

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3834236号
(P3834236)

(45) 発行日 平成18年10月18日(2006.10.18)

(24) 登録日 平成18年7月28日(2006.7.28)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 3
A61K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A61P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A61P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A61P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00

請求項の数 36 (全 198 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-530331 (P2001-530331)	(73) 特許権者	593141953
(86) (22) 出願日	平成12年10月11日(2000.10.11)		ファイザー・インク
(65) 公表番号	特表2003-511453 (P2003-511453A)		アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
(43) 公表日	平成15年3月25日(2003.3.25)		ヨーク・イースト・42nd・ストリート
(86) 国際出願番号	PCT/IB2000/001457		・235
(87) 国際公開番号	W02001/027113	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成13年4月19日(2001.4.19)		弁理士 社本 一夫
審査請求日	平成14年4月11日(2002.4.11)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	9924063.2		弁理士 増井 忠式
(32) 優先日	平成11年10月11日(1999.10.11)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	0018656.9	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成12年7月28日(2000.7.28)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
早期審査対象出願			最終頁に続く

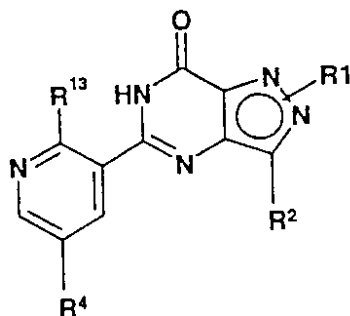
(54) 【発明の名称】 ピラゾロ〔4, 3-D〕ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

の化合物、又はその製剤的若しくは獣医学的に許容される塩、又はその製剤的若しくは獣医学的に許容される溶媒和物

[式中：

R¹ は、C₁ ~ C₆ アルキル又はC₃ ~ C₆ アルケニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル又はC₄ ~ C₆ シクロアルケニルである {ここで前記アルキル基は分岐鎖又は直鎖であり得て

、及びここで、

R^1 が $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合の前記アルキル基；

R^1 が $C_4 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである場合の前記アルキル、アルケニル又はシクロアルキル基は、；

ヒドロキシ；

$C_1 \sim C_4$ アルコキシ；

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

$C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 又は CO_2R^{11} (ここで前記ハロアルキル及びハロアルコキシ基は1つ又はそれ以上のハロ原子を含有する) から選択される1つ又はそれ以上の置換基で置換されるフェニル；

NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 又は NR^7COR^{11} (ここで R^7 及び R^8 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルケニル、 CO_2R^9 又は SO_2R^9 からそれぞれ独立して選択され、及びここで前記アルキル又はアルケニル基は、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシにより置換されていてもよい)；

Het¹；

Het² 又は Het³；

から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい}；

か又は、 R^1 は、Het⁴ 又はフェニルであり(ここで前記フェニル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 又は CO_2R^{11} から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく)；

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル又は $(CH_2)_n$ ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)(ここで n は0、1又は2である)であり；

R^{13} は、 OR^3 又はアゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル基であり；

R^3 は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ベンジルオキシ、 NR^5R^6 、フェニル、フラニル、テトラヒドロフラニル又はピリジニルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである(ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基は、 CF_3 のようなハロアルキル基により終結されていてもよい)；か又は R^3 は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1-($C_1 \sim C_4$ アルキル)ピペリジニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり；

R^4 は、ピペラジン-1-イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の4位に置換基 R^{10} を有し(ここで、前記ピペラジニル基は、1又は2個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよく、その4-N-オキシドの形態であっててもよい)；

R^5 及び R^6 は、H、及び、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、又はそれらに付く窒素原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基を形成し；

R^9 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ又はフェニルで置換されていてもよく(ここで、前記フェニル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル(これは $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシにより置換されていてもよい)； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 又は CO_2R^{11} から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい)；

R^{10} は、H；ヒドロキシ、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されていてもよいフェニルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_3 \sim C_6$ アルケニル又は Het⁴ であり；

10

20

30

40

50

R^{11} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルケニル、 CO ($C_1 \sim C_4$ アルキル) 又は $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

R^{12} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシであり；

Het^1 は、S、N 又は O から選択される 1 つ又はそれ以上のさらなるヘテロ原子を含有してもよい N - 連結した 4 -、5 - 又は 6 員の窒素含有複素環式基であり；

Het^2 は、N、O 又は S から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有してもよい、O、S 又は N のヘテロ原子を含有する C - 連結した 5 員の複素環式基であり；

Het^3 は、O、S 又は N から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有してもよい、O 又は S のヘテロ原子を含有する C - 連結した 6 員の複素環式基であるか、又は Het^3 は、3 個の N ヘテロ原子を含有する C - 連結した 6 員の複素環式基であり；

Het^4 は、S、O 又は N から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有する C - 連結した 4 -、5 - 又は 6 員の複素環式基であり；及び

ここで、前記複素環式基の Het^1 、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 はいずれも飽和しているか、部分的に不飽和であるか、又は芳香族であり得て、及びここで前記複素環式基はいずれも、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、 CF_3 、 CO_2R^{11} 、 COR^{11} 、 SO_2R^{12} 、 NHR^{11} 又は $NHCOR^{12}$ から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、及び / 又はここで前記複素環式基のいずれもベンゾ縮合している；

但し、(a) R^1 が $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、 Het^1 はモルホリニルでもピペリジニルでもなく、及び (b) R^1 がフェニルにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、前記フェニル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルにより置換されない]。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物 [式中： R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ アルケニルである (ここで前記アルキル又はアルケニル基は分岐鎖又は直鎖であり得る) か、又は R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニルである

{ 及びここで、 R^1 が $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合の前記アルキル基；

R^1 が $C_4 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニルである場合の前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル又はシクロアルケニル基は、；

ヒドロキシ；

$C_1 \sim C_4$ アルコキシ；

$C_3 \sim C_4$ シクロアルキル；

$C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 、 CO_2R^{11} (ここで前記ハロアルキル及びハロアルコキシ基は 1 つ又はそれ以上のハロ原子を含有する) から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基で置換されるフェニル；

NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 又は NR^7COR^{11} ；

N - 連結した 4 員の N 含有複素環式基である Het^1 基；

N、O 又は S から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有してもよい、O、S 又は N のヘテロ原子を含有する C - 連結した 5 員の複素環式基である Het^2 基；

O、S 又は N から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有してもよい、O 又は S のヘテロ原子を含有する C - 連結した 6 員の複素環式基である Het^3 基か、又は、3 個の N ヘテロ原子を含有する C - 連結した 6 員の複素環式基である Het^3 基；

(ここで、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 及び R^{12} は、請求項 1 にすでに定義された通りである) から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい}；

か又は、 R^1 は、S、O 又は N から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する C - 連結した 4 - 又は 5 員の複素環式基である Het^4 基；S 又は O から選択される 1、2 又は 3 個の

10

20

30

40

50

ヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet⁴基；3個の窒素ヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet⁴基；C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、CO₂R^{1 1}、SO₂R^{1 2}、COR^{1 1}、NHR^{1 1}又はNHCO₂R^{1 2}から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい1又は2個の窒素原子を含有し、S、O又はNから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよく、C-連結した6員の複素環式基であるHet⁴基である；

{ここで、前記複素環式基のHet¹、Het²、Het³又はHet⁴はいずれも適宜飽和しているか、部分的に不飽和であるか、又は芳香族であり、及びここで前記複素環式基はいずれも、C₁～C₄アルキル、C₃～C₄アルケニル、C₁～C₄アルコキシ、ハロ、CO₂R^{1 1}、SO₂R^{1 2}、COR^{1 1}又はNHR^{1 1}から選択される1つ又はそれ以上の置換基で置換されられていてもよく(ここでR^{1 1}は、上記に定義される通りである)、及び/又はここで前記複素環式基のいずれもベンゾ縮合している}；

は又は、R¹は、CF₃、OCF₃、SO₂R^{1 2}又はCO₂R^{1 1}から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり{ここでR^{1 2}は、フェニル、C₁～C₄ハロアルキル又はC₁～C₄ハロアルコキシ(ここで前記ハロアルキル及びハロアルコキシ基は1つ又はそれ以上のハロ原子を含有する)により置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである}；

R²は、C₁～C₆アルキルであり；

R^{1 3}は、OR³であり；

R³は、C₃～C₅シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、ベンジルオキシ、NR⁵R⁶、フェニル、フラニル、テトラヒドロフラニル又はピリジニルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである(ここで、前記C₁～C₆アルキル及びC₁～C₄アルコキシ基は、CF₃のようなハロアルキル基により終結されていてもよい)；か又はR³は、C₃～C₆シクロアルキル、1-(C₁～C₄アルキル)ピペリジニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり；

R⁴は、ピペラジン-1-イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の4位に置換基R^{1 0}を有し(ここで、前記ピペラジニル基は、1又は2個のC₁～C₄アルキル基で置換されていてもよく、その4-N-オキシドの形態であっててもよい)；

R⁵及びR⁶は、H、及び、C₃～C₅シクロアルキル又はC₁～C₄アルコキシで置換されていてもよいC₁～C₄アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、又はそれらに付く窒素原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基を形成し；

R^{1 0}は、H；ヒドロキシ、NR⁵R⁶、CONR⁵R⁶、C₁～C₄アルキル又はC₁～C₄アルコキシで置換されていてもよいフェニルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいC₁～C₄アルキル；C₃～C₆アルケニル；Het⁴である(但し、R¹がフェニルにより置換されたC₁～C₃アルキルである場合、前記フェニル基は、C₁～C₄アルコキシ；CN；CF₃；ハロ；OCF₃；又はC₁～C₄アルキルにより置換されない)]。

【請求項3】

請求項2に記載の化合物[式中：R¹は、C₁～C₆アルキルである(ここで前記アルキルは分岐鎖又は直鎖であり得る)か、又はR¹がC₃～C₆シクロアルキルである{及びここで、R¹がC₁～C₃アルキルである場合の前記アルキル基；

及びここでR¹がC₄～C₆アルキル又はC₃～C₆シクロアルキルである場合の前記アルキル又はシクロアルキル基は、；

ヒドロキシ；

C₁～C₂アルコキシ；

C₃～C₅シクロアルキル；

NR⁷R⁸、NR⁷COR^{1 1}又はCOR^{1 1}(ここで、R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して、H、C₁～C₄アルキル又はCO₂R⁹から選択され、ここでR⁹及びR^{1 1}は、請求項1ですでに定義された通りである)；

10

20

30

40

50

N - 連結した 4 員の N 含有複素環式基である Het^1 基 ;
 O、S 又は N から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有してもよい、O 又は S のヘテロ原子を含有する C - 連結した 6 員の複素環式基である Het^3 基か、又は、3 個の N ヘテロ原子を含有する C - 連結した 6 員の複素環式基である Het^3 基 ;
 から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい } ;
 か又は、 R^1 は、S、O 又は N から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する C - 連結した 4 員の複素環式基である Het^4 基であるか、又は R^1 が、S 又は O から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有する C - 連結した 6 員の複素環式基である Het^4 基である ;

{ ここで、前記複素環式基の Het^1 、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 はいずれも飽和しているか、部分的に不飽和であるか、又は芳香族であり、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 又は NHR^{11} から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい (ここで R^{11} 及び R^{12} は、上記に定義される通りである)、及び / 又はここで前記複素環式基のいずれもベンゾ縮合している } ;

か又は、 R^1 は、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基により置換されるフェニルであり (ここで R^{11} 及び R^{12} は、上記に定義される通りである) ;

R^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり ;

R^{13} は、 OR^3 であり ;

R^3 は、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンジル、フラン - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル、テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル又は NR^5R^6 から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい、メチル、エチル、*n* - プロピル、*i* - プロピル、*n* - ブチル、*sec* - ブチル、*i* - ブチル又は *t* - ブチルのアルキルであり (ここで、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、H 及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルから選択される) ;

R^4 は、ピペラジン - 1 - イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の 4 位に置換基 R^{10} を有し (ここで、前記ピペラジニル基は、1 又は 2 個の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基で置換されていてもよく、その 4 - N - オキシドの形態であってよい) ; 及び

R^{10} は、H ; ヒドロキシ、 NR^5R^6 、 CONR^5R^6 (ここで、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル及び C_3 アルケニルから選択される) から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである]。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物 [式中 : R^1 は、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3 - \text{C}_5)$ シクロアルキルである (ここで *n* は 0、1、2 又は 3 である) ; か又は R^1 が、1 つ又はそれ以上の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ置換基により置換されるメチル、エチル、イソプロピル又は *n* - プロピルである (ここで前記アルコキシ置換基は、当該エチル、イソプロピル又は *n* - プロピル基の内部にある任意の C 原子へ直接付き得る) ; か又は R^1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ シクロアルキルから選択される 1 つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい *i* -、*n* -、*sec* - 又は *t* - ブチルから選択される C_4 アルキル基であり ; R^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり ; R^{13} は、 OR^3 であり (ここで、 R^3 は、1 又は 2 個の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、ここで前記 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ基は、 CF_3 のようなハロアルキル基により終結されていてもよい) ; R^4 は、単一の置換基を有するピペラジン - 1 - イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の 4 位に単一の置換基 R^{10} を有し、その 4 - N - オキシドの形態であってよく、及びここで R^{10} は、メチル又はエチルである]。

【請求項 5】

一般式 (I A) 又は (I B) を有する、請求項 4 に記載の化合物 :

10

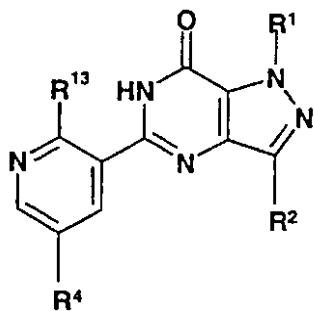
20

30

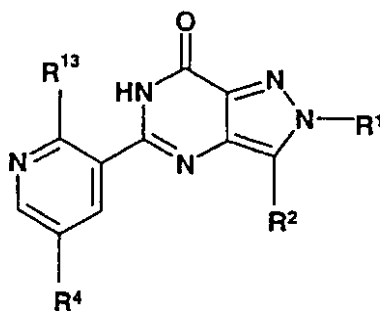
40

50

【化2】



(IA)



(IB)

10

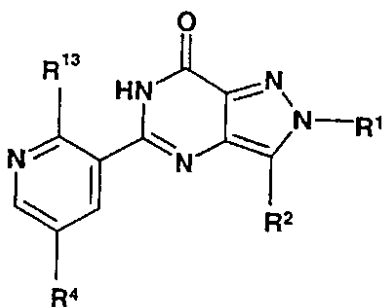
[式中： R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_4)$ シクロアルキルである（ここで n は 1 又は 2 である）；か又は R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_5)$ シクロアルキルである（ここで n は 0 である）；か又は R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_5)$ シクロアルキルである（ここで n は 1 である）；か又は R^1 は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシにより置換されるメチル、エチル、 i -プロピル又は n -プロピルである（ここで前記アルコキシ置換基は、当該エチル、イソプロピル又は n -プロピル基の内部にある任意の C 原子へ直接付き得る）；か又は R^1 は、 i -、 n -、 sec -又は t -ブチルであり； R^2 は、 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり； R^{13} は、 OR^3 であり（ここで R^3 アルキル基は、1 又は 2 個のメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシ置換基で置換されていてもよいメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル又は t -ブチルであり；及び R^4 は、4-メチル若しくは 4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル基である]。

20

【請求項6】

一般式 (IB) を有する、請求項 5 に記載の化合物：

【化3】



(IB)

30

[式中： R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_4)$ シクロアルキルである（ここで n は 1 又は 2 である）；か又は R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_5)$ シクロアルキルである（ここで n は 0 である）；か又は R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_5)$ シクロアルキルである（ここで n は 1 である）；か又は R^1 は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシにより置換されるメチル、エチル、 i -プロピル又は n -プロピルである（ここで前記アルコキシ置換基は、当該エチル、イソプロピル又は n -プロピル基の内部にある任意の C 原子へ直接付き得る）；か又は R^1 は、 i -、 n -、 sec -又は t -ブチルであり； R^2 は、 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり； R^{13} は、 OR^3 であり（ここで R^3 アルキル基は、1 又は 2 個のメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシ置換基で置換されていてもよいメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル又は t -ブチルであり；及び R^4 は、4-メチル若しくは 4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル基である]。

40

50

【請求項7】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物であって：

- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [2 - メトキシエチル] - 3 - n - プロピル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - メトキシエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [2 - メトキシエチル] - 3 - n - プロピル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 10
- 2 - (sec - ブチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 2 - (イソ - ブチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 2 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 20
- 2 - (シクロブチルメチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - メトキシエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - メトキシ - 1 - メチルエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - (メチルアミノ) エチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 30
- 2 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - ジメチルアミノエチル - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 40
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 2 - { 2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル } - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 50

ル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (S) - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n - プロピル - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (R) - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n - プロピル - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - イソ - ブチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - イソ - ブチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - シクロブチルメチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - 20
 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - エチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - { 2 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] エチル } - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - シクロブチルプロピルメチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - 30
 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - n - ブチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - (2 - エトキシエチル) - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (S) - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (R) - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - (S) - sec - ブチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イ 50

ルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]ピリミジン - 7 - オン又は
 2 - (R) - s e c - ブチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]ピリミジン - 7 - オンから選択される前記化合物、及びその製剤的に許容される塩若しくは多形体。

【請求項 8】

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル} - 4 - エチルピペラジン、その塩及び多形体から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル} - 4 - エチルピペラジンの p - トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンフルスルホン酸塩及びエタンスルホン酸塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル} - 4 - エチルピペラジンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、又は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のその製剤的に許容される塩若しくは多形体、又は製剤的に許容される溶媒和物を、製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含んでなる、医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、又は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のその獣医学的に許容される塩若しくは多形体、又は獣医学的に許容される溶媒和物を、獣医学的に許容される希釈剤又は担体とともに含んでなる、獣医用組成物。

【請求項 13】

ヒトの医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、又は、その製剤的に許容される塩若しくは多形体、又は製剤的に許容される溶媒和物、又は上記のいずれかを含有する、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

動物の医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、又は、その獣医学的に許容される塩若しくは多形体、又は獣医学的に許容される溶媒和物、又は上記のいずれかを含有する、請求項 12 に記載の獣医学用組成物。

【請求項 15】

c G M P P D E 5 阻害剤が適用される医学的状態を治療的又は予防的に処置するためのヒト医薬品の製造についての、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、又は、その製剤的に許容される塩若しくは多形体、又は製剤的に許容される溶媒和物の使用。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

c G M P P D E 5 阻害剤が適用される医学的状態を治療的、一時緩和的又は予防的に処置するための動物医薬品の製造についての、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、又は、その獣医学的に許容される塩若しくは多形体、又は獣医学的に許容される溶媒和物の使用。

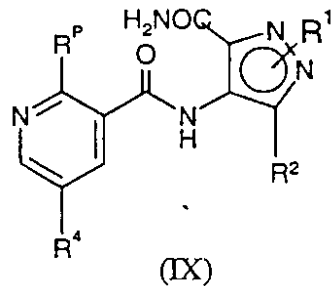
【請求項 17】

c G M P P D E 5 阻害剤が適用される医学的状態を (ヒトを含む) 哺乳動物において治療するか又は予防するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、又は、その製剂的又は獣医学的に許容される塩若しくは多形体、又は製剂的又は獣医学的に許容される溶媒和物を含有する、前記医薬組成物。

