

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-502189

(P2006-502189A)

(43) 公表日 平成18年1月19日(2006.1.19)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|-----------------|-------------|
| C07D 487/04 (2006.01) | C07D 487/04 136 | 4C050 |
| A61K 31/506 (2006.01) | C07D 487/04 CSP | 4C086 |
| A61K 31/53 (2006.01) | A61K 31/506 | |
| A61K 31/5377 (2006.01) | A61K 31/53 | |
| A61P 43/00 (2006.01) | A61K 31/5377 | |

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-538151 (P2004-538151)
 (86) (22) 出願日 平成15年3月18日 (2003.3.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年3月17日 (2005.3.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/008477
 (87) 国際公開番号 W02004/026878
 (87) 国際公開日 平成16年4月1日 (2004.4.1)
 (31) 優先権主張番号 10/246, 214
 (32) 優先日 平成14年9月18日 (2002.9.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005058
 ザ プロクター アンド ギャンブル カ
 ンパニー
 アメリカ合衆国オハイオ州, シンシナティ
 ー, ワン プロクター アンド ギャンブ
 ル プラザ (番地なし)
 (74) 代理人 100077481
 弁理士 谷 義一
 (74) 代理人 100088915
 弁理士 阿部 和夫
 (72) 発明者 マイケル フィリップ クラーク
 アメリカ合衆国 45140 オハイオ州
 ラブランド サウス ステート ルート
 48 10563

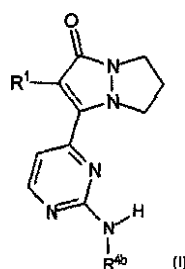
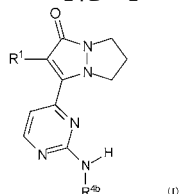
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性サイトカインを抑制する 6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [1, 2-a] ピラゾール-1-オン

(57) 【要約】

本発明は、炎症性サイトカインの細胞外放出を防ぐことが可能な化合物、全ての鏡像異性体及びジアステレオマー形態及び製薬上許容できるそれらの塩を包含し、次式を有する上記化合物に関する：

【化1】



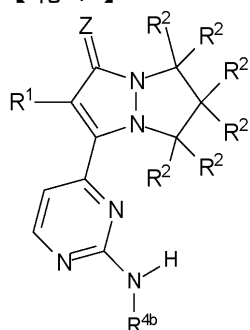
式中、 R^1 は置換アリールであり； R^4 は、置換又は置換されていないアリール又はヘテロアリールである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

全ての鏡像異性体及びジアステレオマー形態及びそれらの製薬上許容できる塩を包含する化合物であって、前記化合物は以下の式を有し：

【化 1】



10

式中、 R^1 は：

a) 置換又は置換されていないアリール；又は

b) 置換又は置換されていないヘテロアリール；

各 R^2 単位は、以下からなる群から独立して選択され：

a) 水素；

b) $-(CH_2)_j O (CH_2)_n R^8$ ；

c) $-(CH_2)_j N R^{9a} R^{9b}$ ；

d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$ ；

e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$ ；

f) $-(CH_2)_j CON (R^{10})_2$ ；

g) $-(CH_2)_j OCON (R^{10})_2$ ；

h) 一緒になってカルボニル単位を形成することができる2つの R^2 単位；

i) 及びこれらの混合物；

R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及びこれらの混合物であり； R^{9a} 及び R^{9b} は一緒になって3～7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；2つの R^{10} 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；j は0～5の添字であり、n は0～5の添字であり；

20

30

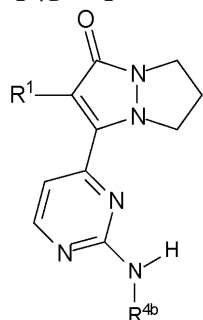
Z は、O、S、 NR^{11} 、又は NOR^{11} であり； R^{11} は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり

R^{4b} は、置換又は置換されていないアリール、又は置換又は置換されていないヘテロアリールであることを特徴とする化合物。

【請求項 2】

次式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



40

【請求項 3】

R^1 が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2,4-クロロフェニル、又は3-トリフ

50

ルオロフェニルであり； R^{4b} が、アリール単位であるか、又はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、ナフチレン-1-イル、及びナフチレン-2-イル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-(メタンスルホニル)-フェニル、4-(エタンスルホニル)フェニル、4-(プロパン-スルホニル)フェニル、2-(N-アシルアミノ)フェニル、3-(N-アシルアミノ)フェニル、4-(N-アシルアミノ)フェニル、3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、2-トリフルオロメチル-フェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルからなる群から選択される置換アリール単位であることを特徴とする請求項2に記載の化合物。

10

【請求項4】

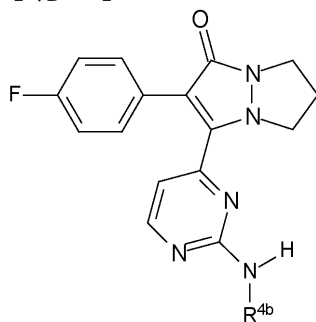
R^{4b} は、ヘテロアリールであるか、又はピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、4,6-ジクロロピリミジン-5-イル、及びs-トリアジニルからなる群から選択される置換ヘテロアリール単位であることを特徴とする請求項2に記載の化合物。

20

【請求項5】

全ての鏡像異性体及びジアステレオマー形態及びそれらの製薬上許容できる塩を包含する化合物であって、前記化合物は以下の式を有し：

【化3】



30

式中、 R^{4b} は、置換或いは置換されていないアリール、又は置換又は置換されていないヘテロアリールであることを特徴とする化合物。

【請求項6】

全ての鏡像異性体及びジアステレオマー形態及びそれらの製薬上許容できる塩を包含する化合物であって、前記化合物は、

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン；

3-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン；

3-[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン；

2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン；及び

50

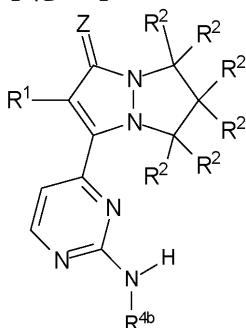
3 - [2 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン、
 からなる群から選択されることを特徴とする化合物。

【請求項 7】

a) 全ての鏡像異性体及びジアステレオマー形態及びそれらの製薬上許容できる塩を包含する有効量の 1 つまたは 2 つ以上の二環式のピラゾロンと、

b) 1 つまたは 2 つ以上の製薬上許容できる賦形剤と、
 を含む医薬組成物であって、前記化合物は以下の式を有し：

【化 4】



10

式中、R¹が：

20

a) 置換或いは置換されていないアリール；又は

b) 置換或いは置換されていないヘテロアリール；

各 R² 単位が、以下からなる群から独立して選択され：

a) 水素；

b) - (CH₂)_j O (CH₂)_n R⁸ ；

c) - (CH₂)_j N R^{9a} R^{9b} ；

d) - (CH₂)_j CO₂ R¹⁰ ；

e) - (CH₂)_j OCO₂ R¹⁰ ；

f) - (CH₂)_j CON (R¹⁰)₂ ；

g) - (CH₂)_j OCON (R¹⁰)₂ ；

30

h) 一緒になってカルボニル単位を形成することができる 2 つの R² 単位；

i) 及びこれらの混合物；

R⁸、R^{9a}、R^{9b}、及び R¹⁰ はそれぞれ独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、及びこれらの混合物であり；R^{9a} 及び R^{9b} は一緒になって 3 ~ 7 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；2 つの R¹⁰ 単位は一緒になって、3 ~ 7 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；j は 0 ~ 5 の添字であり、n は 0 ~ 5 の添字であり；

Z は、O、S、NR¹¹、又は NOR¹¹ であり；R¹¹ は、水素又は C₁ ~ C₄ アルキルであり

R^{4b} は、置換或いは置換されていないアリール、又は置換或いは置換されていないヘテロアリールでありことを特徴とする医薬組成物。

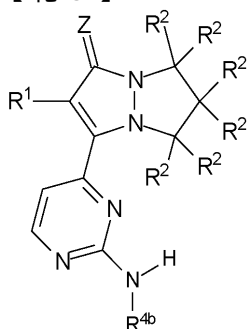
40

【請求項 8】

細胞外サイトカインの放出を制御するための方法であって、前記方法は、ヒト又は高等哺乳類に、全ての鏡像異性体及びジアステレオマー形態及びそれらの製薬上許容できる塩を包含する 1 つまたは 2 つ以上の化合物を含む組成物を投与する工程を含み、

前記化合物は、以下の式を有し：

【化 5】



式中、 R^1 は：

- a) 置換又は置換されていないアリール；又は
 - b) 置換又は置換されていないヘテロアリール；であり
- 各 R^2 単位は、以下からなる群から独立して選択され：

- a) 水素；
- b) $-(CH_2)_j O (CH_2)_n R^8$ ；
- c) $-(CH_2)_j N R^{9a} R^{9b}$ ；
- d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$ ；
- e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$ ；
- f) $-(CH_2)_j CON (R^{10})_2$ ；
- g) $-(CH_2)_j OCON (R^{10})_2$ ；
- h) 一緒になってカルボニル単位を形成することができる2つの R^2 単位；
- i) 及びこれらの混合物；

R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及びこれらの混合物であり； R^{9a} 及び R^{9b} は一緒になって3～7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；2つの R^{10} 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；j は0～5の添字であり、n は0～5の添字であり；Z は、O、S、 NR^{11} 、又は NOR^{11} であり； R^{11} は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり

R^{4b} は、置換或いは置換されていないアリール、又は置換或いは置換されていないヘテロアリールであることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、炎症性サイトカインの細胞外放出を阻害する6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2a]ピラゾール-1-オンに関し、このサイトカインは1種或いは複数種のヒト又は高等哺乳動物の疾患症状の原因である。本発明はさらに、前記6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2a]ピラゾール-1-オンを含む組成物、及び本明細書に記載される疾患症状の原因となる活性成分であると理解されている酵素を予防、軽減、又はさもなければ抑制するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-1 (IL-1) 及び腫瘍壊死因子- (TNF-) は、集合的に「サイトカイン」として知られる生物学的物質の中でも重要なものである。これらの分子は、病原体の免疫認識に付随した炎症反応を媒介するものと理解されている。

【0003】

これら向炎症サイトカインは、多くの病態又は症候群、とりわけ、リウマチ様関節炎、変形性関節症、炎症性腸疾患 (IBS)、敗血性ショック、心肺機能不全、急性呼吸器疾患、悪液質における重要な媒介物として示唆されており、従ってヒトの病態の進行及び発

10

20

30

40

50

現の原因として示唆されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

それ故に、長年にわたり、サイトカインを産生する細胞からのサイトカインの放出を阻止し、低減させ、制御し、緩和し、又は予防できる化合物、及びその化合物を含む医薬組成物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

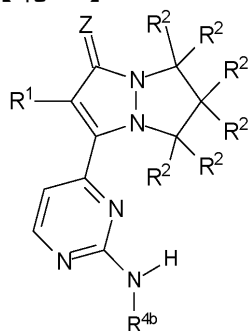
驚くべきことに、特定の二環式のピラゾロン及びそれらの誘導体は、炎症性サイトカイン、とりわけインターロイキン-1 (IL-1) 及び腫瘍壊死因子 (TNF) の細胞からの放出を阻害し、それによって本明細書で記載される疾患症状の原因となる活性成分であると言われている酵素を予防、軽減、又は他の態様で抑制するのに有効であることを見出したという点で本発明は上述の要求を満たす。

【0006】

本発明の第1の態様は、その全ての鏡像異性体及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を包含する次式を有する化合物に関する：

【0007】

【化1】



式中、R¹は：

a) 置換又は置換されていないアリール；又は

b) 置換又は置換されていないヘテロアリール；

各R²単位は、独立して以下からなる群から選択され：

a) 水素；

b) - (CH₂)_j O (CH₂)_n R⁸；

c) - (CH₂)_j N R^{9a} R^{9b}；

d) - (CH₂)_j CO₂ R¹⁰；

e) - (CH₂)_j OCO₂ R¹⁰；

f) - (CH₂)_j CON (R¹⁰)₂；

g) - (CH₂)_j OCON (R¹⁰)₂；

h) 2つのR²単位は一緒になってカルボニル単位を形成することができ；

i) 及びこれらの混合物；

R⁸、R^{9a}、R^{9b}、及びR¹⁰はそれぞれ独立して、水素、C₁~C₄アルキル、及びこれらの混合物であり；R^{9a}及びR^{9b}は一緒になって3~7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；2つのR¹⁰単位は一緒になって、3~7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；jは0~5の添字であり、nは0~5の添字であり；

Zは、O、S、NR¹¹、又はNOR¹¹であり；R¹¹は、水素又はC₁~C₄アルキルであり

R^{4b}は、置換又は置換されていないアリール、又は置換或いは置換されていないヘテロアリールである。

【0008】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、本発明の化合物をヒト又は高等哺乳類に送達可能な医薬組成物に関し、この組成物は、以下を含む：

- a) 有効量の、本発明に従う1つまたは2つ以上の化合物；及び
- b) 1つまたは2つ以上の製薬上許容できる賦形剤。

【0009】

本発明のさらなる態様は、1つまたは2つ以上の炎症性サイトカインによって媒介又は調節される哺乳類の疾患又は状態を制御する方法に関し、この方法は、本発明による1つまたは2つ以上の化合物を含む有効量の組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含む。

本発明のもう1つの態様は、通常の生理条件下で本明細書に記載される化合物を放出する、本発明の化合物の形態に関する。

10

【0010】

前述及びその他の目的、特徴、並びに利点は、以下の詳細な説明及び添付の特許請求の範囲を読めば当業者には明らかになる。特に指定のない限り、本明細書のパーセンテージ、比率、及び割合は、すべて重量による。特に指定のない限り、温度はすべて摂氏()である。引用されるすべての文献は、その関連部分において本明細書に参考として組み込まれるが、いずれの文献の引用も、本発明に関する先行技術であることを容認するものと解釈すべきではない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明は、種々広範な疾患、疾患症状、又は症候群の刺激、原因又は顕現においてある役割を果たす特定のサイトカイン、特に炎症性サイトカインの細胞外放出を調整、制御、又は他の態様で阻害できる化合物に関する。

20

【0012】

本発明の目的では、用語「ヒドロカルビル」とは、本明細書では、炭素原子及び水素原子で構成されるあらゆる有機単位又は有機部分として定義される。このヒドロカルビルという用語には、本明細書で後述する複素環が包含される。様々な置換されていない非複素環式ヒドロカルビル単位の例としては、ベンチル、3-エチルオクタニル、1,3-ジメチルフェニル、シクロヘキシル、シス-3-ヘキシル、7,7-ジメチルピシクロ[2.2.1]-ヘプタン-1-イル、及びナフト-2-イルが挙げられる。

30

【0013】

「ヒドロカルビル」の定義には、芳香族(アリール)及び非芳香族炭素環が包含されており、それらの非限定例としては、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、ピシクロ-[0.1.1]-ブタニル、ピシクロ-[0.1.2]-ペンタニル、ピシクロ-[0.1.3]-ヘキサニル(ツジャンニル)、ピシクロ-[0.2.2]-ヘキサニル、ピシクロ-[0.1.4]-ヘプタニル(カラニル)、ピシクロ-[2.2.1]-ヘプタニル(ノルボラニル)、ピシクロ-[0.2.4]-オクタニル(カリオフィレニル(caryophyllenyl))、スピロペンタニル、ジシクロペンタンスピラニル(dicyclopentanespiranyl)、デカリニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、インデニル、2H-インデニル、アズレニル、フェナントリル、アントリル、フルオレニル、アセナフチレニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

40

【0014】

用語「複素環」には、芳香族(ヘテロアリール)及び非芳香族複素環の双方が含まれ、それらの非限定的な例としては：ピロリル、2H-ピロリル、3H-ピロリル、ピラゾリル、2H-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾイル、1,2,4-オキサジアゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、2H-ピラン-2-オン-イル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、s-トリアジニル、4H-1,2-オキサジニル、2H-1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、

50

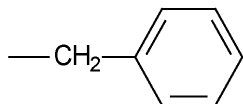
4 H - 1 , 2 - ジアゼピニル、インデニル 2 H - インデニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、3 H - インドリル、1 H - インドリル、ベンゾオキサゾリル、2 H - 1 - ベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジニル、ピロリジニル、ピロリニル、キノキサリニル、フラニル、チオフェニル、ベンズイミダゾリルなどが挙げられ、これらそれぞれは置換又は置換されなくてよい。

【 0 0 1 5 】

用語「アルキレンアリール」によって定義される単位の一例は、次式を有するベンジル単位であり：

【 0 0 1 6 】

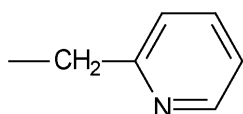
【 化 2 】



一方、用語「アルキレンヘテロアリール」によって定義される単位の一例は、次式を有する 2 - ピコリル単位である：

【 0 0 1 7 】

【 化 3 】



用語「置換(された)」は、本明細書全体を通して使用される。用語「置換」とは、「ヒドロカルビル部分の 1 個の水素原子、2 個の水素原子、又は 3 個の水素原子と置き換えることのできる部分又は単位を包含するものとして本明細書で定義される。また、置換は隣接する 2 個の炭素上の水素原子の置き換えて新しい部分又は単位を形成することを包含することができる。例えば、単一の水素原子の置き換えを必要とする置換単位としては、ハロゲン、ヒドロキシルなどが挙げられる。2 個の水素原子の置き換えとしては、カルボニル、オキシイミノなどが挙げられる。隣接炭素原子からの 2 個の水素原子の置き換えとしては、エポキシなどが挙げられる。3 個の水素原子の置き換えとしては、シアノなどが挙げられる。エポキシド単位は、隣接炭素上の水素原子の置き換えを必要とする置換単位の一例である。置換(された)という用語は、本明細書全体を通して、ヒドロカルビル部分、とりわけ芳香族環、アルキル鎖の 1 個又は複数個の水素原子が、置換基によって置き換えられ得ることを示すために使用される。ある部分が「置換(された)」として記述されるときには、いずれの数の水素原子が置き換えられていてもよい。例えば、4 - ヒドロキシフェニルは、「置換芳香族炭素環」であり、(N , N - ジメチル - 5 - アミノ) オクタニルは、「置換 C₈アルキル単位」であり、3 - グアニジノプロピルは「置換 C₃アルキル単位」であり、2 - カルボキシピリジニルは、「置換ヘテロアリール単位」である。以下は、ヒドロカルビル単位が「置換」として記載される場合の水素原子の置き換えとして作用し得る単位の非限定例である。

【 0 0 1 8 】

i) - [C (R¹²)₂]_p (C H = C H)_q R¹² ; 式中、 p は 0 ~ 1 2 であり ; q は 0 ~ 1 2 である ;

i i) - C (Z) R¹² ;

i i i) - C (Z)₂ R¹² ;

i v) - C (Z) C H = C H₂ ;

v) - C (Z) N (R¹²)₂ ;

v i) - C (Z) N R¹² N (R¹²)₂ ;

v i i) - C N ;

v i i i) - C N O ;

10

20

30

40

50

- ix) - CF₃、- CCl₃、- CBr₃ ;
 Z) - N(R¹²)₂ ;
 xi) - NR¹²CN ;
 xii) - NR¹²C(Z)R¹² ;
 xiii) - NR¹²C(Z)N(R¹²)₂ ;
 xiv) - NHN(R¹²)₂ ;
 xv) - HOR¹² ;
 xvi) - NCS ;
 xvii) - NO₂ ;
 xviii) - OR¹² ;
 xix) - OCN ;
 xx) - OCF₃、- OCCl₃、- OCB₃ ;
 xxi) - F、- Cl、- Br、- I 及びこれらの混合物 ;
 xxii) - SCN ;
 xxiii) - SO₃M ;
 xxiv) - OSO₃M ;
 xxv) - SO₂N(R¹²)₂ ;
 xxvi) - SO₂R¹² ;
 xxvii) - P(O)H₂ ;
 xxviii) - PO₂ ;
 xxix) - P(O)(OH)₂ ;
 xxx) 及びこれらの混合物 ;

10

20

式中、R¹² は、水素、置換又は置換されていないC₁~C₂₀直鎖、分枝状、又は環状アルキル、C₆~C₂₀アリール、C₇~C₂₀アルキレンアリール、及びこれらの混合物であり ; M は、水素、又は塩形成陽イオンであり ; Z は = O、= S、= NR¹¹、及びこれらの混合物である。好適な塩生成陽イオン類としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムなどが挙げられる。

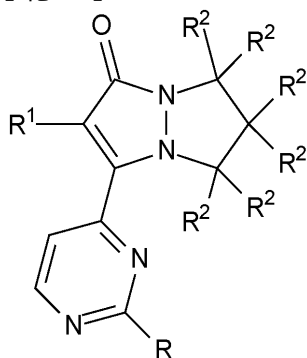
【0019】

本発明の第1の態様は、下式を有する化合物に関する :

【0020】

30

【化4】



40

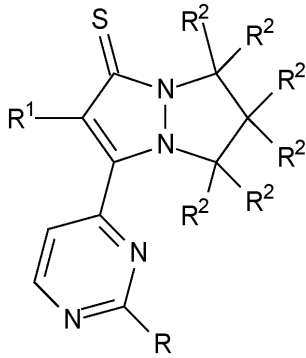
この化合物は、2 - R¹ - 置換 - 3 - (2 - R - 置換 - ピリミジン - 4 - イル) - 6 ,
 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 a] ピラゾール - 1 - オンである。

【0021】

本発明の第2の態様は、下式を有する化合物に関する :

【0022】

【化5】



10

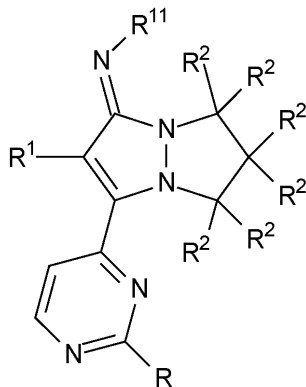
この化合物は、2 - R¹ - 置換 - 3 - (2 - R - 置換 - ピリミジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 a] ピラゾール - 1 - チオンである。

【0023】

本発明の第3の態様は、下式を有する化合物に関する：

【0024】

【化6】



20

この化合物は、2 - R¹ - 置換 - 3 - (2 - R - 置換 - ピリミジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 a] ピラゾール - 1 - イリデンアミン類及びそれらの誘導体である。

30

【0025】

Rは一般骨格のピリミジン - 4 - イル部分における2位の置換基であり、このRは：

a) 式 - O [C H ₂]_k R³を有するエーテル；又は

b) 式 - N R^{4a} R^{4b}を有する一級又は二級アミノ単位；であり、

式中、R³は、置換又は置換されていないC₁ ~ C₄アルキル、置換又は置換されていない環状ヒドロカルビル、置換又は置換されていないヘテロシクリル、置換又は置換されていないアリール又はアルケンアリール、置換又は置換されていないヘテロアリール又はアルケンヘテロアリールであり；添字kは0 ~ 5である。

【0026】

40

以下は、Rが式 - O [C H ₂]_k R³を有するエーテルである、本発明によるR単位の種々の態様である。ただし、配合者は、本明細書で例示される組 (iteration) 及び実施例に制限されない。

【0027】

A) 式 - O R³ (添字kは0に等しい) を有するエーテルを包含するR単位であって、R³は置換又は置換されていないアリールである。

i) Rのこの態様の1つの組は、式 - O R³を有するエーテルを含み、R³は置換又は置換されていないアリールである。この組には、次のRの非限定例：フェノキシ、2 - フルオロフェノキシ、3 - フルオロフェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、2 , 4 - ジフルオロフェノキシ、3 - トリフルオロメチルフェノキシ、4 - トリフルオロメチルフェノキ

50

シ、2, 4 - トリフルオロメチルフェノキシなどが挙げられる。

i i) Rのこの態様の別の組は、式 - OR^3 を有するエーテルを含み、 R^3 は置換又は置換されていないアリールである。この組には、次の非限定例：2 - メチルフェノキシ、3 - メチルフェノキシ、4 - メチルフェノキシ、2, 4 - ジメチルフェノキシ、2 - シアノフェノキシ、3 - シアノフェノキシ、4 - シアノフェノキシ、4 - エチルフェノキシなどが挙げられる。

i i i) Rのこの態様のさらに別の組は、式 - OR^3 を有するエーテルを含み、 R^3 は置換又は置換されていないアリールである。この組には、次の非限定例：(2 - メチルオキシ)フェノキシ、(3 - メトキシ)フェノキシ、(4 - メトキシ)フェノキシ、3 - [(N - アセチル)アミノ]フェノキシ、3 - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルなどが挙げられる。 10

【0028】

B) 式 - OR^3 (添字 k は 0 に等しい) を有するエーテルを包含する R 単位であり、 R^3 は置換又は置換されていないヘテロアリールである。

i) Rのこの態様の第1の組は、式 - OR^3 を有するエーテルを含み、 R^3 は置換されていないヘテロアリールである。この組には、次の非限定例：ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イルなどが挙げられる。

i i) Rのこの態様の第2の組は、式 - OR^3 を有するエーテルを含み、そして R^3 が置換ヘテロアリールである。この組には次の非限定例：2 - アミノピリミジン - 4 - イルなどが含まれる。 20

