E) - N - [4 - (アミノスルホニル) フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率: 39%。淡黄色プリズム晶。融点: 300 - 305 (分解) (アセトン - イソブロピルエーテルより再結晶)。

実施例 182

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 -

10

20

30

40

50

イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アクリルアミド

収率：65%。無色プリズム晶。融点：259 - 260 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例 183

4 - ({(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロパ - 2 - エノイル}アミノ)ベンズアミド

収率：76%。無色プリズム晶。融点：276 - 278 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 184

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [2 - (ヒドロキシメチル)フェニル]アクリルアミド 10

収率：22%。無色プリズム晶。融点：119 - 120 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 185

(2E) - N - [4 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル)フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：79%。淡黄色プリズム晶。融点：243 - 244 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 186

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル]フェニル}アクリルアミド

収率：82%。無色プリズム晶。融点：205 - 206 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

【0252】

実施例 187

(2E) - 3 - {5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - N - {4 - [2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)エチル]フェニル}アクリルアミド

収率：71%。無色プリズム晶。融点：160 - 162 (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例 188

4 - {[4 - ({(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロパ - 2 - エノイル}アミノ)ベンジル]アミノ} - 4 - オキソブタン酸エチル

収率：57%。無色プリズム晶。融点：195 - 197 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 189

(2E) - N - {4 - [(アセチルアミノ)メチル]フェニル} - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]アクリルアミド

収率：62%。無色プリズム晶。融点：233 - 234 (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 190

(2E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - {4 - [(2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率：63%。無色プリズム晶。融点：232 - 233 (エタノール - ヘキサンより再結晶)。

実施例 191

10

20

30

40

50

(2E)-N-[4-[(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

収率：56%。無色プリズム晶。融点：237-238（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例192

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]アクリルアミド

収率：75%。無色プリズム晶。融点：202-203（エタノール-ヘキサンより再結晶）。 10

【0253】

実施例193

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]アクリルアミド

収率：25%。無色プリズム晶。融点：192-193（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例194

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド 20

収率：50%。無色プリズム晶。融点：252-253（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例195

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]アクリルアミド

収率：10%。無色プリズム晶。融点：238-239（エタノール-酢酸エチルより再結晶）。

実施例196

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イルメチル)フェニル]アクリルアミド 30

収率：74%。無色プリズム晶。融点：178-179（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例197

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アクリルアミド

収率：63%。淡黄色プリズム晶。融点：200-201（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例198

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2H-テトラゾール-2-イルメチル)フェニル]アクリルアミド 40

収率：83%。淡黄色プリズム晶。融点：210-211（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

【0254】

実施例199

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド

収率：78%。無色プリズム晶。融点：233-234（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例200

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率：38%。無色プリズム晶。融点：229-230（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例201

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率：50%。無色プリズム晶。融点：260-261（アセトン-ヘキサンより再結晶）。 10

実施例202

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

収率：57%。無色プリズム晶。融点：202-203（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例203

(2E)-N-{4-[(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド 20

収率：73%。無色プリズム晶。融点：237-238（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例204

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(メチルチオ)フェニル]アクリルアミド

収率：76%。無色プリズム晶。融点：164-165（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例205

(2E)-N-(4-ベンゾイルフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド 30

収率：82%。無色プリズム晶。融点：110-112（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例206

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(フェニルスルホニル)フェニル]アクリルアミド

収率：61%。無色プリズム晶。融点：169-172（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

【0255】

実施例207

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アクリルアミド(8.4g)、塩化チオニル(2.59mL)、テトラヒドロフラン(70mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、固体(6.22g)を得た。

この固体(1.0g)、ナトリウムチオメトキシド(0.57g)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を40で14時間かき混ぜた。反応混合物を0.1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:1、v/v)溶出部から、(2 50

E) - 3 - { 1 - メチル - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - N - { 4 - [(メチルチオ) メチル] フェニル } アクリルアミドの結晶 (650 mg) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 : 145 - 146 °。

寒施例 208

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アクリルアミド(8.4g)、塩化チオニル(2.59mL)、テトラヒドロフラン(70mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、固体(6.22g)を得た。
この固体(300mg)、ナトリウムチオメトキシド(56.9mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を室温で30分かき混ぜた。反応混合物を0.1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1~0:1、v/v)溶出部から、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[メチルチオ)メチル]フェニル}アクリルアミドの結晶(125mg)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点:165~168