【請求項 18】

式 (I X) :

【化 4】

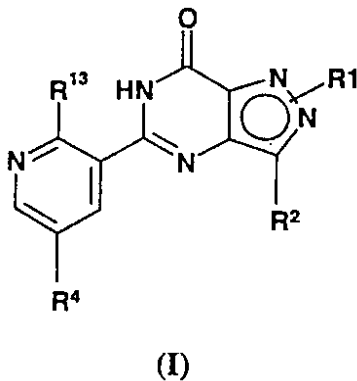


の化合物 (ここで、 R^P は、請求項 1 に記載の $R^{1,3}$ であるか、又は R^P は、脱離基である X である)。

【請求項 19】

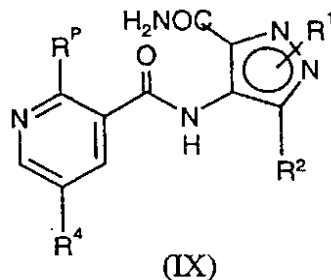
式 (I) :

【化 5】



の化合物 (ここで、 R^1 、 R^2 、 $R^{1,3}$ 及び R^4 は、請求項 1 に定義される通りである) の製造法であって、式 (I X) :

【化 6】



の化合物 (ここで、 R^P は、 $R^{1,3}$ であるか、又は R^P は、脱離基である X であり、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び $R^{1,3}$ は、請求項 1 に定義される通りである) の環化を含み、ここで前

10

20

30

40

50

記環化反応に、必要とされる生成物の製剤的又は獣医学的に許容される塩、又は必要とされる生成物の製剤的又は獣医学的に許容される溶媒和物の形成が後続してもよい、前記方法。

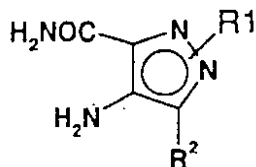
【請求項 20】

環化反応が塩基媒介性であり、立体障害されたアルコール又はアミンのアルカリ金属塩を使用する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

一般式 (VII) :

【化 7】

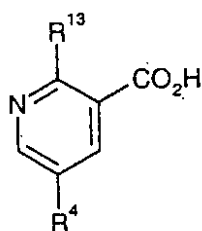


10

(VII)

の化合物 (ここで、 R^1 及び R^2 は、請求項 1 の式 (I) の化合物について定義される通りである) と式 (X) :

【化 8】



20

(X)

の化合物 (ここで、 R^{13} 及び R^4 は、請求項 1 の式 (I) についてすでに定義された通りである) とのカップリング反応による、一般式 (VII B) の化合物の製造法。

30

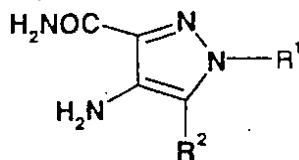
【請求項 22】

カップリング反応が、アミド結合形成技術を使用して実行される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

一般式 (VII B) :

【化 9】



40

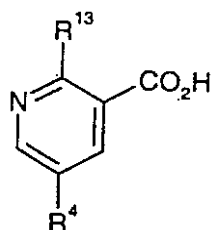
(VII B)

の化合物 (ここで、 R^1 はメトキシエチルであり、ここで R^2 はエチルである)。

【請求項 24】

一般式 (X) :

【化10】



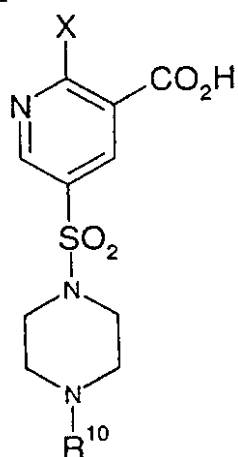
(X)

の化合物（ここで、 R^{13} は OR^3 であって、ここで R^3 はエチルであり、ここで R^4 は、エチルピペラジン - 1 - イルスルホニルである）。

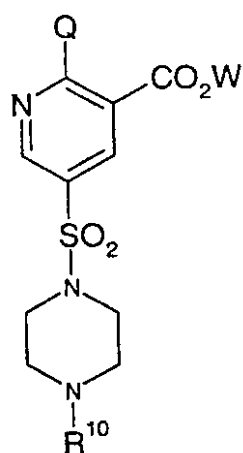
【請求項25】

式(XIV)：

【化11】



(XB)



(XIV)

の化合物からの式(XB)の化合物（ここで、 R^{10} は請求項1に定義される通りである）又はその塩の製造法であって、

(a) Xがアリールスルホニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ ペルフルオロアルキルスルホニルオキシ、アリールオキシ、 $C_1 \sim C_4$ ペルフルオロアルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルオキシ、4級アンモニウム $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルオキシ若しくはハロスルホニルオキシである式(XB)の化合物については、Q及びWがOHである式(XIV)の化合物を、スルホニル化、アリール化又はアシル化剤の存在下で反応させることを含み；

10

20

30

40

50

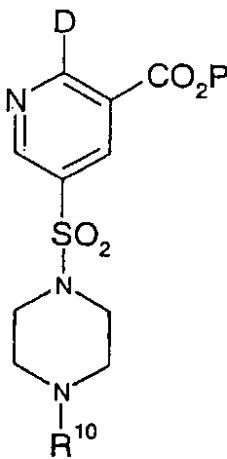
- (b) XがClである式(XB)の化合物については、QがClであり、WがPであり、Pが保護基である式(XIV)の化合物の、脱保護化剤との反応を含み；
- (c) Xがジアゾニウムである式(XB)の化合物については、QがNH₂であり、WがOHである式(XIV)の化合物を、硝酸と反応させることを含み；
- (d) Xが(ジアルキルスルホニル)アミノである式(XB)の化合物については、QがNH₂であり、WがOHである式(XIV)の化合物を、スルホニル化剤の存在下で反応させることを含み；
- (e) XがOR³である(ここでOR³は、C₁~C₆アルコキシ基である)式(XB)の化合物については、WがPであり(ここでPは保護基である)、QがC₁~C₆一級又は二級アルコキシ基である式(XIV)の化合物を脱保護化剤と反応させることを含む前記方法。

10

【請求項26】

式(XV)：

【化12】



(XV)

20

の化合物(ここで、DはCl又はBrであり、Pは保護基であり、R¹⁰は請求項1に定義される通りである)からの請求項25に示される式(XIV)の化合物の製造法であって、

30

(a) QがOHであり、WがOHである式(XIV)の化合物については、式(XV)の化合物を、加水分解剤と反応させること、Pが当該加水分解剤では脱保護化されない場合はさらに脱保護化剤と反応させることを含み；

(b) QがNH₂であり、WがOHである式(XIV)の化合物については、式(XV)の化合物をアンモニア化剤と反応させて、QがNH₂であり、WがP(保護基)である式(XIV)の中間化合物を形成させ、次いで前記中間体(XIV)を脱保護化剤と反応させることを含み；及び

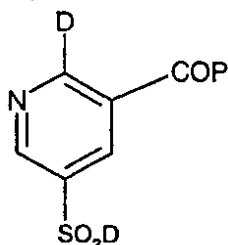
(c) Qが、C₁~C₆アルコキシであるOR³であり、WがPである式(XIV)の化合物については、式(XV)の化合物をOR³の存在下で反応させること、を含む前記方法。

40

【請求項27】

式(XVI)：

【化 1 3】



(XVI)

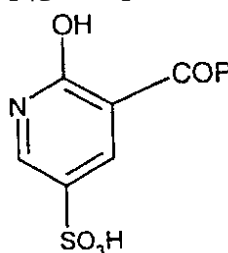
10

の化合物（ここで、DとPは請求項26に定義される通りである）の、N-R¹⁰ピペラジン-1-イルスルホニル（ここで、R¹⁰は請求項1に定義される通りである）の存在下での反応を含んでなる、請求項26に記載の式(XV)の化合物の製造法。

【請求項28】

式(XX)：

【化 1 4】



20

(XX)

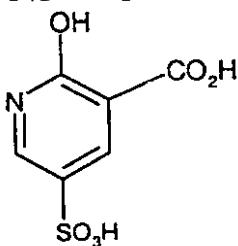
の化合物（ここで、Pは請求項26に定義される通りである）を塩素化若しくは臭素化剤と反応させることを含んでなる、請求項27の式(XVI)の化合物の製造法。

【請求項29】

式(XVII)：

30

【化 1 5】



(XVII)

40

の化合物を、カルボン酸上に保護基(P)を形成させる薬剤の存在下で反応させることを含んでなる、請求項28に記載の式(XX)の化合物の製造方法。

【請求項30】

2-ヒドロキシニコチン酸又はその塩を溶媒においてSO₃の存在下で反応させることを含んでなる、請求項29に記載の式(XVII)の化合物の製造方法。

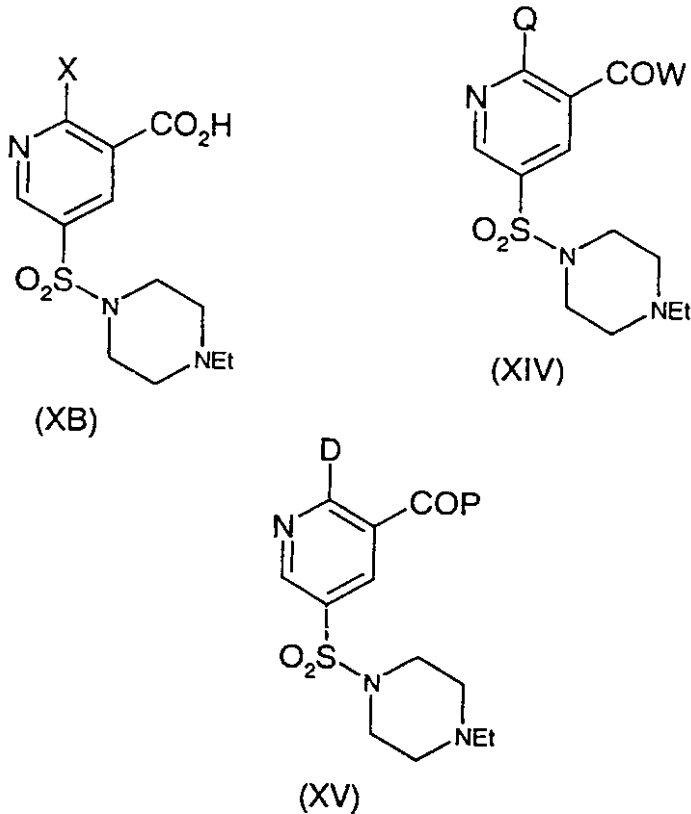
【請求項31】

SO₃が有機溶媒、非プロトン溶媒、鉍酸、又は液状カルボン酸に存在する、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

50

式 (X B)、(X I V) 及び (X V) がそれぞれ：
【化 1 6】



10

20

である、請求項 2 5 ~ 3 1 項のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで X は C₁ - 6 アルコキシ基であり、Q 及び W は、請求項 2 5 及び 2 6 に定義される通りであり、化合物 (X B) 及び (X I V) は、それぞれ請求項 2 5 (e) 及び請求項 2 6 (c) の方法により形成され、化合物 (X V) は、請求項 2 7 の方法により、化合物 (X V I) を N - エチルピペラジジンラジンは又はその塩と反応させることによって形成される、前記方法。

【請求項 3 3】

X が O E t であり、化合物 (X B) が化合物 (X I V) と脱保護剤との反応により形成され、そして化合物 (X I V) が O E t の存在下での化合物 (X V) の反応により形成される、請求項 3 2 に記載の方法。

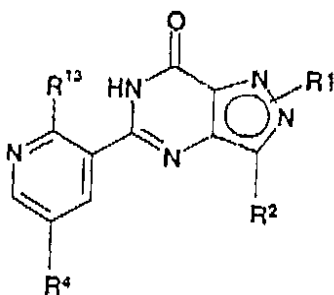
【請求項 3 4】

化合物 (X X) が、保護基、O E t を形成させるために化合物 (X V I I) 又はその塩をエタノールと反応させることによって形成される、請求項 3 2 又は 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

式 (I)：

【化 1 7】



(I)

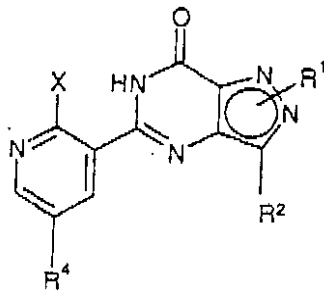
40

(ここで、R¹、R² 及び R⁴ は請求項 1 に定義される通りであり、R^{1 3} は請求項 1 に

50

定義されるようにOR³である)の化合物の製造法であって、式(XXX)：

【化18】



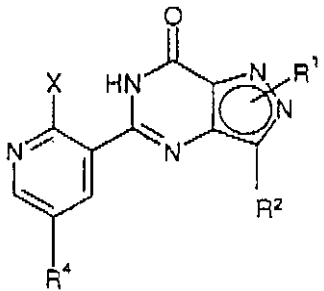
(XXX)

(ここで、Xは脱離基であり、R¹、R²及びR⁴は請求項1に定義される通りである)の化合物の変換を含み、前記変換反応には、必要とされる生成物の製剂的若しくは獣医学的に許容される塩、又は必要とされる生成物の製剂的若しくは獣医学的に許容される溶媒和物の形成が後続してもよい、前記方法。

【請求項36】

一般式(XXX)：

【化19】



(XXX)

(ここで、R¹、R²及びR⁴は請求項1に定義される通りであり、Xは脱離基である)の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、サイクリックグアノシン3',5'-リン酸ホスホジエステラーゼ(cGMP PDEs)を阻害する、ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンの系列に関する。より注目されることに、本発明の化合物は、サイクリックグアノシン3',5'-リン酸ホスホジエステラーゼ5型(cGMP PDE5)の強力かつ選択的な阻害剤であり、それ故多種多様な治療領域において有用性を有する。

【0002】

本発明の化合物は、哺乳動物の性的異常症の治療的又は予防的処置に有用である。特に、本発明の化合物は、雄性の勃起不全(MED)、不能症、雌性の性機能不全(FSD)、陰核機能不全、雌性の性欲低下性異常症、雌性の性覚醒障害、雌性の性疼痛障害又は雌性の性オルガスム機能不全(FSOD)、並びに脊髄損傷又は選択的セロトニン再取込み阻害剤(SSRI)誘発性の性機能不全のような、哺乳動物の性機能不全の治療において有用であるが、明らかに強力かつ選択的なcGMP PDE5阻害剤が適用される他の医学的病態を治療するのににも有用であろう。そのような病態には、早期分娩、月経困難、良性前立腺肥大症(BPH)、膀胱出口閉塞、失禁、安定型、不安定型及び異型(プリンツメタル)狭心症、高血圧、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、動脈硬化症、血管開存性の低下による病態、例えば経皮経管の血管形成術後(PTCA後)、末梢血管系疾患、卒中、亜硝酸塩誘発性耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、視神経障害、黄斑変性、眼内圧上昇、網膜又は動脈の閉塞のような眼の疾患及び病態、及び腸運動性の障害により特徴づけられる疾患、例えば過

10

20

30

40

50

敏性腸症候群 (I B S) が含まれる。

【 0 0 0 3 】

強力かつ選択的な c G M P P D E 5 阻害剤が適用され、そして本発明の化合物を用いた治療が有用であり得るさらなる医学的病態には、子癇前症、川崎病、亜硝酸塩耐性、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、自律神経障害及び末梢神経障害を含む神経障害、及び特に、糖尿病性神経障害とその症状、例えば胃麻痺、末梢糖尿病性神経障害、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、癌、転移、禿頭症、強蠕動収縮性食道、肛門裂傷、痔、低酸素性血管収縮、並びに血液透析時の血圧の安定化が含まれる。

【 0 0 0 4 】

特に好ましい病態には、M E D 及び F S D が含まれる。

10

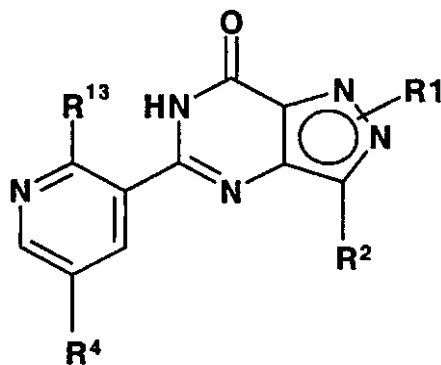
P C T 出願、P C T / I B 9 9 / 0 0 5 1 9 は、サイクリックグアノシン 3', 5' - リン酸ホスホジエステラーゼ (c G M P P D E s) を阻害する、ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの系列に関する。

【 0 0 0 5 】

従って、本発明は、式 (I) :

【 0 0 0 6 】

【 化 2 2 】



20

(I)

【 0 0 0 7 】

30

の化合物、又はその製剤的若しくは獣医学的に許容される塩、又はいずれかの実体の製剤的若しくは獣医学的に許容される溶媒和物を提供する

[式中 :

R¹ は、C₁ ~ C₆ アルキル又は C₃ ~ C₆ アルケニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル又は C₄ ~ C₆ シクロアルケニルである { ここで前記アルキル基は分岐鎖又は直鎖であり得て、及びここで、

R¹ が C₁ ~ C₃ アルキルである場合の前記アルキル基 ;

R¹ が C₄ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ アルケニル又は C₃ ~ C₆ シクロアルキルである場合の前記アルキル、アルケニル又はシクロアルキル基は、所望により ;

ヒドロキシ ;

40

C₁ ~ C₄ アルコキシ ;

C₃ ~ C₆ シクロアルキル ;

C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルコキシ、ハロ、CN、NO₂、NHR¹¹、NHCOR¹²、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹又は CO₂R¹¹ (ここで前記ハロアルキル及びハロアルコキシ基は 1 つ又はそれ以上のハロ原子を含有する) から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基で置換されるフェニル ;

NR⁷R⁸、CONR⁷R⁸又は NR⁷COR¹¹ (ここで R⁷ 及び R⁸ は、H、C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₄ アルケニル、CO₂R⁹ 又は SO₂R⁹ からそれぞれ独立して選択され、及びここで前記アルキル又はアルケニル基は、所望により C₁ ~ C₄ ハロアルキル又は C₁ ~ C₄ ハ

50

ロアルコキシにより置換される) ;

H e t¹ ;

H e t²又はH e t³ ;

から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換される} ;

か又は、R¹は、H e t⁴又はフェニルであり(ここで前記フェニル基は、C₁~C₄アルキル、C₃~C₄アルケニル、C₁~C₄アルコキシ、ハロ、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NHR¹¹、NHCO R¹²、NH SO₂ R¹²、SO₂ R¹²、SO₂ NHR¹¹、COR¹¹又はCO₂ R¹¹から選択される1つ又はそれ以上の置換基により所望により置換される) ;

R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆アルケニル又は(CH₂)_n(C₃~C₆シクロアルキル)(ここでnは0、1又は2である)であり ;

10

R¹³は、OR¹³又はNR⁵R⁶であり ;

R³は、C₃~C₅シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁~C₄アルコキシ、ベンジルオキシ、NR⁵R⁶、フェニル、H e t¹、H e t²、H e t³又はH e t⁴から選択される1又は2個の置換基で所望により置換されるC₁~C₆アルキルであり(ここで、前記C₁~C₆アルキル及びC₁~C₄アルコキシ基は、CF₃のようなハロアルキル基により所望により終結される場合があり、及びここで前記C₃~C₅シクロアルキル基は、C₁~C₄アルキル、ヒドロキシ又はハロ ; C₃~C₆シクロアルキル ; H e t¹、H e t²、H e t³又はH e t⁴により所望により置換され得る) ;