【0029】

C) 式 - OCH_2R^3 (添字 k は 1 に等しい) を有するエーテルを包含する R 単位であって、 R^3 が置換又は置換されていないアリールである。

i) Rのこの態様の第1の組は、式 - OCH_2R^3 を有するエーテルを含み、 R^3 が置換又は置換されていないヘテロアリールである。この組には、次の非限定例：ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、2 - アミノピリミジン - 4 - イル、4 - アミノピリミジン - 6 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イルなどが挙げられる。

i i) Rのこの態様の第2の組は、Rは式 - OCH_2R^3 を有するエーテルであり、 R^3 は置換又は置換されていないアルキレンヘテロアリール - アリールである。この組には、次の非限定例：ピリジン - 3 - イルエチル、(2 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル)エチルなどが含まれる。 30

【0030】

D) 式 - OR^3 (添字 k は 1 に等しい) を有するエーテルを包含する R 単位であって、 R^3 が置換又は置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

i) Rのこの態様の第1の組は、式 - OR^3 を有するエーテルであり、そして R^3 が置換されていない $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝又は環状アルキルである。この組には、次の非限定例：メチル、エチル、イソプロピル、(S) - 1 - メチルプロピルなどが挙げられる。

i i) Rのこの態様の第2の組は、式 - OR^3 を有するエーテルであり、そして R^3 が置換 $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝又は環状アルキルである。この組には、次の非限定例：2 - メトキシエチル、(S) - 1 - メチル - 3 - メチルオキシプロピルなどが挙げられる。 40

【0031】

以下は、本発明による R 単位の様々な態様であり、R は、式 - $NR^{4a}R^{4b}$ を有するアミンであり、 R^{4a} 及び R^{4b} はそれぞれ独立して：

a) 水素；又は

b) $- [C(R^{5a}R^{5b})]_m R^6$ であり；

各 R^{5a} 及び R^{5b} は独立して、水素、又は $C_1 \sim C_4$ 直鎖、分枝、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ であり；環状アルキル、及びこれらの混合物であり； R^6 は、水素、置換又は置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は置換されていない複 50

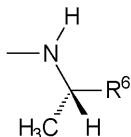
素環、置換又は置換されていないアリール、又は置換又は置換されていないヘテロアリール； $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 R^7 は、水素、水溶性陽イオン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は置換又は置換されていないアリールであり；添字 m は $0 \sim 5$ である。ただし、配合者は、本明細書で例示される組（iteration）及び実施例に制限されない。

【0032】

A) R^{4a} は水素、 R^{5a} は水素、 R^{5b} はメチルであるキラルアミノ基を包含するR単位は次式：

【0033】

【化7】



及び示された立体化学を有する。

【0034】

i) Rのこの態様の第1の組は、置換又は置換されていないフェニルである R^6 を含むアミンである。この組には、次の非限定例： (S) -1-メチル-1-フェニルメチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(4-フルオロフェニル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(4-メチルフェニル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(4-メトキシフェニル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(2-アミノフェニル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(4-アミノフェニル)メチルアミノなどが挙げられる。

ii) Rのこの態様の第2の組は、置換又は置換されていないヘテロアリールである R^6 を含むアミンである。この組には、次の非限定例： (S) -1-メチル-1-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(ピリジン-3-イル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(ピリジン-4-イル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(フラン-2-イル)メチルアミノ、 (S) -1-メチル-1-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)メチルアミノなどが挙げられる。

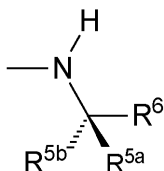
iii) Rのこの態様の第3の組は、 $C_1 \sim C_4$ 置換又は置換されていないアルキルである R^6 を含むアミンである。この組には、次の非限定例： (S) -1-メチルプロピルアミノ、 (S) -1-メチル-2-(メトキシ)エチルアミノが挙げられる。

【0035】

B) R^{4a} は水素、 R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ $C_1 \sim C_4$ アルキルであるキラルアミノ基を包含するR単位は、次式を有し：

【0036】

【化8】



R^{5a} 、 R^{5b} 及び R^6 が同じでない場合に、示された立体化学を有する。

【0037】

i) Rのこの態様の第1の組はキラル中心を持たないアミンであり、その非限定例としては、1,1-ジメチルエチルアミン、1,1-ジメチルベンジルアミンなどが挙げられる。

ii) Rのこの態様の第2の組は、置換又は置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキルである R^6 を含むアミンである。この組には次の非限定例： (S) -1-メチル-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミン、 (S) -1-メチル-2-ヒドロキシ-2-メチルブ

10

20

30

40

50

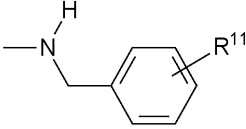
チルアミンなどが挙げられる。

【0038】

C) R^{4a} は水素、 R^{4b} の R^{5a} 及び R^{5b} の両方が水素であり、 R^6 が置換又は置換されていないアリールであるアルキレンアリールアミン類を包含する R 単位は次式を有し：

【0039】

【化9】



式中、 R^{11} は、水素、又は本明細書中で上に定義されるような「置換単位」である。

【0040】

i) この態様の第1の組には、次の R 単位の非限定例：ベンジルアミノ、(2-アミノフェニル)メチルアミノ；(4-フルオロフェニル)メチルアミノ、(4-メトキシフェニル)メチルアミノ；(4-プロパンスルホニルフェニル)メチルアミノ；などが含まれる。

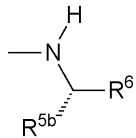
ii) この態様の第2の組は次の R 単位の非限定例：(2-メチルフェニル)メチルアミノ；(3-メチルフェニル)-メチルアミノ；(4-メチルフェニル)メチルアミノ；などが含まれる。

【0041】

D) R^{4a} は水素であり、 R^{4b} は水素に等しい R^{5a} 、及び $-CO_2R^7$ 又は $-CON(R^7)_2$ に等しい R^{5b} であるアミンを包含する R 単位は次式を有する：

【0042】

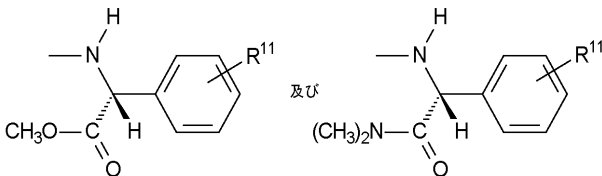
【化10】



i) R のこの態様の第1の組は、置換又は置換されていないフェニルである R^6 を含むアミンである。この組は、次式の非限定例を包含する。

【0043】

【化11】

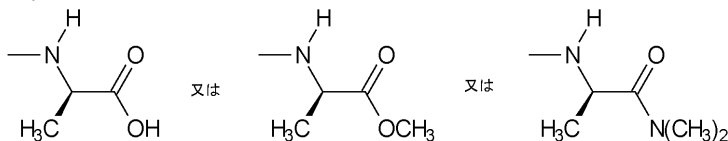


式中、 R^{11} は水素又は本明細書で上述されるような「置換基」である。

ii) R のこの態様の第2の組は、置換又は置換されていないアルキルである R^6 を含むアミンである。この組は、次式の非限定例を包含する：

【0044】

【化12】



R^1 単位は、次のものから選択される：

- a) 置換又は置換されていないアリール；又は
- b) 置換又は置換されていないヘテロアリール。

R^1 単位の第1の態様は、ハロゲン置換フェニル単位を包含し、この非限定例としては

10

20

30

40

50

、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロ(difluo)フェニル、4-クロロフェニルなどが挙げられる。

【0045】

各 R^2 単位は独立して：

a) 水素；

b) $-(CH_2)_j O (CH_2)_n R^8$ ；

c) $-(CH_2)_j NR^{9a} R^{9b}$ ；

d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$ ；

e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$ ；

f) $-(CH_2)_j CON(R^{10})_2$ ；

g) $-(CH_2)_j OCON(R^{10})_2$ ；

h) 2つの R^2 単位は一緒になってカルボニル単位を形成でき；

i) 及びこれらの混合物；からなる群から選択され、

R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及びこれらの混合物であり； R^{9a} 及び R^{9b} は一緒になって3~7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成でき；2つの R^{10} 単位は一緒になって3~7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成でき；jは0~5の添字であり、nは0~5の添字である。

10

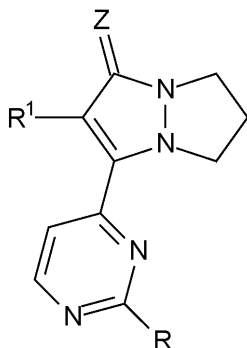
【0046】

R^2 に関する本発明の第1の態様は、次式を有する骨格を包含する：

【0047】

20

【化13】



30

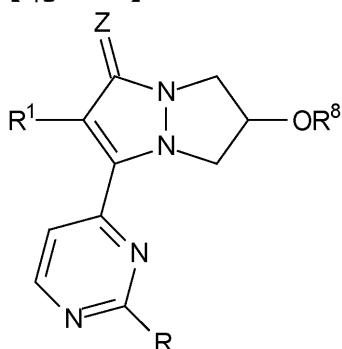
式中、各 R^2 単位は水素である。

【0048】

第2の態様は、次式を有する骨格に関する：

【0049】

【化14】



40

式中、 R^8 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

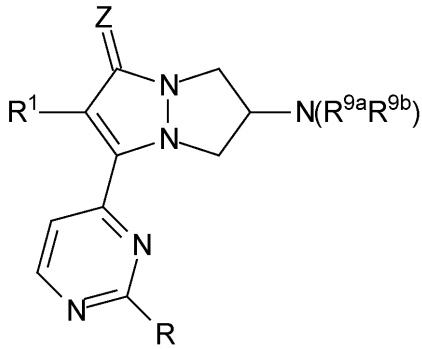
【0050】

第3の態様は、次式を有する骨格に関する：

【0051】

50

【化 1 5】



10

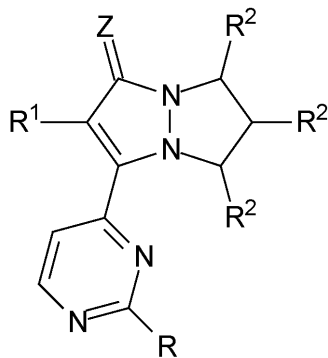
式中、 R^{9a} 及び R^{9b} はそれぞれ独立して、水素、メチルであるか、又は R^{9a} 及び R^{9b} は一緒になって、ピペリジン環又はモルホリン環を形成することができる。

【0052】

第4の態様は、次式を有する骨格に関する：

【0053】

【化 1 6】



20

式中、1つの R^2 は、 $-CO_2R^{10}$ であり、他の R^2 単位は水素であり；1つの R^{10} は水素又はメチルである。

【0054】

Zは、O、S、 NR^{11} 、又は NOR^{11} であり； R^{11} は水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。Z単位に関する本発明の第1の態様は、2-R¹置換-3-(2-R-置換-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2a]ピラゾール-1-オンを提供する酸素原子を含み、第2の態様は、2-R¹置換-3-(2-R-置換-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2a]ピラゾール-1-チオンを与える硫黄原子を含むZ単位に関し、Z単位に関する本発明の第3の態様は NR^{11} 単位を含み、それにより2-R¹置換-3-(2-R-置換-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2a]ピラゾール-1-イリデンアミン及びそれらの誘導体を与える。

30

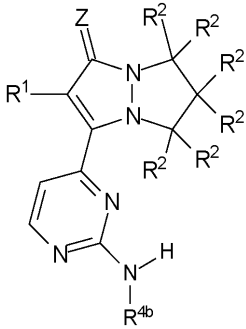
【0055】

本発明は、本発明のカテゴリ-IVを含む化合物が、高いサイトカイン阻害を有するという驚くべき発見に関する。カテゴリ-IVを含む化合物は次式を有する：

40

【0056】

【化 17】



式中、 R^1 は：

- a) 置換又は置換されていないアリール；又は
 b) 置換又は置換されていないヘテロアリール；
 各 R^2 単位は、以下からなる群から独立して選択され：

- a) 水素；
 b) $-(CH_2)_j O (CH_2)_n R^8$ ；
 c) $-(CH_2)_j N R^{9a} R^{9b}$ ；
 d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$ ；
 e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$ ；
 f) $-(CH_2)_j CON (R^{10})_2$ ；
 g) $-(CH_2)_j OCON (R^{10})_2$ ；
 h) 2つの R^2 単位は一緒になってカルボニル単位を形成することができ；
 i) 及びこれらの混合物；

R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及びこれらの混合物であり； R^{9a} 及び R^{9b} は一緒になって3～7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；2つの R^{10} 単位は一緒になって、3～7個の原子を含む炭素環又は複素環を形成することができ；j は0～5の添字であり、n は0～5の添字であり；

Z は、O、S、 NR^{11} 、又は NOR^{11} であり； R^{11} は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

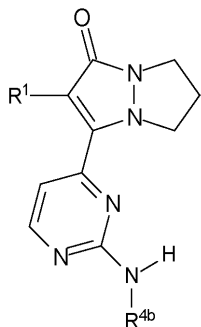
R^{4b} は、置換或いは置換されていないアリール、又は置換或いは置換されていないヘテロアリールである。

【0057】

カテゴリーIVの第1及び第2の態様は、次式を有する化合物に関する：

【0058】

【化 18】



R^1 の第1の態様は、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2,4-クロロフェニル、又は3-トリフルオロフェニルから選択される置換アリール単位に関する。サイトカイン放出に対して考慮している効力を与える2つの特定の R^1 単位としては、4-フルオロフェニル及び3-トリフルオロメチルフェニル、特に4-フルオロフェニルが挙げられる。

R^4 の第1の態様は、置換及び置換されていないアリール単位に関する。

【0059】

この態様の第1の組は、アリール単位、又はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、ナフチレン-1-イル、及びナフチレン-2-イルからなる群から選択されるハロゲン置換アリール単位に関する。

【0060】

この態様の第2の組は、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、及び4-シアノフェニルからなる群から選択される置換アリール単位に関する。

10

【0061】

この態様の第3の組は、4-(メタンスルホニル)フェニル、4-(エタンスルホニル)フェニル、4-(プロパン-スルホニル)フェニル、2-(N-アシルアミノ)フェニル、3-(N-アシルアミノ)フェニル、4-(N-アシルアミノ)フェニル、及び3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルからなる群から選択される置換アリール単位に関する。

20

【0062】

この態様の第4の組は、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルからなる群から選択されるアリール単位に関する。

R⁴の第2の態様は、置換及び置換されていないアリール単位に関する。

【0063】

この態様の第1の組は、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルからなる群から選択されるアリール単位に関する。

この態様の第2の組は、ヘテロアリール、又はピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、4,6-ジクロロピリミジン-5-イル、及びs-トリアジニルからなる群から選択される置換ヘテロアリール単位に関する。

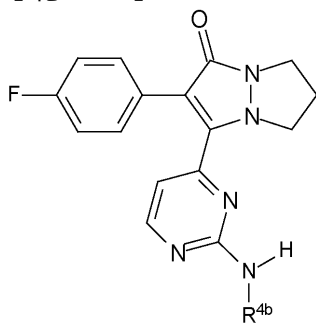
30

【0064】

次式を有する親骨格：

【0065】

【化19】



40

を有するカテゴリ-IVの化合物の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

- 2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)
- 6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン；
- 3-[2-(2-フルオロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-(4-フ

50

3 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ;

3 - [2 - (2 , 6 - ジクロロフェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; 及び

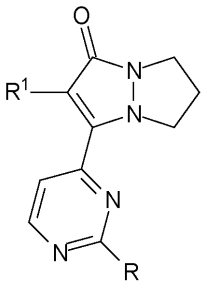
3 - [2 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン。 10

【 0 0 6 6 】

本発明による炎症性サイトカイン放出阻害化合物の第 1 のカテゴリーは、次式を有する一般的な骨格を有する :

【 0 0 6 7 】

【 化 2 0 】



20

式中、R 単位は、式 - O R³ を有するエーテル類であり、R¹ 及び R³ は、本明細書中以下表 I において記載される。

【 0 0 6 8 】

【表 1 - 1】

(表 I)

| 番号 | R ¹ | R |
|----|----------------|------------------------|
| 1 | 4-フルオロフェニル | フェノキシ |
| 2 | 4-フルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ |
| 3 | 4-フルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ |
| 4 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ |
| 5 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ |
| 6 | 4-フルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ |
| 7 | 4-フルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ |
| 8 | 4-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 9 | 4-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 10 | 4-フルオロフェニル | N-メチルピペラジン-4-イル |
| 11 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ |
| 12 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ |
| 13 | 4-フルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ |
| 14 | 4-フルオロフェニル | ピラン-4-イルオキシ |
| 15 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 16 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル |
| 17 | 2, 4-ジフルオロフェニル | フェノキシ |
| 18 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ |
| 19 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ |
| 20 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ |
| 21 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ |
| 22 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ |
| 23 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ |
| 24 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ |

10

20

【0069】

【表 1 - 2】

(表 I の続き)

| 番号 | R ¹ | R |
|----|-----------------|------------------------|
| 25 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 26 | 2, 4-ジフルオロフェニル | N-メチルピペラジン-4-イル |
| 27 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ |
| 28 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ |
| 29 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ |
| 30 | 2, 4-ジフルオロフェニル | ピラン-4-イルオキシ |
| 31 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 32 | 2, 4-ジフルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル |
| 33 | 3-トリフルオロメチルフェニル | フェノキシ |
| 34 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-フルオロフェノキシ |
| 35 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-フルオロフェノキシ |
| 36 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-フルオロフェノキシ |
| 37 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ |
| 38 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-シアノフェノキシ |
| 39 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-シアノフェノキシ |
| 40 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 41 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 42 | 3-トリフルオロメチルフェニル | N-メチルピペラジン-4-イル |
| 43 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-メチルフェノキシ |
| 44 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ |
| 45 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ |
| 46 | 3-トリフルオロメチルフェニル | ピラン-4-イルオキシ |
| 47 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 48 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル |

30

40

【0070】

50

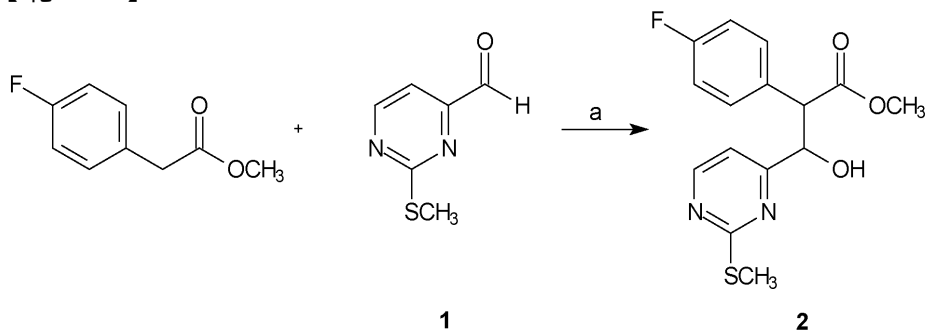
このカテゴリーを含む類似体 1 ~ 48 及びそれに類似した他のものを、本明細書において以下で概要される手順によって好適に調製できる。次の実施例において、R¹は4-フルオロフェニルであるが、配合者はこの手順に適合するいずれかの出発物質、とりわけメチルフェニルアセテート、メチル4-クロロフェニルアセテート、及びメチル3-(トリフルオロメチル)フェニルアセテートに好適に置換してもよい。

【0071】

(中間体タイプ I の一般スキーム)

【0072】

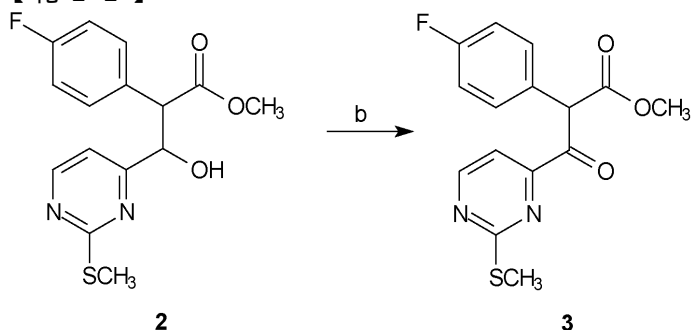
【化21】



試薬及び条件：(a) LDA、THF、-78、1時間。

【0073】

【化22】



試薬及び条件：(b) CrO₃、CH₂Cl₂、室温、16時間。

【実施例】

【0074】

(実施例1)

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-

プロピオン酸メチルエステル(3)

以下は、本明細書に参考として組み込む、H.ブレッドレック(H. Brederick)らのChem. Ber.、97、3407~3417頁(1964年)の手順から適応される2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルバルデヒド、1、の調製手順である。

【0075】

不活性雰囲気下で、12Lの三口フラスコに、N,N-ジメチル-ホルムアミドジメチルアセチル(801g)及びピルピナルデヒドジメチルアセチル(779g)を入れる。混合物を18時間加熱還流し、その間に温度は約109~約80に低下する。溶液を冷却し、メタノール(4L)を加えて、粗残留物を溶解させる。次いで溶液を20

まで冷却し、チオ尿素(892g、11.7モル)を添加する。混合物を約15分間攪拌した後、溶液温度を18~28の範囲に維持しながら、ナトリウムメトキシド(741g、13.7モル)を4等量部ずつ1時間かけて添加する。混合物を室温で5時間攪拌し、20まで冷却し、次いで反応温度を17~29の範囲に維持しながら、ヨウ化メチル(2kg)を1.25時間かけて添加する。攪拌を、室温で18時間継続する。溶液

10

20

30

40

50

を40トル (torr) にて35 で加熱することによってメタノール及び未反応ヨウ化メチルを除去し、約4.46kgの暗色残分を得て、それを14Lの水及び5Lの酢酸エチルに分配する。水画分を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせて減圧下で濃縮して、685gの油を得て、それをシリカで精製し、522gの4-ジメトキシメチル-2-メチルスルファニル-ピリミジンを得る。

【0076】

次いで、1MのHCl中で3時間60まで加熱することによって上記で得られたジメチルアセタールを遊離アルデヒドに加水分解する。酢酸エチルを用いて中性に後処理し、生成物を抽出して347gの粗生成物を得て、それをシリカで精製して、401gの2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルバルデヒド、1、を得る。

10

【0077】

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(2)の調製：リチウムジイソプロピルアミド(2MのTHF溶液21.4mL、42.8ミリモル)のTHF(70mL)冷(-78)溶液に、メチル4-フルオロフェニル-アセテート(6.0g、35.7ミリモル)のTHF(30mL)溶液を滴下する。溶液を-78で1時間攪拌し、その後、2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルバルデヒド(1)(6.0g、39.3ミリモル)のTHF(30mL)溶液を反応混合物に滴下する。-78で45分間攪拌を継続し、次いで反応溶液を水性飽和NH₄Clに注ぐことにより反応を止める。水相を酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。粗残分をシリカ(33%EtOAc/ヘキサン)で精製して、8.7g(76%)の所望の生成物をジアステレオマー混合物(1:1)として得る。

20

【0078】

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル(3)の調製：CH₂Cl₂(300mL)中のCrO₃の懸濁液に、ピリジンを加える。混合物を室温で1時間、激しく攪拌する。CH₂Cl₂(50mL)中の、上記で調製された粗2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(2)の溶液を、クロム懸濁液に滴下する。反応混合物を室温で16時間攪拌し、エーテル(1L)で希釈し、セライトパッドに通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮して、得られた残分をシリカ(25%EtOAc/ヘキサン)で精製して、3.7g(43%収率)の所望の生成物を黄色固体として得る。

30

【0079】

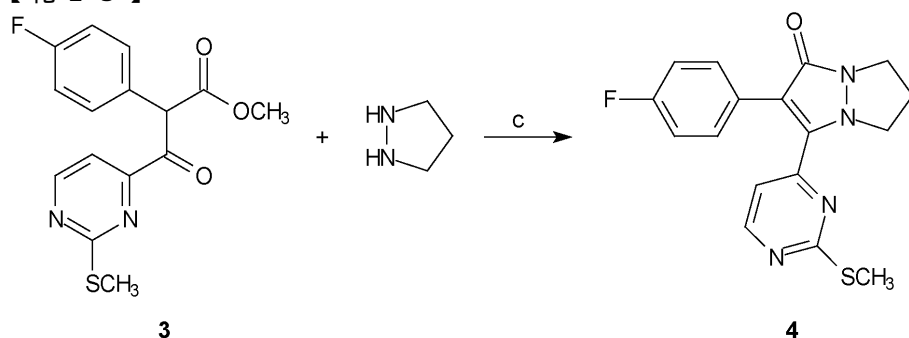
次の実施例は、ピラゾリジンを利用する6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン環系の形成に関するが、配合者は置換環状ヒドラジン試薬を利用して、水素でないR²環単位、とりわけ3-メチルピラゾリジンを有する他の骨格を得てもよい。

【0080】

(中間体タイプIIの一般スキーム)

【0081】

【化23】

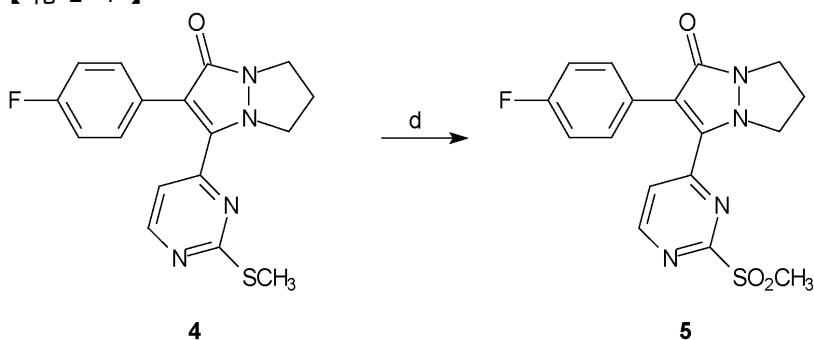


50

試薬及び条件：(c) ピリジン、90、16時間。

【0082】

【化24】



10

試薬及び条件：(d) オキソン (Oxone) (登録商標)、MeOH / THF / H₂O ; 室温、1時間。

【0083】

(実施例2)