[0 2 5 6]

実施例208と同様にして、実施例209～214に記載の化粧物を製造した。

寒施例 209

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(メトキシメチル)フェニル]アクリルアミド

無色プリズム晶。融点：170 - 171（アセトン - ヘキサンより再結晶）。

实施例 210

(2E)-N-[4-[(エチルチオ)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

無色プリズム晶。融点：157 - 158（酢酸エチル - ヘキサンより再結晶）。

実施例 2 1 1

(2E)-N-[4-[(tert-ブチルチオ)メチル]フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

無色プリズム晶。融点：166 - 168 (アセトニ・ヘキサンより再結晶)。

実施例 2-1-2

(2E)-3-[5-((4-(フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-{4-[(フェニルチオ)メチル]フェニル}アクリルアミド

無色ノリスム晶。融点：197-198（アセトニ・ヘキサンより再結晶）。

实施例 2—3

(2E)-3-[5-[(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ビフゾール-4-イル]-N-{4-[(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド

無色プリズム晶。融点：182-183（アセトニ・ヘキサンより再結晶）。

実施例 2 1 4

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]メチル}フェニル)アクリルアミド

無色プリズム晶。融点：150 - 152（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

[0 2 5 /]

実施例 2 1 5

(2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4

- イル] - N - { 4 - [(メチルチオ) メチル] フェニル } アクリルアミド (6 0 0 m g) 、
 m - クロロ過安息香酸 (3 8 7 m g) 、 テトラヒドロフラン (5 0 m L) の混合物を 0
 で 2 0 分かき混ぜた。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽
 出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4)
 後、濃縮した。得られた固体を、アセトン - ヘキサンから再結晶して (2E)-3-(5-(4-フル
 オロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-((メチルスルフィニル)メチル)
 フェニル)アクリルアミド (3 4 0 m g 、 収率 5 4 %) を無色プリズム晶として得た。融点
 2 4 0 ~ 2 4 1 。

【 0 2 5 8 】

実施例 2 1 5 と同様にして、実施例 2 1 6 ~ 2 2 1 に記載の化合物を製造した。 10

実施例 2 1 6

(2 E) - N - { 4 - [(エチルスルフィニル) メチル] フェニル } - 3 - [5 - (4 - フル
 オロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率 : 6 6 % 。無色プリズム晶。融点 : 2 2 8 - 2 2 9 (酢酸エチル - ヘキサンより再
 結晶) 。

実施例 2 1 7

(2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル] - N - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] アクリルアミド

収率 : 6 2 % 。無色プリズム晶。融点 : 2 6 0 - 2 6 1 (アセトン - ヘキサンより再
 結晶) 。

実施例 2 1 8

(2 E) - N - { 4 - [(t e r t - プチルスルフィニル) メチル] フェニル } - 3 - [5 - (4
 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド

収率 : 3 3 % 。無色プリズム晶。融点 : 2 4 2 - 2 4 3 (アセトン - ヘキサンより再
 結晶) 。

実施例 2 1 9

(2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル] - N - { 4 - [(フェニルスルフィニル) メチル] フェニル } アクリルアミド

収率 : 4 7 % 。無色プリズム晶。融点 : 2 3 6 - 2 3 7 (アセトン - メタノールより再
 結晶) 。

実施例 2 2 0

(2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル] - N - (4 - [(1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) スルフィニル] メチ
 ル) フェニル) アクリルアミド

収率 : 6 6 % 。無色プリズム晶。融点 : 1 7 9 - 1 8 3 (アセトン - ヘキサンより再
 結晶) 。

実施例 2 2 1

(2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル] - N - { 4 - [(1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イルスルフィニル) メチル] フ
 エニル } アクリルアミド

収率 : 5 4 % 。無色プリズム晶。融点 : 1 7 9 - 1 8 3 (アセトン - ヘキサンより再
 結晶) 。

【 0 2 5 9 】

実施例 2 2 2

(2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル] - N - { 4 - [(メチルチオ) メチル] フェニル } アクリルアミド (6 0 0 m g) 、

m - クロロ過安息香酸 (7 8 0 m g) 、 テトラヒドロフラン (5 0 m L) の混合物を 0
 で 2 0 分かき混ぜた。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに 1 0 分間
 かき混ぜた後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水
 で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた固体を、アセトン - ヘキサンから再