R⁴は、ピペラジン - 1 - イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の4位に置換基R¹⁰を有し(ここで、前記ピペラジニル基は、1又は2個のC₁~C₄アルキル基で所望により置換され、所望によりその4 - N - オキシドの形態である) ;

20

R⁵及びR⁶は、H、及び、C₃~C₅シクロアルキル又はC₁~C₄アルコキシで所望により置換されるC₁~C₄アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、又はそれらに付く窒素原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリリジニル又はモルホリニル基を形成し ;

R⁷及びR⁸は、H、C₁~C₄アルキル、C₃~C₄アルケニル、CO₂ R⁹又はSO₂ R⁹からそれぞれ独立して選択され ;

R⁹は、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄ハロアルコキシ又はフェニルで所望により置換されるC₁~C₄アルキルであり(ここで、前記フェニル基は、C₁~C₄ハロアルキル又はC₁~C₄ハロアルコキシにより所望により置換されるC₁~C₄アルキル ; C₁~C₄アルコキシ、ハロ、CN、NO₂、NHR¹¹、NHCO R¹²、NH SO₂ R¹²、SO₂ R¹²、SO₂ NHR¹¹、COR¹¹又はCO₂ R¹¹から選択される1つ又はそれ以上の置換基により所望により置換される) ;

30

R¹⁰は、H ; ヒドロキシ、NR⁵R⁶、CONR⁵R⁶、C₁~C₄アルキル又はC₁~C₄アルコキシで所望により置換されるフェニルから選択される1又は2個の置換基で所望により置換されるC₁~C₄アルキル ; C₃~C₆アルケニル又はH e t⁴であり ;

R¹¹は、H、C₁~C₄アルキル、C₃~C₄アルケニル、CO(C₁~C₄アルキル)又はC₁~C₄ハロアルキルであり ;

R¹²は、C₁~C₄アルキル、C₃~C₄アルケニル、C₁~C₄ハロアルキル又はC₁~C₄ハロアルコキシであり ;

40

H e t¹は、S、N又はOから選択される1つ又はそれ以上のさらなるヘテロ原子を所望により含有するN - 連結した4 - 、5 - 又は6員の窒素含有複素環式基であり ;

H e t²は、N、O又はSから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を所望により含有する、O、S又はNのヘテロ原子を含有するC - 連結した5員の複素環式基であり ;

H e t³は、O、S又はNから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を所望により含有する、O又はSのヘテロ原子を含有するC - 連結した6員の複素環式基であるか、又はH e t³は、3個のNヘテロ原子を含有するC - 連結した6員の複素環式基であり ;

H e t⁴は、S、O又はNから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有するC - 連結した4 - 、5 - 又は6員の複素環式基であり ; 及び

ここで、前記複素環式基のH e t¹、H e t²、H e t³又はH e t⁴はいずれも飽和してい

50

るか、部分的に不飽和であるか、又は芳香族であり得て、及びここで前記複素環式基はいずれも、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、 CF_3 、 CO_2R^{11} 、 COR^{11} 、 SO_2R^{12} 、 NHR^{11} 又は $NHCOR^{12}$ から選択される1つ又はそれ以上の置換基で所望により置換され得る、及び/又はここで前記複素環式基のいずれもベンゾ縮合している；

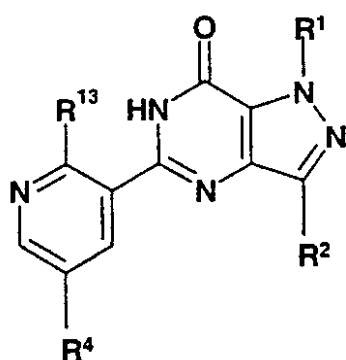
但し、(a) R^1 が $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、 Het^1 はモルホリニルでもピペリジニルでもなく、及び(b) R^1 がフェニルにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、前記フェニル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルにより置換されない]。

【0008】

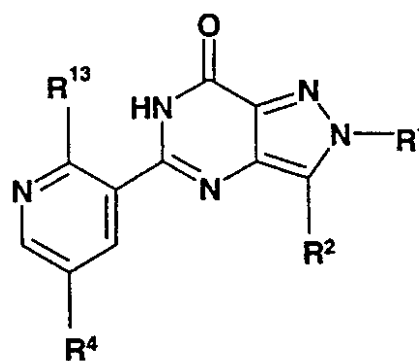
熟練した化学者により認識されるように、一般式(I)は、領域異性の(regio-isomeric)一般式(IA)及び(IB)により表すことが可能である。従って、本発明は式(IA)及び(IB)の化合物：

【0009】

【化23】



(IA)



(IB)

【0010】

を提供する(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^{13} は、上記に定義される通りである)。上記の定義において、特に断らなければ、3個又はそれ以上の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ及びアルケニル基、並びに4個又はそれ以上の炭素原子を有するアルカノイル基は、直鎖又は分岐鎖であり得る。例えば、 C_4 アルキル置換基は、ノルマル-ブチル(n-ブチル)、イソ-ブチル(i-ブチル)、二級-ブチル(sec-ブチル)又は三級-ブチル(t-ブチル)の形態であり得る。ハロ原子という用語には、 Cl 、 Br 、 F 及び I が含まれる。ハロアルキル及びハロアルコキシは、好ましくは、それぞれ $-CF_3$ 及び $-OCF_3$ である。芳香族という用語は、本明細書で定義されるように、完全に不飽和な系を意味する。

【0011】

式(I)の化合物は、1つ又はそれ以上の不斉炭素原子を含有し、それ故、2種又はそれ以上の立体異性形態で存在する。式(I)の化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含有する場合、シス(E)及びトランス(Z)異性も起こり得る。本発明には、式(I)の化合物の個々の立体異性体と、適宜、その個別の互変異性形態、並びにそれらの混合物が含まれる。ジアステレオマー又はシス及びトランス異性の分離は、従来技術、例えば式(I)の化合物の立体異性混合物又はその好適な塩若しくは誘導体の分別結晶化、クロマトグラフィー又はH.P.L.C.により達成され得る。式(I)の化合物の個々の鏡像異性体も、対応する光学的に純粋な中間体からか、又は対応するラセミ化合物の、好適なキラル・サポートを使用するH.P.L.C.によるような分割、又は、対応するラセミ化合物の、好適な光学活性の酸若しくは塩基との反応により適宜形成されるジアステレオマー塩の分別結晶化により、製造され得る。

【0012】

10

20

30

40

50

すべての立体異性体が本発明の特許請求の範囲内に含まれる。

式 (I A) 及び (I B) の諸化合物は互変異性の形態でも存在し得て、本発明には、その混合物と個々の互変異性体がいずれも含まれる。

【 0 0 1 3 】

本発明にまた含まれるのは、生物学的試験に適している、式 (I)、(I A) 及び (I B) の化合物の放射標識誘導体である。

塩基の中心を含有する、本発明の諸化合物の製剤的若しくは獣医学的に許容される塩は、例えば、塩酸、臭酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸のような無機酸、カルボン酸又は有機スルホン酸と形成される無毒の酸付加塩である。この例には、HCl、HBr、HI、硫酸塩又は硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩又はリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カムシラート、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモエートの塩が含まれる。本発明の化合物はまた、製剤的若しくは獣医学的に許容される金属塩、特に塩基との無毒なアルカリ及びアルカリ土類金属の塩も提供し得る。例には、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛及びジエタノールアミンの塩が含まれる。好適な製剤塩に関する概説については、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977 を参照のこと。

10

【 0 0 1 4 】

本発明の化合物の製剤的に許容される溶媒和物にはその水和物が含まれる。

さらに本発明の化合物と様々な塩の特許請求範囲内に含まれるのは、その多形体である。

20

【 0 0 1 5 】

式 (I)、(I A) 及び (I B) の化合物の好ましい群では、

式中：R¹がC₁~C₆アルキル又はC₃~C₆アルケニルである（ここで前記アルキル又はアルケニル基は分岐鎖又は直鎖であり得る）か、又はR¹がC₃~C₆シクロアルキル又はC₄~C₆シクロアルケニルである

{ 及びここで、R¹がC₁~C₃アルキルである場合の前記アルキル基；

R¹がC₄~C₆アルキル、C₃~C₆アルケニル、C₃~C₆シクロアルキル又はC₄~C₆シクロアルケニルである場合の前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル又はシクロアルケニル基は、所望により；

ヒドロキシ；

30

C₁~C₄アルコキシ；

C₃~C₄シクロアルキル；

C₁~C₃アルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルキル又はC₁~C₄ハロアルコキシ、ハロ、CN、NO₂、NHR¹¹、NHCO¹²、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹、CO₂R¹¹（ここで前記ハロアルキル及びハロアルコキシ基は1つ又はそれ以上のハロ原子を含有する）から選択される1つ又はそれ以上の置換基で置換されるフェニル；

NR⁷R⁸、CONR⁷R⁸又はNR⁷CO¹¹；

N-連結した4員のN含有複素環式基であるHet¹基；

N、O又はSから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を所望により含有する、O、S又はNのヘテロ原子を含有するC-連結した5員の複素環式基であるHet²基；

40

O、S又はNから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を所望により含有する、O又はSのヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet³基か、又は、3個のNヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet³基；

（ここで、R⁷、R⁸、R¹¹及びR¹²は、本明細書ですでに定義された通りである）から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換される}；

か又は、R¹が、S、O又はNから選択される1個のヘテロ原子を含有するC-連結した4-又は5員の複素環式基であるHet⁴基；S又はOから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet⁴基；3個の窒素ヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet⁴基；C₁~C₄アルキル、

50

$C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CO_2R^{11} 、 SO_2R^{12} 、 COR^{11} 、 NHR^{11} 又は $NHCOR^{12}$ から選択される1つ又はそれ以上の置換基により所望により置換される、1又は2個の窒素原子を含有し、所望によりS、O又はNから選択されるさらなるヘテロ原子を含む、C-連結した6員の複素環式基であるHet⁴基である；

{ここで、前記複素環式基のHet¹、Het²、Het³又はHet⁴はいずれも適宜飽和しているか、部分的に不飽和であるか、又は芳香族であり、及びここで前記複素環式基はいずれも、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、 CO_2R^{11} 、 SO_2R^{12} 、 COR^{11} 又は NHR^{11} から選択される1つ又はそれ以上の置換基で所望により置換され得る(ここで R^{11} は、上記に定義される通りである)、及び/又はここで前記複素環式基のいずれもベンゾ縮合している}；

10

又は、 R^1 が、 CF_3 、 OCF_3 、 SO_2R^{12} 又は CO_2R^{11} から選択される1つ又はそれ以上の置換基により所望により置換されるフェニルであり{ここで R^{12} は、フェニル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ(ここで前記ハロアルキル及びハロアルコキシ基は1つ又はそれ以上のハロ原子を含有する)により所望により置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルである}；

R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} が、 OR^3 であり；

R^3 が、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ベンジルオキシ、 NR^5R^6 、フェニル、フラニル、テトラヒドロフラニル又はピリジニルから選択される1又は2個の置換基で所望により置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルである(ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基は、 CF_3 のようなハロアルキル基により所望により終結される場合がある)；か又は R^3 が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1-($C_1 \sim C_4$ アルキル)ピペリジニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり；

20

R^4 が、ピペラジン-1-イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の4位に置換基 R^{10} を有し(ここで、前記ピペラジニル基は、1又は2個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で所望により置換され、所望によりその4-N-オキシドの形態である)；

R^5 及び R^6 が、H、及び、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで所望により置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、又はそれらに付く窒素原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基を形成し；

30

R^{10} が、H；ヒドロキシ、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで所望により置換されるフェニルから選択される1又は2個の置換基で所望により置換される $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_3 \sim C_6$ アルケニル；Het⁴である；

(但し、 R^1 がフェニルにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、前記フェニル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；CN；ハロ； CF_3 ； OCF_3 ；又は $C_1 \sim C_4$ アルキルにより置換されない)。

【0016】

式(I)、(IA)及び(IB)の化合物のさらに好ましい群では、

式中： R^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである(ここで前記アルキルは分岐鎖又は直鎖であり得る)か、又は R^1 が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである

40

{及びここで、 R^1 が $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合の前記アルキル基；

及びここで R^1 が $C_4 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである場合の前記アルキル又はシクロアルキル基は、所望により；

ヒドロキシ；

$C_1 \sim C_2$ アルコキシ；

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキル；

NR^7R^8 、 NR^7COR^{11} 又は COR^{11} (ここで、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は CO_2R^9 から選択され、ここで R^9 及び R^{11} は、本明細書ですでに定義された通りである)；

N-連結した4員のN含有複素環式基であるHet¹基；

50

O、S又はNから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を所望により含有する、O又はSのヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet³基か、又は、3個のNヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet³基；
から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換される}；

か又は、R¹が、S、O又はNから選択される1個のヘテロ原子を含有するC-連結した4員の複素環式基であるHet⁴基であるか、又はR¹が、S又はOから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるHet⁴基である；

{ここで、前記複素環式基のHet¹、Het²、Het³又はHet⁴はいずれも飽和しているか、部分的に不飽和であるか、又は芳香族であり、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、-CO₂R¹¹、-SO₂R¹²、-COR¹¹又はNHR¹¹から選択される1つ又はそれ以上の置換基で所望により置換される(ここでR¹¹及びR¹²は、上記に定義される通りである)、及び/又はここで前記複素環式基のいずれもベンゾ縮合している}；

か又は、R¹が、CF₃、-OCF₃、-SO₂R¹²、-COR¹¹、-CO₂R¹¹から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換されるフェニルであり(ここでR¹¹及びR¹²は、上記に定義される通りである)；

R²が、C₁~C₆アルキルであり；

R¹³が、OR³であり；

R³が、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンジル、フラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はNR⁵R⁶から選択される1又は2個の置換基で所望により置換される、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、i-ブチル又はt-ブチルのアルキルであり(ここで、R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、H及びC₁~C₂アルキルから選択される)；

R⁴が、ピペラジン-1-イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の4位に置換基R¹⁰を有し(ここで、前記ピペラジニル基は、1又は2個のC₁~C₄アルキル基で所望により置換され、所望によりその4-N-オキシドの形態である)；及び

R¹⁰が、H；ヒドロキシ、NR⁵R⁶、CONR⁵R⁶(ここで、R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、H、C₁~C₄アルキル及びC₃アルケニルから選択される)から選択される1又は2個の置換基で所望により置換されるC₁~C₃アルキルである。

【0017】

本発明の好ましい化合物には：

5-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-2-[2-メトキシエチル]-3-n-プロピル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、

5-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-2-[2-メトキシエチル]-3-n-プロピル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-(sec-ブチル)-5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-(イソ-ブチル)-5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-(シクロプロピルメチル)-5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラ

10

20

30

40

50

ン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエタノール) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7
 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロ
 ポキシピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H -
 ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン
 - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエタノール) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H
 - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - イソ - ブ
 ロポキシピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H 10
 - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [(S) - 2 - sec - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニ
 ル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエタノール) - 2 , 6 - ジ
 ヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [(R) - 2 - sec - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニ
 ル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエタノール) - 2 , 6 - ジ
 ヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - { (ピリ
 ジン - 2 - イル) メチル } ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6
 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 20
 2 - sec - ブチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホ
 ニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H
 - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - シクロブチルメチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルス
 ルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ -
 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (S) -
 (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチ
 ル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (R) - 30
 (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチ
 ル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (S) - (2 - メトキ
 シ - 1 - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n
 - プロピル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (R) - (2 - メトキ
 シ - 1 - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n
 - プロピル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3
 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラ 40
 ゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン
 - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H -
 ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - イソ - ブチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチ
 ルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H -
 ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
 2 - イソ - ブチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニ
 ル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H -
 ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 50

- 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - エトキシエチル) - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [(1 S) - 1 - メチル - 2 - メトキシエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - メトキシエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (3 - メトキシ - n - プロピル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 2 - シクロブチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、
- 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(1 S) - 1 - メチルプロピル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、
- 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(1 R) - 1 - メチルプロピル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、
- 2 - n - ブチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、
- 2 - シクロプロピルメチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、
- 2 - シクロブチルメチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 - フラニルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、
- 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン、及び
- 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - n - プロピルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノンが含まれる。

【 0 0 1 8 】

式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物のなおさらに好ましい群では、

R^1 が、 $-(CH_2)_n$ ($C_3 - C_5$) シクロアルキルである (ここで n は 0、1、2 又は 3 である) ; か又は

R^1 が、1 つ又はそれ以上の $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換基により置換されるメチル、エチル、イソプロピル又は n - プロピルである (ここで前記アルコキシ置換基は、当該ピラゾール環に直接連結した C 原子以外の、当該エチル、イソプロピル又は n - プロピル基の内部

10

20

30

40

50

にある任意のC原子へ直接付き得る) ; か又は

R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ又は $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルから選択される1つ又はそれ以上の置換基により所望により置換される*i* -、*n* -、*sec* - 又は *t* - ブチルから選択される C_4 アルキル基であり ;

R^2 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり ;

R^{13} が、 OR^3 であり(ここで、 R^3 は、1又は2個の $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換基で所望により置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、ここで前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基は、 CF_3 のようなハロアルキル基により所望により終結される場合がある) ;

R^4 が、単一の置換基を有するピペラジン - 1 - イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の4位に単一の置換基 R^{10} を有し、所望によりその4 - N - オキシドの形態であり ;

及び R^{10} が、メチル、エチル、*n* - プロピル又は*i* - プロピルである。

【0019】

式(I)、(IA)又は(IB)の化合物の特に好ましい群では :

R^1 が、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_4)$ シクロアルキルである(ここでnは1又は2である) ; か又は

R^1 が、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_6)$ シクロアルキルである(ここでnは0である) ; か又は

R^1 が、シクロペンチルメチルである ; か又は

R^1 が、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ又は*i* - プロポキシにより置換されるメチル、エチル、*i* - プロピル又は*n* - プロピルである(ここで前記アルコキシ置換基は、当該ピラゾール環に直接連結したC原子以外の、当該エチル、イソプロピル又は*n* - プロピル基の内部にある任意のC原子へ直接付き得る) ; か又は

R^1 が、*i* -、*n* -、*sec* - 又は *t* - ブチルであり ;

R^2 が、 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり ;

R^{13} が、 OR^3 であり(ここで R^3 アルキル基は、1又は2個のメトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ又は*i* - プロポキシ置換基で所望により置換されるメチル、エチル、*n* - プロピル、*i* - プロピル、*i* - ブチル、*n* - ブチル、*sec* - ブチル又は *t* - ブチルである) ;

及び R^4 が、4 - メチル、4 - エチル、4 - *n* - プロピル又は4 - *i* - プロピルピペラジン - 1 - イルスルホニル基である。

【0020】

本発明のきわめて好ましい態様では、

R^1 が、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_4)$ シクロアルキルである(ここでnは1又は2である) ; か又は

R^1 が、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_5)$ シクロアルキルである(ここでnは0である) ; か又は