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(5)

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(4)の調製：ピラゾリジン(7.8g、54.16ミリモル)のピリジン(100mL)溶液に、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル、3、(11.5g、36.1ミリモル)を添加する。反応混合物を90まで16時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、得られた残分をシリカ(100% EtOAc、続いて10% MeOH / EtOAc)で精製して、3.9g(37%収率)の所望の生成物を黄色固体として得る。

20

【0084】

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(5)の調製：2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン、4、(1.3g、3.8ミリモル)のTHF：メタノール(56mLの1：1混合物)溶液に、オキソン(Oxone)(登録商標)(ペルオキシモノ硫酸カリウム(9.34g、15.2ミリモル)の水(42mL)溶液を滴下する。反応物を室温で1時間攪拌し、NaHCO₃水溶液で希釈して、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

30

【0085】

以下は中間体タイプIIの化合物をカテゴリーIの炎症性サイトカイン放出阻害物質の調製に利用できる手順である。

【0086】

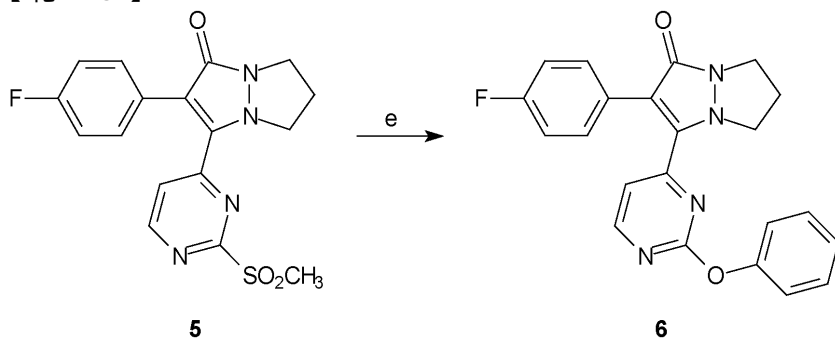
(実施例3)

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェノキシ-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン(6)

【0087】

40

【化25】



試薬及び条件：(e)フェノール、NaH、THF、1.5時間、室温。

【0088】

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェノキシ-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン(6)の調製：フェノール(0.66g、7.08ミリモル)のTHF(5mL)溶液に、NaH(0.24g、5.91ミリモル)を添加し、続いて本明細書の上記で調製された粗2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メタンシルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン、5、(0.25g、0.67ミリモル)のTHF(2mL)溶液を添加する。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、NaHCO₃水溶液で希釈して、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをシリカ(100%EtOAc、続いて10%MeOH/EtOAc)で精製して、0.35g(38%収率)の所望の生成物を黄色固体として得る。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.47(d, J=5.1Hz, 1H)、7.49(dd, J=7.8, 7.8Hz, 2H)、7.40(ddd, J=5.4, 5.4Hz, 2H)、7.35~7.22(m, 3H)、7.10(dd, J=8.4, 8.4Hz, 2H)、6.90(d, J=6.8Hz, 1H)、4.05(t, J=7.2Hz, 2H)、3.86(t, J=7.2Hz, 2H)、2.59(dt, J=7.2, 7.2Hz, 2H); C₂₂H₁₈FN₄O₂(M+H)⁺についてのHRMS計算値389.1414;実測値389.1407。この化合物は表Iの類似体(1)に対応する。

【0089】

カテゴリーIの第1の態様からの次の化合物は、本明細書で上述される手順によって調製できる。

N-(3-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキシ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-イル]-ピリミジン-2-イルオキシ}-フェニル)-アセトアミド;¹H NMR(300MHz、d₆-DMSO) 10.11(s, 1H)、8.66(d, J=5.1Hz, 1H)、7.64(m, 1H)、7.41~7.34(m, 4H)、7.17(t, J=9.0Hz, 2H)、7.02(d, J=5.1Hz, 6.92~6.80(m, 1H)、3.84(t, J=6.9Hz, 2H)、3.81(t, J=6.9Hz, 2H)、2.46(m, 2H)、2.06(s, 3H); C₂₄H₂₀FN₅O₃(M+H)⁺についてのHRMS計算値446.1628;実測値446.1606。

【0090】

2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(2,4-ジメチルフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン;¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.44(dd, J=5.4, 1.5Hz, 1H)、7.43~7.38(m, 2H)、7.14~7.00(m, 5H)、6.88(dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H)、4.02(t, J=7.2Hz, 2H)、3.86(t, J=7.2Hz, 2H)、2.59(dt, J=7.2, 7.2Hz, 2H)、2.38(s, 3H)、2.19(s, 3H); C₂₄H₂₁FN₄O₂(M+H)

10

20

30

40

50

⁺についてのHRMS計算値417.1727;実測値417.1727。

【0091】

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-フェノキシ-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン;¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.52(d, J=5.1Hz, 1H)、7.60~7.46(m, 3H)、7.33(d, J=7.5Hz, 1H)、7.23(d, J=7.5Hz, 2H)、7.01(t, J=8.1Hz, 1H)、6.91~6.83(m, 2H)、4.09(t, J=6.6Hz, 2H)、3.92(t, J=6.9Hz, 2H)、2.59(t, J=6.9Hz, 2H);MS(M+H)⁺407.2。

【0092】

2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン;¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.51(d, J=5.1Hz, 1H)、7.39(dd, J=8.7, 5.4Hz, 2H)、7.21~7.10(m, 5H)、6.91(d, J=5.1Hz, 1H)、4.42~4.35(m, 2H)、4.10~4.04(t, J=7.2Hz, 2H)、2.71(dt, J=7.2, 7.2Hz, 2H);MS(M+H)⁺406.9。

【0093】

2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン;¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.52(d, J=5.1Hz, 1H)、7.41(dd, J=8.7, 5.4Hz, 2H)、7.15~7.07(m, 5H)、6.98(d, J=5.1Hz, 1H)、4.31(t, J=8.2Hz, 2H)、4.09(t, J=8.2Hz, 2H)、2.70(dt, J=8.2, 8.2Hz, 2H);MS(M+H)⁺425.2。

【0094】

2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン;¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.51(d, J=5.1Hz, 1H)、7.41~7.23(m, 6H)、7.11(t, J=8.7Hz, 2H)、6.94(d, J=5.1Hz, 1H)、4.27(t, J=8.2Hz, 2H)、4.00(t, J=8.2Hz, 2H)、2.66(dt, J=8.2, 8.2Hz, 2H);MS(M+H)⁺407.2。

【0095】

2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(3-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン;¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.49(d, J=5.1Hz, 1H)、7.49~7.38(m, 3H)、7.11(t, J=8.7Hz, 2H)、7.04~6.98(m, 3H)、6.94(d, J=5.1Hz, 1H)、4.13(t, J=6.9Hz, 2H)、3.97(t, J=6.9Hz, 2H)、2.66(dt, J=6.9, 6.9Hz, 2H);MS(M+H)⁺406.9。

【0096】

本発明によるカテゴリーIの炎症性サイトカイン放出を阻害する化合物の第2の態様は、次式を有する一般的な骨格を有する：

【0097】

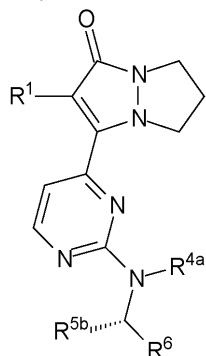
10

20

30

40

【化 2 6】



10

式中、R 単位は、式 $-NR^{4a}[CHR^{5b}]R^6$ を有するアミンであり、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{5b} 、及び R^6 は、本明細書中以下の表 I I において記載される。 R^{5b} の空間的配置は、 R^{5b} 又は R^6 が水素でない場合に示される配置である。

【0098】

【表 2 - 1】

(表 I I)

| 番号 | R^1 | R^{4a} | R^{5b} | R^6 |
|----|------------|----------|----------|-----------------------|
| 49 | 4-フルオロフェニル | H | H | フェニル |
| 50 | 4-フルオロフェニル | H | H | 4-フルオロフェニル |
| 51 | 4-フルオロフェニル | H | H | 2-アミノフェニル |
| 52 | 4-フルオロフェニル | H | H | 2-メチルフェニル |
| 53 | 4-フルオロフェニル | H | H | 4-メチルフェニル |
| 54 | 4-フルオロフェニル | H | H | 4-メトキシフェニル |
| 55 | 4-フルオロフェニル | H | H | 4-(プロパンスルホニル)フェニル |
| 56 | 4-フルオロフェニル | H | H | 3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル |
| 57 | 4-フルオロフェニル | H | H | ピリジン-2-イル |
| 58 | 4-フルオロフェニル | H | H | ピリジン-3-イル |
| 59 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | フェニル |
| 60 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 4-フルオロフェニル |
| 61 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 2-アミノフェニル |
| 62 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 2-メチルフェニル |
| 63 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 4-メチルフェニル |
| 64 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 4-メトキシフェニル |
| 65 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル |
| 66 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル |
| 67 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | ピリジン-2-イル |
| 68 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | ピリジン-3-イル |
| 69 | 4-フルオロフェニル | H | H | H |
| 70 | 4-フルオロフェニル | H | H | メチル |
| 71 | 4-フルオロフェニル | H | H | エチル |
| 72 | 4-フルオロフェニル | H | H | ビニル |
| 73 | 4-フルオロフェニル | H | H | シクロプロピル |
| 74 | 4-フルオロフェニル | H | H | シクロヘキシル |
| 75 | 4-フルオロフェニル | H | H | メキシメチル |
| 76 | 4-フルオロフェニル | H | H | メキシエチル |
| 77 | 4-フルオロフェニル | H | H | 1-ヒドロキシ-1-メチルエチル |
| 78 | 4-フルオロフェニル | H | H | $-CO_2H$ |
| 79 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | H |
| 80 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | メチル |

20

30

40

【0099】

【表 2 - 2】
 (表 I I の続き)

| 番号 | R ¹ | R ^{4a} | R ^{5b} | R ⁶ |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| 81 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | エチル |
| 82 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | ビニル |
| 83 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | シクロプロピル |
| 84 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | シクロヘキシル |
| 85 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | メキシメチル |
| 86 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | メキシエチル |
| 87 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | 1-ヒドロキシ-1-メチルエチル |
| 88 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | -CO ₂ H |
| 89 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | フェニル |
| 90 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 4-フルオロフェニル |
| 91 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 2-アミノフェニル |
| 92 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 2-メチルフェニル |
| 93 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 4-メチルフェニル |
| 94 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 4-メキシフェニル |
| 95 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル |
| 96 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル |
| 97 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | ピリジン-2-イル |
| 98 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | ピリジン-3-イル |
| 99 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | H |
| 100 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | メチル |
| 101 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | エチル |
| 102 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | ビニル |
| 103 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | シクロプロピル |
| 104 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | シクロヘキシル |
| 105 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | メキシメチル |
| 106 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | メキシエチル |
| 107 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | 1-ヒドロキシ-1-メチルエチル |
| 108 | 3-トリフルオロメチルフェニル | H | メチル | -CO ₂ H |

10

20

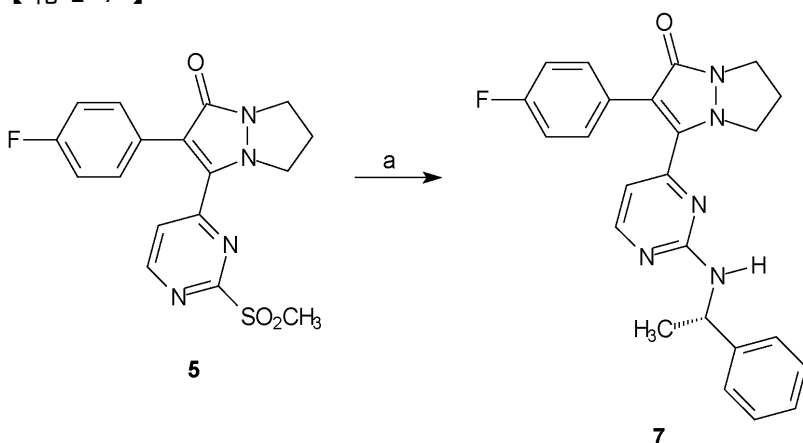
【0100】

都合のよい出発点として化合物 5 のような中間体を用いて、類似体 49 ~ 108 及びこのカテゴリーの説明の範囲内に包含されるその他のものを、以下に概要を示す手順によって好適に調製することができる。次の実施例において、R¹は4-フルオロフェニルであるが、配合者はこの手順に適合するいずれかの出発物質、とりわけメチルフェニルアセテート、メチル4-クロロフェニルアセテート、及びメチル3-(トリフルオロメチル)フェニルアセテートに好適に置換してもよい。

30

【0101】

【化27】



40

試薬及び条件：(a) (S)-1-メチルベンジルアミン、トルエン；140、12時間。

50

【0102】

(実施例4)

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (S) - (1 - フェニルエチルアミノ)ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン (7)

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (S) - (1 - フェニルエチルアミノ)ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン (7) の調製: 本明細書において上記で調製された粗 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メタンシルホニル - ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン 5 (0.86 g、2.3 ミリモル) 及び (S) - (-) - -メチル - ベンジルアミン (10.5 mL、81.6 ミリモル) の溶液をトルエン (18 mL) に溶解する。得られた混合物を 140 で 12 時間加熱し、室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残分をシリカ (1:1 EtOAc / ヘキサン) で精製して、表 I I の類似体 59 に対応した所望の生成物を得る。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.42 ~ 7.34 (m, 7H)、7.04 (ddd, J = 9.0, 6.9, 2.1 Hz, 2H)、6.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.68 (bd s, 1H)、5.10 (m, 1H)、3.97 (dt, J = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H)、2.45 (bd s, 2H)、1.67 (m, 2H)、1.60 (d, J = 7.5 Hz, 3H); C₂₄H₂₂FN₅O (M + H)⁺ についての HRMS 計算値 416.1887; 実測値 416.1897

【0103】

カテゴリー I の第 2 の態様からの次の化合物は、本明細書で上述される手順によって調製できる。

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (N' - メチル - N' - フェニルヒドラジノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン: ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.40 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 2H)、7.29 ~ 7.25 (m, 2H)、7.06 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H)、6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.85 (t, 7.8 Hz, 1H)、6.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、4.00 (t, J = 6.9 Hz, 4H)、3.39 (s, 3H)、2.48 ~ 2.33 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 417.2。

【0104】

(R) - {4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 3 H, 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - フェニル酢酸メチルエステル; ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 7.54 ~ 7.24 (m, 7H)、7.04 (t, J = 8.4 Hz, 2H)、6.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、5.65 ~ 5.58 (m, 2H)、4.05 ~ 4.00 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.78 ~ 3.68 (m, 2H)、1.67 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 460.0。

【0105】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - ベンジルアミノピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン; ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 8.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、7.45 ~ 7.29 (m, 9H)、7.06 (dd, J = 9.0, 8.4 Hz, 2H)、6.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、4.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.80 ~ 3.65 (m, 2H)、2.65 ~ 2.52 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 402.1。

【0106】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (1 - (S) - メチルエチルアミノ)ピリ

ミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 7.46 ~ 7.40 (m, 2H)、7.05 (dt, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 2H)、6.38 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 1H)、5.11 (bd s, 1H)、4.13 ~ 3.96 (m, 5H)、2.73 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H)、1.66 ~ 1.55 (m, 2H)、1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)、0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$ (M + H) $^+$ についての HRMS 計算値 368.1886; 実測値 386.1880。

【0107】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (アリルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.20 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)、7.43 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 2H)、7.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、6.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)、6.00 (dddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2, 5.1$ Hz, 1H)、5.45 (bd s, 1H)、5.28 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H)、5.20 (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H)、4.13 ~ 4.04 (m, 6H)、2.71 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H); $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$ (M + H) $^+$ についての HRMS 計算値 352.1573; 実測値 352.1582。

10

【0108】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - { 2 - [1 - (S) - (4 - メチルフェニル) エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、7.40 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 2H)、7.28 ~ 7.27 (m, 2H)、7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)、7.04 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H)、6.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、5.20 (m, 1H)、4.02 ~ 3.96 (m, 4H)、2.52 ~ 2.45 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}$ (M + H) $^+$ についての HRMS 計算値 430.2043; 実測値 430.2057。

20

【0109】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (1 - (S) - シクロヘキシル - エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)、7.44 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 2H)、7.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、6.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)、5.12 (bd s, 1H)、4.14 ~ 4.02 (m, 4H)、3.99 ~ 3.92 (m, 1H)、2.73 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H)、1.88 ~ 1.63 (m, 4H)、1.54 ~ 1.40 (m, 1H)、1.28 ~ 1.03 (m, 6H)、1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}$ (M + H) $^+$ についての HRMS 計算値 421.2279; 実測値 421.2264。

30

40

【0110】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (1 - (R) - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、7.43 ~ 7.23 (m, 7H)、7.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)、6.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、5.13 (m, 1H)、4.16 ~ 3.94 (m, 2H)、2.58 ~ 2.38 (m, 2H)、1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (M + H) $^+$ 416.0。

【0111】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (三級 - ブチルアミノ) ピリミジン - 4 -

50

イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 8.11 (d , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.43 (dd , $J = 6.9$, 3.3 Hz , 2H)、7.08 (t , $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H)、6.45 (d , $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H)、4.12 ~ 4.02 (m , 4H)、2.77 (dt , $J = 7.2$, 7.2 Hz , 2H)、1.52 (s , 9H) ; MS (M + H) $^+$ 368.1

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジメチルプロピルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.99 (m , 1H)、7.40 (dd , $J = 9.0$, 5.7 Hz , 2H)、7.10 (t , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H)、6.55 (d , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.24 ~ 4.10 (m , 5H)、2.83 (dt , $J = 8.4$, 8.4 Hz , 2H)、1.51 ~ 1.36 (m , 9H) ; MS (M + H) $^+$ 398.1。

10

【 0 1 1 2 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(2 - シクロプロピルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 8.17 (m , 1H)、7.42 (dd , $J = 8.7$, 5.4 Hz , 2H)、7.12 (t , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H)、6.52 (d , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.27 (m , 2H)、4.15 (t , $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H)、2.88 ~ 2.81 (m , 1H)、2.77 (dt , $J = 8.4$, 8.4 Hz , 2H)、0.93 ~ 0.87 (m , 2H)、0.71 ~ 0.66 (m , 2H) ; MS (M + H) $^+$ 352.0。

20

【 0 1 1 3 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(2 - シクロプロピルメチル) アミノピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 8.17 (d , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.41 (dd , $J = 8.7$, 5.4 Hz , 2H)、7.07 (t , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H)、6.41 (d , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H)、5.55 (bd s , 1H)、4.15 ~ 4.05 (m , 4H)、3.31 (t , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H)、2.78 (dt , $J = 6.9$, 6.9 Hz , 2H)、1.18 (m , 1H)、0.60 (m , 2H)、0.30 (m , 2H) ; MS (M + H) $^+$ 366.0。

30

【 0 1 1 4 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(2 - メトキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 8.18 (d , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.42 (dd , $J = 8.7$, 5.7 Hz , 2H)、7.06 (t , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H)、6.42 (d , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.20 ~ 4.03 (m , 4H)、3.68 ~ 3.41 (m , 4H)、3.42 (s , 3H)、2.74 (dt , $J = 6.9$, 6.9 Hz , 2H) ; MS (M + H) $^+$ 370.0。

40

【 0 1 1 5 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (2 - メトキシ - 1 - (S) - メチルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 8.18 (d , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.42 (dd , $J = 8.1$, 5.4 Hz , 2H)、7.04 (t , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H)、6.39 (d , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H)、5.49 (d , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H)、4.26 (m , 1H)、4.13 (t , $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H)、4.06 (t , $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H)、3.46 (d , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H)、3.41 (s , 3H)、2.72 (dt , $J = 6.9$, 6.9 Hz , 2H)、1.30 (s , 3H) ; MS (M + H) $^+$ 384.0。

50

【 0 1 1 6 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - { 2 - [1 - (S) - (4 - フルオロフェニル) エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 8 . 10 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 39 (dd , $J = 7 . 8$, $5 . 1 \text{ Hz}$, 2 H) 、 7 . 07 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) 、 6 . 48 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) 、 5 . 12 (m , 1 H) 、 4 . 18 ~ 3 . 98 (m , 2 H) 、 2 . 61 ~ 2 . 45 (m , 2 H) 、 1 . 64 (d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 3 H) ; MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 433 . 9 .

【 0117 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - { 2 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; ^1H NMR (300 MHz , d_6 - DMSO) 8 . 69 ~ 8 . 51 (m , 2 H) 、 8 . 22 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 73 ~ 7 . 68 (m , 1 H) 、 7 . 42 (dd , $J = 8 . 7$, $5 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) 、 7 . 33 ~ 7 . 26 (m , 1 H) 、 7 . 04 (t , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) 、 6 . 48 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) 、 5 . 77 (bd s , 1 H) 、 4 . 69 (d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) 、 4 . 02 (t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) 、 3 . 80 (m , 2 H) 、 2 . 62 (dt , $J = 8 . 7$, $8 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) ; MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 403 . 1 .

10

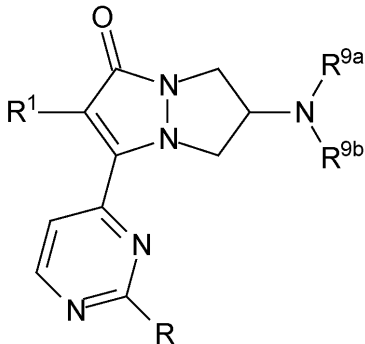
【 0118 】

本発明による第2のカテゴリの炎症性サイトカイン放出阻害化合物は、次式を有する一般骨格を有する :

20

【 0119 】

【 化 28 】



30

式中、R単位は式 - OR³を有するエーテルであり、R^{9a}及びR^{9b}は一緒になって、本明細書の以下で表IIIに記載されるような環を形成する。

【 0120 】

【表 3 - 1】
 (表 I I I)

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ^{9a} /R ^{9b} 環 |
|-----|----------------|------------------------|------------------------------------|
| 109 | 4-フルオロフェニル | フェノキシ | モルホリニル |
| 110 | 4-フルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ | モルホリニル |
| 111 | 4-フルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ | モルホリニル |
| 112 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ | モルホリニル |
| 113 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ | モルホリニル |
| 114 | 4-フルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ | モルホリニル |
| 115 | 4-フルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ | モルホリニル |
| 116 | 4-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ | モルホリニル |
| 117 | 4-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ | モルホリニル |
| 118 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェノキシ | モルホリニル |
| 119 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ | モルホリニル |
| 120 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ | モルホリニル |
| 121 | 4-フルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ | モルホリニル |
| 122 | 4-フルオロフェニル | 2-メトキシフェノキシ | モルホリニル |
| 123 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ | モルホリニル |
| 124 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル | モルホリニル |
| 125 | 4-フルオロフェニル | フェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 126 | 4-フルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 127 | 4-フルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 128 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 129 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 130 | 4-フルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 131 | 4-フルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 132 | 4-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 133 | 4-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 134 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 135 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 136 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 137 | 4-フルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 138 | 4-フルオロフェニル | 2-メトキシフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 139 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ | ピペリジン-1-イル |
| 140 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル | ピペリジン-1-イル |

10

20

30

【 0 1 2 1 】

【表 3 - 2】

(表 I I I の続き)

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ^{9a} /R ^{9b} 環 |
|-----|----------------|------------------------|------------------------------------|
| 141 | 4-フルオロフェニル | フェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 142 | 4-フルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 143 | 4-フルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 144 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 145 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 146 | 4-フルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 147 | 4-フルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 148 | 4-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 149 | 4-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 150 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 151 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 152 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 153 | 4-フルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 154 | 4-フルオロフェニル | 2-メトキシフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 155 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ | ピペラジン-1-イル |
| 156 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル | ピペラジン-1-イル |
| 157 | 4-フルオロフェニル | フェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 158 | 4-フルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 159 | 4-フルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 160 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 161 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 162 | 4-フルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 163 | 4-フルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 164 | 4-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 165 | 4-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 166 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 167 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 167 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 169 | 4-フルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 170 | 4-フルオロフェニル | 2-メトキシフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 171 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ | ピロリジン-1-イル |
| 172 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル | ピロリジン-1-イル |

10

20

30

【0122】

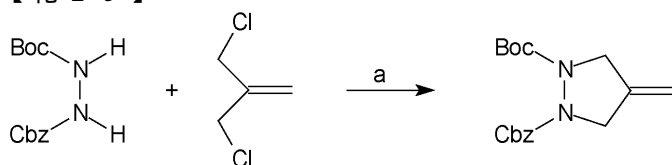
以下は、本発明によるカテゴリ I I の第 1 の態様に属する化合物の調製スキームである。第 1 段階は、タイプ I I I の中間体を利用して分子中に R¹ 単位 (本実施例においては 4-フルオロフェニル) を導入することを包含する。化合物 11 のような中間体ケトン、次の経路に使用でき、選択されたアミノ単位をピラゾロ[1, 2-a]ピラゾール-1-オン環系の 6 位に導入できる。

【0123】

(中間体タイプ I I I の一般スキーム)