10

20

30

40

50

結晶して(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アクリルアミド(490mg、収率75%)を無色プリズム晶として得た。融点251~252。

【0260】

実施例222と同様にして、実施例223~227に記載の化合物を製造した。

実施例223

(2E)-N-{4-[(エチルスルホニル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド
収率:64%。無色プリズム晶。融点:257-258(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

10

実施例224

(2E)-N-{4-[(tert-ブチルスルホニル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド
収率:71%。無色プリズム晶。融点:260-261(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

実施例225

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(フェニルスルホニル)メチル]フェニル}アクリルアミド
収率:66%。無色プリズム晶。融点:223-224(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

20

実施例226

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(4-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル]メチル)フェニル)アクリルアミド
収率:21%。無色プリズム晶。融点:224-225(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

実施例227

(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イルスルホニル)メチル]フェニル}アクリルアミド
収率:45%。無色プリズム晶。融点:204-206(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

30

【0261】

実施例228

{3-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ベンジル}ホスホン酸ジエチル(8.0g)、ヒドラジン・水和物(4mL)、メタノール(100mL)の混合物を14時間加熱還流した。反応液を冷却後、析出した結晶をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、無色油状物(2.0g)を得た。この油状物(310mg)、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(246mg)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(184mg)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(230mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を0.5規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(4:1~1:1、v/v)溶出部から、3-[{(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ]メチル]ベンジルホスホン酸ジエチル(391mg)をアモルファスとして得た。

40

50

NMR(CDCl₃) : 1.24 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.12 (2H, d, J=21.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.9 3-4.08 (4H, m), 4.27 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.95-6.10 (1H, m), 6.16 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.15-7.37 (9H, m), 7.76 (1H, s)。

【0262】

実施例228と同様にして、実施例229に記載の化合物を製造した。

実施例229

2-[{(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ]メチル]ベンジルホスホン酸ジエチルをアモルファスとして得た(357mg)。

NMR(CDCl₃) : 1.28 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.23 (2H, d, J=21.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.9 10 1-4.11 (4H, m), 4.52 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.22 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.14-7.42 (9H, m), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, brs)。

【0263】

実施例1と同様にして、実施例230～231に記載の化合物を製造した。

実施例230

3-[5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：97%。無色結晶。

HPLC分析：純度99.6%（保持時間：3.389分）

MS(ESI+) : 462 (M+H)

20

実施例231

3-[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル

収率97%。無色結晶。

HPLC分析：純度80%（保持時間：3.385分）

MS(ESI+) : 424 (M+H)

【0264】

実施例232

3-[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル(1.34g)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、メタノール(20ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液(100ml)に注ぎ、析出した固体をろ取り、水で洗浄後、乾燥して3-[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(800mg、62%)を無色結晶として得た。

HPLC分析：純度100%（保持時間：3.216分）

MS(ESI+) : 410 (M+H)

30

実施例233

3-[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(409mg)、クロロ口炭酸エチル(324mg)、トリエチルアミン(405mg)、酢酸エチル(10ml)の混合物を0で1時間かき混ぜた。反応混合物に濃アンモニア水(10ml)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、析出する固体をろ取り、水で洗浄後、乾燥して、2-(エトキシカルボニルオキシ)-3-[4-({(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)フェニル]プロピオンアミド(471mg、98%)を無色結晶として得た。

HPLC分析：純度94.7%（保持時間：3.398分）

40

50

M S (E S I +) : 4 8 1 (M + H)

実施例 234

4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) 安息香酸エチル (5 1 0 m g) 、 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 2 9 m L) 、 エタノール (2 0 m L) の混合物を 5 0 ° で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (2 . 6 m L) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた固体を、アセトン - ヘキサンから再結晶して 4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) 安息香酸 (3 9 0 m g 、 収率 8 2 %) を無色プリズム晶として得た。融点 2 9 1 ~ 2 9 2 ° 。 10

【 0 2 6 5 】

前記実施例で得られた化合物のうち、別名を有する化合物について、その別名を以下に列記する。

実施例 1

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 2

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル 20

実施例 4

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 5

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 6

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 7

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル 30

実施例 8

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 9

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 10

(4 - { [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパ - 2 - エノイル } アミノ } ベンジル) ホスホン酸ジメチル 40

実施例 11

(4 - { [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパ - 2 - エノイル } アミノ } ベンジル) ホスホン酸ジエチル