R^1 が、シクロペンチルメチルである ; か又は

R^1 が、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ又は*i* - プロポキシにより置換されるメチル、エチル、*i* - プロピル又は*n* - プロピルである(ここで前記アルコキシ置換基は、当該ピラゾール環に直接連結したC原子以外の、当該エチル、イソプロピル又は*n* - プロピル基の内部にある任意のC原子へ直接付き得る) ; か又は

R^1 が、*i* -、*n* -、*sec* - 又は *t* - ブチルであり ;

R^2 が、 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり ; R^{13} が、 OR^3 であり(ここで R^3 アルキル基は、メチル、エチル、*n* - プロピル、*i* - プロピル、*i* - ブチル、*n* - ブチル、*sec* - ブチル又は *t* - ブチルであり ; 及び R^4 が、4 - メチル若しくは4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル基である、式(IB)の化合物が提供される。

【0021】

本発明によるきわめて好ましい化合物には、1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジンとの

10

20

30

40

50

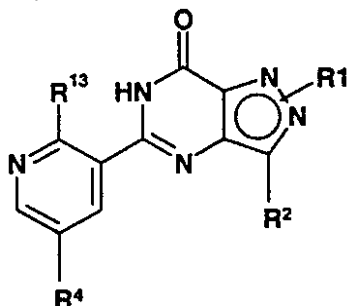
その塩及び多形体が含まれる。1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジンの好ましい塩は、硫酸塩、より好ましくは、それぞれ p - トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンフルスルホン酸塩及びエタンスルホン酸塩、及び特にはベンゼンスルホン酸塩である。

【 0 0 2 2 】

本発明のさらなる側面によれば、一般式 (I) :

【 0 0 2 3 】

【 化 2 4 】



(I)

【 0 0 2 4 】

の化合物、又はその製剤的若しくは獣医学的に許容される塩、又はいずれかの実体の製剤的若しくは獣医学的に許容される溶媒和物が提供される

[式中 :

R¹は、C₁ ~ C₆アルキル又はC₃ ~ C₆アルケニル、C₃ ~ C₆シクロアルキル又はC₄ ~ C₆シクロアルケニルである {ここで前記アルキル基は分岐鎖又は直鎖であり得て、及びここで、

R¹がC₁ ~ C₃アルキルである場合の前記アルキル基 ; 及びここでR¹がC₄ ~ C₆アルキル、C₃ ~ C₆アルケニル又はC₃ ~ C₆シクロアルキルである場合の前記アルキル、アルケニル又はシクロアルキル基は、所望により、ヒドロキシ ;

C₁ ~ C₄アルコキシ ; C₃ ~ C₆シクロアルキル ; C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₄アルコキシ、C₁ ~ C₄ハロアルキル、C₁ ~ C₄ハロアルコキシ (ここで前記ハロアルキル及びハロアルコキシ基は1つ又はそれ以上のハロ原子を含有する)、ハロ、CN、NO₂、NHR¹¹、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹、CO₂R¹¹ (ここでR¹¹は、H、C₁ ~ C₄アルキル、C₂ ~ C₄アルケニル、C₁ ~ C₄アルカノイル、C₁ ~ C₄ハロアルキル又はC₁ ~ C₄ハロアルコキシであり、ここでR¹²は、C₁ ~ C₄アルキル、C₂ ~ C₄アルケニル、C₁ ~ C₄アルカノイル、C₁ ~ C₄ハロアルキル又はC₁ ~ C₄ハロアルコキシであり) から選択される1つ又はそれ以上の置換基で置換されるフェニル ; NR⁷R⁸、CONR⁷R⁸又はNR⁷COR¹¹ (ここでR⁷及びR⁸は、H、C₁ ~ C₄アルキル、C₂ ~ C₄アルケニル、C₁ ~ C₄アルコキシ、CO₂R⁹、SO₂R⁹からそれぞれ独立して選択され、ここで前記アルキル、アルケニル又はアルコキシ基は、所望によりC₁ ~ C₄ハロアルキル又はC₁ ~ C₄ハロアルコキシにより置換され、及びここでR⁹は、フェニルで所望により置換されるC₁ ~ C₄アルキルであり、ここで前記フェニル基は、C₁ ~ C₄ハロアルキル又はC₁ ~ C₄ハロアルコキシにより所望により置換されるC₁ ~ C₄アルキル ; C₁ ~ C₄アルコキシ、ハロ、CN、NO₂、NHR¹¹、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹又はCO₂R¹¹から選択される1つ又はそれ以上の置換基により所望により置換される) ; Het¹ ; Het²又はHet³から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換される} ; か又は、R¹は、Het⁴又はフェニルであり (ここで前記フェニル基は、C₁ ~ C₄アルキル、C₃ ~ C₄アルケニル、C₁ ~ C₄アルコキシ、ハロ、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NHR¹¹、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹、CO₂R¹¹から選択される1つ又はそれ以上の置換基により所望により置換される) ;

10

20

30

40

50

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル又は $(CH_2)_n$ ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (ここで n は0、1又は2である)であり；

R^{13} は、 OR^{13} 又は NR^5R^6 であり；

R^3 は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ベンジルオキシ、 NR^5R^6 、フェニル、 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 から選択される1又は2個の置換基で所望により置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり(ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基は、 CF_3 のようなハロアルキル基； $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル； Het^1 、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 により所望により終結される場合がある)； R^4 は、ピペラジン-1-イルスルホニル基であって、そのピペラジニル基の4位に置換基 R^{10} を有し(ここで、前記ピペラジニル基は、1又は2個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で所望により置換され、所望によりその4-N-オキシドの形態である)；

R^5 及び R^6 は、H、及び、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで所望により置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、又はそれらに付く窒素原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリリジニル又はモルホリニル基を形成し；

R^{10} は、H；ヒドロキシ、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで所望により置換されるフェニルから選択される1又は2個の置換基で所望により置換される $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル又は Het^4 であり；

Het^1 は、S、N又はOから選択される1つ又はそれ以上のさらなるヘテロ原子を所望により含有するN-連結した4-、5-又は6員の窒素含有複素環式基であり；

Het^2 は、O又はSから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を所望により含有する、O、S又はNのヘテロ原子を含有するC-連結した5員の複素環式基であり；

Het^3 は、O、S又はNから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を所望により含有する、O又はSのヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であるか、又は Het^3 は、3個のNヘテロ原子を含有するC-連結した6員の複素環式基であり；

Het^4 は、S、O又はNから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有するC-連結した4-、5-又は6員の複素環式基であり；及び

ここで、前記複素環式基の Het^1 、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 はいずれも飽和しているか、部分的に不飽和であるか、又は芳香族であり得て、及びここで前記複素環式基はいずれも、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、 CO_2R^1 、 COR^{11} 、 SO_2R^{12} 又は NHR^{11} から選択される1つ又はそれ以上の置換基で所望により置換され得る、及び/又はここで前記複素環式基のいずれもベンゾ縮合している；

但し、(a) R^1 が $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、 Het^1 はモルホリニルでもペリリジニルでもなく、及び(b) R^1 がフェニルにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、前記フェニル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、CN、 CF_3 、 OCF_3 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルにより置換されない]。

【0025】

さらなる側面では、本発明は、以下に説明されるように、式(I)、(IA)及び(IB)の化合物、それらの製剤的若しくは獣医学的に許容される塩、並びにいずれかの実体の製剤的若しくは獣医学的に許容される溶媒和物の製造法を提供する。当業者には、記載される方法のいくつかの範囲内で、利用される合成工程の順序を変え得ること、特定の基質に存在する他の官能基の性質、主要な中間体の利用可能性、及び(もしあれば)採用し得る保護基の戦略のような諸要因にとりわけ依存することを理解されよう。明らかに、そのような要因はまた、前記合成工程に使用される試薬の選択にも影響を及ぼすものである。保護基戦略を例示するのは、アゼチジン類似体(実施例18、19及び20)への合成ルートであり、その前駆体(それぞれ、製法63、66及び61)は窒素保護基としてt-ブトキシカルボニル(Boc)を含有する。

【0026】

式(I)、(IA)又は(IB)の特定化合物内での様々な標準置換基又は官能基の相互変換及び変換が式(I)、(IA)又は(IB)の他の化合物を提供することも理解され

10

20

30

40

50

るだろう。この例には、5 - (ピリジン - 3 - イル) 置換基の 2 位でのアルコキド交換 (実施例 3 から実施例 2 7、実施例 8 から実施例 2 8 及び 2 9、実施例 2 1 から実施例 3 2 及び 3 3、実施例 4 から実施例 4 1、実施例 9 から実施例 4 3、及び実施例 6 6 から実施例 7 5 への変換を参照のこと)、5 - (ピリジン - 3 - イル) 置換基の 2 位でのアミン交換 (実施例 7 から実施例 7 8 への交換を参照のこと)、還元的アルキル化 (実施例 1 8 から実施例 2 1 へ)、アセトアミド形成 (実施例 1 8 及び 2 0 から、それぞれ実施例 2 2 及び 2 4 へ) 又はスルホンアミド形成 (実施例 6 8 及び 6 7 から、それぞれ実施例 2 5 及び 6 2 へ) のような窒素含有置換基での反応、及びニトロ官能基の還元によるアミノ基の提供 (実施例 6 3 から実施例 6 4 へ) が含まれる。本明細書で記載され、実施例及び製法の部において説明されるような脱保護化及び転換は、「ワンポット (one-pot)」法において実効され得る (例えば、製法 6 5 の化合物の実施例 2 6 の化合物への変換を参照のこと)。

10

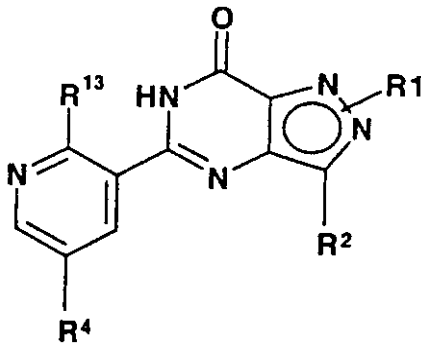
【0027】

以下の方法は、本発明の諸化合物を得るために採用され得る一般的な合成法を例示する。

1. 式 (I) :

【0028】

【化25】



20

(I)

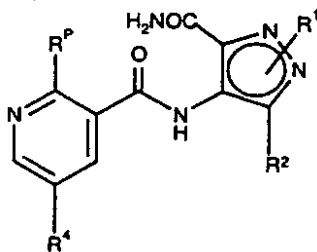
【0029】

の化合物 (ここで、式 (I) は、一般式 (I A) 及び (I B) で等しく表し得て、ここで R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^{13} は、すでに本明細書で定義された通りである) は、一般式 (I X) :

30

【0030】

【化26】



40

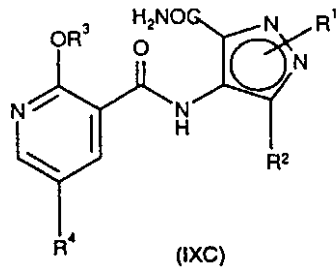
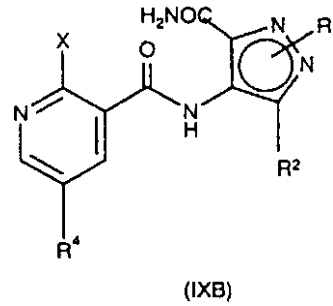
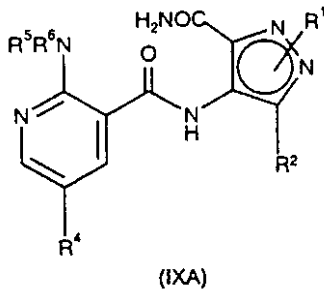
(IX)

【0031】

の化合物から製造され得る。ここで、 R^p は、 R^{13} (即ち、 OR^3 又は NR^5R^6) 又は X であり、ここで R^{13} 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は上記に定義される通りであり、X は脱離基であり、ここで一般式 (I X) は、それぞれ式 (I X A)、(I X B) 又は (I X C) :

【0032】

【化27】



【 0 0 3 3 】

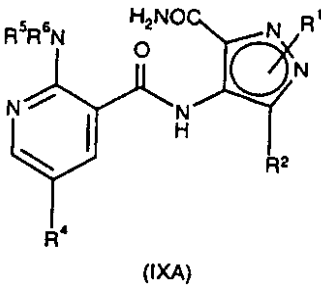
により表し得て、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、すでに本明細書で定義された通りであり、ここで X は脱離基であり、式 $-NR^5R^6$ のアミノ基又はアルコキシ基により置換可能であり、ここで一般式 (IXA) 及び (IXB) の中間化合物は、一般式 (I) を有する諸化合物についてすでに説明されたようなその領域異性の一般式により表し得る。ここでの使用に適した脱離基、 X には、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、トシレート基が含まれ、さらなる基については以下で解説する。

【 0 0 3 4 】

1. 1 $R^{13} = NR^5R^6$ である式 (I) の化合物は、一般式 (IXA) :

【 0 0 3 5 】

【 化 2 8 】



【 0 0 3 6 】

(ここで R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、式 (I)、(IA) 又は (IB) の化合物についてすでに本明細書で定義された通りであり) の環化により製造され得る。好ましくは、この環化は塩基媒介性であり、立体障害されたアルコール又はアミンのアルカリ金属塩を使用する。例えば、必要とされる環化は、約 1 ~ 5 倍、好ましくは 1.2 ~ 3.5 倍過剰なカリウム *t*-ブトキシド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド又は炭酸セシウムを使用して、所望により分子篩いの存在下で、例えば不活性溶媒 (例、DMF 又は NHR^5R^6 、又はそれらの混合物) のような好適な溶媒において、反応混合物の還流温度で、所望により約 1 モル当量の酢酸エチル又はエチルピバラートの存在下で実効され得るか、又はこの反応は、所望により、密封容器において、約 100 ~ 130 °C で、所望により約 1 モル当量の酢酸エチル又はエチルピバラートの存在下で実行され得る。

【 0 0 3 7 】

1. 2 化合物 (IXB) を介した化合物 (I) の合成についての一般ルートはスキーム 1 に図示されるが、ここで前記中間化合物 (IXB) は、一般式 :

10

20

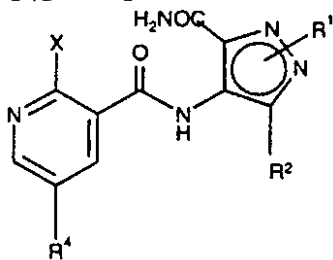
30

40

50

【 0 0 3 8 】

【 化 2 9 】



(IXB)

10

【 0 0 3 9 】

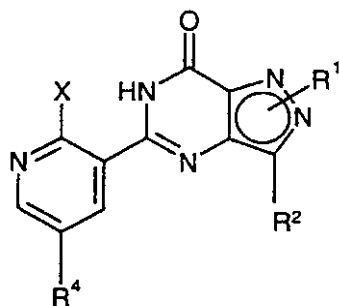
を有し、ここで R^1 、 R^2 及び R^4 は、式(I)、(IA)及び(IB)の化合物について本明細書ですでに定義された通りであり、ここでXは、 OR^3 及び水酸化物捕捉剤の存在下での反応により、上記に定義されるような脱離基である。(IXB)から(I)への変換は、段階法か又はワンポット法のいずれかにおいて達成され得る。数多くの段階交換が実施可能であり、そのなかには他の亜集合がある。これらには：

- i) 環化 (IXB から XXX へ) に次ぐ置換 (XXX から I へ) ;
- ii) 環化 (IXCa から XXX へ) に次ぐ置換 (XXX から I へ) ;
- iii) 置換 (IXB から IXC へ) に次ぐ環化 (IXC から I へ) ; 及び
- iv) 置換 (IXCa から IXC へ) に次ぐ環化 (IXC から I へ) が含まれ、ここで化合物 (XXX) 及び (IXCa) は、一般式：

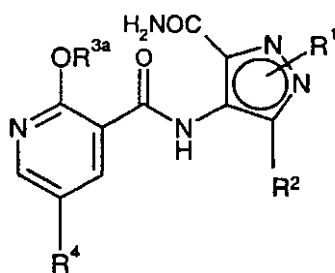
20

【 0 0 4 0 】

【 化 3 0 】



(XXX)



(IXCa)

30

【 0 0 4 1 】

を有し、ここで R^1 、 R^2 、 R^4 及びXは、本明細書ですでに定義される通りであり、 OR^{3a} は、一般式(I)の最終化合物上にある所望の OR^3 基とは異なり、それにより置換可能であり、ここで R^{3a} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ベンジルオキシ、 NR^5R^6 、フェニル、 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 から選択される1又は2個の置換基で所望により置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル(ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基は、 CF_3 のようなハロアルキル基により所望により終結される場合があり、及びここで前記 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基は、所望により $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ又はハロにより置換され得る) ; $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル ; Het^1 、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 から選択される。好ましくは、 R^{3a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【 0 0 4 2 】

有意な同時の環化を伴わずにはじめの置換を実効化するには、 OR^3 での置換((iii)又は(iv))を約80 ~ 約90 の範囲で実行し、一般式(IXC)の化合物を提供することが好ましい。一般式(I)の化合物への後続の環化は、一般に約115 より高い温度で実行される。

【 0 0 4 3 】

50

有意な同時の置換を伴わずにはじめの環化を実効化するには、(IXCa)から(XXX)(ii)では、 $R^{3a}OH$ において、 $-OR^{3a}$ とともに約110より高い温度で反応が実施されることが好ましい。一般式(I)の化合物への後続の置換は、約80~約90の範囲で R^3OH の $-OR^3$ とともに実行される。

【0044】

(IXB)の(I)への変換(即ち、上記(ii))では、一般式(IXB)の化合物から直接一般式(I)の化合物を得ることが好ましい場合がある。なぜなら、この反応の環化と置換の要素がいずれも「ワンポット」反応で実行され得るからである。そのような「ワンポット」方法は、 R^3OH の沸点が $R^{3a}OH$ のそれよりも高く、 $R^{3a}OH$ の周囲沸点が約115未満である(即ち、周囲圧で環化を起こすには低すぎる)場合、段階環化及び置換法(即ち、上記(ii))より低い気圧(より近い周囲気圧)で実施し得る。それでも、そのような方法を HOR^3 の沸点より高い温度、すなわちより高い気圧で操作することが必要である場合もあることを銘記されたい。

10

【0045】

Xが OR^3 である、以下に解説されるような一般式(IXC)の化合物の場合、一般式(I)の化合物は、補助塩基、水酸化物捕捉剤、及び適切な溶媒 R^3OH 若しくは不活性溶媒、又はそれらの組み合わせの存在下で反応することによる直接環化により得ることが可能である。

【0046】

(化合物(IA)及び(IB)の対応する形成のような)一般式(IXB)の化合物の一般式(I)の化合物への反応の温度は、好ましくは少なくとも約80、より好ましくは約80~約130、なおより好ましくは約100~130、及び最も好ましくは約115~約125である。これらの温度はまた、化合物(XXX)~(I)への変換についても適用されるが、この場合の温度はまた、環化が起こり得ないので、より低い(例えば、約60)可能性がある。

20

【0047】

好ましくは、式(I)、又は(IA)、又は(IB)化合物[ここで、

R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ シクロアルキルである(ここでnは1又は2である)

;か又は

R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ シクロアルキルである(ここでnは0である);か又は

30

は

R^1 は、シクロペンチルメチルである;か又は

R^1 は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシにより置換されるメチル、エチル、i-プロピル又はn-プロピルである(ここで前記アルコキシ置換基は、当該ピラゾール環に直接連結したC原子以外の、当該エチル、イソプロピル又はn-プロピル基の内部にある任意のC原子へ直接付き得る);か又は