【0124】

【化 29】



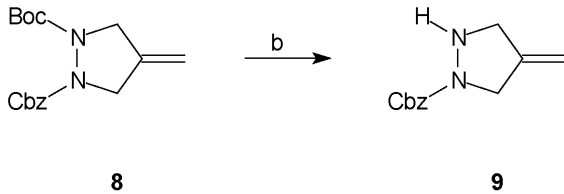
8

試薬及び条件：(a) NaH、DMF、室温、12時間。

40

【0125】

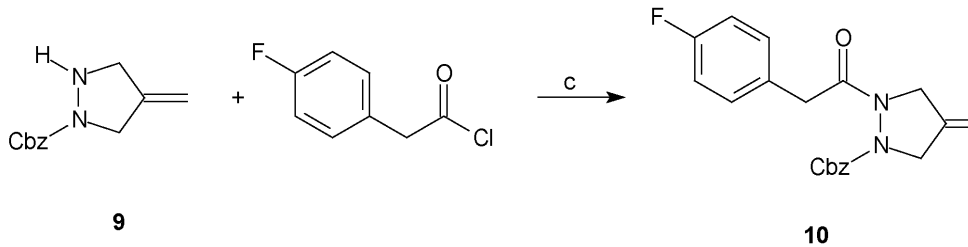
【化 3 0】



試薬及び条件：(b) SOCl_2 、 MeOH 、0 ~ 室温、18時間。

【0 1 2 6】

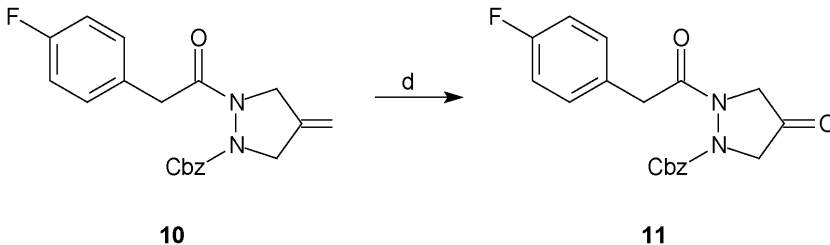
【化 3 1】



試薬及び条件：(c) NaOH 、 CH_2Cl_2 /水、室温、18時間。

【0 1 2 7】

【化 3 2】



試薬及び条件：(d) O_3 、 CH_2Cl_2 、 DMS ；-78 ~ 室温 18時間

【0 1 2 8】

(実施例 5)

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 4 - オキソ - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1 1)

4 - メチレンピラゾリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 2 - 三級 - ブチルエステル (8) の調製 : NaH (3 . 8 1 g 、 9 5 . 4 ミリモル) の DMF (8 0 m L) 懸濁液に $\text{N - Cbz - N' - Boc - ヒドラジン}$ (1 2 . 1 g 、 4 5 . 4 ミリモル) の DMF (2 0 m L) 溶液を滴下する。反応混合物を約 2 0 分間攪拌し、3 - クロロ - 2 - クロロメチル - プロペン (5 . 8 m L 、 5 0 ミリモル) を滴下し、 TL C により反応の完了が確認されるまで、およそ 1 2 時間反応物を室温で攪拌する。反応溶液を、エチルアセテート及び水の間で分配し、水層をさらに溶媒で数回抽出する。組み合わされた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、更なる精製なしに用いられる所望の生成物を透明な油として生じる。

【0 1 2 9】

4 - メチレン - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸 1 - ベンジルエステル (9) の調製 : 粗 4 - メチレンピラゾリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 2 - 三級 - ブチルエステル 8 (3 0 g) のメタノール (3 0 0 m L) 溶液に塩化チオニルを 0 で滴下する。反応液は室温に温められ、さらに 1 8 時間攪拌される。減圧下での反応液の濃縮により黄色い油が生じ、これは放置により結晶化し、2 3 g (9 7 % 収率) の所望の生成物を HCl 塩として提供する。

【0 1 3 0】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 4 - メチレン - ピラゾリジン - 1 -

10

20

30

40

50

カルボン酸ベンジルエステル(10)の調製：水酸化ナトリウム(0.12g、3ミリモル)を、すばやく攪拌しながら1:2水/塩化メチレン溶液(30mL)に溶解した後、4-メチレン-ピラゾリジン-1-カルボン酸 1-ベンジルエステル(9)(0.62g、2.8ミリモル)を室温で添加する。(4-フルオロフェニル)アセチルクロリド(0.39mL、4.2ミリモル)を添加し、反応物を18時間攪拌し、その後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、層を分離させる。水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を組み合わせ、乾燥させ、濾過する。減圧下での濃縮により粗生成物を生じ、これはシリカ(1:3のエチルアセテート/ヘキサン)により精製され、0.54g(62%収率)の所望の生成物を提供する。

【0131】

10

2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-オキソ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(11)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)-アセチル]-4-メチレン-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル、10、(0.28g、0.8ミリモル)の塩化メチレン(15mL)溶液に、溶液の青色が維持されるまで-78でオゾンガスをバブリングする。オゾン源を除去し、ジメチルスルホキシド(0.23mL)を添加し、反応溶液を室温まで加温し、18時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物をシリカ(1:3酢酸エチル/ヘキサン)上で精製して、所望の生成物を透明油状物として0.15g(53%収率)で得た。

【0132】

20

タイプII Iの合成中間体、例えば化合物(11)を、以下の実施例において概略されるような所望の6位アミノ部分を導入するためのひな型として使用できる。

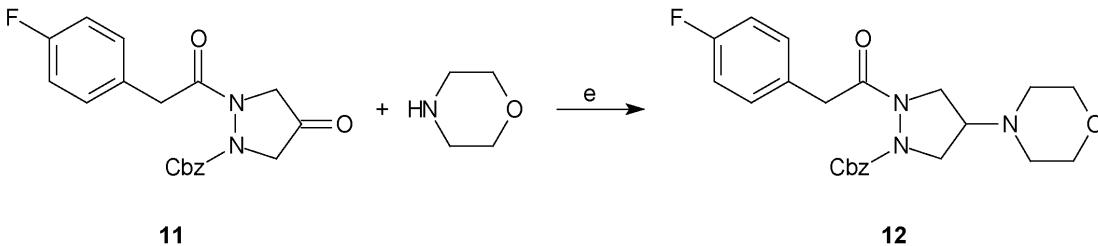
【0133】

(タイプIV中間体の一般スキーム)：

カテゴリ-IIの第1態様の類似体を包含する化合物の骨格への6-アミノ単位の導入

【0134】

【化33】

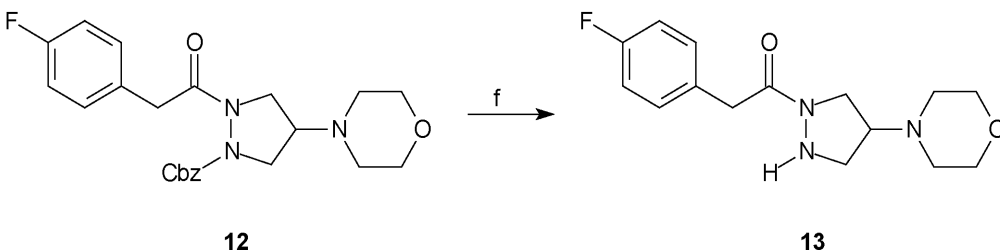


30

試薬及び条件：(e) Na(OAc)₃BH、HOAc、THF、室温、12時間。

【0135】

【化34】



40

試薬及び条件：(f) H₂; Pd/C、MeOH。

【0136】

(実施例6)

2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-モルホリン-4-イル-ピラゾリジン-1-イル)-エタノン(13)

2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-モルホリン-4-イル-ピラゾ

50

リジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1 2) の調製 : 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 4 - オキソ - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル、11、(0 . 1 4 g、0 . 4 ミリモル) 及びモルホリン (0 . 0 3 8 m L、0 . 4 3 ミリモル) の T H F 溶液に、室温で $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0 . 1 2 5 g、0 . 6 ミリモル) 及び HOAc (0 . 0 2 2 m L、0 . 4 ミリモル) を添加する。溶液を 1 2 時間攪拌し、ジエチルエーテル及び NaHCO_3 の間で分配する。水層をエーテルで数回抽出し、有機層を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮して、透明の油を得て、それをエーテルに再溶解させ、そして 1 等量のエーテル含有 HCl を添加すると、白色固体が形成される。固体を濾過により回収し、100 mg (6 0 % 収率) の所望の生成物を HCl 塩として単離する。

【 0 1 3 7 】

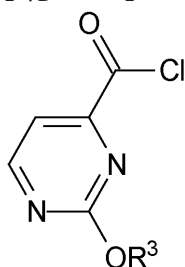
2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾリジン - 1 - イル) - エタノン (1 3) の調製 : 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル HCl 塩、12、(1 0 0 m g、0 . 2 ミリモル) をメタノールに溶解させ、 Pd/C (5 m g) を添加する。次いで溶液を Parr (登録商標) 水素添加装置にて 3 日間水素添加し、その後、触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、55 mg (8 1 % 収率) の所望の生成物を褐色固体として得る。

【 0 1 3 8 】

選択された 6 - アミノ単位が一度、2 - R^1 - 置換 - ピラゾロ [1 , 2 - a } ピラゾール - 1 - オン骨格の正しい位置にあれば、選択された R 単位を含む最終類似体のセグメントは従来の合成工程を利用して組み立てることができる。この工程は、一般式を有する V 型の中間体化合物を使用させ :

【 0 1 3 9 】

【 化 3 5 】



30

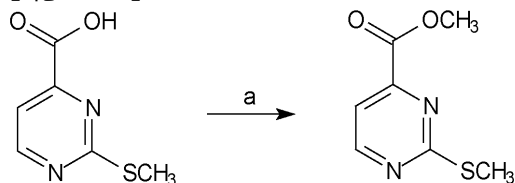
それによって、所望の - OR^3 単位をこの骨格に導入し、この V 型中間体は、本明細書中以下のスキームにおいて概説される手順に従って調製可能である。

【 0 1 4 0 】

(中間体タイプ V の一般スキーム)

【 0 1 4 1 】

【 化 3 6 】



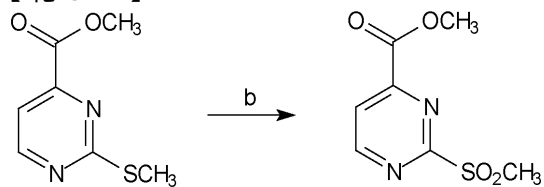
40

14

試薬及び条件 : (a) SOCl_2 、 MeOH ; 室温 1 2 時間

【 0 1 4 2 】

【化37】



14

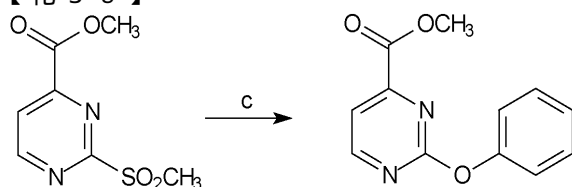
15

試薬及び条件：(b) オキソン (Oxone (登録商標))、MeOH / THF / H₂O ; 室温 12 時間

10

【0143】

【化38】



15

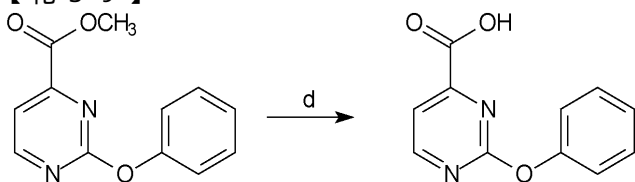
16

試薬及び条件：(c) フェノール、NaH、THF ; 室温 12 時間

20

【0144】

【化39】



16

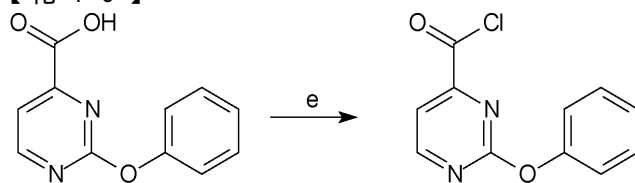
17

試薬及び条件：(d) NaOH MeOH / H₂O ; 室温 1.5 時間

30

【0145】

【化40】



17

18

試薬及び条件：(e) 塩化オキサリル、CH₂Cl₂ / DMF ; 室温、2 時間。

40

【0146】

(実施例7)

2-フェノキシ-ピリミジン-4-カルボニルクロリド(18)

2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(14)の調製：2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルボン酸(15g、88ミリモル)のメタノール(200mL)懸濁液に塩化チオニル(25mL)を滴下する。溶液は室温に温められ、12時間攪拌される。溶液は次に減圧下で濃縮され、残留する黄色い固体は塩化メチレンに溶解されることができ、再濃縮されて19g(97%収率)の所望の生成物のHCl塩を、白色固体として生じる。

【0147】

50

2 - メタンスルホニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (1 5) の調製 : オキソン (Oxone) (登録商標) (2 1 1 . 7 g 、 3 4 4 ミリモル) の水溶液 (1 L) を、2 - メチル - スルファニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、14、(1 9 g 、 8 6 . 1 ミリモル) の 1 : 1 メタノール / T H F (1 L) 溶液に 0 で滴下する。反応溶液は室温まで温められ、1 . 5 時間攪拌される。結果として得られる懸濁液は、塩化メチレン及び水の間で分配される。水相を、NaOHの添加によりアルカリ性にし、溶媒により再抽出する。組み合わせられた有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1 8 . 4 g の所望の生成物を黄色い油として生じる。

【 0 1 4 8 】

2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (1 6) の調製 : NaH (3 . 5 g の 6 0 % 懸濁液、8 7 . 4 ミリモル) をフェノール (8 . 2 3 g 、 8 7 . 4 ミリモル) の T H F (1 0 0 m L) 溶液に室温で添加する。2 - メタンスルホニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル 1 5 (6 . 3 g 、 2 9 . 1 ミリモル) を T H F (6 0 m L) に溶解させ、フェノール溶液に滴下する。反応液を 1 2 時間攪拌し、次に飽和水性 NH_4Cl を添加することにより反応を止める。水相を塩化メチレンにより抽出し、組み合わせられた有機層を、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製油を生じ、これをシリカ (酢酸エチル / ヘキサン 2 : 3) により精製して、1 . 7 2 g (2 5 % 収率) の所望の生成物を白色固体として得る。

10

【 0 1 4 9 】

2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (1 7) の調製 : 2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル 1 6 (1 . 7 2 g 、 7 4 . 8 ミリモル) のメタノール (5 0 m L) 溶液に 5 0 % NaOH 溶液 (1 0 m L) を室温で添加する。1 . 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で取り除き、残留水相を酢酸エチルにより抽出する。次いで、水相を濃 HCl により注意深く酸性化し、形成する白色固体を酢酸エチルにより 2 回抽出することができる。有機層を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮して、0 . 9 5 g (6 0 % 収率) の所望の生成物を白色固体として得る。

20

【 0 1 5 0 】

2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - カルボニルクロリド (1 8) の調製 : 数滴の DMF を含有する 2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - カルボン酸 1 7 (0 . 1 9 g 、 0 . 8 9 ミリモル) の塩化メチレン (1 0 m L) 溶液に、塩化オキサリル (0 . 1 m L) を添加する。溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、更なる精製なしに用いられる所望の生成物を得る。

30

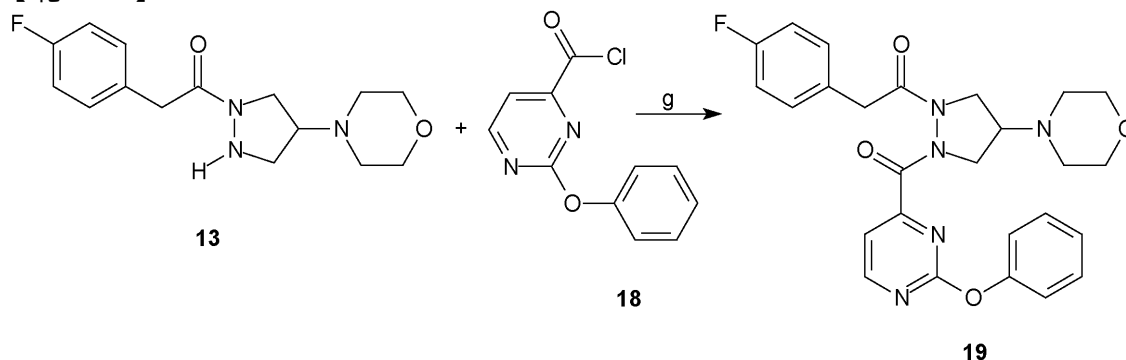
【 0 1 5 1 】

本発明のカテゴリ - I I の第 1 の態様の類似体を含む化合物を調製するための最終経路は、本明細書の以下で概要される手順によって達成できる。この手順は、片方が選択された R^1 単位及び 6 位のアミノ単位を、例えば中間体 (1 3) として含み、もう片方がピリミジン環に既に導入された最終 R 単位を、例えば中間体 (1 8) として含むような集合工程を含む。

【 0 1 5 2 】

【 化 4 1 】

40

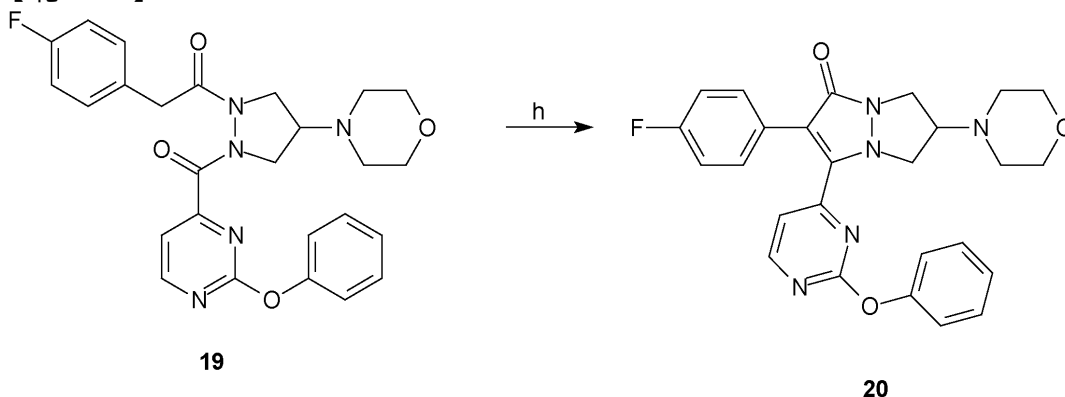


50

試薬及び条件：(g) NaOH : CH₂Cl₂ / 水、室温 12 時間

【0153】

【化42】



10

試薬及び条件：(h) NaH、DMF ; 0、2 時間。

【0154】

(実施例 8)

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 - (2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン (20)

20

2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - カルボニル) ピラゾリジン - 1 - イル] エタノン (19) の調製：塩化メチレン (1.5 mL) 中の 2 - フェノキシピリミジン - 4 - カルボニルクロリド、18、(0.07 g、0.28 ミリモル) を、NaOH (0.0112 g、0.28 ミリモル) を含有する 2 : 5 水 / CH₂Cl₂ 溶液 (7 mL) 中の 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾリジン - 1 - イル) エタノン 13 (0.06 g、0.18 ミリモル) の懸濁液に室温で滴下する。溶液は 18 時間攪拌し、更なる 2 : 5 の水 / CH₂Cl₂ により希釈する。層を分離させ、水相を更なる塩化メチレンにより抽出する。有機層を合わせ、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色固体を得て、これを分取 HPLC によって精製して、0.021 g (23% 収率) の所望の生成物を油状固体として得る。

30

【0155】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 - (2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン (20) の調製：0 で 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - カルボニル) ピラゾリジン - 1 - イル] エタノン 19 (0.2 g、0.4 ミリモル) の DMF (10 mL) 溶液に、NaH (0.024 g、0.6 ミリモル) を添加し、得られた溶液を 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残分を塩化メチレンに溶解し、水で抽出し、乾燥させ、再濃縮して、37 mg (20% 収率) の所望の生成物を黄色固体として得る。

40

【0156】

カテゴリー I I の第 1 の態様からの次の化合物は、本明細書で上述される手順によって調製できる。

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 - [2 - (4 - フルオロ (fluro) フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.61 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 3.70 - 3.99 (m, 4H), 4.23 - 4.25 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.10 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.26 ~ 7.41 (m, 6H), 8.50 (d, 1H, J = 5.1 Hz)。ESI⁺MS : m/z (相対強度) 491.9 (100, M⁺ + H)。分析。

50

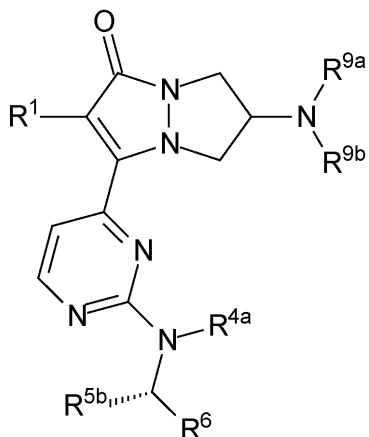
$C_{26}H_{23}F_2N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ としての計算値：C, 62.39; H, 4.83; N, 13.99。実測値：C, 62.02; H, 4.38; N, 13.62。

【0157】

カテゴリーIIの第2態様の類似体は、次式を有する化合物に関する：

【0158】

【化43】



10

式中、Rは式に示されるアミノ単位である。表IVの類似体は、式-NHC(HR^{5b})R⁶を有するR単位を含み、式中、R^{4a}は水素であり、R¹、R^{5a}、R⁶、R^{9a}、及びR^{9b}は本明細書に記載される。

20

【0159】

【表 4 - 1】
(表 I V)

| 番号 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ^{9a} | R ^{9b} |
|-----|----------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| 173 | 4-フルオロフェニル | H | フェニル | H | H |
| 174 | 4-フルオロフェニル | H | 4-フルオロフェニル | H | H |
| 175 | 4-フルオロフェニル | H | 2-アミノフェニル | H | H |
| 176 | 4-フルオロフェニル | H | 2-メチルフェニル | H | H |
| 177 | 4-フルオロフェニル | H | 4-メチルフェニル | H | H |
| 178 | 4-フルオロフェニル | H | 4-メトキシフェニル | H | H |
| 179 | 4-フルオロフェニル | H | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | H | H |
| 180 | 4-フルオロフェニル | H | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル | H | H |
| 181 | 4-フルオロフェニル | H | ピリジン-2-イル | H | H |
| 182 | 4-フルオロフェニル | H | ピリジン-3-イル | H | H |
| 183 | 4-フルオロフェニル | メチル | フェニル | H | H |
| 184 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-フルオロフェニル | H | H |
| 185 | 4-フルオロフェニル | メチル | 2-アミノフェニル | H | H |
| 186 | 4-フルオロフェニル | メチル | 2-メチルフェニル | H | H |
| 187 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-メチルフェニル | H | H |
| 188 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-メトキシフェニル | H | H |
| 189 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | H | H |
| 190 | 4-フルオロフェニル | メチル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル | H | H |
| 191 | 4-フルオロフェニル | メチル | ピリジン-2-イル | H | H |
| 192 | 4-フルオロフェニル | メチル | ピリジン-3-イル | H | H |
| 193 | 4-フルオロフェニル | H | フェニル | メチル | メチル |
| 194 | 4-フルオロフェニル | H | 4-フルオロフェニル | メチル | メチル |
| 195 | 4-フルオロフェニル | H | 2-アミノフェニル | メチル | メチル |
| 196 | 4-フルオロフェニル | H | 2-メチルフェニル | メチル | メチル |
| 197 | 4-フルオロフェニル | H | 4-メチルフェニル | メチル | メチル |
| 198 | 4-フルオロフェニル | H | 4-メトキシフェニル | メチル | メチル |
| 199 | 4-フルオロフェニル | H | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | メチル | メチル |
| 200 | 4-フルオロフェニル | H | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル | メチル | メチル |
| 201 | 4-フルオロフェニル | H | ピリジン-2-イル | メチル | メチル |
| 202 | 4-フルオロフェニル | H | ピリジン-3-イル | メチル | メチル |
| 203 | 4-フルオロフェニル | メチル | フェニル | メチル | メチル |
| 204 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-フルオロフェニル | メチル | メチル |

10

20

【 0 1 6 0 】

30

【表 4 - 1】
(表 I V の続き)

| 番号 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ^{9a} | R ^{9b} |
|-----|----------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| 205 | 4-フルオロフェニル | メチル | 2-アミノフェニル | メチル | メチル |
| 206 | 4-フルオロフェニル | メチル | 2-メチルフェニル | メチル | メチル |
| 207 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-メチルフェニル | メチル | メチル |
| 208 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-メトキシフェニル | メチル | メチル |
| 209 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | メチル | メチル |
| 210 | 4-フルオロフェニル | メチル | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | メチル | メチル |
| 211 | 4-フルオロフェニル | メチル | ピリジン-2-イル | メチル | メチル |
| 212 | 4-フルオロフェニル | メチル | ピリジン-3-イル | メチル | メチル |
| 213 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | フェニル | H | H |
| 214 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-フルオロフェニル | H | H |
| 215 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 2-アミノフェニル | H | H |
| 216 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 2-メチルフェニル | H | H |
| 217 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-メチルフェニル | H | H |
| 218 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-メトキシフェニル | H | H |
| 219 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | H | H |
| 220 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | H | H |
| 221 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | ピリジン-2-イル | H | H |
| 222 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | ピリジン-3-イル | H | H |
| 223 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | フェニル | メチル | メチル |
| 224 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-フルオロフェニル | メチル | メチル |
| 225 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 2-アミノフェニル | メチル | メチル |
| 226 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 2-メチルフェニル | メチル | メチル |
| 227 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-メチルフェニル | メチル | メチル |
| 228 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-メトキシフェニル | メチル | メチル |
| 229 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | メチル | メチル |
| 230 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | メチル | メチル |
| 231 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | ピリジン-2-イル | メチル | メチル |
| 232 | 4-フルオロフェニル | -CO ₂ CH ₃ | ピリジン-3-イル | メチル | メチル |