【 0 2 6 6 】

実施例 12

{ 4 - [((2 E) - 3 - { 1 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパ - 2 - エノイル } アミノ] ベンジル } ホスホン酸ジメチル

実施例 13

50

{ 4 - [((2E)-3-[1-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル)アミノ]ベンジル}ホスホン酸ジエチル

実施例 1 4

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 1 5

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 1 6

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 1 7

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 1 8

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (1 - ナフチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 1 9

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (1 - ナフチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 2 0

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 2 1

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

【0267】

実施例 2 2

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 2 3

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 2 8

[3 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 2 9

[2 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 3 0

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジブチル

実施例 3 1

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル] ホスホン酸ジエチル

実施例 3 2

{ 2 - [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル] エチル } ホスホン酸ジエチル

実施例 3 3

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) - 3 - メチルベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 3 4

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - ベンジル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 3 5

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - ベンジル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

10

【 0 2 6 8 】

実施例 3 6

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 3 7

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 3 8

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

20

実施例 3 9

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 4 0

{ 4 - { [(2 E) - 3 - (5 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパ - 2 - エノイル] アミノ } ベンジル } ホスホン酸ジメチル

実施例 4 1

(4 - { [(2 E) - 3 - (5 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパ - 2 - エノイル] アミノ } ベンジル) ホスホン酸ジエチル

30

実施例 4 2

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (2 - フリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 4 3

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (2 - フリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 4 5

[{ 4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル } (メトキシ) メチル] ホスホン酸ジエチル

実施例 4 6

40

{ [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル] (ヒドロキシ) メチル } ホスホン酸ジエチル

【 0 2 6 9 】

実施例 4 8

チオ炭酸 S - [4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) フェニル] 0-ベンジル

実施例 5 4

[4 - ({ (2 E) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ

50

ール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 5 5

[4 - ({ (2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 5 6

[4 - ({ (2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 5 7

[4 - ({ 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

10

実施例 5 8

[4 - ({ 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 5 9

[4 - ({ 3 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 6 1

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 6 2

20

[4 - ({ (2 E) - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 6 3

[4 - ({ 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

【0270】

実施例 6 4

[4 - ({ 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 6 5

30

[4 - ({ (2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 6 6

[4 - ({ (2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 6 7

[4 - ({ 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] プロパノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 6 8

[4 - ({ 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] プロパノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

40

実施例 6 9

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 7 0

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 7 1

[4 - ({ (2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル] プロパ - 2 - エノイル} アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

50

実施例 7 2

[4 - ({ (2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 7 3

[4 - ({ (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブタ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

【 0 2 7 1 】

実施例 7 4

[4 - ({ 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブタノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

10

実施例 7 5

[4 - ({ (2 Z) - 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 7 6

[4 - ({ (2 Z) - 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジメチル

実施例 7 7

[4 - ({ (2 Z) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパ - 2 - エノイル } アミノ) ベンジル] ホスホン酸ジエチル

実施例 7 8

[4 - { [3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノイル] アミノ } ベンジル] ホスホン酸ジエチル

20

実施例 8 1

(4 - { [3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノイル] アミノ } フェニル) 酢酸エチル

実施例 8 2

4 - { [3 - (1 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノイル] アミノ } 安息香酸メチル

【 0 2 7 2 】

試験例 1

30

ラットC6グリオーマ細胞を用いて、本発明化合物のGDNF産生促進作用を評価した。

ラットC6グリオーマ細胞 (ATCC) を10% FBS(Fetal Bovine Serum)を含むDulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) 中でコラーゲンtype1コートの75cm²培養フラスコ(住友ベークライト社)にほぼコンフルエントになるまで増殖させた後、トリプシン処理によって細胞を剥がし、10%FBSを含むDMEMで1回洗浄した。

洗浄後の細胞を5x10⁴/mLとなるように10%FBS含有DMEMで希釈し、コラーゲンtype1コートの48穴培養ディッシュ(住友ベークライト社)の各ウェルに0.3mLずつ播種した。3日後、培養ディッシュ中の培養物を各種濃度の被検化合物を含む1%のBSA(bovine serum albumin、シグマ社)含有DMEM培地に交換し、更に2日間培養した。培養上清を回収し、GDNFの測定まで - 80 に保存した。