R^1 は、i-、n-、sec-又はt-ブチルであり;

R^2 は、 C_2-C_4 アルキルであり; R^{13} は、 OR^3 であり(ここで R^3 アルキル基は、1又は2個のメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシ置換基で所望により置換されるメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル又はt-ブチルである);及び R^4 は、4-メチル、4-エチル、4-n-プロピル又は4-i-プロピルピペラジン-1-イルスルホニル基である]は、一般式(IXB)の化合物(ここで、Xは OR^3 であり、即ち、上記及び以後に解説されるような一般式(IXC)の化合物)から製造される。

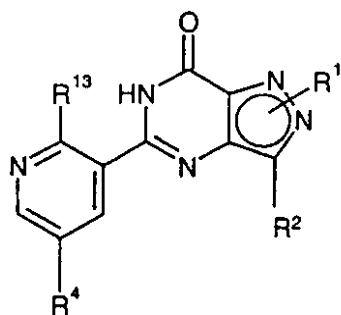
40

【0048】

このように、本発明のさらなる側面によれば、一般式(I):

【0049】

【化31】



(I)

10

【0050】

の化合物、又は一般式 (I A) 又は (I B) の化合物 [式中 :

R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_4)$ シクロアルキルである (ここで n は 1 又は 2 である) ; か又は

R^1 は、 $-(CH_2)_n(C_3 - C_6)$ シクロアルキルである (ここで n は 0 である) ; か又は

R^1 は、シクロペンチルメチルである ; か又は

R^1 は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシにより置換されるメチル、エチル、 i -プロピル又は n -プロピルである (ここで前記アルコキシ置換基は、当該ピラゾール環に直接連結した C 原子以外の、当該エチル、イソプロピル又は n -プロピル基の内部にある任意の C 原子へ直接付き得る) ; か又は

20

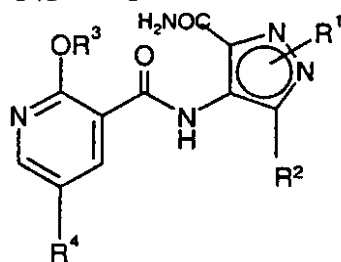
R^1 は、 i -、 n -、 sec -又は t -ブチルであり ;

R^2 は、 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり ; R^{13} は、 OR^3 であり (ここで R^3 アルキル基は、1 又は 2 個のメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシ置換基で所望により置換されるメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル又は t -ブチルである) ; 及び R^4 は、4-メチル、4-エチル、4- n -プロピル又は 4- i -プロピルピペラジン-1-イルスルホニル基である] の製造のさらなる方法が提供され、前記方法は、一般式 (I X C) の化合物 :

【0051】

【化32】

30



(IXC)

【0052】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、本明細書ですでに定義された通りである) を反応させることを含んでなり、ここで前記反応は、 OR^3 及び水酸化物捕捉剤の存在下で実行されるか、又は他のやり方では、水酸化物捕捉剤及び補助塩基の存在下で反応させることを含む。

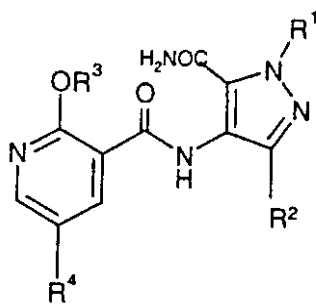
40

【0053】

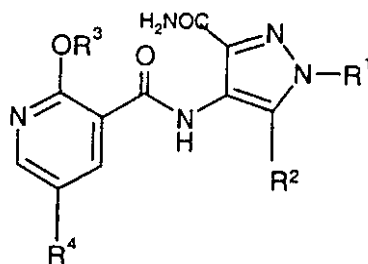
一般式 (I X C) 、及びより特定すると (I X C A) 及び (I X C B) の中間体は、本発明のさらなる側面を形成する。

【0054】

【化33】



(IXCA)



(IXCB)

【 0 0 5 5 】

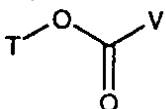
水酸化物捕捉剤の使用の特別な利点は、この捕捉剤が存在しない場合の同じ反応より高収率の最終生成物（式（I）、（IA）又は（IB）の化合物）を得ることができることである。

【 0 0 5 6 】

好ましくは、水酸化物捕捉剤はエステルである。より好ましくは、前記水酸化物捕捉剤は、式：

【 0 0 5 7 】

【 化 3 4 】



【 0 0 5 8 】

のエステルであり、ここでOTは、OR³であるか、又はかさばったアルコール又は非求核性アルコールの残基であるか、又はTOHは、反応の間に共沸除去され得るアルコールであり；及びC(O)Vは、カルボン酸の残基である。例えば、OR³が化合物（IXC）のOEtである場合、水酸化物捕捉剤（TOC(O)V）は、例えば、酢酸エチルがエチルピバレートであり得る。好ましくは、Vは、C₁～C₄アルキル基である。

【 0 0 5 9 】

好ましくは、Xは、-OR³、ハロ、所望により置換されるアリールスルホニルオキシからなる群から選択され、好ましくはフェニルスルホニルオキシ、より好ましくは、C₁～C₄アルキル基によるようにパラ置換されたアリール（フェニル）、例えば、p-トルエンスルホニルオキシ；C₁～C₄アルキルスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシ；好ましくはパラ置換されたニトロ又はハロ置換ベンゼンスルホニルオキシ、例えば、p-プロモベンゼンスルホニルオキシ又はp-ニトロベンゼンスルホニルオキシ；C₁～C₄ペルフルオロアリールオキシスルホニルオキシ、例えばトリフルオロメチルスルホニルオキシ；ベンゾイルオキシのような所望により置換されるアロイルオキシ；トリフルオロアセチルオキシのようなC₁～C₄ペルフルオロアルカノイルオキシ；アセチルオキシのようなC₁～C₄アルカノイルオキシ；ジアゾニウム；四級アンモニウムC₁～C₄アルキルスルホニルオキシ；ハロスルホニルオキシ、例えばフルオロスルホニルオキシ、及び他のフッ素化脱離基；及びジアリールスルホニルアミノ、例えばジトシル（NTs₂）である。

【 0 0 6 0 】

より好ましくは、Xは、C₁～C₆一級若しくは二級アルコキシであり、特に、エトキシ又はメトキシのようなC₁～C₄アルコキシ基である。

OR³は、（求核置換により脱離基を置換する）求核体としても（環化を生じさせる）塩基としても作用し得る。

【 0 0 6 1 】

OR³は、例えば、金属塩のような塩ZOR³（ここでZはカチオンである）から溶液状態で生成され得る。より特定すると、OR³の（ナトリウム又はカリウムのような）アル

10

20

30

40

50

カリ又はアルカリ土類金属の塩は溶液において OR^3 を生じる。もう一つの態様では、 OR^3 は、 R^3OH に補助塩基（即ち、 OR^3 以外の塩基）を加えることでその場で（*in situ*）形成される。しかしながら、別の系では、 ZOR^3 は、補助塩基とともに反応系で使用され得る。

【0062】

理解されるように、この反応が生じる溶媒は、 R^3OH 又は不活性溶媒（又は両者の混合物）であり得る。不活性溶媒とは、この反応条件の下では求核体を形成しないか、又は求核体が形成されるとしても、それが十分に妨害されているか又は反応性がないので実質的には置換反応において競合しない溶媒を意味する。 R^3OH が OR^3 の供給源として使用される場合、分離溶媒は必ずしも必要とされないが、（補助の）不活性溶媒（即ち、 R^3OH 以外の溶媒）が反応における助溶媒として使用される場合もある。

10

【0063】

好適な溶媒は以下の通りである： R^3OH 、二級若しくは三級 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ アルカノール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルカノール、三級 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルカノール、二級若しくは三級（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル） $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_9$ アルカノン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタン、ジグリム、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキササン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、1, 2 - ジクロロベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジン - 2 - オン、ピリジン、及びそれらの混合物である。

【0064】

より好ましくは、この溶媒は、 R^3OH 、三級 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ アルカノール、三級 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルカノール、三級（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル） $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_9$ アルカノン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタン、ジグリム、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキササン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、1, 2 - ジクロロベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジン - 2 - オン、ピリジン、及びそれらの混合物である。

20

【0065】

最も好ましくは、この溶媒は R^3OH であり、これは OR^3 が補助塩基の存在下のようにその場で形成されることを意味する。

広範囲の補助塩基が本発明の方法において使用され得る。典型的には、この塩基は、好適にも立体的に妨害されることによるように、X の求核置換において実質的には OR^3 と競合しない。

30

【0066】

好ましくは、補助塩基は、立体障害された塩基、金属ヒドリド、金属酸化物、金属炭酸塩及び金属重炭酸塩からなる群から選択される。

立体障害された塩基は、有利にも、立体障害されたアルコール又はアミンの金属塩である。

【0067】

より好ましくは、本発明による補助塩基は、二級若しくは三級 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ アルカノール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルカノール、及び二級若しくは三級（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル） $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルカノール、N - （二級若しくは三級 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルキル） - N - （一級、二級又は三級 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルキル）アミン、N - （ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル） - N - （一級、二級又は三級 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルキル）アミン、ジ（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル）アミン又はヘキサメチルジシラザンのような立体障害されたアルコール又はアミンの金属塩；1, 5 - ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノン - 5 - エン及び1, 8 - ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデク - 7 - エン；金属ヒドリド、酸化物、炭酸塩、及び重炭酸塩からなる群から選択される。

40

【0068】

さらにより好ましくは、本発明による補助塩基は、三級 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ アルカノール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルカノール、及び三級（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル） $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルカノール、N

50

- (二級若しくは三級 $C_3 \sim C_6$ アルキル) - N - (一級、二級又は三級 $C_3 \sim C_6$ アルキル) アミン、N - ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) - N - (一級、二級又は三級 $C_3 \sim C_6$ アルキル) アミン、ジ ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) アミン又はヘキサメチルジシラザンのような立体障害されたアルコール又はアミンの金属塩； 1, 5 - ジアザピシクロ [4, 3, 0] ノン - 5 - エン及び 1, 8 - ジアザピシクロ [5, 4, 0] ウンデク - 7 - エン；金属ヒドリド、酸化物、炭酸塩、及び重炭酸塩からなる群から選択される。

【 0 0 6 9 】

なおより好ましくは、補助塩基は、上記パラグラフの立体障害された塩基（即ち、金属ヒドリド、酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩以外のもの全部）から選択される。

【 0 0 7 0 】

なお最も好ましくは、補助塩基は、t - ブタノール又は t - アミルアルコールのアルカリ若しくはアルカリ土類金属塩（例、Na / K）のような、三級 $C_4 \sim C_6$ アルコールの金属塩であるか、又はこの塩基は K H M D S である。

【 0 0 7 1 】

最も好ましくは、補助塩基は、t - ブタノールのアルカリ金属塩（例、カリウム t - ブトキシド）である。

ZOR^3 の塩と補助塩基の金属は、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム）又はアルカリ土類金属（ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム）から独立して選択され得る。好ましくは、この金属は、ナトリウム、カリウム、リチウム又はマグネシウムである。より好ましくは、金属は、ナトリウム又はカリウムである。

【 0 0 7 2 】

収率を最大化するために、X が $-OR^3$ 以外で上記に定義される任意の基である場合、少なくとも約 1 モル当量の補助塩基及び OR^3 が使用されることがさらに好ましい。 OR^3 が塩基としても機能する（即ち、補助塩基が存在しない）ならば、好ましくは、少なくとも約 2 モル当量の OR^3 が存在する。好適には、少なくとも約 1 当量（好ましくは、少なくとも約 2 当量）の捕捉剤が存在する。X = OR^3 である、即ち、(I X B) ではなく (I X C) から出発する場合、理論的には少なくとも 1 当量の塩基が必要とされ、ここで前記塩基は、 $-OR^3$ 又は補助塩基である。

【 0 0 7 3 】

一般式 (I X C) の化合物の一般式 (I) の化合物への反応（対応する化合物 (I A) 及び (I B) の形成のような反応）の温度は、好ましくは少なくとも約 80 °C、より好ましくは約 80 ~ 約 130 °C、なおより好ましくは約 100 ~ 130 °C、及び最も好ましくは約 115 ~ 約 125 °C である。

【 0 0 7 4 】

一般式 (I X B)、(I X C) 又は (X X X) の化合物の、一般式 (I) の化合物への変換を実効化するために達成され得る反応温度は、溶媒、 OR^3 及び X の性質に依存する。X が OR^{3a} である（ここで、 OR^{3a} は OR^3 と同じではない）、即ち、式 (I X C^a) の化合物であり、 R^3OH が溶媒である場合、好ましくは、($C_1 \sim C_6$ アルコールのような) XH が、XH 及び R^3OH の共沸温度でこの反応を実行することによって、 R^3OH と共沸的に除去される（当然ながら、反応容器は共沸混合物を蒸留するように形成されていなければならない）。このようにして、最終生成物の収率及び品質がさらに改善され得る。例えば、(X がアルコキシ、好ましくはエタノールである場合) (I X B)、(I X C) 又は (X X X) の化合物の (I) への変換は、好ましくは、アルコール（即ち、XH（好ましくはエタノール））の R^3OH との共沸温度で実行される。X = OR^3 であり、溶媒が R^3OH である場合、 R^3OH を共沸除去する必要はない。

【 0 0 7 5 】

このように、本発明の好ましい態様では、一般式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物、特に一般式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物 [ここで、 R^1 は、 $-(CH_2)_n$ ($C_3 - C_4$) シクロアルキルである（ここで n は 1 又は 2 である）；か又は R^1 は、 $-(C$

10

20

30

40

50

$H_2)_n (C_3 - C_6)$ シクロアルキルである(ここで n は0である); か又は R^1 は、 $-(CH_2)_n (C_5)$ シクロアルキルである(ここで n は1である)である; か又は R^1 は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシにより置換されるメチル、エチル、 i -プロピル又は n -プロピルである(ここで前記アルコキシ置換基は、当該エチル、イソプロピル又は n -プロピル基の内部にある任意のC原子へ直接付き得る); か又は R^1 は、 i -、 n -、 sec -又は t -ブチルであり; R^2 は、 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり; R^{13} は、 OR^3 であり(ここで R^3 アルキル基は、1又は2個のメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又は i -プロポキシ置換基で所望により置換されるメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル又は t -ブチルである); 及び R^4 は、4-メチル、4-エチル、4- n -プロピル又は4- i -プロピルピペラジン-1-イルスルホニル基である]の合成法が提供され、ここで前記方法は、一般式(XIB)、(XIC)又は(XID)の化合物を、それぞれ:

10

- a) 所望により不活性溶媒において、前記捕捉剤の存在下で R^3OH 及び補助塩基と; 又は
 b) R^3OH 又は不活性溶媒、又はその両方において、前記捕捉剤の存在下で、 ZOR^3 及び補助塩基と; 又は
 c) R^3OH 又は不活性溶媒、又はその両方において、前記捕捉剤の存在下で、 ZOR^3 と反応させること、又は
 d) 一般式(XIC)の化合物では、補助塩基、不活性溶媒又は R^3OH 、又はその組み合わせ、及び水酸化物捕捉剤と反応させることを含む。

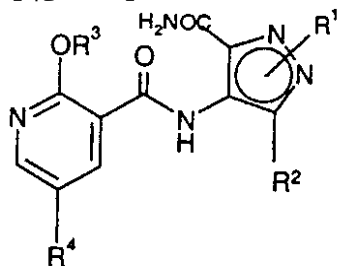
20

【0076】

1.3 Xが OR^3 であり、アルコールが溶媒として選択される一般式(XIB)の化合物については、式(I)の化合物は、一般式(XIC):

【0077】

【化35】



(IXC)

30

【0078】

(ここで、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、すでに式(I)、(IA)及び(IB)の化合物について本明細書で定義された通りである)の化合物の環化により製造し得る。前記反応では、式 R^3OH の適切なアルコールは、ピリジン環の2位でのアルコキシド交換に関連した潜在的な問題を回避するための溶媒としてか、不活性溶媒、又はその両者の混合物として利用されるべきである。本明細書で定義されるような適切なアルコールとは、その溶媒アルコールがアルコキシ($-OR^3$)置換基と同じアルキル鎖の長さであるべきことを意味し、例えば、 $-OR^3$ がエトキシである場合、適切なアルコールはエタノールである。好ましくは、前記環化は塩基媒介性であり、立体障害されたアルコール又はアミンのアルカリ金属塩を使用する。例えば、必要とされる環化は、約1~8倍、好ましくは約1~5倍、より好ましくは1.2~3.5倍過剰なカリウム t -ブトキシド又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミドを使用して、所望により好適な乾燥条件下で、即ち分子篩いの存在下であるか又は共沸条件下で、上記のような好適な溶媒において、反応混合物の還流温度で、所望により約1~2モル当量の酢酸エチル又はエチルピバラートのような水酸化物捕捉剤の存在下で実効され得るか、又はこの反応は、所望により、密封容器において、約100~130で、所望により約1~2モル当量の酢酸エチル又はエチルピバ

40

50

ラートのような水酸化物捕捉剤の存在下で実行され得る。

【0079】

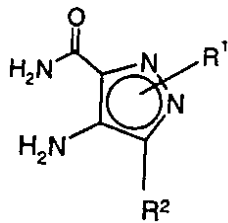
XがOR³である(IXC)の化合物の環化反応についての他の反応条件は、約1.2~4.5モル当量のカリウムt-ブトキシド又はKHMDsのような立体障害された塩基とともに、所望により密封容器において約100~約160で、溶媒として式R³OHのアルコールではなく、溶媒として立体障害されたアルコール、例えば3-メチルペンタン-3-オールを用いて、約1~2モル当量の酢酸エチル又はエチルピバラートの存在下で、この反応を実行することである。

【0080】

XがOR³である式(IXA)の化合物又は式(IXB)の化合物(即ち、一般式(IXC)の化合物)は、式(VII)：

【0081】

【化36】



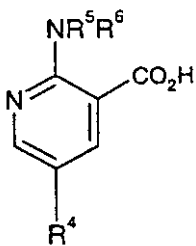
(VII)

【0082】

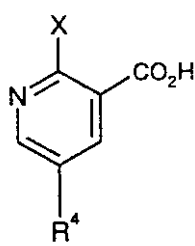
(ここで、R¹及びR²は、式(IXA)、(IXB)又は(IXC)についてすでに定義された通りである)と、それぞれ式(XA)、(XB)又は(XC)：

【0083】

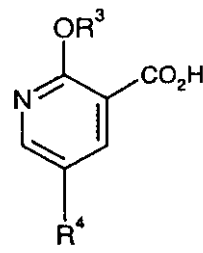
【化37】



(XA)



(XB)



(XC)

【0084】

(ここで、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びXも、式(IXA)、(IXB)又は(IXC)についてすでに定義された通りである)の化合物とのカップリング反応により製造され得る。式(XA)の-NR⁵R⁶基にあるR⁵及び/又はR⁶のいずれかがHである場合、有利にも、好適なN-保護基戦略が利用され得る。既知の好適な保護基戦略を使用し得る。