10

20

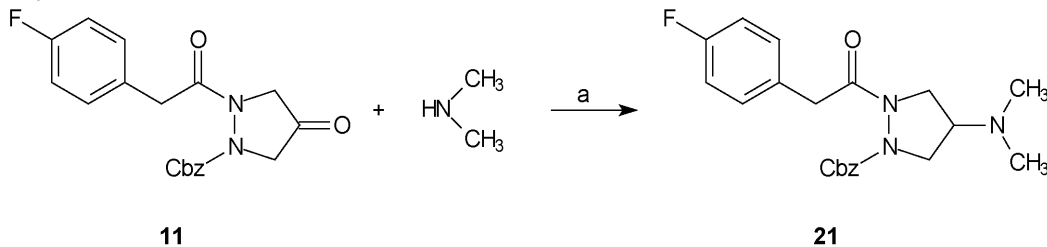
【0161】

R がアミノ単位であるカテゴリ I I の第 2 の態様の類似体を含む化合物は、本明細書において以下で概要されるスキームによって共通の中間体 11 から出発して調製できる。次の実施例に関して、R^{9a} 及び R^{9b} はそれぞれメチルであり、R は (S) - (1-フェニル)エチルアミノである。

30

【0162】

【化 4 4】

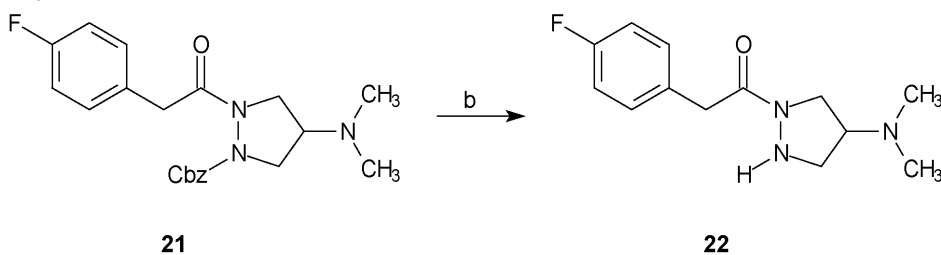


40

試薬及び条件：(a) Na(OAc)₃BH、HOAc、THF、室温、12時間。

【0163】

【化 4 5】

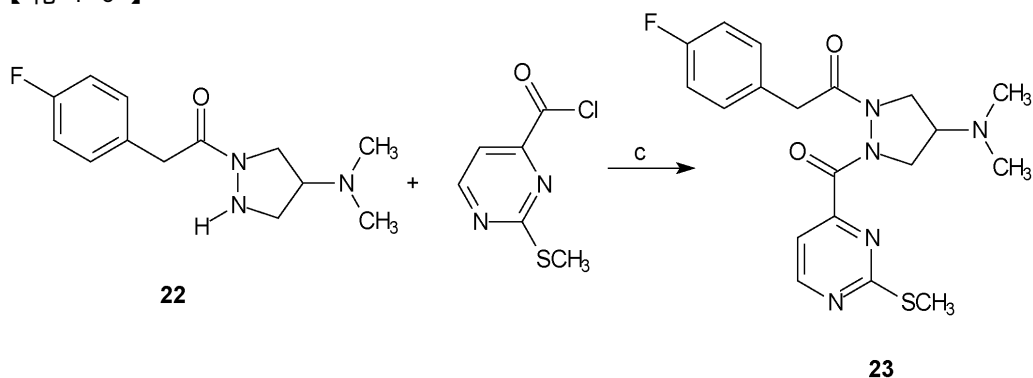


50

試薬及び条件：(b) H_2 ; Pd / C、MeOH。

【0164】

【化46】

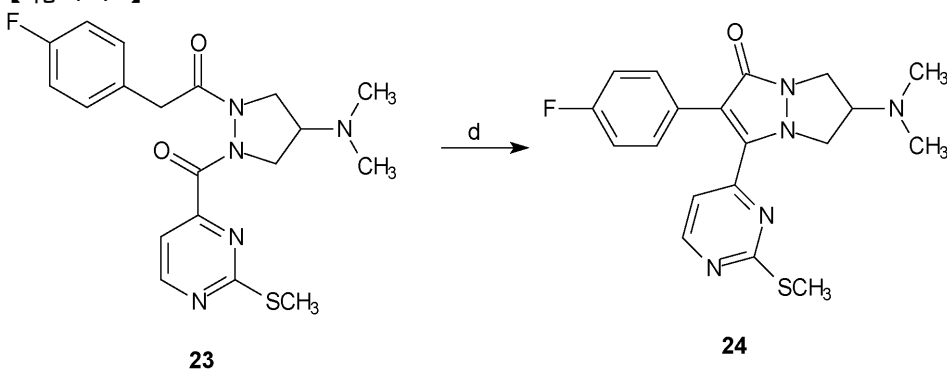


10

試薬及び条件：(c) NaOH : CH_2Cl_2 / 水、室温、12時間。

【0165】

【化47】

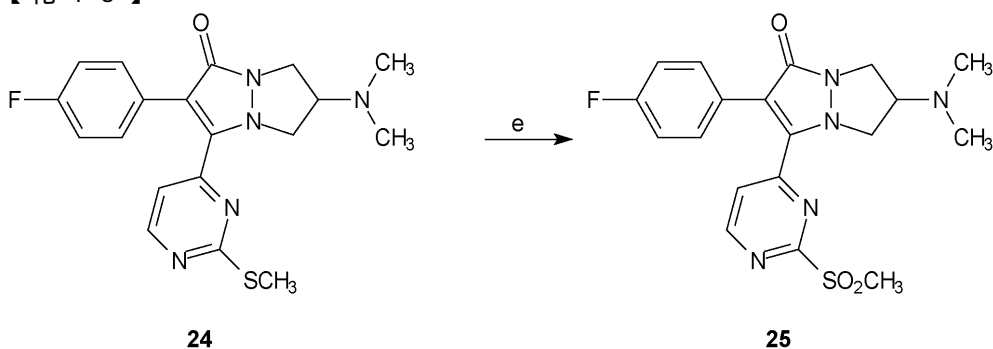


20

試薬及び条件：(d) NaH、DMF ; 0 ~ 室温、2時間。

【0166】

【化48】



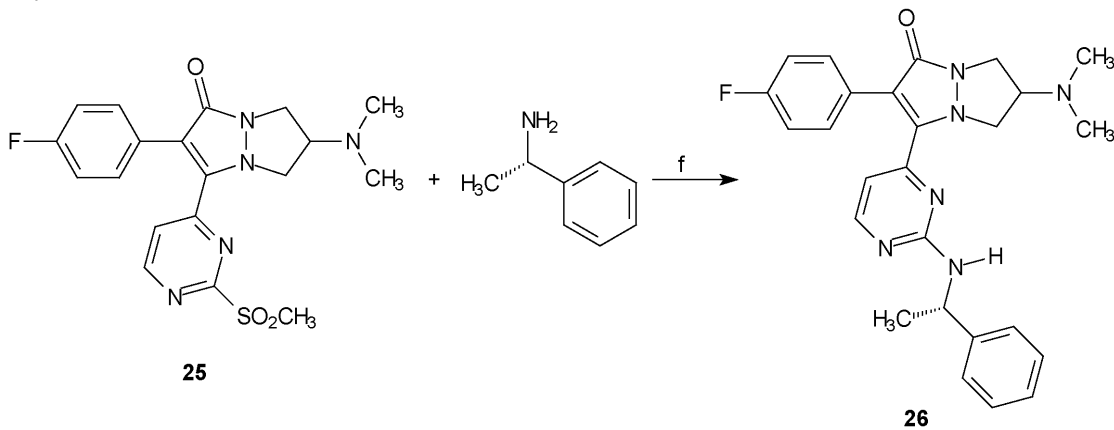
30

試薬及び条件：(e) オキソン (Oxone) (登録商標)、MeOH / THF / H_2O ; 室温、12時間。

【0167】

40

【化 4 9】



10

試薬及び条件：(f) トルエン、140、12時間。

【0168】

(実施例9)

6 - ジメチルアミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (1 - フェニルエチルアミノ)ピリミジン - 4 - イル] - 6,7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール - 1 - オン(26)

4 - ジメチルアミノ - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル)アセチル] - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル(21)の調製：2 - [2 - (4 - フルオロフェニル)アセチル] - 4 - オキソ - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル11(3.6g、10ミリモル)及びジメチルアミン(10mLの2M溶液、20ミリモル)のTHF溶液に、室温で、Na(OAc)₃BH(3.1g、15ミリモル)及びHOAc(0.6g、10ミリモル)を添加する。溶液を12時間攪拌し、ジエチルエーテル及びNaHCO₃の間で分配する。水層をエーテルで数回抽出し、有機層を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮して、透明の油を得て、それをエーテルに再溶解させ、そして1等量のエーテル含有HClを添加すると、白色固体が形成される。固体を濾過により回収し、HCl塩として所望の生成物を得る。

20

【0169】

1 - (4 - ジメチルアミノ - ピラゾリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - エタノン(22)の調製：4 - ジメチルアミノ - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル)アセチル] - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルHCl塩21(4.22g、10ミリモル)をメタノールに溶解し、Pd/C(100mg)を添加する。次いで溶液をパー(Parr)(登録商標)水素添加装置にて18時間水素添加し、その後、触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物を得る。

30

【0170】

1 - [4 - ジメチルアミノ - 2 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピラゾリジン - 1 - イル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - エタノン(23)の調製：1 - (4 - ジメチルアミノ - ピラゾリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - エタノン、22、(2.5g、10ミリモル)のジクロロメタン(20mL)溶液に、2 - メチルスルホニル - ピリミジン - 4 - カルボニルクロリド(3.7g、20ミリモル)を添加し、続いて1.0Nの水酸化ナトリウム水溶液(35mL)を滴下する。混合物を室温で12時間、激しく攪拌する。反応物をジクロロメタン(100mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄する。その水層をジクロロメタン(100mL)で逆抽出する。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた粗物質をシリカ(1:1ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル)で精製して、所望の生成物を得る。

40

【0171】

6 - ジメチルアミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メチルスルファニル

50

-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(24)の調製:1-[4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルボニル)-ピラゾリジン-1-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-エタノン、23、(4.0g、10ミリモル)をTHF(75mL)に溶解する。次いでこの溶液を、NaH(鉱油中の60%分散液0.440g、11ミリモル)懸濁液に-30℃でカニューレによって滴下する。反応物を3時間かけて0℃まで徐々に加温する。反応をNH₄Cl(飽和、水性)(15mL)でクエンチする。混合物を室温で攪拌した後、減圧下で濃縮する。残分をテトラヒドロフラン(250mL)で希釈し、混合物をセライトを通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮して、油を得る。粗生成物をシリカ(100%酢酸エチルから~5%~10%~20%のメチルアルコール/酢酸エチル)で精製して、所望の生成物を得る。

10

【0172】

6-ジメチルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(25)の調製:6-ジメチルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン、24、(3.9g、10ミリモル)のTHF:メタノール(150mLの1:1混合物)溶液に、オキソン(Oxone)(登録商標)(ペルオキシモノ硫酸カリウム)(24.3g、39.5ミリモル)の水(100mL)溶液を滴下する。反応物を室温で1時間攪拌し、NaHCO₃水溶液で希釈して、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得て、これを、それ以上精製せずに使用する。

20

【0173】

6-ジメチルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(1-(S)-フェニルエチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(26)の調製:本明細書で上述されるように調製された粗6-ジメチルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン25(4.2g、10ミリモル)及び(S)-(-)-1-メチル-ベンジルアミン(45.2mL、351ミリモル)の溶液をトルエン(100mL)に溶解する

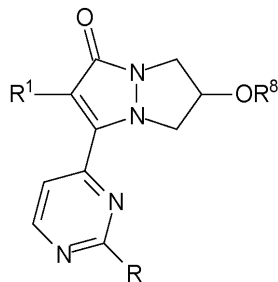
30

【0174】

本発明による炎症性サイトカイン放出を阻害する化合物のカテゴリ-IIIは、次式を有する一般的な骨格を有する:

【0175】

【化50】

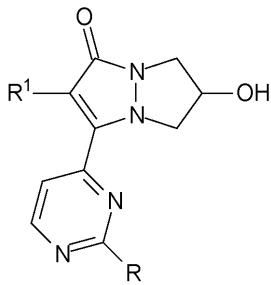


40

この第1の態様は、次式を有するエーテル類似体に関する:

【0176】

【化 5 1】



式中、R 及び R¹ 単位は、本明細書中以下の表 I V において定義される。

【 0 1 7 7】

【表 5 - 1】

(表 I V)

| 番号 | R ¹ | R |
|-----|----------------|------------------------|
| 233 | 4-フルオロフェニル | フェノキシ |
| 234 | 4-フルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ |
| 235 | 4-フルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ |
| 236 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ |
| 237 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ |
| 238 | 4-フルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ |
| 239 | 4-フルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ |
| 240 | 4-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 241 | 4-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 242 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェノキシ |
| 243 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ |
| 244 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ |
| 245 | 4-フルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ |
| 246 | 4-フルオロフェニル | 2-メトキシフェノキシ |
| 247 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 248 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル |
| 249 | 3-フルオロフェニル | フェノキシ |
| 250 | 3-フルオロフェニル | 2-フルオロフェノキシ |
| 251 | 3-フルオロフェニル | 3-フルオロフェノキシ |
| 252 | 3-フルオロフェニル | 4-フルオロフェノキシ |
| 253 | 3-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ |
| 254 | 3-フルオロフェニル | 2-シアノフェノキシ |

【 0 1 7 8】

10

20

30

【表 5 - 2】
(表 I V の続き)

| 番号 | R ¹ | R |
|-----|-----------------|------------------------|
| 255 | 3-フルオロフェニル | 3-シアノフェノキシ |
| 256 | 3-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 257 | 3-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 258 | 3-フルオロフェニル | 2-メチルフェノキシ |
| 259 | 3-フルオロフェニル | 4-メチルフェノキシ |
| 260 | 3-フルオロフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ |
| 261 | 3-フルオロフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ |
| 262 | 3-フルオロフェニル | 2-メトキシフェノキシ |
| 263 | 3-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 264 | 3-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル |
| 265 | 3-トリフルオロメチルフェニル | フェノキシ |
| 266 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-フルオロフェノキシ |
| 267 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-フルオロフェノキシ |
| 268 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-フルオロフェノキシ |
| 269 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2, 6-ジフルオロフェノキシ |
| 270 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-シアノフェノキシ |
| 271 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-シアノフェノキシ |
| 272 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 273 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-トリフルオロメチルフェノキシ |
| 274 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-メチルフェノキシ |
| 275 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-メチルフェノキシ |
| 276 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2, 4-ジメチルフェノキシ |
| 277 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-N-アセチルアミノフェノキシ |
| 278 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 2-メトキシフェノキシ |
| 279 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 280 | 3-トリフルオロメチルフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル |

10

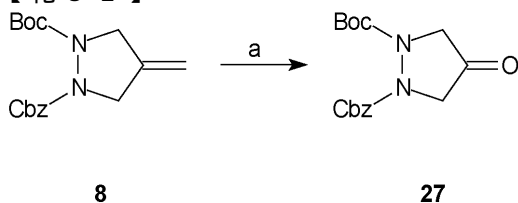
20

【0179】

カテゴリー I I I の第 1 の態様の化合物を含む化合物は、好都合な出発物質として中間体 8 を利用して以下のスキーム概要によって調製できる。

【0180】

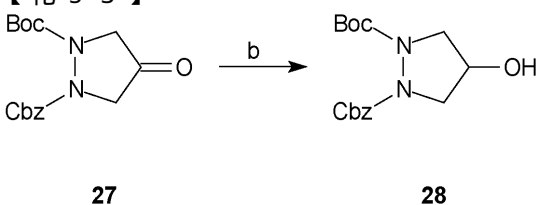
【化 5 2】



試薬及び条件：(a) O₃、CH₂Cl₂、THF；-78 で 20 分間、室温で 12 時間。

【0181】

【化 5 3】



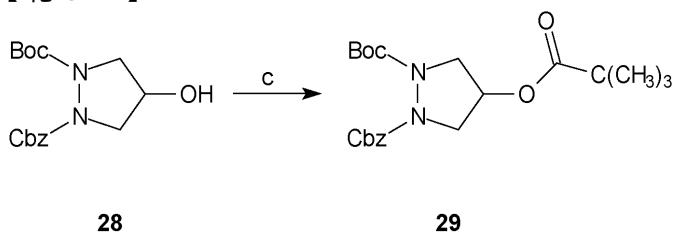
試薬及び条件：(b) B H₃ : D M S、T H F；-78、40 分間。

【0182】

30

40

【化 5 4】

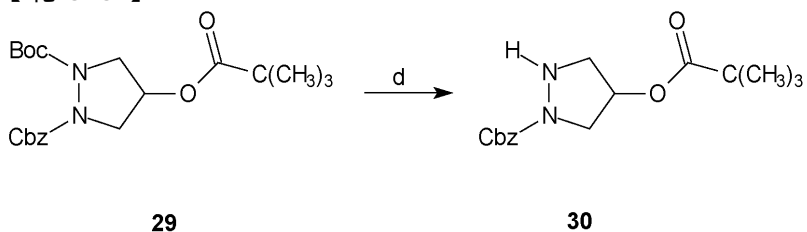


試薬及び条件：(c) $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ 、ピリジン、DMAP；室温、12時間。

【0183】

10

【化 5 5】

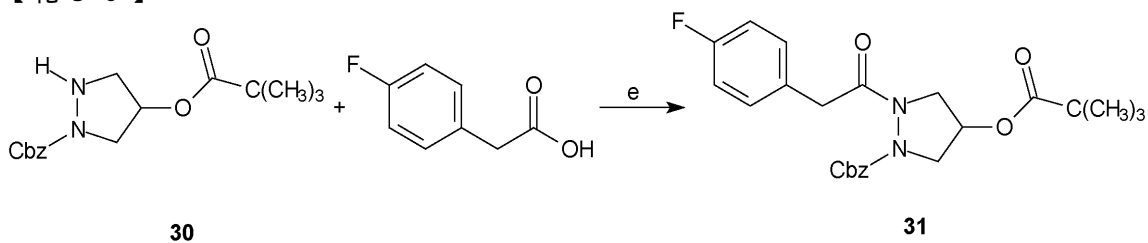


試薬及び条件：(d) SOCl_2 、MeOH；0 ~ 室温、12時間

【0184】

20

【化 5 6】

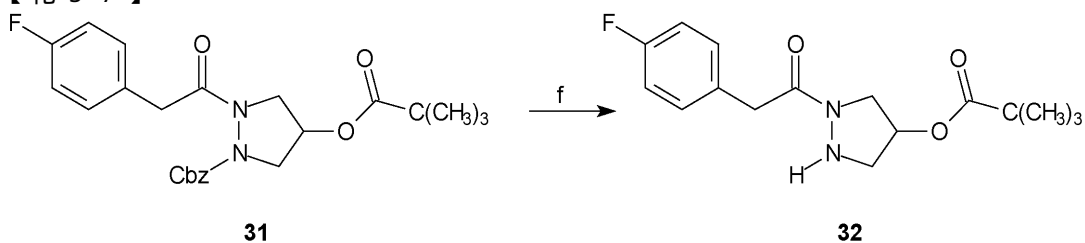


試薬及び条件：(e) 0 で Et_3N ；室温で RCO_2H ；EDCI、 CH_2Cl_2 ；0 ~ 室温、12時間。

30

【0185】

【化 5 7】

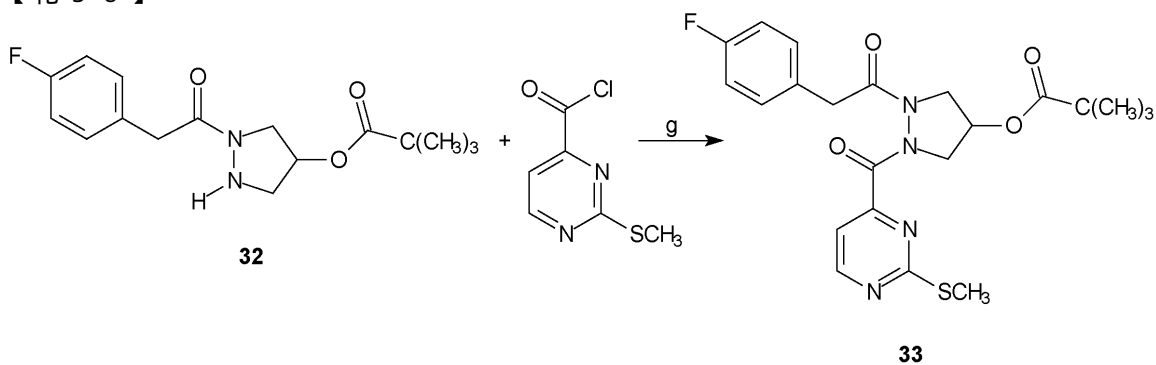


試薬及び条件：(f) H_2 ；Pd/C、MeOH；室温、6時間。

40

【0186】

【化58】

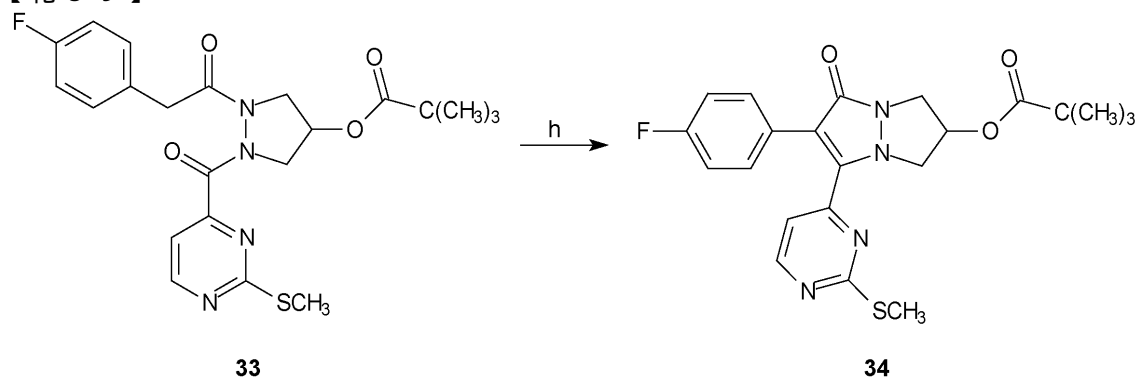


10

試薬及び条件：(g) NaOH : CH₂Cl₂ / 水、室温 12 時間

【0187】

【化59】

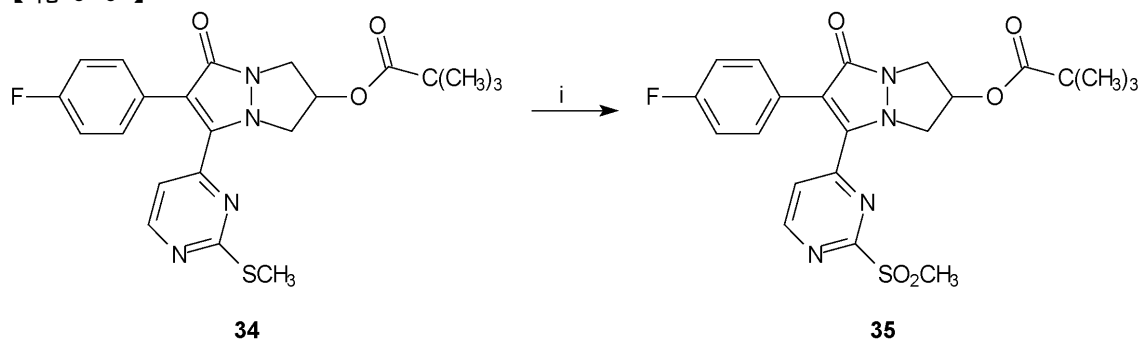


20

試薬及び条件：(h) NaH、DMF ; 0 ~ 室温、3 時間

【0188】

【化60】

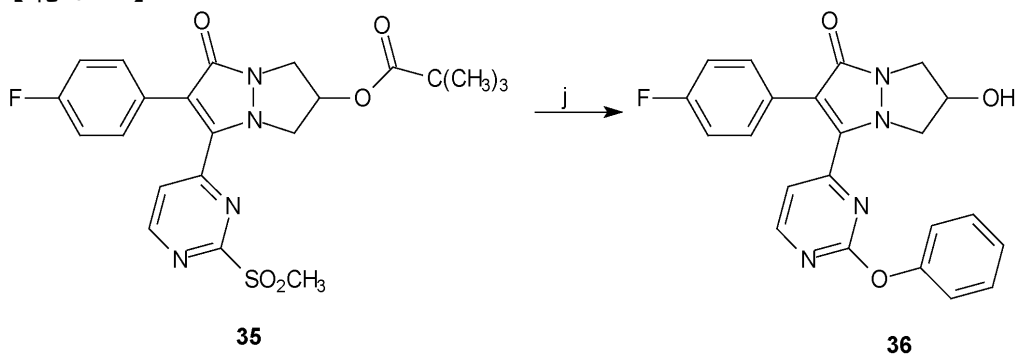


30

試薬及び条件：(i) オキソン (Oxone) (登録商標)、MeOH / THF / H₂O ; 室温、12 時間。

【0189】

【化61】



40

50

試薬及び条件：(j)フェノール、塩基、0 ~ 室温、1時間。

【0190】

(実施例10)

2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェノキシピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(36)