40

培養上清中のGDNF含量は、以下のELISA法により測定した。

抗GDNF抗体 (MAB212、R&D社) を2 μg/mLとなるようにTBS (トリス緩衝生理食塩水: 25m mol/L トリス塩酸(pH8.0)、150mmol/L NaCl) で希釈後、96穴イムノプレートの各ウェルに0.1mLずつ分注した。該96穴イムノプレートを4 で一夜静置した後、Tween20を0.05%含むTBS (以下、TBSTと略記) で1回洗浄した。洗浄後の各ウェルにブロッキング液 (1%BSAおよび5% sucroseを含むTBS) を0.2mLずつ加え、室温で1時間静置した後、各ウェルをTBSTで2回洗浄した。洗浄後の各ウェルに、前記したC6細胞の培養上清0.1mLを加えて3時間室温で静置した後、TBSTで5回洗浄した。洗浄後の各ウェルに、500倍希釈した抗GDNF抗体 (G2791、プロメガ社) を0.1mLずつ加え、室温で2時間静置した後、TBSTで5回洗浄した。

洗浄後の各ウェルに、5000倍希釈したhorseradish peroxidase標識抗ニワトリIgY抗体 (G

50

1351、プロメガ社)を0.1mLずつ加え、2時間室温で静置した後、TBSTで5回洗浄した。洗浄後の各ウェルに、基質溶液(TMB substrate solution、BIO-RAD社)を0.1mLずつ加えて室温で8分間発色させた。発色反応中の各ウェルに、1mol/Lのリン酸を0.1mLずつ加えて反応を止めた後、反応液の波長450nmにおける吸光度を測定した。

また、被検化合物を用いない以外は上記と同様にしてELISA法を行い、これを対照群とした。

一方、各種濃度のGDNF(プロメガ社)を用いて、上記と同様のELISA法を行い、標準直線を作成した。

前記吸光度および標準直線から、試料中のGDNF含量を算出し、対照群に対してGDNFを50%増加させる濃度(EC_{50})を回帰直線から算出した。結果を表1に示す。 10

【0273】

【表1】

実施例番号	EC ₅₀ 値 (μmol/L)	
1	0.2	
2	0.4	
5	1.0	
9	2.5	10
1 1	0.9	
2 7	0.5	
4 9	1.6	
5 0	0.4	
6 0	0.8	
6 1	0.4	20
7 1	1.7	
9 1	0.49	
1 1 0	0.31	
1 2 1	0.18	
1 4 0	0.22	
1 4 7	0.46	
1 4 9	0.51	30
1 5 9	0.12	
1 6 1	0.13	
1 6 3	0.19	
1 8 5	0.3	
1 9 0	0.59	
1 9 2	0.54	40
1 9 3	0.16	
1 9 5	0.12	
2 2 2	0.12	
2 2 3	0.036	

表1に示されるように、本発明化合物は、GDNF産生促進作用を有する。

【0275】

試験例2

PC12細胞を用いて、本発明化合物の神経保護作用を評価した。

PC12細胞を10%のFCS(Fetal Calf Serum)を含むDMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)培養液中、37°C、5%CO₂インキュベーターにて1日前培養した後、同培地内で5x10³/wellとなるよう24穴プレート(ファルコン)に播種した。細胞が底面に接着した後に、培養物を0.5%のFCSおよび2ng/mLのNGF(和光純薬)を含むDMEM培養液に交換した。一夜培養後、被験化合物を0.3-3.0 μmol/Lの濃度で添加して、さらに2日間培養した。培養物に最終2%となるようグルタルアルデヒドを加えて細胞を1時間固定した後、ディフクイック(国際試薬)で染色した。細胞を洗浄後、風乾して顕微鏡下で観察した。
10

その結果、実施例2、実施例4-9、実施例6-0、実施例11-0、実施例14-9、実施例15-9、実施例16-1、実施例18-5、実施例19-2、実施例22-2および実施例22-3の化合物を処理した細胞に、それぞれ神経突起網の形成促進が認められ、これらの化合物が神経保護作用を有することが分かった。

【0276】

製剤例1(カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例2(錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140 g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。
30

フロントページの続き

(72)発明者 河村 透
兵庫県西宮市樋之池町7-3-510
(72)発明者 瀬良 美佐代
大阪府吹田市山手町4丁目6-20

審査官 木村 敏康

(56)参考文献 特開昭60-181072(JP,A)
特開平07-188269(JP,A)
特開2000-128782(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07F 9/6503