【0085】

このカップリング反応は、従来のアミド結合形成技術を使用して、例えば、副生成物(HY)の捕捉剤として作用する、約5倍まで過剰なトリエチルアミン又はピリジンのような三級アミンの存在下で、所望により4-ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、ジクロロメタンのような好適な溶媒において、約0~ほぼ室温で、塩化アシル誘導体の(XB)又は(XC)を介して実行され得る。簡便性のために、ピリジンはまた、溶媒としても使用され得る。

【0086】

特に、多数あるアミノ酸カップリングの変法の任意の1つが使用され得る。例えば、式(XA)、(XB)又は(XC)の酸又はその好適な塩(例えば、ナトリウム塩)は、所望

10

20

30

40

50

により 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物及び / 又は 4 - ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、1, 3 - ジクロロヘキシルカルボジイミド又は 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピ - 1 - イル) カルボジイミドのようなカルボジイミドを使用すること、又はヘキサフルオロリン酸プロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウムのような八トリスアミノホスホニウムを使用すること、又は 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨードのような好適なピリジニウム塩を使用することで活性化され得る。いずれのタイプのカップリングも、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、又は N, N - ジメチルホルムアミドのような好適な溶媒において、所望によりトリエチルアミン又は N - エチルジイソプロピルアミンのような三級アミンの存在下で(例えば、式(VII)の化合物、又は活性化剤のいずれか一方が酸付加塩の形態で存在している場合)、約 0 からほぼ室温で、実施される。好ましくは、存在する 1 ~ 2 モル当量の活性化剤と 1 ~ 3 モル当量の任意の三級アミンが利用される。

10

【0087】

さらなる変法では、(XA)、(XB)又は(XC)のカルボン酸官能基が、好適な溶媒、例えば酢酸エチル又はブタン - 2 - オンにおいて、ほぼ室温 ~ 約 80 で、約 5 % まで過剰な N, N' - カルボニルジイミダゾールのような試薬を使用してまず最初に活性化され得て、約 20 ~ 約 90 での中間体イミダゾリドの(VII)との反応がそれに続く。

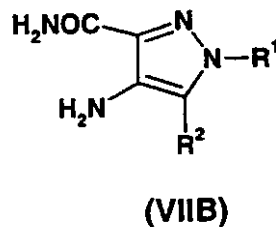
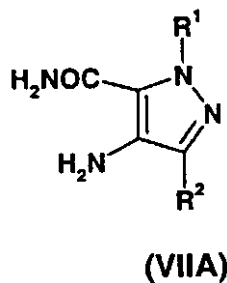
【0088】

理解されるように、一般式(VII)は、領域異性式の(VIIA)及び(VIIB)：

20

【0089】

【化38】



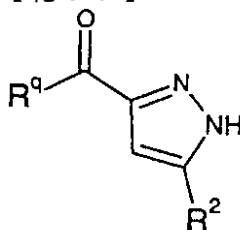
30

【0090】

によっても表し得る(ここで R¹及び R²は、すでに本明細書で定義された通りである)。一般式(VII)、(VIIA)又は(VIIB)を有する 4 - アミノピラゾール - 5 - カルボキサミド化合物は、一般式(XIII)：

【0091】

【化39】



40

XIII

【0092】

(ここで、R⁹は OH、C₁ ~ C₆アルコキシ又は NR⁵R⁶から選択され、ここで R⁵及び R⁶は上記に定義される通りである)のピラゾール化合物から、本明細書の製法の部で解説

50

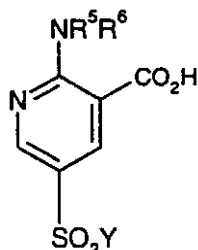
される方法により、特に製法 96 (a) ~ (h) に記載のようにして製造され得る。

【0093】

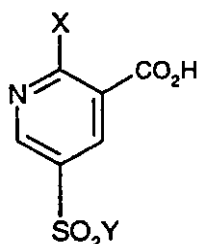
一般式 (X A) 又は (X C) を有する化合物は、それぞれ一般式 (V I I I A)、(V I I I B) 又は (V I I I C) :

【0094】

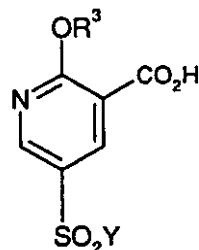
【化 40】



(VIII A)



(VIII B)



(VIII C)

10

【0095】

(ここで、R³、R⁵及びR⁶は、一般式 (I)、(I A) 及び (I B) の化合物について定義される通りである) のカルボン酸化合物から、例えば 4 - メチルピペラジンのような 4 - R¹⁰ - ピペラジニル化合物との反応により製造され得る。そのような反応は、約 0 ~ ほぼ室温で、好ましくは C₁ ~ C₃ アルコール又はジクロロメタンのような適切な溶媒の下で、所望により酸の副生成物 (H Y) を捕集するのに適したトリエチルアミンのような塩基の存在下で、実施され得る。R⁵又はR⁶のいずれか一方がHである場合、好適なアミノ保護基戦略が以下に解説されるように利用され得る。

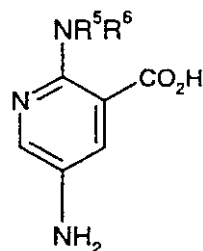
20

【0096】

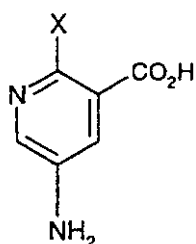
一般式 (V I I I A)、(V I I I B) 又は (V I I I C) の化合物は、それぞれ一般式 (X I A)、(X I B) 又は (X I C) :

【0097】

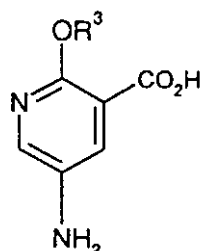
【化 41】



(X I A)



(X I B)



(X I C)

30

【0098】

(ここで、R³、R⁵、R⁶及びXは、一般式 (I)、(I A) 及び (I B) の化合物について定義される通りである) の化合物から、アミノを SO₂Y 基 (ここで、Y はハロゲンであり、好ましくはクロロである) へ変換するための既知方法の適用により製造され得る。例えば、Y がクロロである場合は、約 2 倍過剰の亜硝酸ナトリウムの、約 - 25 ~ 約 10 での濃硫酸及び氷酢酸の混合物における作用に次いで、約 - 15 ~ ほぼ室温での過剰な液体二酸化イオウと約 3 倍過剰の塩化銅の水性酢酸溶液を用いた処理による。R¹³が一級若しくは二級アミノ基を含有する場合は、アセチル又はベンジルのような酸安定基で前記アミノ基を保護化することが概して有利であろう。

40

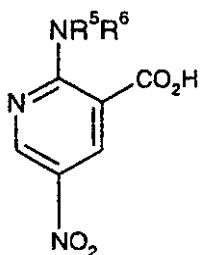
【0099】

一般式 (X I A)、(X I B) 及び (X I C) の化合物は、それぞれ一般式 (X I I A)、(X I I B) 及び (X I I C) :

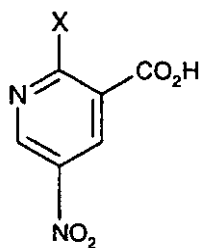
【0100】

50

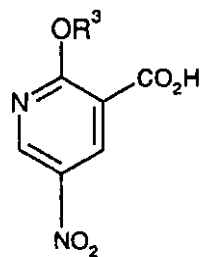
【化42】



(XIIA)



(XIIB)



(XIIC)

10

【0101】

(ここで、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び X は、すでに定義された通りである)の化合物の還元により製造され得る。一般式(XIIA)、(XIIB)及び(XIIC)の化合物の一般式(XIA)、(XIB)及び(XIC)の化合物へのそのような変換は、従来の触媒的水素化又は触媒転移水素化の方法により達成され得る。典型的には、水素化は、ラネイ(RTM)ニッケル触媒、又は10% Pd/活性炭のようなパラジウム触媒を使用して、エタノールのような好適な溶媒において、約345 kPa (50 Psi) ~ 約414 kPa (60 Psi)の水素圧において、ほぼ室温から約60、好ましくは約40 ~ 約50で達成される。

【0102】

上記の1.2及び1.3に記載される一般式(XIC)の中間体は、一般式(XB)の化合物と一般式(VII)の化合物とのカップリング反応により製造され得るが、ここで前記カップリングは、上記に記載の方法のいずれかにより達成され得る。一般式(XB)の化合物は、スキーム2に概説されるルートにより製造され得る。

20

【0103】

スキーム2では、式(XB)の中間体が式(XIV)の化合物から形成されるが、正確な方法は脱離基の X に依存する。

X がアリールスルホニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ ペルフルオロアルキルスルホニルオキシ、アリールオキシ、 $C_1 \sim C_4$ ペルフルオロアルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルオキシ、4級アンモニウム $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルオキシ若しくはハロスルホニルオキシである化合物では、化合物(XB)は、化合物(XIV)(ここで、 Q はOHであり、 W はOHである)及び適切な誘導剤、より特定すると、アリールスルホニルハライド、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルハライド、 $C_1 \sim C_4$ ペルフルオロアルキルスルホニルハライド、アリールハライド、 $C_1 \sim C_4$ ペルフルオロアルカノイルハライド、 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルハライド、4級アンモニウム $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルハライド又はハロスルホニルハライドのような適切なスルホニル化剤、又はアリールハライドのような適切なアリール化剤、又は $C_1 \sim C_4$ ペルフルオロアルカノイルハライド又は $C_1 \sim C_4$ アルカノイルハライドのような適切なアシル化剤から、適切な溶媒において、それぞれ形成され得る(好ましくは、上記のハライド置換基は、クロリドである)。式(XIV)の化合物(ここで、 Q はOHであり、 W はOHである)は、水のような好適な溶媒における、加水分解剤、好ましくは水酸化物の塩基(理想的には、2モル当量)、より好ましくは水酸化ナトリウムのような金属水酸化物の使用により、化合物(XV)(ここで、 P は加水分解され得る基である)から形成され得る。水酸化塩基の金属は、(ZOR)の Z について上記に定義された通りであり得る。このことはまた、水酸化塩基/加水分解剤が使用される、以下のスキーム2及び3の他の反応にも適用される。 P が水酸化物により加水分解されない基である場合は、標準的な文献の方法により、好適な脱保護化戦略が利用されるべきである。

30

40

【0104】

X がクロロである式(XB)の化合物は、(Q がClであり、 W が(OEtのような) P である)(XIV)(即ち、式XV)と、水酸化ナトリウムのような(理想的には、1モ

50

ル当量の)水酸化塩基から、好ましくは、水のような適切な溶媒と脱保護化剤において、形成され得る。

【0105】

好ましくは、本発明により本明細書で使用されるような脱保護化剤は、好ましくは、水のような適切な溶媒中にある加水分解剤、より好ましくは水酸化物求核体、有利には、水酸化ナトリウムのような(理想的には1モル当量)水酸化塩基である。

【0106】

Xがジアゾニウムである式(XB)の化合物は、(XIV)(ここで、QはNH₂であり、WはOHである)と亜硝酸から形成され得る。式(XIV)の化合物(ここで、QはNH₂であり、WはOHである)は、式(XIV)の化合物(ここで、QはNH₂であり、WはP、例えばOEtである)と水酸化塩基、例えば水酸化ナトリウムのような脱保護化剤から、水のような適切な溶媒において形成され得る。中間体(XIV)(ここで、QはNH₂であり、WはP、例えばOEtである)は、(XV)とアンモニアのようなアンモニア化剤から、水のような適切な溶媒において形成される。

10

【0107】

Xがジアルキルスルホニルアミノである式(XB)の化合物は、(XIV)(ここで、QはNH₂であり、WはOHである)と適切な誘導化剤、好ましくはアルキルスルホニルハライド、好ましくはアルキルスルホニルクロリド(理想的には、少なくとも2モル当量)のような適切なスルホニル化剤から、好ましくは、トリエチルアミンのような塩基(理想的には、少なくとも2モル当量)の存在下、適切な溶媒において形成され得る。

20

【0108】

XがC₁~C₆(好ましくはC₁~C₄)好ましくは一級若しくは二級アルコキシである式(XB)の化合物は、(XIV)(ここで、QはC₁~C₆(好ましくはC₁~C₄)一級若しくは二級アルコキシであり、WはOEtのようなPである)と(P=OEtについての)脱保護化剤、好ましくは水酸化ナトリウムのような水酸化塩基から、水のような適切な溶媒において形成され得る。式(XIV)の化合物(ここで、QはC₁~C₆(好ましくはC₁~C₄)一級若しくは二級アルコキシであり、WはP、例えばOEtである)は、(XV)と、ナトリウムエトキシドのような適切なアルコキシド、OR⁻から(ここで、Rは、C₁~C₆アルキル、より好ましくは、C₁~C₄一級若しくは二級アルキルである)トルエンのような適切な溶媒において形成され得る。最も好ましくは、トランスエステル化の問題を回避するので、PはXである(ここでXはアルコキシである)。

30

【0109】

式(XV)の化合物は、式(XVI)の化合物から、モノ-N-置換ピペラジン基(ここで、モノ置換基R¹⁰は、本明細書ですでに定義された通りである)を用いた、所望により(スルホニルクロリド部分と不可逆的に反応しない)トリエチルアミンのような補助塩基の存在下での、好ましくはトルエンのような適切な溶媒における反応により形成され得る。化合物(XV)及び(XVI)における「D」は、Cl又はBrである。モノ置換ピペラジン基はまた、1当量以上のモノ置換ピペラジンが存在している塩基であり得る。好ましくは、約2当量が使用される。

【0110】

補助塩基が使用される場合、それは(金属酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩のような)スルホニルクロリド部分と反応しないか、又はそれは、スルホニルクロリド部分を求核攻撃(例、トリエチルアミンのような三級アミン)に対して活性化されたままにするようなやり方でスルホニルクロリドと反応する。アミンNH(R₃)(R₄)は塩基としても作用し得るが、その場合は、好ましくは1当量以上、より好ましくは約2当量(又はそれ以上)が存在する。

40

【0111】

式(XVI)の化合物は、式(XX)の化合物から、塩化チオニル又は臭化チオニルのような塩素化若しくは臭素化剤の存在下で、より好ましくはハロゲン化触媒の存在下で、なおより好ましくはジメチルホルムアミドの存在下での塩化チオニル又は臭化チオニルの存

50

在下で形成され得る。塩化ノ臭化チオニルはまた溶媒としても作用し得るが、より好ましくは、この反応は、トルエンのような他の適切な溶媒において生じる。そのような場合、化学理論量だけの塩化ノ臭化チオニル、好ましくは少なくとも2モル当量、より好ましくは少なくとも5モル当量が必要とされるだろう。

【0112】

(XX)の(XB)への4工程変換を、同一の溶媒(以下、「短縮化溶媒」)を通して使用して、中間生成物の単離をせずに、単一の短縮(telescoped)工程で実施することが可能である。このように、Xがアルコキシ基(-OR³)である場合、工程(XX)~(XB)は、水と非混合性の不活性有機溶媒のような単一の溶媒をともに使用して、短縮化され得る。より好ましくは、(トルエン、キシレン、アニソール、クロロベンゼン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサンのような)炭化水素溶媒又は(ジブチルエーテル、ジフェニルエーテルのような)エーテル又は(メチルイソブチルケトン、メチレンケトンのような)ケトン又は(酢酸エチル、酢酸ブチルのような)エステル又はジメチルホルムアミドである。なおより好ましくは、(トルエン、キシレン、アニソール、クロロベンゼン、オクタン、ノナン、デカン、メチルシクロヘキサンのような)炭化水素溶媒又は(ジブチルエーテル、ジフェニルエーテルのような)エーテル又は(酢酸エチル、酢酸ブチルのような)エステル又はジメチルホルムアミドである。なおより好ましくは、短縮化溶媒は、トルエンである。

10

【0113】

式(XX)の中間体は、カルボン酸について保護基(P)を形成する(即ち、-COP基を形成する)薬剤の存在下で、式(XVII)の化合物から形成される。好ましくは、前記薬剤はエステル化剤であり、C₁~C₆カルボン酸エステルのようなカルボン酸エステル(ここで、例えばPはアルコキシであり、保護基を形成する薬剤はアルコールであろう)を形成し、これはこの反応スキームをとおして運ばれて、塩基性条件の下で、化合物(XB)のカルボン酸官能基へ加水分解される。最も好ましくは、エステル化剤は、エタノールである。トルエンのような追加の溶媒が適切な場合もある。

20

【0114】

式(XVII)の中間体は、スルホニル化剤、より好ましくはSO₃(理想的には、少なくとも1モル当量のSO₃)を含んでなる薬剤の存在下で、例えば有機溶媒(例、THF、ジオキサン及びヘプタン)又は非プロトン溶媒(例、ニトロベンゼン、ニトロメタン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン)又は溶媒としての鉱酸(例、硫酸)又は溶媒としての液体カルボン酸(例、酢酸)又はTHF又はヘプタンの中でSO₃を使用して、2-ヒドロキシニコチン酸又はその塩から形成される。なおより好ましくは、スルホニル化剤は、約20%~30%発煙硫酸のような発煙硫酸(SO₃/硫酸)である。

30

【0115】

一般式(IXB)の化合物は、上記に解説されたように、N,N'-カルボニルジイミダゾールのようなカップリング剤と酢酸エチルのような好適な溶媒の存在下で、一般式(XB)の中間体の一般式(VII)の化合物との反応により形成される。

【0116】

一般式(VII)の化合物の製造法は以下に記載される。
スキーム2の好ましい態様では、Xは-OR³アルコキシ基であり、それで化合物(XIV)のQは、OR³を表す。好ましくは、OR³はC₁~C₆アルコキシ基であり、より好ましくはC₁~C₄一級若しくは二級アルコキシ基であり、特にエトキシである。しかしながら、他の脱離基でもスキーム2の一般法が適用される。

40

【0117】

このスキーム2の好ましい態様をスキーム3に示す。スキーム3では、式(XB)の中間体が、有利には、好ましくは水及びトルエンのような適切な溶媒における水酸化ナトリウムのような水酸化塩基の存在下での鹸化により、脱保護化剤により保護基Pの除去により、式(XIV)の化合物から形成される。

【0118】

50

式 (XIV) の中間体は、(一級若しくは二級アルコキシドのような) 適切な $C_1 \sim C_6$ アルコキシド求核体 ($-OR^3$)、好ましくは、ナトリウムエトキシドのような式 ZOR^3 の金属アルコキシド (ここで金属 (Z) は ZOR について上記に定義された通りである) の存在下で、好ましくはトルエン又は R^3OH (ここで R^3OH は、上記のように定義され、好ましくはエトキシである) のような適切な溶媒において、式 (XV) の化合物から形成される。式 (XV) 及び (XVI) の化合物中の D は Cl 又は Br であり、より好ましくは、D は Cl である。

【0119】

式 (XV) の中間体は、好ましくは、トリエチルアミン又は過剰な $N-R^{10}$ ピペラジンのような塩基の存在下で、好ましくはトルエンのような溶媒において、 $N-R^{10}$ ピペラジンの反応により式 (XVI) の化合物から形成される。

10

【0120】

式 (XVI) の中間体は、塩化若しくは臭化チオニルのようなスキーム 2 の同一工程について定義されたような塩素化若しくは臭素下剤、好ましくは塩化若しくは臭化チオニル / ジメチルホルムアミドの存在下で、式 (XX) の化合物から形成される。前者はまた溶媒としても機能しうるが、より好ましくは、この反応は、トルエンのような他の適切な溶媒において生じる。そのような場合、化学理論量だけの塩化 / 臭化チオニル、好ましくは少なくとも 2 モル当量、より好ましくは少なくとも 5 モル当量が必要とされるだろう。