4-オキソ-ピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル(27)の調製：4-メチレン-ピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル8(23.9g、75.1ミリモル)をジクロロメタン(200mL)に溶解する。溶液を-78に冷却し、酸素を5分間パージする。溶液に深青色が残るまで(およそ20分間)、オゾンガスを溶液に通す。溶液を酸素及びアルゴンでパージし、次いで40mLのジメチルスルフィドを入れる。冷却槽を除去し、溶液を周囲温度で12時間攪拌する。次いで反応溶液を減圧下で濃縮して、得られた油をシリカ(3:1~2:1ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、13.5g(56%収率)の所望の生成物を粘稠な透明の油として得る。

10

【0191】

4-ヒドロキシピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル(28)の調製：4-オキソ-ピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル27(5.0g、15.6ミリモル)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解し、溶液を-78に冷却する。ボラン-ジメチルスルフィド錯体の5.0Mのエーテル(6.24mL、31.2ミリモル)溶液をシリンジによって滴下する。-78で40分後、塩化アンモニウム飽和水溶液(20mL)をゆっくり添加することによって反応をクエンチする。冷却槽を除去し、混合物を激しく攪拌しながら周囲温度まで加温する。溶媒を減圧下で除去し、残分をジクロロメタン(200mL)で希釈する。混合物を水(150mL)で洗浄し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液(150mL)、水及びブラインで洗浄する。合わせた水層をジクロロメタン(200mL)、水(150mL)、NaCl(飽和)(200mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物4.66g(93%収率)を透明粘稠油状物として得る。

20

【0192】

4-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)ピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル(29)の調製：4-ヒドロキシピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル、28、(1.42mg、4.40ミリモル)をピリジン(22mL)に溶解する。4-ジメチルアミノ-ピリジン(10mg)を添加して、続いてトリメチルアセチルクロリド(1.63mL、13.2ミリモル)を添加する。反応物を周囲温度で12時間攪拌する。次いで濁った反応混合物を減圧下で濃縮して、白色残分を得る。ジクロロメタン(75mL)を残分に添加し、混合物を1.0Nの塩酸水溶液(75mL)で洗浄する。水層をジクロロメタン(75mL)で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃(75mL)水溶液、水(75mL)、ブライン(75mL)で洗浄し、次いで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物をシリカ(4:1~1:1ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、1.76g(98%収率)の所望の生成物を透明の粘稠な油として得る。

30

40

【0193】

4-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)ピラゾリジン-1-カルボン酸1-ベンジルエステル(30)の調製：4-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)ピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル、29、(1.76g、4.33ミリモル)をメタノール(40mL)に溶解し、溶液を0まで冷却する。塩化チオニル(3.16mL、43.3ミリモル)を滴下し、反応物を室温まで加温し、12時間攪拌を続ける。反応溶液を減圧下で濃縮して、1.45g(98%収率)の所望の生成物をHCl塩としてオフホワイトの固体として得る。

50

【0194】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 4 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシ) - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸 1 - ベンジルエステル (31) の調製 : 4 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシ) - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸 1 - ベンジルエステル、30、(1 . 45 g、4 . 23 ミリモル) をジクロロメタン (21 mL) に溶解する。溶液を 0 まで冷却し、トリエチルアミン (1 . 30 mL、9 . 31 ミリモル) をシリンジによって滴下する。冷却槽を除去し、反応物を室温まで加温して攪拌を 20 分間続ける。4 - フルオロフェニル酢酸 (848 mg、5 . 50 ミリモル) を添加する。5 分間攪拌した後、反応混合物を 0 に維持された 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩化水素のジクロロメタン (21 mL) 溶液にカニユーレによって移す。反応物を攪拌し、室温まで 12 時間かけて除々に加温する。反応物を Na₂CO₃ の 5 % 水溶液 (50 mL × 2 回) で洗浄する。合わせた水層をジクロロメタン (50 mL) で数回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をシリカ (2 : 1 ~ 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、1 . 71 g (91 % 収率) の所望の生成物を白色固体として得る。

10

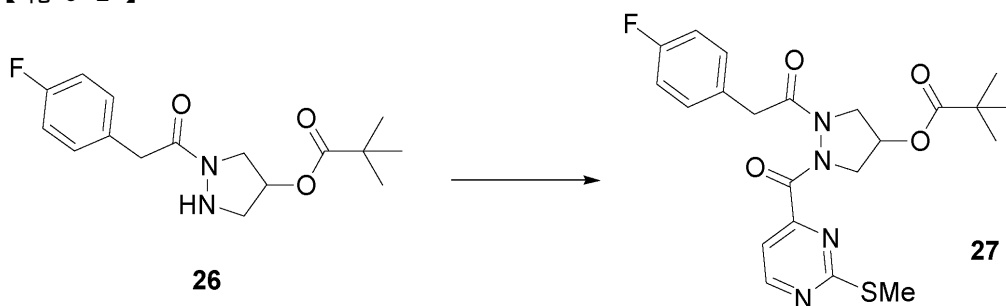
【0195】

2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - ピラゾリジン - 4 - イルエステル (32) の調製 : 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 4 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシ) - ピラゾリジン - 1 - カルボン酸 1 - ベンジルエステル 31 (1 . 71 g、3 . 86 ミリモル) をメタノール (40 mL) に溶解する。フラスコに窒素を流し、10 % パラジウム担持炭素 (300 mg) を入れる。反応フラスコを室温で水素ガス 1 気圧下で 6 時間激しく攪拌する。フラスコに窒素を流し、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル (100 mL) ですすぐ。濾液を減圧下で濃縮して、1 . 18 g (98 % 収率) の所望の生成物を褐色固体として得る。

20

【0196】

【化62】



30

2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 2 - (メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピラゾリジン - 4 - イルエステル (33) の調製 : 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - ピラゾリジン - 4 - イルエステル、32、(427 mg、1 . 79 ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、2 - メチルスルホニル - ピリミジン - 4 - カルボニルクロリド (676 mg、3 . 58 ミリモル) を添加し、続いて 1 . 0 N の水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を滴下する。混合物を室温で 12 時間激しく攪拌する。反応物をジクロロメタン (25 mL) で希釈し、水 (25 mL) で洗浄する。水層をジクロロメタン (25 mL) で逆抽出する。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた粗物質をシリカ (1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ~ 100 % 酢酸エチル) で精製して、464 mg (96 . 6 % 収率) の所望の生成物を褐色の粘稠油として得る。

40

【0197】

2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ピ

50

ラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 2 - イルエステル (3 4) の調製 : 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] - 2 - (メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピラゾリジン - 4 - イルエステル 3 3 (3 0 0 m g , 0 . 6 5 1 ミリモル) を T H F (6 m L) に溶解する。次いでこの溶液を、 N a H (鉱油中の 6 0 % 分散液 2 9 m g , 0 . 7 1 6 ミリモル) の懸濁液に - 3 0 でカニユーレによって滴下する。反応物を 3 時間かけて 0 まで徐々に加温する。反応を N H ₄ C l (飽和、水性) (1 m L) でクエンチする。混合物を室温で攪拌した後、減圧下で濃縮する。残分をテトラヒドロフラン (5 0 m L) で希釈し、混合物をセライトを通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮して、橙色油を得る。粗生成物をシリカ (1 0 0 % 酢酸エチルから ~ 5 % ~ 1 0 % ~ 2 0 % のメチルアルコール / 酢酸エチル) で精製して、 8 7 m g (3 0 % 収率) の所望の生成物を黄色固体として得る。 10

【 0 1 9 8 】

2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (2 - メタン - スルホニル - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 2 - イルエステル (3 5) の調製 : 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 2 - イルエステル、 3 4、 (9 6 m g , 0 . 2 1 7 ミリモル) をクロロホルム (2 m L) に溶解する。溶液を 0 まで冷却し、 3 - クロロ過安息香酸 (7 7 % までの純度で 1 1 7 m g , 0 . 5 2 1 ミリモル) のクロロホルム (3 m L) 溶液を黄色懸濁液に滴下する。反応を 0 で 3 時間攪拌し、次いで室温で 1 2 時間攪拌する。黄色に着色した反応溶液を N a H S O ₃ (飽和、水性) (1 5 m L x 2 回) で洗浄する。層を分離し、水層をクロロホルム (1 5 m L x 2 回) で抽出する。合わせた有機層を、 N a H C O ₃ (飽和水溶液) (2 0 m L) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物 5 0 m g (4 8 % 収率) を黄色油状物として得る。 20

【 0 1 9 9 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェノキシピリミジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン (3 6) の調製 : 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (2 - メタン - スルホニル - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 2 - イルエステル 3 5 (5 0 m g , 0 . 1 0 5 ミリモル) の T H F (1 m L) 溶液を、ナトリウムフェノラートの T H F (1 m L) 溶液に 0 でゆっくりカニユーレで添加する。冷却槽を除去し、反応物を室温で 1 時間攪拌する。反応物を N H ₄ C l (飽和水溶液) (5 0 0 μ L) でクエンチする。反応混合物を減圧下で濃縮して、残分を酢酸エチル (1 5 m L) 中に取り出して希釈する。溶液を水 (2 0 m L) 及び 5 % の水性 N a ₂ C O ₃ (2 0 m L) で洗浄する。合わせた水層を酢酸エチル (2 5 m L) 及びブライン (2 0 m L) で抽出し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗物質をシリカ (1 0 0 % 酢酸エチルから ~ 5 % ~ 1 0 % ~ 2 0 % のメチルアルコール / 酢酸エチル) で精製して、 9 m g (2 1 % 収率) の所望の生成物を黄色固体として得る。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 4 3 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H)、 7 . 4 6 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H)、 7 . 3 1 ~ 7 . 2 7 (m , 3 H)、 7 . 1 9 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H)、 7 . 0 3 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H)、 6 . 8 0 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H)、 5 . 4 1 (b r s , 1 H)、 4 . 8 2 (m , 1 H)、 4 . 2 3 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H)、 3 . 9 5 ~ 3 . 8 5 (m , 2 H)、 3 . 7 6 (d d , J = 1 2 . 4 , 4 . 4 H z , 1 H) ; C ₂₂ H ₁₈ F N ₄ O ₃ (M H ⁺) についての H R M S 計算値 4 0 5 . 1 3 6 3、実測値 4 0 5 . 1 3 6 5。 30

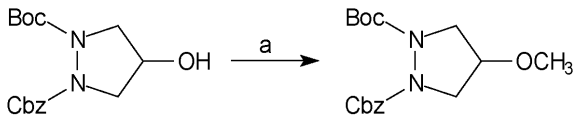
【 0 2 0 0 】

R⁸ は C₁ ~ C₄ アルキルであるカテゴリー I I I の第 1 態様の類似体をこの手順を用いて調製できる。次の手順によって中間体 2 8 をタイプ I V の中間体、例えばメトキシ類似体 3 7 に変換することによって、配合者はカテゴリー I I I の 6 - アルコキシ環類似体を 40

組み立てることができる。

【0201】

【化63】



28

37

試薬及び条件：CH₃I、Ag₂O；DMF；暗、室温で12時間。

10

【0202】

(実施例11)

4-メトキシピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル(37)の調製：4-メトキシピラゾリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-三級-ブチルエステル28(2.55g、7.91ミリモル)をジメチルホルムアミド(40mL)に溶解する。ヨウ化メチル(1.97mL、31.6ミリモル)を添加して、続いて酸化銀(3.67g、15.8ミリモル)を添加する。フラスコをホイルで覆い、光を遮断して12時間攪拌する。反応混合物をエーテル(150mL)中に注ぐ。混合物を室温で激しく攪拌し、セライトパッドを通して濾過する。濾液を水(150mL×2回)及びブライン(150mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2.58g(97%収率)の所望の生成物を黄色の透明油として得る。

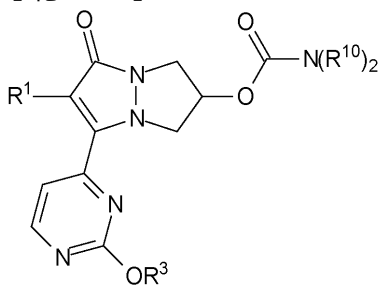
20

【0203】

カテゴリーIIIの第2の態様の類似体は、ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン環系の6位にあり、-(CH₂)_jCO₂R¹⁰；-(CH₂)_jOCO₂R¹⁰；-(CH₂)_jCON(R¹⁰)₂；及び-(CH₂)_jOCON(R¹⁰)₂(ここでR¹⁰は本明細書において上記で定義される通りである)からなる群から選択されるカルボニル単位を含むR²置換基を有する骨格に関する。カテゴリーIIIの第2態様による類似体の非限定例は次式を有する：

【0204】

【化64】



30

表VIIには、2つのR¹⁰単位が一緒になって環を形成するような本発明の本態様の例を示す。

40

【0205】

【表 6】
 (表 V I I)

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ¹⁰ 環 |
|-----|----------------|-----------------------|-------------------|
| 281 | 4-フルオロフェニル | フェニル | モルホリン-1-イル |
| 282 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェニル | モルホリン-1-イル |
| 283 | 4-フルオロフェニル | 2-アミノフェニル | モルホリン-1-イル |
| 284 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェニル | モルホリン-1-イル |
| 285 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェニル | モルホリン-1-イル |
| 286 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェニル | モルホリン-1-イル |
| 287 | 4-フルオロフェニル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | モルホリン-1-イル |
| 288 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | モルホリン-1-イル |
| 289 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-2-イル | モルホリン-1-イル |
| 290 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-3-イル | モルホリン-1-イル |
| 291 | 4-フルオロフェニル | フェニル | ピペリジン-1-イル |
| 292 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェニル | ピペリジン-1-イル |
| 293 | 4-フルオロフェニル | 2-アミノフェニル | ピペリジン-1-イル |
| 294 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェニル | ピペリジン-1-イル |
| 295 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェニル | ピペリジン-1-イル |
| 296 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェニル | ピペリジン-1-イル |
| 297 | 4-フルオロフェニル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | ピペリジン-1-イル |
| 298 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | ピペリジン-1-イル |
| 299 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-2-イル | ピペリジン-1-イル |
| 300 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-3-イル | ピペリジン-1-イル |
| 301 | 4-フルオロフェニル | フェニル | ピペラジン-1-イル |
| 302 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェニル | ピペラジン-1-イル |
| 303 | 4-フルオロフェニル | 2-アミノフェニル | ピペラジン-1-イル |
| 304 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェニル | ピペラジン-1-イル |
| 305 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェニル | ピペラジン-1-イル |
| 306 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェニル | ピペラジン-1-イル |
| 307 | 4-フルオロフェニル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | ピペラジン-1-イル |
| 308 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | ピペラジン-1-イル |
| 309 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-2-イル | ピペラジン-1-イル |
| 310 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-3-イル | ピペラジン-1-イル |

10

20

【0206】

30

本明細書で上述されるように、カテゴリ-IIIの第1の態様に包含される化合物を調製する手順は、-OR³単位を骨格に加えるのと同じ工程中に酸素保護単位、とりわけ-C(O)C(CH₃)₃を除去する最終工程、例えば35から36への変換を包含する。第2の態様の類似体に関して、6位のR²単位の1つがカテゴリ-IIIの第2の態様の下で本明細書に記載されるようなカルボニル単位であるような類似体を、以下に概要される次の手順を使用して調製する。

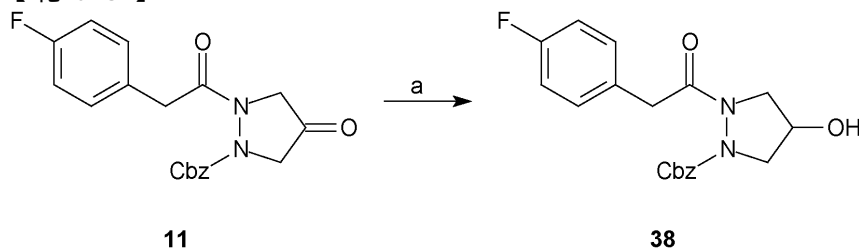
【0207】

次のスキームは、本明細書で上述されるように調製される中間体11から始める。

【0208】

【化65】

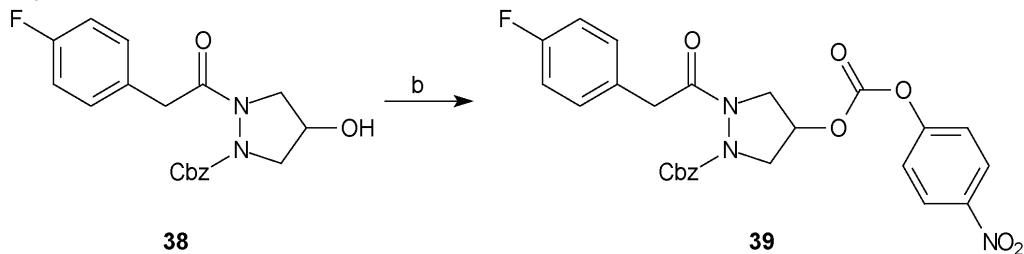
40



試薬及び条件：(a) BH₃ : DMS、THF；-78 で1時間。

【0209】

【化66】

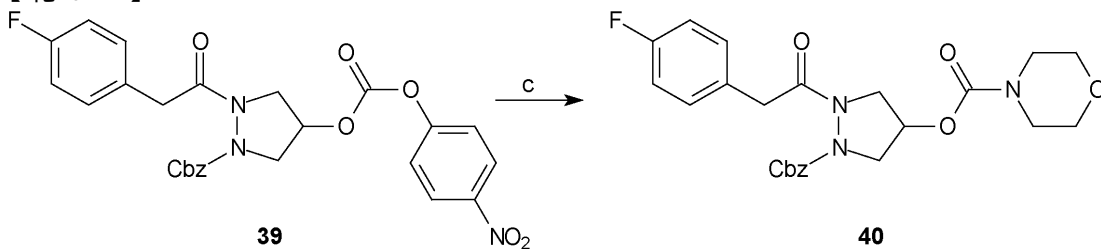


試薬及び条件：(b) p - ニトロフェニルクロロホルメート、 CH_2Cl_2 、ピリジン、
0 で1時間、室温で12時間。

10

【0210】

【化67】

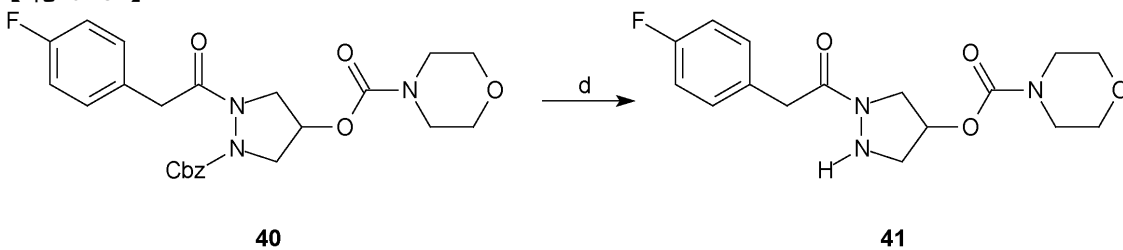


試薬及び条件：(c) モルホリン、 CH_2Cl_2 、室温、1.5時間。

20

【0211】

【化68】

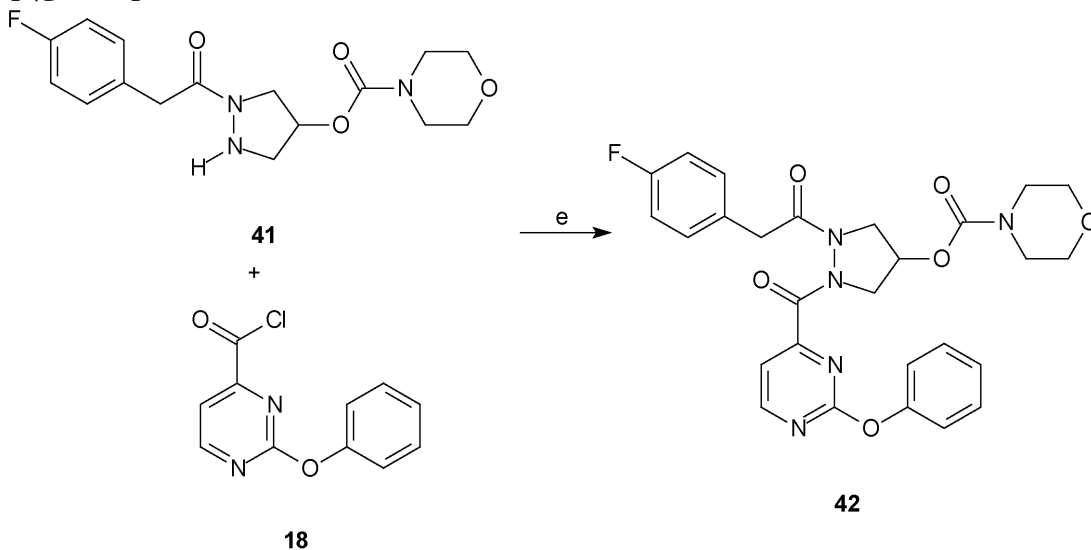


試薬及び条件：(d) H_2 、Pd / C ; MeOH : 室温、2.5時間。

30

【0212】

【化69】

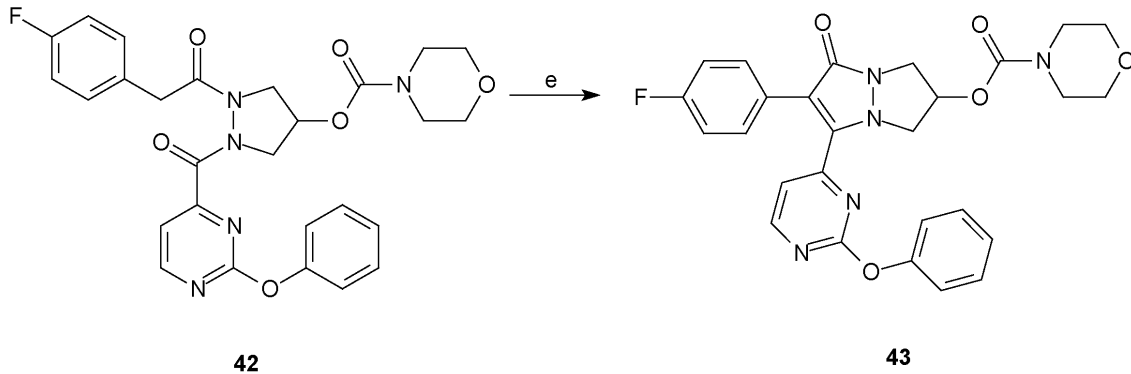


40

試薬及び条件：(e) 1NのNaOH、 CH_2Cl_2 。

【0213】

【化70】



10

試薬及び条件：(b) NaH、THF、DMF：-10 で1時間、0 で2時間。

【0214】

(実施例12)

モルホリン-4-カルボン酸6-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-7-(2-フェノキシピリミジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H,5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-2-イルエステル(43)。

【0215】

2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-ヒドロキシ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(38)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-オキソ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル11(1.0g、2.81ミリモル)をTHF(30mL)に溶解させ、溶液を-78まで冷却する。ボラン-ジメチルスルフィド錯体の5.0Mのエーテル(1.2mL、5.61ミリモル)溶液を滴下する。-78で1時間後、NH₄Cl(飽和、水性)(10mL)をゆっくり添加することによって反応をクエンチする。次いで冷却槽を除去し、混合物を激しく攪拌しながら室温まで加温する。THFを減圧下で除去し、残分を水(50mL)で希釈する。混合物を酢酸エチル(100mL×2回)で抽出し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油を得て、それをシリカ(1:1~1:2ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル)で精製して、731mg(73%収率)の透明な粘稠油として得る。

20

【0216】

2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-(4-ニトロ-フェノキシカルボニルオキシ)-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(39)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-ヒドロキシ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル、38、(366mg、1.02ミリモル)をジクロロメタン(10mL)に溶解する。溶液を0まで冷却して、p-ニトロフェニルクロロホルメート(411mg、2.04ミリモル)を一度に添加する。溶液を0で攪拌し、ピリジン(198μL、2.45ミリモル)を添加する。攪拌を0で1時間続け、室温で12時間攪拌する。反応物を水(40mL)で希釈し、ジクロロメタン(40mL)で抽出する。有機層を0.5NのNaOH(40mL×2回)で洗浄する。合わせた水層をジクロロメタン(30mL)で逆抽出する。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗物質をシリカ(3:1~2:1~1:1ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、462mg(86%収率)の所望の生成物を白色泡状物として得る。

30

40

【0217】

モルホリン-4-カルボン酸1-ベンジルオキシカルボニル-2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-ピラゾリジン-4-イルエステル(40)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-(4-ニトロ-フェノキシカルボニルオキシ)-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル、39、(462mg、0.882ミリモル)をジクロロメタン(9mL)に溶解する。モルホリン(770μL、8.82ミリモル)を添加すると、反応物は直ちに明るい黄色を呈する。約1.5時間室温で攪拌

50

した後、反応物をジクロロメタン(20 mL)で希釈し、 Na_2CO_3 の5%溶液(20 mL × 2回)で洗浄する。合わせた水層をジクロロメタン(20 mL)で抽出し、有機層を合わせて水、ブラインで洗浄し、乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、414 mgの所望の生成物を透明の油として得る。

【0218】

モルホリン-4-カルボン酸1-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-ピラゾリジン-4-イルエステル(41)の調製：モルホリン-4-カルボン酸1-ベンジルオキシカルボニル-2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-ピラゾリジン-4-イルエステル、40、(512 mg、1.09ミリモル)をメタノール(10 mL)に溶解し、フラスコに窒素を流し、次いで10%パラジウム担持炭素(103 mg)を入れる。反応混合物を激しく攪拌し、室温で2.5時間1気圧で水素添加する。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、酢酸エチル(100 mL)ですすいで、減圧下で濃縮して、354 mgの所望の生成物を白色粉末として得る。