【0121】

式 (XX) の中間体は、上記に定義されるように、カルボン酸について保護基 (P) を形成する (即ち、 $-COP$ 基を形成する) 薬剤の存在下で、式 (XVII) の化合物から形成される。好ましくは、前記薬剤はエステル化剤であり、 $C_1 \sim C_6$ カルボン酸エステルのようなカルボン酸エステル (ここで、例えば P はアルコキシであり、保護基を形成する薬剤はアルコールであろう) を形成し、これはこの反応スキームをとおして運ばれて、塩基性条件の下で、化合物 (XB) のカルボン酸官能基へ加水分解される。最も好ましくは、エステル化剤は、エタノールである。トルエンのような追加の溶媒も適宜利用され得る。

20

【0122】

式 (XVII) の中間体は、30% 発煙硫酸のようなスルホニル化剤を用いて、2-ヒドロキシニコチン酸から形成される。

ここでも、(XX) の (XB) への 4 工程変換を、同一の溶媒 (本明細書では、「短縮化」溶媒) を通して使用して、中間生成物の単離をせずに、同一のポットでの単一短縮工程で実施することが可能である。スキーム 2 に関して記載された溶媒のリストがここで直接適用される。最も好ましくは、溶媒はトルエンである。

30

【0123】

例えば、化合物 (XVI) の形成後、過剰な塩素化 / 臭素化剤は、前記薬剤及び短縮化溶媒の共沸温度で共沸除去され得る。化合物 (XV) の形成後、形成される HBr / HCl (即ち、HD) 塩は (水中で) 洗浄除去されるか、又は反応容器から濾過され得て、(適用可能な場合) 水性溶媒の残りは、いくらかの短縮化溶媒とともに共沸除去され得る。化合物 (XIV) の形成において、 OR^3 を導入するために使用されるアルコキシドが (エタノールのような) 溶媒に溶けるならば、この溶媒もまた、いくらかの短縮化溶媒とともに共沸除去され得る。固形のアルコキシドが使用されるならば、この後半の共沸工程は、必要とされない。最も好ましくは、スキーム 3 の短縮化工程についての短縮化溶媒は、トルエンである。

40

【0124】

スキーム 1 ~ 3 の化合物の塩は、関連する化合物をその塩へ (その場か又は分離工程としてのいずれかで) 変換することによって形成され得ることが理解されよう。また、式 (I) の化合物の酸付加塩は、本発明により形成され得る。

【0125】

1. 4. 明らかに、 R^{13} が OR^3 である式 (I)、(IA) 又は (IB) の特定化合物については、本明細書の 1. 2 及び 2. 1 部に記載された環化及びアルコキシド交換の方法

50

を利用することによって、一般式 (IXCa) の化合物 (ここで、前者の 5 - (ピリジン - 3 - イル) 置換基の 2 - アルコキシ基は、後者のそれとは異なる) を「ワンポット反応」において直接生成させることが特に有利であり得る。このことを達成するためには、代替アルコール (R^3OH) が使用されるべきであり、ここでアルコールの $-R^3$ 基のアルカリ鎖は、一般式 (IXCa) の出発化合物上にある $-R^{3a}$ 基のそれとは異なる。代替 2 - アルコキシ基 ($-OR^3$) を提供することになるアルコールはあまりにわずかで高額なので反応溶媒として利用し得ないので、1, 4 - ジオキサンのような好適な代替物を反応溶媒として、所望の変換を実効化するのに十分な量、典型的には約 1 ~ 約 2 モル当量存在する所要のアルコール ($R^{3a}OH$) とともに使用することが好便であろう。

【0126】

2. さらに概して適用可能な方法では、一般式 (I)、(IA) 又は (IB) の化合物が一般式 (I)、(IA) 又は (IB) の「代替」化合物から製造され得て、ここで前記方法は、異なる $-OR^3$ 基の相互変換、X 及び $-OR^3$ 基の相互変換、又は $-OR^3$ 及び $-NR^5R^6$ 基の相互変換のいずれか 1 つを含み得る (ここで、X、 R^3 及び NR^5R^6 は上記に定義された通りである)。

【0127】

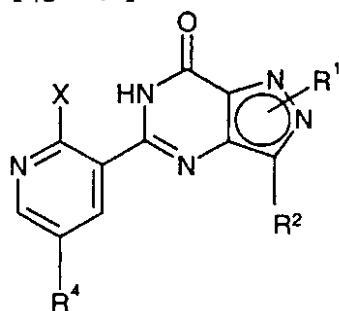
2. 1 すでに述べたように、式 (I)、(IA) 及び (IB) の特定化合物は、5 - (ピリジン - 3 - イル) 置換基の 2 位でアルコキシド交換又は置換を誘発することによって、相互交換され得る。このことは、適切なアルコール ($R^{3a}OH$ の式、ここで R^{3a} アルキル基は上記に定義された通りであり、出発材料の (I)、(IA) 又は (IB) 上にある R^3 基とは異なる) を立体障害されたアルコール若しくはアミンのアルカリ金属塩で処理し、次いで基質として反応する所要のアルコキシドアニオンを生成することによって達成され得る。典型的には、2 工程法において、約 1 ~ 約 8、より好ましくは約 5 ~ 約 8、及び特に約 4 ~ 約 8 モル当量のカリウムビス(トリメチルシリル)アミドと溶媒として所要の (式 $R^{3a}OH$ の) アルコールの混合物を、約 80 ~ 約 100 で、約 25 分 ~ 約 1 時間加熱した後に、式 (IA) 又は (IB) の化合物を加え、この反応混合物を約 100 ~ 約 130 で約 6 ~ 約 24 時間加熱する。他のやり方では、1 工程法において、溶媒として所要のアルコールにおいて、約 80 ~ 約 130 で、約 1.2 ~ 約 6、好ましくは約 4 ~ 約 6 モル当量の、例えば、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム t - ブトキシド又は炭酸セシウムで基質を処理し得る。水酸化物捕捉剤がこのようなアルコキシド交換反応に所望により含まれ得る。

【0128】

2. 2 他のやり方では、(R^{13} が $-OR^3$ である) 一般式 (I)、(IA) 又は (IB) の特定化合物が、一般式 (XXX) :

【0129】

【化43】



(XXX)

【0130】

(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 は本明細書においてすでに定義された通りであり、ここで X は $-OR^3$ 以外のものである) の化合物から、 $-OR^3$ の存在下での、所望により、上記に定義されたような水酸化物捕捉剤の存在下での反応により入手され得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 1 】

2.3 なおさらなる代替合成では、 R^{13} が NR^5R^6 である式(I)、(IA)又は(IB)の化合物が、 $R^{13} = OR^3$ である式(I)の化合物から直接生成され得る。 R^{13} が OR^3 である場合、立体障害されたアミン又は好適な有機塩基のような非求核塩基の過剰量の存在下で、好適な溶媒において、過剰な R^5R^6NH 又はその好適な酸付加塩で、この基質を処理し得る。典型的には、 R^5R^6NH は、フリーの塩基として、(基質に対して)約3倍過剰の、溶媒としてのカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)とともに、約100 で使用される。他のやり方では、過剰の R^5R^6NH が溶媒として使用される場合があり、この反応が50%過剰の硫酸銅(II)の存在下で、反応媒体の還流温度までで実施され得る。式(I)、(IA)又は(IB)の化合物上にある所望のアミノ置換基が $-NR^5R^6$ であり、 R^5 又は R^6 のいずれか一方がHである場合、この交換反応は、適切なアミンと、硫酸銅(II)五-又は七水和物、又は無水硫酸銅(II)又はKHMDSとともにDMFにおいて還流することによって実行され得る。典型的には、 OR^3 基を(R^5 又は R^6 が、所望により酸素を含む脂肪族若しくは環式アミン(例えばモルホリン)から選択される化合物のような)式 $-NR^5R^6$ の代替アミンと交換するには、この反応は、好ましくは、適切なアミンと約3当量のカリウムビス(トリメチルシリル)アミドで、DMFにおいて100 で約18時間処理することによって実行される。

10

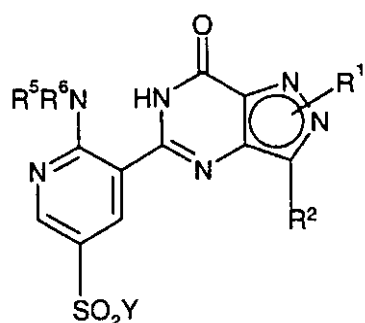
【 0 1 3 2 】

3. なおさらなる代替法では、一般式(I)の化合物が、それぞれ一般式(IIA)又は(II C) :

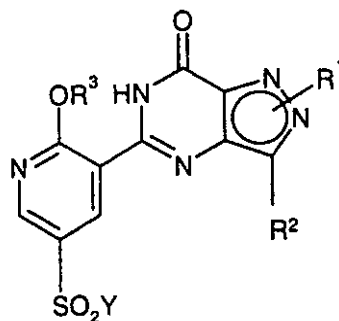
20

【 0 1 3 3 】

【 化 4 4 】



(IIA)



(IIC)

30

【 0 1 3 4 】

(式中: Yはハロ、好ましくはクロロであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は、式(IXA)及び(IXC)についてすでに定義された通りである)の化合物から、式(XA)及び(XB)の化合物の、それぞれ式(VIIA)及び(VIIB)の化合物からの製造について記載されるように、4- R^{10} -ピペラジニル化合物との反応により製造され得る。

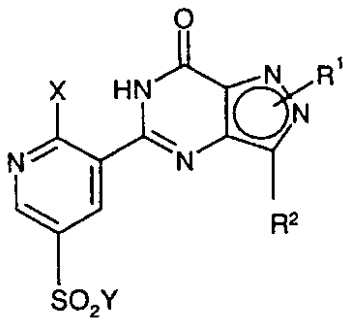
【 0 1 3 5 】

他のやり方では、一般式(I)、(IA)又は(IB)の化合物が、一般式(II B) :

40

【 0 1 3 6 】

【 化 4 5 】



(IIB)

10

【0137】

(式中：R¹、R²、R⁴及びXは、すでに本明細書で定義された通りである)の化合物から、4-R¹⁰-ピペラジニル化合物との反応に次いで、化合物(I X B)又は(X X X)から化合物(I)の製造について上記で解説したように、水酸化物捕捉剤及び-O R³⁻の存在下での所望の置換反応により、製造され得る。

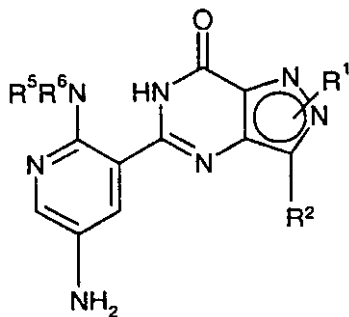
【0138】

3.1 一般式(I I A)又は(I I B)又は(I I C)の化合物は、それぞれ一般式(I V A)又は(I V B)又は(I V C)：

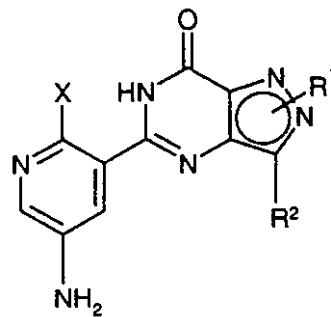
20

【0139】

【化46】

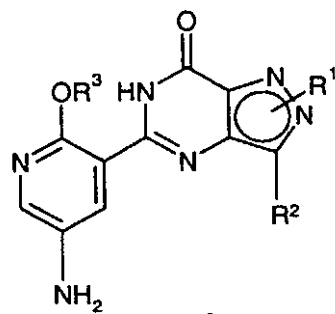


(IV A)



(IV B)

30



(IV C)

40

【0140】

(式中：R¹、R²、R³、R⁵、R⁶及びXは、すでに本明細書で定義された通りである)の化合物から、アミノをSO₂Y基(ここで、Yもまたすでに式(I I A)、(I I B)及び(I I C)について定義された通りである)へ変換するための既知方法の適用により、製造され得る。そのような反応は、一般式(V I I I A)及び(V I I I B)の化合物の、それぞれ一般式(X I A)及び(X I B)の化合物からの製造についてすでに記載された通りである。

【0141】

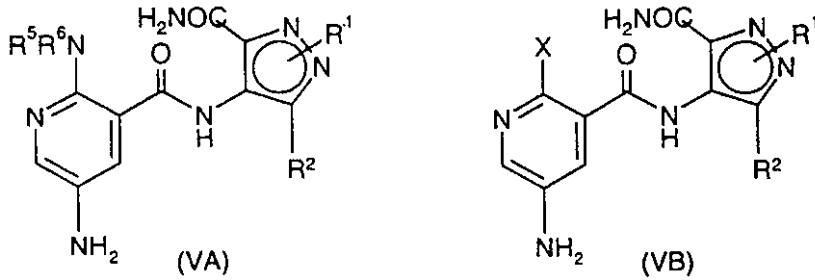
一般式(I V A)又は(I V B)又は(I V C)の化合物は、それぞれ一般式(V A)又

50

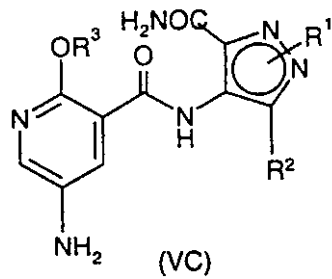
は (VB) 又は (VC) :

【0142】

【化47】



10



20

【0143】

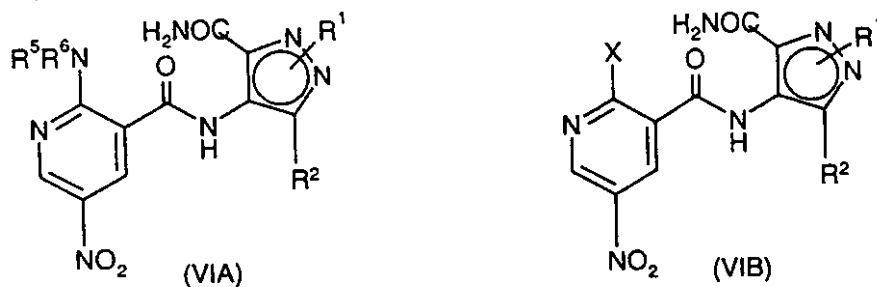
(式中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び X は、すでに本明細書で定義された通りである)の化合物の環化により製造され得るが、ここで環化の条件は、一般式 (IXA)、(IXB) 又は (IXC) の化合物の環化についてすでに記載されたものに類似している。

【0144】

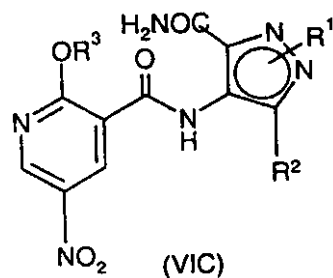
式 (VA) 又は (VB) 又は (VC) の化合物は、それぞれ式 (VIA) 又は (VIB) 又は (VIC) :

【0145】

【化48】



30



40

【0146】

(式中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び X は、一般式 (VA)、(VB) 及び (VC) の化合物についてすでに本明細書で定義された通りである) の化合物の、一般式 (XIA)

50

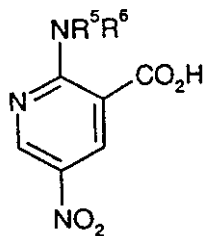
又は(XIB)の化合物のそれぞれ一般式(XIIA)又は(XIIB)の化合物からの製造についてすでに解説されたような従来の触媒的水素化又は触媒転移水素化の方法による還元により、製造され得る。

【0147】

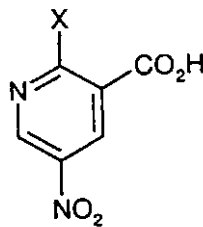
式(VIA)、(VIB)又は(VIC)の化合物は、本明細書ですでに定義されたような式(VII)の化合物の、それぞれ式(XIIA)又は(XIIB)又は(XIIC)：

【0148】

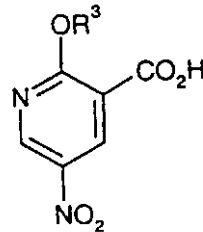
【化49】



(XIIA)



(XIIB)



(XIIC)

10

【0149】

(式中： R^3 、 R^5 、 R^6 及びXは、一般式(VIA)又は(VIB)又は(VIC)の化合物についてすでに定義された通りである)の化合物との反応により製造され得る。ここでも、すでに解説したように、 NR^5R^6 が一級若しくは二級アミノ基である場合、(XIIA)には従来のアミン保護基戦略が好ましい。このカップリング反応は、すでに本明細書に記載された一般式(XA)又は(XB)又は(XC)の化合物と(VII)の反応に類似している。

20

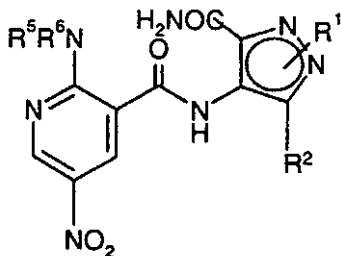
【0150】

3.2 式(IIA)又は(IIIB)又は(IIIC)の化合物は、上記に記載されたように、それぞれ式(IVA)又は(IVB)又は(IVC)の化合物から製造され得るが、ここで一般式(IVA)又は(IVB)又は(IVC)の前記化合物は、それぞれ一般式(VIA)又は(VIB)又は(VIC)：

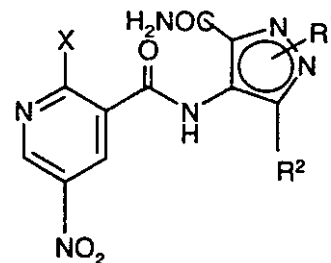
30

【0151】

【化50】

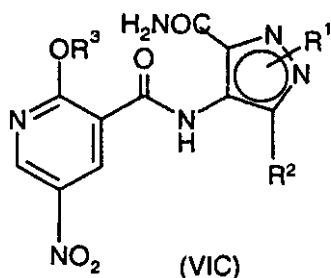


(VIA)



(VIB)

40



(VIC)

【0152】

50

(式中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び X は、本明細書ですでに定義された通りである)の化合物の直接環化により製造され得て、ここで前記直接環化の条件は、一般式(I X A)又は(I X B)又は(I X C)の化合物についてすでに記載の環化に類似して、ここで前記環化に続いて生成した中間体が本明細書ですでに解説された方法により還元され、一般式(V A)又は(V B)又は(V C)の化合物から一般式(I V A)又は(I V B)又は(I V C)の化合物を提供する。

【0153】

X がC1である一般式(X I I C)の化合物は、2-ヒドロキシニコチン酸からニトロ化に次いでエステル化し、次いで、適切に保護されたニコチン酸の塩素化と後続のエステル加水分解により、製造され得る。

10

【0154】

一般式(X I I I C)の化合物(即ち、 X が $-OR^3$ である一般式X I I I Bの化合物)は、本明細書ですでに解説された方法に類似して製造され得る。