10

【0219】

モルホリン-4-カルボン酸1-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-2-(2-フェノキシピリミジン-4-カルボニル)-ピラゾリジン-4-イルエステル(42)の調製：モルホリン-4-カルボン酸1-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-ピラゾリジン-4-イルエステル41(354 mg、1.05ミリモル)及び2-フェノキシピリミジン-4-カルボニルクロリド、18、(345 mg、1.47ミリモル)をジクロロメタン(2 mL)に溶解する。1.0 Nの NaOH (3 mL)を室温で激しく攪拌しながら滴下する。反応を12時間続け、その後追加の酸クロリド、18、を添加し、3時間攪拌を続ける。さらに酸クロリド、18、(83 mg)を添加し、さらに12時間攪拌を続ける。その後、反応物をジクロロメタン(50 mL)で希釈し、水(50 mL)で洗浄する。合わせた有機層を NaHCO_3 (飽和)(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色油状物を得る。粗物質をシリカ(100%酢酸エチル~5%メチルアルコール/酢酸エチル)で精製して、348 mg(61%収率)の所望の生成物を粘稠な油として得る。

20

【0220】

モルホリン-4-カルボン酸6-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-7-(2-フェノキシピリミジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H,5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-2-イルエステル(43)の調製；モルホリン-4-カルボン酸1-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-2-(2-フェノキシピリミジン-4-カルボニル)-ピラゾリジン-4-イルエステル、42、(154 mg、0.287ミリモル)のジメチルホルムアミド(3 mL)の溶液を、-10 の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液16.4 mg、0.410ミリモル)のテトラヒドロフラン(3 mL)懸濁液に滴下する。-10 で1時間後、反応物を0 まで2時間加温する。次いで橙色に着色した溶液に飽和 NH_4Cl (400 μL)をゆっくり添加することによってクエンチする。冷却槽を除去し、その溶液を室温に達するまで加温する。反応混合物を減圧下で濃縮して、得られた残分をTHF(25 mL)に溶解して、セライトパッドを通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮して、分取HPLCによって精製して、47 mg(32%収率)の所望の生成物を黄色固体として得る。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) 8.46(d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.47~7.18(m, 9H)、7.08(t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H)、6.89(d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)、5.66(m, 1H)、4.16(m, 2H)、4.02(d, $J = 12.9 \text{ Hz}$, 1H)、3.87(dd, $J = 12.9, 5.1 \text{ Hz}$, 1H)、3.79~3.30(m, 8H)； $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH^+)についてのHRMS m/z 計算値518.1840、実測値518.1815。

30

40

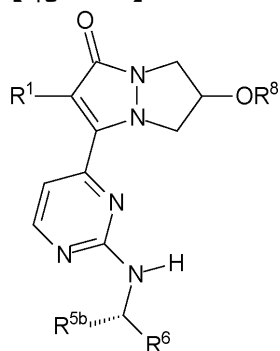
【0221】

カテゴリーIII類似体の第3の態様は、次式を有するアミノ類似体に関する：

【0222】

50

【化 7 1】



10

式中、R 単位は、式 -NH[CHR^{5b}]R⁶ を有するアミン類であり、R¹、R^{5b}、R⁶ 及び R⁸ は、本明細書中以下の表 V I I I において記載される。

【0 2 2 3】

【表 7 - 1】

(表 V I I I)

| 番号 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ⁸ |
|-----|----------------|-----------------|-----------------------|----------------|
| 311 | 4-フルオロフェニル | H | フェニル | メチル |
| 312 | 4-フルオロフェニル | H | 4-フルオロフェニル | メチル |
| 313 | 4-フルオロフェニル | H | 2-アミノフェニル | メチル |
| 314 | 4-フルオロフェニル | H | 2-メチルフェニル | メチル |
| 315 | 4-フルオロフェニル | H | 4-メチルフェニル | メチル |
| 316 | 4-フルオロフェニル | H | 4-メトキシフェニル | メチル |
| 317 | 4-フルオロフェニル | H | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | メチル |
| 318 | 4-フルオロフェニル | H | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | メチル |
| 319 | 4-フルオロフェニル | H | ピリジン-2-イル | メチル |
| 320 | 4-フルオロフェニル | H | ピリジン-3-イル | メチル |
| 321 | 4-フルオロフェニル | H | H | メチル |
| 322 | 4-フルオロフェニル | H | メチル | メチル |
| 323 | 4-フルオロフェニル | H | エチル | メチル |
| 324 | 4-フルオロフェニル | H | ビニル | メチル |
| 325 | 4-フルオロフェニル | H | シクロプロピル | メチル |
| 326 | 4-フルオロフェニル | H | シクロヘキシル | メチル |
| 327 | 4-フルオロフェニル | H | メキシメチル | メチル |
| 328 | 4-フルオロフェニル | H | メキシエチル | メチル |
| 329 | 4-フルオロフェニル | H | 1-ヒドロキシ-1-メチルエチル | メチル |
| 330 | 4-フルオロフェニル | H | -CO ₂ H | メチル |

20

30

【0 2 2 4】

【表 7 - 2】

(表 V I I I の続き)

| 番号 | R ¹ | R ^{5b} | R ⁶ | R ⁸ |
|-----|----------------|-----------------|-----------------------|----------------|
| 331 | 4-フルオロフェニル | メチル | フェニル | メチル |
| 332 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-フルオロフェニル | メチル |
| 333 | 4-フルオロフェニル | メチル | 2-アミノフェニル | メチル |
| 334 | 4-フルオロフェニル | メチル | 2-メチルフェニル | メチル |
| 335 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-メチルフェニル | メチル |
| 336 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-メトキシフェニル | メチル |
| 337 | 4-フルオロフェニル | メチル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル | メチル |
| 338 | 4-フルオロフェニル | メチル | 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル | メチル |
| 339 | 4-フルオロフェニル | メチル | ピリジン-2-イル | メチル |
| 340 | 4-フルオロフェニル | メチル | ピリジン-3-イル | メチル |
| 341 | 4-フルオロフェニル | メチル | H | メチル |
| 342 | 4-フルオロフェニル | メチル | メチル | メチル |
| 343 | 4-フルオロフェニル | メチル | エチル | メチル |
| 344 | 4-フルオロフェニル | メチル | ビニル | メチル |
| 345 | 4-フルオロフェニル | メチル | シクロプロピル | メチル |
| 346 | 4-フルオロフェニル | メチル | シクロヘキシル | メチル |
| 347 | 4-フルオロフェニル | メチル | メトキシメチル | メチル |
| 348 | 4-フルオロフェニル | メチル | メトキシエチル | メチル |
| 349 | 4-フルオロフェニル | メチル | 1-ヒドロキシ-1-メチルエチル | メチル |
| 350 | 4-フルオロフェニル | メチル | -CO ₂ H | メチル |

10

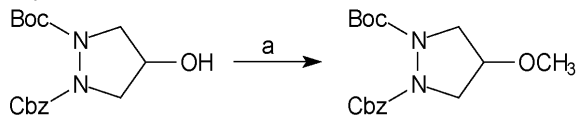
20

【0225】

本発明のカテゴリ-IIIの第3の態様を含む類似体は、中間体28から出発する本明細書の以下に概要される手順を用いて調製できる。

【0226】

【化72】



28

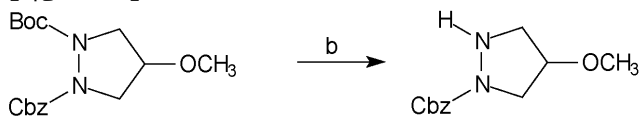
44

30

試薬及び条件：(a) CH₃I、Ag₂O；DMF；暗、室温、12時間。

【0227】

【化73】



44

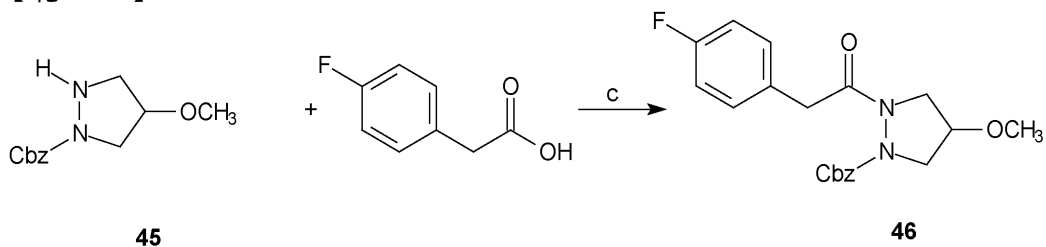
45

40

試薬及び条件：(b) SOCl₂、MeOH；0 ~ 室温、12時間。

【0228】

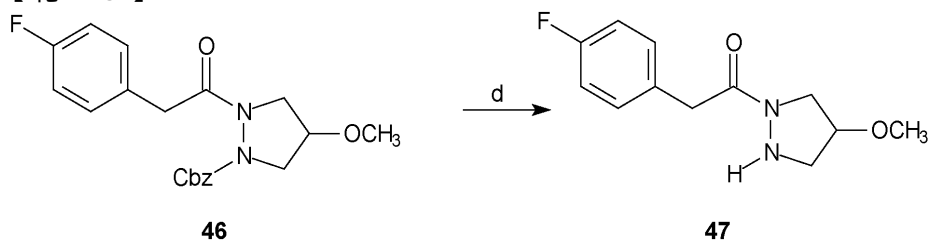
【化74】



試薬及び条件：(c) RCOCl 、 NaOH ；室温、6時間。

【0229】

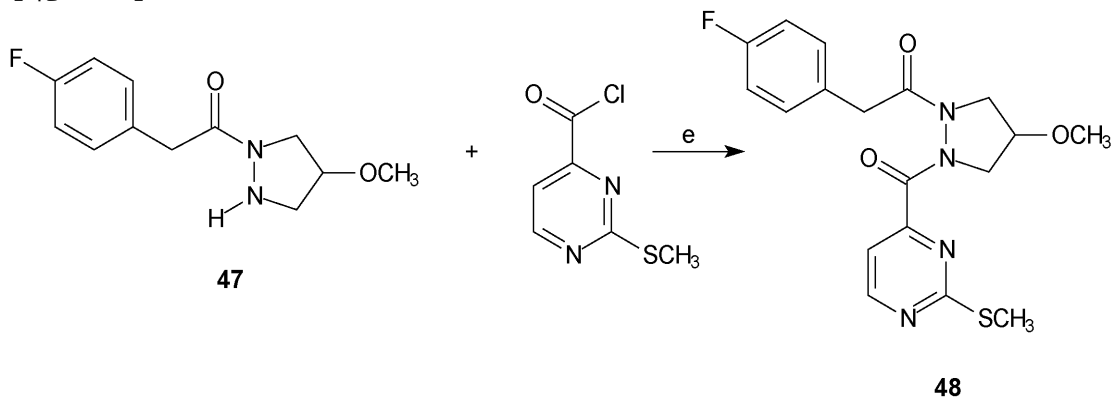
【化75】



試薬及び条件：(d) H_2 ； Pd/C 、 MeOH ；室温、3時間。

【0230】

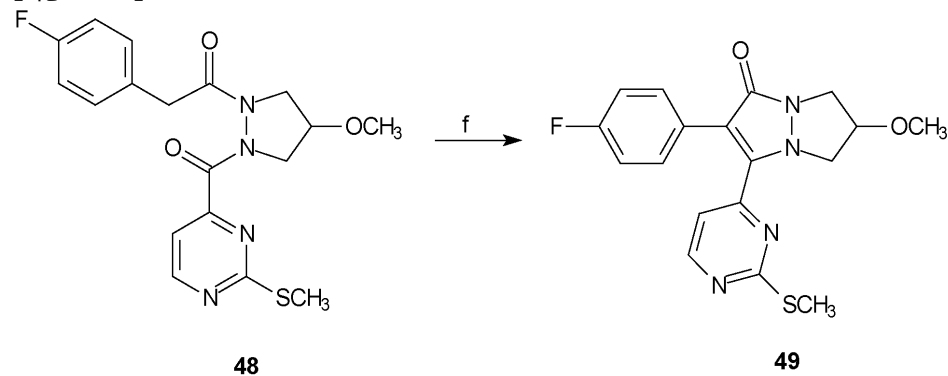
【化76】



試薬及び条件：(e) NaOH ； CH_2Cl_2 / 水、室温、4時間。

【0231】

【化77】



試薬及び条件：(f) NaH 、 DMF ；0 ~ 室温 (t)、2時間。

【0232】

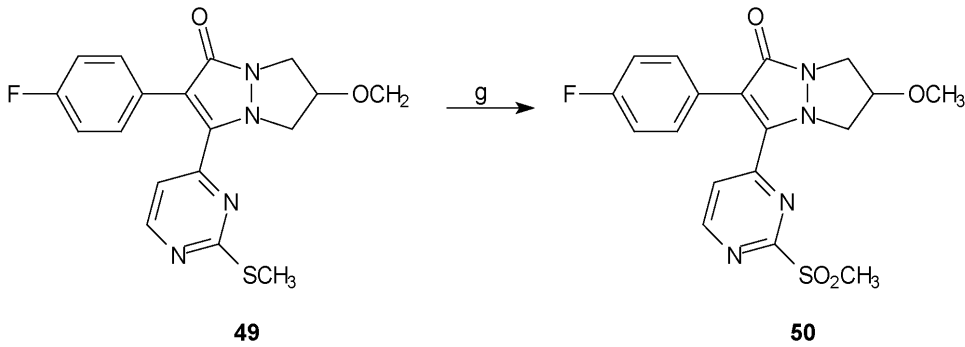
10

20

30

40

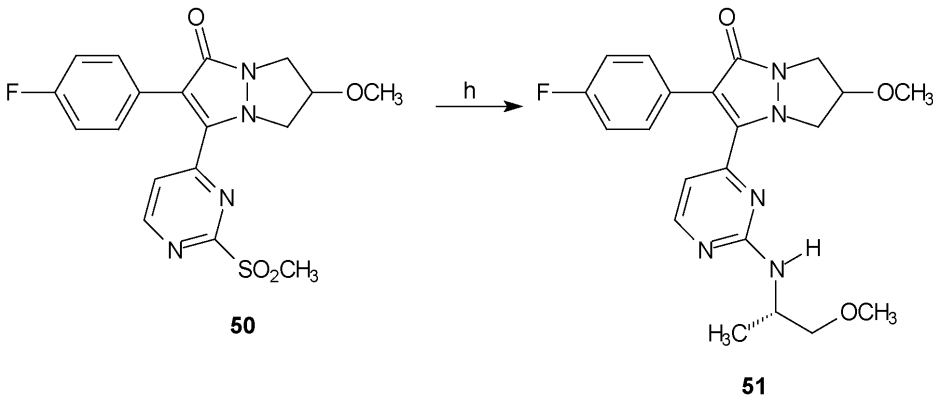
【化78】



試薬及び条件：(g) m-クロロ過安息香酸； CH_2Cl_2 ；室温、30分間。

【0233】

【化79】



試薬及び条件：(h) トルエン：120 で2時間。

【0234】

(実施例13)

2-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3-[2-(2-(S)-メトキシ-1-メチルエチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(51)

2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-メトキシ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(44)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-ヒドロキシ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル28(2.55g、7.91ミリモル)をジメチルホルムアミド(40mL)に溶解する。ヨウ化メチル(1.97mL、31.6ミリモル)を添加して、続いて酸化銀(3.67g、15.8ミリモル)を添加する。フラスコをホイルで覆い、光を遮断して一晩攪拌する。反応混合物をエーテル(150mL)中に注ぐ。混合物を室温で激しく攪拌し、セライトパッドを通して濾過する。濾液を水(150mL×2回)及びブライン(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2.58g(97%収率)の所望の生成物を黄色の透明油として得る。

【0235】

2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-(4-メトキシ)-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(45)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-メトキシ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル44(2.57g、7.64ミリモル)をメチルアルコール(75mL)に溶解し、この溶液を0まで冷却する。塩化チオニル(5.58mL、76.4ミリモル)を滴下し、反応物を一晩で室温まで加温する。反応溶液を減圧下で濃縮して、2.07g(99%収率)の所望の生成物をHCl塩としてオフホワイトの固体であるHCl塩として得る。

【0236】

2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-メトキシ-ピラゾリジン-1-

10

20

30

40

50

カルボン酸ベンジルエステル(46)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-(4-メトキシ)-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル、45、(8.81g、32.3ミリモル)をジクロロメタン(150mL)に溶解する。4-フルオロフェニルアセチルクロリド(5.31g、38.8ミリモル)を添加して、続いて0.5Nの水酸化ナトリウム水溶液(150mL)を添加する。混合物を室温で6時間、激しく攪拌する。反応物をジクロロメタン(200mL)で希釈し、水(200mL)で洗浄する。水層をジクロロメタン(200mL×2回)で抽出する。合わせた有機層を5%炭酸ナトリウム水溶液(250mL)及びブライン(250mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、12.0gの所望の生成物を粘稠な褐色油として得る。

10

【0237】

2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシ-ピラゾリジン-1-イル)-エタノン(47)の調製：2-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-メトキシ-ピラゾリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル46(12.0g、32.2ミリモル)をメチルアルコール(300mL)に溶解する。フラスコ内に窒素を流し、10%パラジウム担持炭素(1.2g)を入れる。反応混合物を室温で水素ガス1気圧下で3時間激しく攪拌する。フラスコに窒素を流し、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル(100mL)ですすぐ。濾液を減圧下で濃縮して、7.67gの所望の生成物を粘稠な透明油として得る。

【0238】

2-(4-フルオロフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルボニル)ピラゾリジン-1-イル]-エタノン(48)の調製：2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシ-ピラゾリジン-1-イル)-エタノン、47、(7.67g、32.2ミリモル)及び2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-カルボニルクロリド(9.11g、48.3ミリモル)をジクロロメタン(150mL)に溶解する。0.5Nの水酸化ナトリウム水溶液(150mL)を添加漏斗から確実に添加し、混合物を室温で4時間激しく攪拌する。反応物を5%炭酸ナトリウム水溶液(1L)で希釈する。混合物をジクロロメタン(200mL×6回)で抽出する。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、赤色油を得る。粗物質をシリカ(1:1~1:3ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル)で精製して、10.3gの所望の生成物を褐色の粘稠油として得る。

20

30

【0239】

2-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(49)の調製：2-(4-フルオロフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルボニル)ピラゾリジン-1-イル]-エタノン、48、(2.04g、5.22ミリモル)の1:1ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン(30mL)溶液を、0の水素ナトリウム(鉱油中の60%分散液230mg、5.75ミリモル)のジメチルホルムアミド(60mL)懸濁液に滴下する。0で2時間後、明るい赤色溶液を、塩化アンモニウムの飽和水溶液(5mL)をゆっくり添加することによりクエンチする。冷槽を除去し、その溶液を室温に達するまで加温する。反応混合物を減圧下で濃縮して、得られた残分を酢酸エチル(175mL)で希釈する。混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液(150mL)で洗浄する。水層を酢酸エチル(75mL×4回)で抽出する。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗物質をシリカゲル(100%酢酸エチルから~5%~10%~20%のメチルアルコール/酢酸エチル)で精製して、1.1g(57%収率)の所望の生成物を橙色油として得る。

40

【0240】

2-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3-(2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-

50

オン(50)の調製：2-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン、49、(1.10g、2.95ミリモル)をジクロロメタン(60mL)で希釈する。3-クロロ過安息香酸(77%までの純度で662mg、2.95ミリモル)を黄色懸濁液に一度にすべて添加する。20分後、さらに3-クロロ過安息香酸(240mg、1.07ミリモル)を添加する。10分後、透明な黄色の反応溶液を10%の亜硫酸水素ナトリウム水溶液(60mL)に注ぐ。層を分離し、水層をジクロロメタン(50mL×2回)で抽出する。合わせた有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液(50mL×2回)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、対応スルホキシド及びスルホンの混合物948mgを黄色固体として得る。そのまま次の工程に使用する。 10

【0241】

2-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3-[2-(2-(S)-メトキシ-1-メチルエチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン(51)の調製：2-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン混合物50(948mg、2.44ミリモル)及び(S)-2-アミノ-1-メトキシプロパン(652mg、7.32ミリモル)をトルエン(16mL)で希釈する。混合物を120℃まで2時間加熱する。橙色溶液を室温まで冷却し、その後減圧下で濃縮して、橙色残分を得る。粗生成物をシリカ(5%~10%メチルアルコール/ジクロロメタン)で精製して、550mgの所望の生成物を蛍光黄色固体として得る。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 8.16(d, J=5.1Hz, 1H), 7.40(dd, J=8.8, 5.5Hz, 2H), 7.03(t, J=8.8Hz, 2H), 6.39(d, J=5.1Hz, 1H), 5.39(br d, J=8.0Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 4.30~4.02(m, 5H), 3.45(d, J=4.6Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.39(s, 3H), 1.28(d, J=6.6Hz, 3H); C₂₁H₂₅FN₅O₃としてのHRMS m/z計算値(MH⁺)414.1941、実測値414.1945。 20

【0242】

6-メチレン単位を含む中間体10を用い、本明細書において上記で概要されたものと同じの手順を用いて次の類似体を調製できる： 30

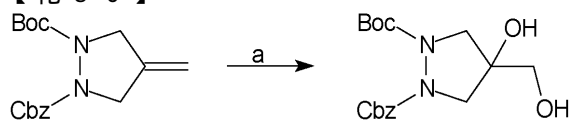
2-(4-フルオロフェニル)-6-メチレン-3-[2-(2-(S)-フェニル-1-メチルエチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-オン52; ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) 1.60(d, 3H, J=6.9Hz), 4.52(dd, 2H, J=15.9, 2.4Hz), 5.08~5.15(m, 2H), 5.26(s, 1H), 6.03(s, 1H), 6.38(d, 1H, J=5.1Hz), 7.00~7.05(m, 2H), 7.22~7.42(m, 8H), 8.16(d, 1H, J=5.1Hz)。HRMS: C₂₅H₂₂FN₅Oの正確な質量428.1887(M⁺+H)、実測値428.1871。 40

【0243】

また、中間体(10)は、以下のスキームに従って、標準的な条件下で、OsO₄を用いて酸化可能であり、中間体(53)を得る：

【0244】

【化80】



53

これは、以下を調製するために使用することができる：

50

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - (2 - フェノキシピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン, 54; ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) 3.41 ~ 3.52 (m, 2H), 3.72 ~ 3.86 (m, 3H), 3.94 (d, 1H, J = 11.1 Hz), 5.23 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 5.71 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.18 ~ 7.34 (m, 5H), 7.40 ~ 7.50 (m, 4H), 8.69 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。ESI⁺MS: m/z (相対強度) 435.32 (100, M⁺ + H)。分析。C₂₃H₁₉FN₄O₄ · 0.5 H₂Oとしての計算値: C, 62.30; H, 4.55; N, 12.63。実測値: C, 62.33; H, 4.13; N, 12.41。

10

【0245】

本明細書において上記で開示される手順又はそれらを変更したものによって調製できる本発明の他の化合物としては、次のものが挙げられる。

2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ - [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ - [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (3 - フルオロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ - [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン

20

;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (2, 4 - ジメチルフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ - [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ - [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (4 - クロロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ - [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - {2 - [1 - (R, S) - (4 - フルオロフェニル)エチルアミノ]ピリミジン - 4 - イル} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

30

2 - {4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 3 H, 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - プロピオン酸;

2 - {4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 3 H, 5 H - ピラゾロ (pyrzo) [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - N, N - ジメチルプロピオンアミド;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - ([1, 3, 4]チアジアゾル - 2 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

40

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - {2 - [(ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ]ピリミジン - 4 - イル} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ - [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(2 - メトキシプロピルアミノ)ピリミジン - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - {2 - [(フラン - 2 - イルメチル)アミノ]ピリミジン - 4 - イル} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1, 2 - a] ピラゾール - 1 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - {2 - [(3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル)アミノ]ピリミジン - 4 - イル} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1,

50

2 - a] ピラゾール - 1 - オン ;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - { 2 - [(1 - (プロパン - 1 - スルホニル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン ; 及び

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - { 2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン。

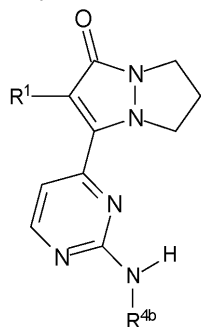
【 0 2 4 6 】

本発明による炎症性サイトカイン放出を阻害する化合物のカテゴリ - I V は、次式を有する一般的な骨格を有する :

10

【 0 2 4 7 】

【 化 8 1 】



20

この第 1 の態様は、表 I X において本明細書中以下で定義されるような R¹ 及び R^{4b} 単位を有する化合物に関する。

【 0 2 4 8 】

【表 8 - 1】
(表 I X)

| 番号 | R ¹ | R ⁴ |
|-----|----------------|--------------------|
| 351 | 4-フルオロフェニル | フェニル |
| 352 | 4-フルオロフェニル | 2-フルオロフェニル |
| 353 | 4-フルオロフェニル | 3-フルオロフェニル |
| 354 | 4-フルオロフェニル | 4-フルオロフェニル |
| 355 | 4-フルオロフェニル | 2-クロロフェニル |
| 356 | 4-フルオロフェニル | 3-クロロフェニル |
| 357 | 4-フルオロフェニル | 4-クロロフェニル |
| 358 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジフルオロフェニル |
| 359 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジフルオロフェニル |
| 360 | 4-フルオロフェニル | 3, 5-ジフルオロフェニル |
| 361 | 4-フルオロフェニル | 2, 4, 6-トリフルオロフェニル |
| 362 | 4-フルオロフェニル | 2, 4-ジクロロフェニル |
| 363 | 4-フルオロフェニル | 2, 6-ジクロロフェニル |
| 364 | 4-フルオロフェニル | 3, 5-ジクロロフェニル |
| 365 | 4-フルオロフェニル | 2, 4, 6-トリクロロフェニル |
| 366 | 4-フルオロフェニル | ナフチレン-1-イル |
| 367 | 4-フルオロフェニル | ナフチレン-2-イル |
| 368 | 4-フルオロフェニル | 2-アミノフェニル |
| 369 | 4-フルオロフェニル | 3-アミノフェニル |
| 370 | 4-フルオロフェニル | 4-アミノフェニル |
| 371 | 4-フルオロフェニル | 2-シアノフェニル |
| 372 | 4-フルオロフェニル | 3-シアノフェニル |
| 373 | 4-フルオロフェニル | 4-シアノフェニル |
| 374 | 4-フルオロフェニル | 2-メチルフェニル |
| 375 | 4-フルオロフェニル | 3-メチルフェニル |
| 376 | 4-フルオロフェニル | 4-メチルフェニル |
| 377 | 4-フルオロフェニル | 2-メトキシフェニル |
| 378 | 4-フルオロフェニル | 3-メトキシフェニル |
| 379 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェニル |
| 380 | 4-フルオロフェニル | 2-メトキシフェノキシ |
| 381 | 4-フルオロフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 382 | 4-フルオロフェニル | 2-(N-アシルアミノ)フェニル |
| 383 | 4-フルオロフェニル | 3-(N-アシルアミノ)フェニル |
| 384 | 4-フルオロフェニル | 4-(N-アシルアミノ)フェニル |
| 385 | 4-フルオロフェニル | 4-(メタンスルホニル)フェニル |
| 386 | 4-フルオロフェニル | 4-(エタンスルホニル)フェニル |
| 387 | 4-フルオロフェニル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル |
| 388 | 4-フルオロフェニル | 2-トリフルオロメチルフェニル |
| 389 | 4-フルオロフェニル | 3-トリフルオロメチルフェニル |
| 390 | 4-フルオロフェニル | 4-トリフルオロメチルフェニル |

10

20

30

【 0 2 4 9 】

【表 8 - 2】

(表 I X の続き)

| 番号 | R ¹ | R ⁴ |
|-----|--------------------------|------------------------|
| 391 | 4-フルオロフェニル | 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル |
| 392 | 4-フルオロフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル |
| 393 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | フェニル |
| 394 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-フルオロフェニル |
| 395 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-フルオロフェニル |
| 396 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-フルオロフェニル |
| 397 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-クロロフェニル |
| 398 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-クロロフェニル |
| 399 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-クロロフェニル |
| 400 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2, 4-ジフルオロフェニル |
| 401 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2, 6-ジフルオロフェニル |
| 402 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3, 5-ジフルオロフェニル |
| 403 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2, 4, 6-トリフルオロフェニル |
| 404 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2, 4-ジクロロフェニル |
| 405 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2, 6-ジクロロフェニル |
| 406 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3, 5-ジクロロフェニル |
| 407 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2, 4, 6-トリクロロフェニル |
| 408 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ナフチレン-1-イル |
| 409 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ナフチレン-2-イル |
| 410 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-アミノフェニル |
| 411 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-アミノフェニル |
| 412 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-アミノフェニル |
| 413 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-シアノフェニル |
| 414 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-シアノフェニル |
| 415 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-シアノフェニル |
| 416 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-メチルフェニル |
| 417 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-メチルフェニル |
| 418 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-メチルフェニル |
| 419 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-メトキシフェニル |
| 420 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-メトキシフェニル |
| 421 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-メトキシフェニル |
| 422 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-メトキシフェノキシ |
| 423 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-メトキシフェノキシ |
| 424 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-(N-アシルアミノ)フェニル |
| 425 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-(N-アシルアミノ)フェニル |
| 426 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-(N-アシルアミノ)フェニル |
| 427 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-(メタンスルホニル)フェニル |
| 428 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-(エタンスルホニル)フェニル |
| 429 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-(プロパンスルホニル)フェニル |
| 430 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 2-トリフルオロメチルフェニル |
| 431 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-トリフルオロメチルフェニル |
| 432 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4-トリフルオロメチルフェニル |
| 433 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル |
| 434 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル |

10

20

30

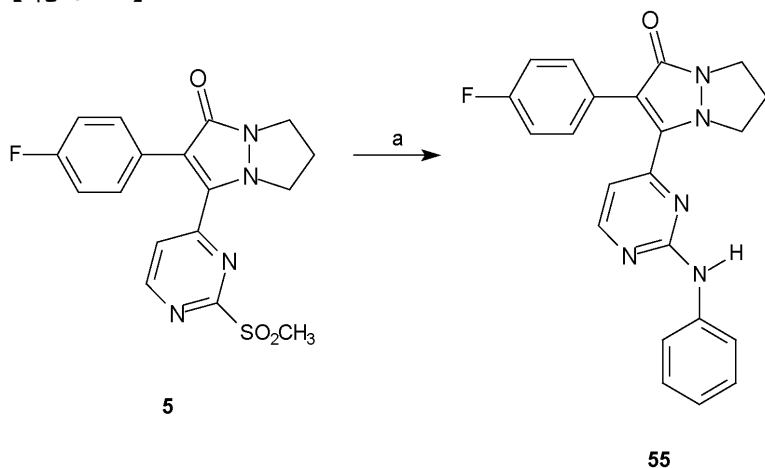
40

【0250】

カテゴリー I V の化合物の第 1 の態様を含む化合物は、簡便な出発物質として中間体 (5) を使用する以下のスキームの概要によって調製することができる。

【0251】

【化 8 2】



10

試薬及び条件：(a) アニリン、NaH、THF；還流 1 時間。

【0252】

(実施例 14)

2-(4-フルオロ-フェニル)-3-(2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン(2)

2-(4-フルオロ-フェニル)-3-(2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン(55)の

調製：アニリン(0.12 mL、1.34ミリモル)のTHF(4 mL)溶液に、NaH(0.07 g、1.00ミリモル)を加える。室温で5分間混合物を撹拌した後、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン, 5, (0.25 g、0.67ミリモル)を反応混合物に加える。反応混合物を還流するまで加熱し、1時間

撹拌する。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で希釈し、クロロホルムで2回抽出する。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをシリカ(5% MeOH/クロロホルム)で精製して、0.05 g(20%収率)の所望の生成物を黄色固体として得る。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.34(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.57(dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 7.47~7.29(m, 4H), 7.16~7.05(m, 3H), 6.62(d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.11(t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.06(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70(dddd, J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H)。ESI⁺MS m/z(相対強度) 388.1(100, M⁺+H)。C₂₂H₁₈FN₅O 0.5 H₂Oの分析計算値：C, 66.66; H, 4.83; N, 17.67。実測値：C, 66.55; H, 4.49; N, 17.39。この化合物は表IXの類似体351に対応する。

30

【0253】

カテゴリーIVの第1の態様からの次の化合物は、本明細書で上述される手順によって調製できる。

3-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ-[1,2-a]ピラゾール-1-オン：¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) 9.36(s, NH), 8.38(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40~7.33(m, 3H), 7.21~7.11(m, 4H), 6.58(d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.90~3.82(m, 4H), 2.55~2.51(m, 2H)。

ESI⁺MS m/z(相対強度) 424.1(100, M⁺+H)。C₂₂H₁₆F₃N₅O 0.5 H₂Oの分析計算値：C, 61.11; H, 3.96; N, 16.20。実測値：C, 61.67; H, 4.03; N, 15.73。

50

【0254】

3 - [2 - (2 , 6 - ジクロロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) 8 . 32 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 47 (d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 41 (dd , $J = 8 . 7$, 5 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 29 ~ 7 . 25 (m , 1 H) , 7 . 08 (t , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 93 (b d s , NH) , 6 . 64 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 06 (t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 93 (t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 61 (d d d d , $J = 6 . 9$, 6 . 9 , 6 . 9 , 6 . 9 \text{ Hz} , 2 H) 。 ESI⁺MS m/z (相対強度) 433 . 1 (100 , M⁺ + H) 。 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FCl}_2\text{N}_5\text{O} \cdot 0 . 5 \text{ H}_2\text{O}$ の分析計算値 : C , 56 . 79 ; H , 3 . 68 ; N , 15 . 05 。 実測値 : C , 56 . 50 ; H , 3 . 63 ; N , 14 . 59 。

【0255】

2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) 8 . 46 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 38 ~ 8 . 36 (m , 2 H) , 8 . 22 (d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 69 (d d d , $J = 9 . 0$, 7 . 5 , 1 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 45 (dd , $J = 8 . 7$, 5 . 4 \text{ Hz} , 2 H) , 7 . 07 (dd , $J = 8 . 7$, 8 . 7 \text{ Hz} , 2 H) , 7 . 02 ~ 6 . 98 (m , 1 H) , 6 . 72 (d , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 09 (t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 06 (t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 73 (d d d d , $J = 6 . 9$, 6 . 9 , 6 . 9 , 6 . 9 \text{ Hz} , 2 H) 。 ESI⁺MS m/z (相対強度) 389 . 1 (70 , M⁺ + H) 。 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の分析計算値 : C , 62 . 06 ; H , 4 . 71 ; N , 20 . 68 。 実測値 : C , 61 . 77 ; H , 4 . 26 ; N , 20 . 05 。

【0256】

R¹ 及び R^{4b} 単位を有する化合物に関する第2の態様は、表IXにおいて本明細書中以下に定義される。

【0257】

【表9】

(表X)

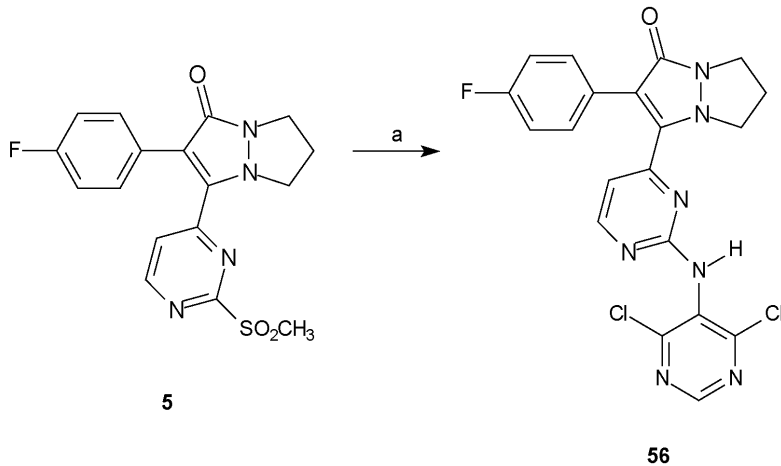
| 番号 | R ¹ | R ⁴ |
|-----|--------------------------|--------------------|
| 435 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-2-イル |
| 436 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-3-イル |
| 437 | 4-フルオロフェニル | ピリジン-4-イル |
| 438 | 4-フルオロフェニル | ピリミジン-2-イル |
| 439 | 4-フルオロフェニル | ピリミジン-4-イル |
| 440 | 4-フルオロフェニル | ピリミジン-5-イル |
| 441 | 4-フルオロフェニル | 4,6-ジクロロピリミジン-5-イル |
| 442 | 4-フルオロフェニル | s-トリアジニル |
| 443 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ピリジン-2-イル |
| 444 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ピリジン-3-イル |
| 445 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ピリジン-4-イル |
| 446 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ピリミジン-2-イル |
| 447 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ピリミジン-4-イル |
| 448 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | ピリミジン-5-イル |
| 449 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | 4,6-ジクロロピリミジン-5-イル |
| 450 | 3-トリフルオロ(trifluo)メチルフェニル | s-トリアジニル |

【0258】

カテゴリーIVの化合物の第2の態様を含む化合物は、簡便な出発物質として中間体(5)を使用する以下のスキームの概要によって調製することができる。

【0259】

【化 8 3】



試薬及び条件：(a) 5 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン、NaH、THF；還流 1 時間。

【0260】

(実施例 15)

3 - [2 - (4 , 6 - ジクロロ - ピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン (5 6)

3 - [2 - (4 , 6 - ジクロロ - ピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン (5 6) の調製：5 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン (219 mg、1.34 ミリモル) の THF (4 mL) 溶液に、NaH (0.07 g、1.00 ミリモル) を添加する。室温で 5 分間混合物を撹拌した後、2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メタンシルホニル - ピリミジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロフルオロピラゾロ [1 , 2 - a] ピラゾール - 1 - オン、5、(0.25 g、0.67 ミリモル) を反応混合物に加える。反応混合物を還流するまで加熱し、1 時間撹拌する。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、クロロホルムで 2 回抽出する。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをシリカ (5% MeOH / クロロホルム) で精製して、所望の生成物を黄色固体として得る。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.77 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.12 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.74 (dddd, J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2 H)。ESI⁺MS m/z (相対強度) 458.1 (100, M⁺ + H)。この化合物は表 X の類似体 (441) に対応する。

【0261】

本発明の類似体 (化合物) は、配合者が本明細書で明確に例示されていない類似体の調製に合理的な合成計画を適用する際に役立つ、いくつかのカテゴリーに分類される。カテゴリーへの分類は、本明細書に記載される物質のいずれかの組成についての効果の増減を意味するものではない。

【0262】

本明細書において上記で列挙され、説明された化合物は、多くの場合、1 マイクロモラー (1 μM) 未満の濃度で活性 (本明細書において以下に記載されるセルベースアッセイ又は本明細書で参照されるアッセイにおける IC₅₀) を示すことがわかった。

【0263】

本発明の化合物は、細胞からの炎症性サイトカイン産生を効果的に阻止することができ、それによって 1 つまたは 2 つ以上のサイトカインの細胞外放出に関連した 1 つまたは 2

10

30

40

50

つ以上の病態又は症候群を鎮静、緩和、制御、軽減、抑制、又は予防することができる。炎症性疾患症状としては、次の非限定例に関連するものが挙げられる：

i) インターロイキン - 1 (I L - 1) : 多数の疾患症状、とりわけリウマチ様関節炎、変形性関節症、並びに結合組織破壊に関連する他の疾患症状の原因となる分子として考えられている。

i i) シクロオキシゲナーゼ - 2 (C O X - 2) : サイトカイン放出の阻害物質は、サイトカインによって増大することが判明している誘導性 C O X - 2 発現の阻害物質として提案されている。M . K . オバニオン (O ' Banion) ら , プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.) , 8 9 , 4 8 8 8 (1 9 9 8) 。

i i i) 腫瘍壊死因子 - (T N F -) : この炎症誘発性サイトカインは多くの疾患症状又は諸侯群、とりわけリウマチ様関節炎、変形性関節症、炎症性腸疾患 (I B S) 、敗血性ショック、心肺機能障害、急性呼吸器疾患、及び悪液質の重要な媒介として示唆されている。

【 0 2 6 4 】

配合者が処置することを望む各病態又は病状には、治療的なレベルを得るために、本明細書に記載の化合物の様々な濃度又は量が必要な場合がある。配合者は、当業者に公知のいずれかの試験手順によってこの量を決定することができる。

【 0 2 6 5 】

本発明は、さらに、ヒト又は高等哺乳類の通常の生理条件下で本明細書に記載の化合物を放出する、本発明の化合物の形態に関する。この態様の 1 つの組には、本明細書に記載された類似体の製薬上許容できる塩が包含される。化合物自体が本明細書に記載の疾患過程を緩和する活性種であるので、配合者は、投与方式や賦形剤などと適合させる目的で、他の形態ではなく特定の塩の形態をした本発明の類似体を選択することができる。

【 0 2 6 6 】

この態様に関連するのは、「プロドラッグ」形態をした本発明の類似体の様々な前駆体である。本発明の化合物を、それ自体は本明細書に記載のサイトカイン活性に対して活性をもたないが、代わりに、ヒト又は高等哺乳類の体に投与されたときに、通常の体の機能、とりわけ胃や血清中に存在する酵素による触媒作用によって化学反応を受ける本発明の類似体の形態である化学種として配合されることが望ましい場合があり、この化学反応によって親類似体が放出される。用語「プロドラッグ」とは、生体内で活性医薬品に変化するこれらの種を指す。

【 0 2 6 7 】

(配合)

本発明はまた、本発明による炎症性サイトカインの放出を阻害する化合物を含む、組成物又は配合物に関する。一般に、本発明の組成物は次のものを含む：

a) 炎症性サイトカインの放出を阻害するのに有効な本発明による有効量の 1 種又は複数種の二環式のピラゾロン及びそれらの誘導体；及び

b) 1 種又は複数種の製薬上許容できる賦形剤。

【 0 2 6 8 】

本発明の目的では、用語「賦形剤」及び「キャリア」は、本発明の説明全体を通じて交換可能に使用されており、これらの用語は、本明細書では、「安全且つ有効な医薬組成物の配合を実施する際に使用される成分」として定義される。

【 0 2 6 9 】

配合者には、賦形剤が、主に安全で、安定で、機能的な医薬品の投与の際に役立つように使用されており、投与のための総合的なビヒクルの一部として機能するだけでなく、活性成分の受容体による効果的な吸収を達成するための手段としても機能することが理解される。賦形剤は、不活性充填剤と同様の単純且つ直接的な役割を果たしてもよく、又は本明細書で使用される賦形剤が、成分を確実に胃まで安全に送達するための pH 安定化システムもしくはコーティングの一部であってもよい。また、配合者は、本発明の化合物が高

10

20

30

40

50

い細胞活性、薬物動態学的特性、並びに高い経口生物学的利用能を有するという事実の利点を活用することもできる。

【0270】

本発明はまた、本発明による炎症性サイトカイン放出阻害化合物の前駆体又は「プロドラッグ」形態を含む、組成物又は配合物に関する。一般に、これらの本発明の前駆体を含む組成物は次のものを含む：

- a) 炎症性サイトカインの放出を阻害するのに有効な対応類似体を生体内で放出する働きをする本発明による有効量の1種又は複数種の二環式のピラゾロン誘導体；及び
- b) 1種又は複数種の製薬上許容できる賦形剤。

【0271】

(使用方法)

本発明はまた、1種又は複数種の炎症誘発性サイトカイン、とりわけインターロイキン-1 (IL-1)、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-6 (IL-6)、及びインターロイキン-8 (IL-8)の濃度を制御し、それによって、細胞外炎症性サイトカインの濃度が影響をおよぼす疾患症状を制御、左右、又は軽減する方法に関する。本発明の方法は、ヒト又は高等哺乳類に、本発明による1つまたは2つ以上の炎症性サイトカイン阻害物質を含む有効量の組成物を投与する工程を含む。

【0272】

本発明の炎症性サイトカイン阻害物質は、複数の部位を制御できるように投与できるので、複数の病態を同時に調節することができる。炎症性サイトカイン阻害物質の制御又は阻害によって、過剰なサイトカイン活性を調節することの影響を受ける疾患の非限定例としては、変形性関節症、リウマチ様関節炎、糖尿病、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染が挙げられる。

【0273】

(手順)

本発明の化合物は、有効性について評価することができ、例えば、サイトカイン阻害定数 K_i 、及び IC_{50} の測定値を、配合者によって選択されるいずれかの方法によって取得することができる。

【0274】

好適な検定法の非限定例としては：

i) L. アル・レイター (L. Al Reiter) の国際ペプチド・タンパク質学会誌 (Int. J. Peptide Protein Res.)、43、87~96 (1994年) に記載されるようなUV-可視基質酵素検定法、

ii) ソーンベリー (Thornberry) らのネイチャー (Nature)、356、768~774 (1992年) に記載されるような蛍光基質酵素検定法、

iii) 米国特許第6,204,261 B1号 (バッチェロア (Batchelor) ら、2001年3月20日発行) に記載されるようなPBM C細胞検定法が挙げられる。

【0275】

上記引用文献のそれぞれを本明細書に引用して援用する。

さらに、腫瘍壊死因子TNF阻害は、次に記載されるようなリポ多糖体 (LPS) 刺激性ヒト単球性細胞 (THP-1) を利用することによって測定できる：

i) K. M. モーラー (K.M. Mohler) らの「腫瘍壊死因子プロセッシングの阻害物質による内毒素の致死用量に対する保護 (Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing)」、ネイチャー、370、218~220頁 (1994年)、

ii) 2001年10月2日に発行されたチリロ (Cirillo) らの米国特許第6,297,381 B1号を本明細書に引用して援用し、その関連部分が本明細書において以下で再現される。

【0276】

サイトカイン産生の阻害は、リポ多糖体刺激性THP細胞におけるTNFの阻害を

10

20

30

40

50

測定することによって観測できる。すべての細胞及び試薬は、フェノールレッド及びL-グルタミンを含むRPMI 1640に希釈され、追加的なL-グルタミン(合計: 4 mM)、ペニシリン及びストレプトマイシン(それぞれ50単位/mL)、並びにウシ胎児血清(FBS 3%) (ギブコ(GIBCO)、すべて濃縮した最終品)が補充される。滅菌条件下でアッセイを行い、試験化合物の調製だけは非滅菌下で行う。最初の原液は、DMSO中で作製され、続いて所望の最終検定法濃度の2倍以上の濃度でRPMI 1640中に希釈される。密集THP-1細胞(2×10^6 細胞/mL、最終濃度; アメリカン・タイプ・カルチャー・カンパニー(American Type Culture Company)、ロックビル、メリーランド)を、125 μ L試験化合物(2倍濃度)又はDMSOビヒクル(コントロール、ブランク)を含有する96ウェルポリプロピレン丸底培養プレート(コスター(Costar) 3790; 滅菌)に添加する。DMSO濃度は、最終的に0.2%を超えないようにすべきである。細胞混合液を37、5%CO₂で30分間プレインキュベートした後、リポ多糖体(LPS、最終1 μ g/mL; E大腸菌血清型0111:B4からのシグマL-2630; 内毒素検査済希釈H₂Oビヒクル中の1mg/mL保存品として-80で保存)で刺激する。ブランク(刺激せず)にH₂Oビヒクルを入れ; 最終インキュベーション体積は250 μ Lである。インキュベーション(4時間)を上述のように進める。アッセイは、プレートを室温で5分間1600rpm(4033g)にて遠心分離することによって終了すべきである; 次いで上澄液を清浄な96ウェルプレートに移し、市販のELISAキット(バイオソース(Biosource) #KHC3015、カリフォルニア州カマリロ(Camarillo))によってヒトTNF- α に関して分析されるまで-80で保存する。IC₅₀計算値は、最大TNF- α 産生に対して50%の低下を生じる試験化合物の濃度である。

10

20

【0277】

本発明の特定の実施形態を例示し記載したが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、他の様々な変更及び修正を実施できることが、当業者には自明であろう。従って、本発明の範囲内にあるそのようなすべての変更及び修正を添付の特許請求の範囲で扱うものとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/08477

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/4162 A61P29/00 //(C07D487/04,209:00, 209:00) | | |
|---|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 01 57042 A (MERCKLE) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1,8 | 1,7,8 |
| A | US 3 449 359 A (MAFFII GIULIO ET AL) 10 June 1969 (1969-06-10) abstract; claim 1 | 1,7,8 |
| E | WO 03 024971 A (PROCTER & GAMBLE) 27 March 2003 (2003-03-27) page 61, lines 20-21; 28-29; claims 1,17,18 | 1,7,8 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 3 July 2003 | | 15/07/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Alfaro Faus, I |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/08477**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 8 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/08477

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 0157042 | A | 09-08-2001 | DE 10004157 A1 | 02-08-2001 |
| | | | AU 3021901 A | 14-08-2001 |
| | | | CA 2398111 A1 | 09-08-2001 |
| | | | CN 1396923 T | 12-02-2003 |
| | | | WO 0157042 A2 | 09-08-2001 |
| | | | EP 1252163 A2 | 30-10-2002 |
| | | | NO 20023634 A | 25-09-2002 |
| US 3449359 | A | 10-06-1969 | GB 1124982 A | 21-08-1968 |
| | | | BE 675939 A | 16-06-1966 |
| | | | DE 1595894 A1 | 12-02-1970 |
| | | | DE 1595904 A1 | 12-02-1970 |
| | | | FR 1505361 A | 15-12-1967 |
| | | | NL 6601013 A | 10-08-1966 |
| WO 03024971 | A | 27-03-2003 | WO 03024973 A1 | 27-03-2003 |
| | | | WO 03024970 A1 | 27-03-2003 |
| | | | WO 03024971 A1 | 27-03-2003 |
| | | | US 2003105084 A1 | 05-06-2003 |
| | | | US 6566357 B1 | 20-05-2003 |
| | | | | |

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 マシュー ジョン ラウファースウェイラー
アメリカ合衆国 4 5 1 5 2 オハイオ州 モロウ ブラック フォレスト コート 6 5 9 0

(72) 発明者 アダム ゴエンピオフスキー
アメリカ合衆国 4 5 1 4 0 オハイオ州 ラブランド フォークレスト コート 1 0 2 6 3

(72) 発明者 マーク ピー . サバト
アメリカ合衆国 4 5 1 4 0 オハイオ州 ラブランド スプリングレイク サークル 3 4 8 1

(72) 発明者 トッド アンドリュー プリュージェル
アメリカ合衆国 4 5 0 6 9 オハイオ州 ウェスト チェスター グリーン ビュー コート
7 9 9 7

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC05 EE02 FF05 GG03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 MA01 MA04 ZA66 ZA96 ZB11 ZB15
ZC02