【0155】

4. 一般式(I)、(I A)又は(I B)の化合物へのさらに一般に適用可能な合成法は、合成の最終工程における R^1 置換基の取込みを含む。このように、一般式(I)、(I A)又は(I B)の化合物は、以下のような多数の既知方法の1つ又はそれ以上を使用する、式(I^a)(I A^a)又は(I B^a)(ここで、 R^1 は水素であり、 R^2 、 R^{13} 及び R^4 は、式(I)(I A)及び(I B)についてすでに定義された通りである)のアルキル化により製造され得る：

20

(i) 式 R^1J {ここで R^1 は一般式(I)(I A)及び(I B)の化合物についてすでに定義された通りであり、 J は好適な脱離基、例えばハロ(好ましくは、クロロ、ブromo又はヨード)、 $C_1 \sim C_4$ アルカンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又は(ベンゼンスルホニルオキシ又は p -トルエンスルホニルオキシのような)アリールスルホニルオキシである}の化合物との、適切な塩基の存在下、所望によりヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウムの存在下、約-70 ~ 約100 での反応。好ましくは、このアルキル化は、ほぼ室温~約120 で実施される。好適な塩基-溶媒の組み合わせは以下から選択され得る：

(a) 炭酸ナトリウム、カリウム又はセシウム、重炭酸ナトリウム若しくはカリウム、又はトリエチルアミン又はピリジンのような三級アミンと、 $C_1 \sim C_4$ アルカノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルアセトアミド；

30

(b) 水酸化ナトリウム若しくはカリウム、又はナトリウム若しくはカリウム $C_1 \sim C_4$ アルコキシドと、 $C_1 \sim C_4$ アルカノール、水、又はそれらの混合物；

(c) リチウム、ナトリウム又はカリウムヒドリド、リチウム、ナトリウム又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド又はブチルリチウムと、トルエン、エーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン；又は

(d) 相転移触媒作用の条件下で、テトラアルキルアンモニウムハロゲン化物若しくは水酸化物と、水酸化ナトリウム若しくはカリウムの水溶液とジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン又はクロロホルムの混合物；

40

典型的には、約10%過剰のナトリウムヒドリドを基質の好適な溶媒、例えば無水テトラヒドロフランの溶液へ加えるか、又は炭酸セシウム/ジメチルホルムアミド(DMF)を利用するか、のいずれかであり、生成したアニオンを約10%過剰の所要の R^{1J} で処理する。

(ii) 典型的な Mitsunobu 法を使用する、式 R^1OH (ここで、 R^1 は一般式(I)、(I A)及び(I B)の化合物についてすでに定義された通りである)の化合物との反応。典型的な反応条件は、トリアリールホスフィン及びジ($C_1 \sim C_4$)アルキルアゾジカルボキシレート存在下、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのような好適な溶媒において、約-5 ~ ほぼ室温で基質をアルコールで処理することを含む。

50

(i i i) 式 R^1M { ここで、 R^1 は所望により置換されるフェニル、 Het^2 、 Het^3 又は Het^4 を表し、及びここで前記 Het 基は芳香族であるか、又は M へ付く C 原子で部分的に不飽和であり、ここで M は、所望により置換される金属若しくはホウ素基を表し、前記金属若しくはホウ素基は、金属若しくはホウ素化合物 (例えばジヒドロキシボラン) の交差カップリング反応に適している } の化合物との、適切な触媒系 (例えば、酢酸銅 (I I)) の存在下か、又はいわゆる「ゴールドベルグ (Goldberg)」条件下での反応。そのような交差カップリングは、好ましくは、好適な塩基 (例えば、ピリジン) と乾燥剤、典型的には $4A$ (オングストローム) 分子篩いの存在下、ジクロロメタン又は N -メチルピロリジンのような好適な溶媒において、及び所望によりマイクロ波照射下で実行される。

(i v) 式 R^1E (ここで、 E はハロ、好ましくはプロモである) の化合物との、ハロゲン化合物の交差カップリングに適した条件下での反応 (ここで、 R^1 は (i i) に定義される通りである)。そのような反応は、典型的には、適切な触媒系 (例えば、白金触媒) の存在下、例えばナトリウム t -ブトキシドのような好適な塩基の存在下、トルエンのような好適な溶媒において、典型的には約 $70^\circ C$ で加熱しながら実行される。

10

【 0 1 5 6 】

4 . 1 このように、一般式 (I^a) (I A^a) 又は (I B^a) (ここで、 R^1 は水素であり、 R^2 、 R^{13} 及び R^4 は、一般式 (I) (I A) 又は (I B) の化合物についてすでに定義された通りである) の化合物は、 R^1 が水素以外であるときの一般式 (I X A) (I X B) 又は (I X C) の化合物のそれぞれ一般式 (I) (I A) 又は (I B) の化合物への変換に使用されるものと同じ条件の下で、それぞれ式 (I X A^a) 又は (I X B^a) 又は (I X C^a) (ここで、 R^1 は水素であり、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び R^4 と X は、式 (I X A) (I X B) 又は (I X C) についてすでに定義された通りである) の化合物から入手され得て、次いでこの反応混合物の酸化により約 6 の pH とする。

20

【 0 1 5 7 】

4 . 2 さらに代替的な一般に適用可能な合成ルートでは、本発明の化合物が、一般式 (I X A) (I X B) 又は (I X C) の化合物の環化製造され得るが、ここで一般式 (I X A) (I X B) 又は (I X C) の前記化合物は、一般式 (I^a)、(I A^a) 又は (I B^a) の化合物の化合物の一般式 (I)、(I A) 及び (I B) の化合物への変換について上記で解説されるような多数の既知方法の 1 つ又はそれ以上を使用して、一般式 (I X A^a)、(I X B^a) 又は (I X C^a) (ここで、 R^1 は水素であり、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び R^4 は、本明細書ですでに定義された通りである) の化合物から入手される。そのような一般的な変換についてすでに解説された方法のいずれでも使用し得る。そのような変換に好ましい条件は、「約 $1.0 \sim 1.3$ 当量のナトリウムヒドリド / テトラヒドロフラン溶媒、約 $-78 \sim$ ほぼ室温」及び「約 $1.1 \sim$ 約 2.3 当量のアルキル化剤、約 $60 \sim$ 約 $70^\circ C$ 」か、又は「 2.2 当量の炭酸セシウム (塩基として) / ジメチルホルムアミド (溶媒として)」及び「約 1.1 当量のアルキル化剤、約 $60^\circ C$ 」のいずれかを使用する。

30

【 0 1 5 8 】

5 . なおさらなる代替的な合成では、一般式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物が、例えばアルキル塩化物及び好適な塩基、例えば炭酸セシウム及び塩化メチルを用いるような好適なアルキル化反応により、 R^{10} が H である一般式 (I) の化合物から入手し得る。

40

【 0 1 5 9 】

本発明による化合物の製造に好ましい方法において、一般式 (V I I B) の化合物が、製法 $96(a) \sim (h)$ に解説される方法により、一般式 (X I I I B) の化合物から製造される。一般式 (V I I B) のこれら化合物は、製法 29 及び $96(i)$ に解説される方法により一般式 (X C) の化合物とカップルされ、一般式 (I X C) の化合物を提供する (ここで一般式 (I X C) の前記化合物は、製法 95 に解説される方法により製造される)。次いで、一般式 (I X C) の化合物は、好ましくは、実施例 8 及び 102 に解説される方法により塩基性の条件下で環化され、一般式 (I B) (ここで R^{13} は OR^3 である) の化合物を形成する。

50

【0160】

一般式(VII)、(VIIA)及び(VIIB)の4-アミノピラゾール-5-カルボキサミド、一般式(XIII)のピラゾール、式(XA)、(XB)、(XIIA)、(XII B)、(XII C)、(VIIA)、(VIIB)、(VIIC)及び(X)のカルボン酸、又は一般式R¹J及びR¹Eの化合物は、市販されていないか又は記載されていない場合、製法の部に記載の方法の類似か、又は有機化学の標準的教科書又は先行文献による従来の合成法のいずれかにより、適切な試薬及び反応条件を使用して、容易に利用可能な出発材料から入手し得る。

【0161】

さらに、当業者は、式(I)、(IA)又は(IB)により定義される化合物が得られることを可能にする、以下の実施例及び製法の部に記載の方法の変法及び代替法に気づかれるだろう。

10

【0162】

塩基中心を含有する式(I)、(IA)又は(IB)の化合物の製剂的に許容される酸付加塩もまた、従来のやり方で製造され得る。例を挙げると、式(I)(より特定するとIA及びIB)の化合物の酸付加塩は、式(I)の化合物を、そのままか又は好適な溶媒中のいずれかにおいて当モルか又は過剰量の適切な酸と反応せしめることによって形成され得る。次いで、この塩は溶液から析出され、濾過により単離されるか、又は反応溶媒を真空蒸発のような従来法により除去し得る。スキーム1~3に使用され得る典型的な塩が、PCT/IB99/00519に示される。化合物IA及びIBの塩の例は、それぞれp-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンフルスルホン酸塩、及びエタンスルホン酸塩である。

20

【0163】

製剂的に許容される塩基付加塩は、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物の溶液を適切な塩基で処理することによる、類似のやり方で入手し得る。いずれのタイプの塩も、イオン交換樹脂技術を使用して形成され得るか、又は相互に変換され得る。

【0164】

本発明にはまた、式(I)の化合物又はその製剂的に許容される塩のあらゆる好適な同位体変異物が含まれる。式(I)の化合物又はその製剂的に許容される塩の同位体変異物とは、少なくとも1つの原子が、通常天然に見出される原子量と異なる原子量であるが同じ原子数を有する原子に置き換えられているものとして定義される。式(I)の化合物及びその製剂的に許容される塩へ取込み得る同位体の例には、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Clのような、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、及び塩素の同位体が含まれる。式(I)の化合物及びその製剂的に許容される塩の特定同位体変異物、例えば、³H及び¹⁴Cのような放射標識同位体が取込まれているものは、薬物及び/又は基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化された(即ち、³H)同位体と炭素-14(即ち、¹⁴C)同位体は、その調製のし易さと検出可能性のために特に好ましい。さらに、重水素(即ち、²H)のような同位体で置換すると、より大きな代謝安定性から生じる治療上の利点(例えば、増加した *in vivo* 半減期、又は減少した必要投与量)を提供し得るので、ある状況では好ましい場合がある。本発明の式(I)の化合物及びその製剂的に許容される塩の同位体変異物は、好適な試薬の適切な同位体変異物を使用して、代表的な方法によるような従来法か、又は以下の「実施例」及び「製法」に記載の製法により概して製造され得る。

30

40

【0165】

当業者が理解されるように、最終の脱保護化段階に先行して合成される、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物の特定の保護化誘導体は、そのものとしては薬理活性を有さないかもしれないが、特定の例では、経口又は腸管外で投与され、その後体内で代謝され、薬理的に活性である本発明の化合物を形成し得る。従って、そのような誘導体は、「プロドラッグ」と記載される場合がある。さらに、式(I)、(IA)又は(IB)の特定化合物は、式(I)、(IA)又は(IB)の他の化合物のプロドラッグとして作用し得

50

る。

【0166】

一般式(I)、(IA)又は(IB)の化合物のあらゆる保護化誘導体及びプロドラッグが本発明の特許請求の範囲内に含まれる。本発明による使用に適した保護基は、"Protecting Groups"『保護基』、P. J. Kocienski 編、Thieme, ニューヨーク、1994 (特に、カルボキシ保護基についての4章、118-154頁を参照のこと); 及び"Protecting Groups in Organic Synthesis"『有機合成の保護基』、第2版、T. W. Greene & P. G. M. Wutz, ウィリーインターサイエンス(1991) (特に、カルボキシ保護基についての5章を参照のこと)に見出し得る。本発明の化合物に適したプロドラッグの例は、Drugs of Today, 19巻、9号、1983、499-538頁と Topics in Chemistry, 31章、306-316頁に記載される。

10

【0167】

本発明の化合物の生物学的活性を以下の試験法により決定した。

ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害活性

本発明の化合物は、強力かつ選択的なcGMP PDE阻害剤である。サイクリックグアノシン3',5'-リン酸(cGMP)及びサイクリックアデノシン3',5'-リン酸(cAMP)ホスホジエステラーゼに抗する *in vitro* のPDE阻害活性は、それらのIC₅₀値(酵素活性の50%阻害に必要な化合物の濃度)の測定により決定した。

【0168】

所要のPDE酵素は、ヒト海綿体、ヒト及びウサギの血小板、ヒト心室、ヒト骨格筋及びウシ網膜を含む多種多様な源から、ほとんど W. J. Thompson and M. M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311)の方法により単離した。特に、cGMP特異的PDE(PDE5)とcGMP阻害性cAMP PDE(PDE3)は、ヒト海綿体、ヒト血小板又はウサギ血小板から入手した; cGMP刺激性PDE(PDE2)は、ヒト海綿体から入手し; カルシウム/カルモジュリン(CA/CAM)依存性PDE(PDE1)はヒト心室から; cAMP特異的PDE(PDE4)はヒト骨格筋から; 及び光受容体PDE(PDE6)はウシ網膜から入手した。ホスホジエステラーゼ7-11は、SF9細胞へトランスフェクトした完全長のヒト組換えクローンから産生した。

20

【0169】

アッセイは、W. J. Thompson et al. (Biochem., 1979, 18, 5228)の「パッチ」法の修飾法を使用するか、又は製品コードTRKQ7090/7100のアマーシャムplcにより記載のプロトコールの修飾法を使用するAMP/GMPの直接検出についてのシンチレーション近似アッセイを使用するかのいずれかにより実施した。要約すると、様々な阻害剤濃度と低濃度の基質(非標識:[³H]-標識が3:1のcGMP若しくはcAMP、K_mの約1/3の濃度)の存在下で、IC₅₀がほぼK_iになるように、一定量の酵素をアッセイすることによってPDE阻害剤の効果を検討した。最終アッセイ量は、アッセイ緩衝液[20mM トリス-HCl, pH7.4, 5mM MgCl₂, ウシ血清アルブミン1mg/ml]で100µlとした。酵素を加えて反応を開始させ、30で30~60分インキュベートし、<30%の基質の代謝回転を与え、(PDE9及び11それぞれの非標識サイクリックヌクレオチド3mMを含有する)珪酸イットリウムSPAビーズ50µlで停止させた。プレートを再シールし、20分振盪させた後、このビーズを暗所に30分放置し、次いでTop Countプレートリーダー(パッカード、メリデン、CT)上で計数した。放射活性を非阻害対照(100%)の活性%へ変換し、阻害剤の濃度に対してプロットし、「適合曲線」マイクロソフト・エクセル拡張式を使用して、阻害剤のIC₅₀値を得た。これらの試験からの結果は、本発明の化合物がcGMP特異的PDE5の強力かつ選択的な阻害剤であることを示す。

30

40

【0170】

実施例3~12、14~17、19、21~30、32、33、35~46、48~59、61、62、65~75、77、79~102のような、本発明の好ましい化合物は、PDE5酵素について約10nM未満のIC₅₀値を有する。実施例3~12、14、15

50

、17、23～30、32、33、35～46、48、50～59、61、62、65、69～74、79～102のような、より好ましい化合物は、PDE5酵素について約5 nM未満のIC₅₀値を有する。実施例4～10、15、17、23～28、30、32、33、35～42、45、46、52～56、58、59、61、62、65、69～74、79～93、96、98～102のような、より好ましい化合物は、PDE5酵素について約2 nM未満のIC₅₀値を有する。

【0171】

本明細書で特に好ましいのは、PDE5酵素について約10 nM未満、より好ましくは約5 nM未満、及び最も好ましくは約2 nM未満のIC₅₀値を有し、同時にPDE6酵素に対してPDE5酵素について10倍より大きい、より好ましくは50倍より大きい、最も好ましくは100倍より大きい、特に200倍より大きい選択性を有する化合物である。

10

【0172】

機能活性

これは、S. A. Ballard et al. (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (補遺)、抄録 153p)に記載のように、前収縮したウサギ海綿体組織切片のニトロプルシドナトリウム誘発弛緩を増強する、本発明の化合物の能力を決定することによって *in vitro* で評価した。

【0173】

in vivo 活性

Trigo-Rocha et al. (Neurourol. and Urodyn., 1994, 13, 71)に記載の方法に基づいて、静脈内投与後に、ニトロプルシドナトリウムの鼻腔内注射により誘発される陰茎海綿体の圧上昇を高める能力を決定するために、麻酔犬において化合物をスクリーニングした。

20

【0174】

式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、その製剤的に許容される塩、及びいずれの実体の製剤的に許容される溶媒和物は、単独でも投与し得るが、ヒトの治療では、概して、意図される投与ルートと標準的な薬物療法に照らして選択される好適な製剤用の賦形剤、希釈剤又は担体とともに投与され得る。例えば、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物は、錠剤、カプセル剤(軟ゲルカプセルを含む)、丸剤(ovules)、エリキシル剤、溶液又は懸濁液の形態(芳香剤又は着色剤を含有し得る)で、持続-、二重-又は拍動性のデリバリー適用のような、即時-、遅延-、修飾-又は制御-放出のために、経口、頬内、又は舌下で投与され得る。本発明の化合物はまた、速分散性又は速溶解性の剤形によるか、又は高エネルギー分散若しくは被覆粒子の形態でも投与され得る。本発明の化合物に適した医薬製剤は、所望により被覆され得るか又は被覆されない。

30

【0175】

そのような錠剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、グリシン及びデンプン(好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカデンプン)のような賦形剤、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロースナトリウム及び特定の複合珪酸塩のような崩壊剤、及びポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチン及びアカシアのような造粒結合剤を含有し得る。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリルベヘネート及びタルクのような潤滑剤が含まれ得る。

40

【0176】

同様のタイプの固形組成物も、ゼラチンカプセルの充填剤として利用され得る。この点で好ましい賦形剤には、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖、又は高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液及び/又はエリキシル剤では、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物が、様々な甘味剤又は芳香剤、着色物質又は色素、乳化及び/又は懸濁剤、及び水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリン、並びにそれらの複合物と複合され得る。

50

【 0 1 7 7 】

修飾放出及び拍動放出の剤形には、即時放出剤形について列挙されるような賦形剤とともに、放出速度修飾剤として作用する追加の賦形剤を含有し得るが、これらは被覆される、及び/又は装置の内部に含まれる。放出速度修飾剤には、限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース、酸化ポリエチレン、キサンタンガム、カルボマー、アンモニオ - メタクリル酸コポリマー、水素化ヒマシ油、カルナウバ蠟、パラフィンワックス、酢酸セルロースフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、及びそれらの混合物が含まれる。修飾放出及び拍動放出の剤形は、放出速度修飾賦形剤の1つ又は組み合わせを含有し得る。放出速度修飾賦形剤は、剤形の内部（即ち、マトリックスの内部）及び/又は剤形上（即ち、表面又はコーティング上に）に存在し得る。

10

【 0 1 7 8 】

速分散性又は溶解性の投与製剤（F D D F）は、以下の成分を含有し得る：アスパルテーム、アセスルフェイム（acesulfame）カリウム、クエン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ジアスコルピン酸、アクリル酸エチル、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メタクリル酸メチル、ミント芳香剤、ポリエチレングリコール、燻蒸シリカ、二酸化シリコン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ソルビトール、キシリトール。F D D Fを記載するために本明細書で使用されるような分散若しくは溶解という用語は、使用される薬物の溶解性に依存する。即ち、薬物が不溶性である場合は、速分散性の剤形が調製され得て、薬物が可溶性である場合は、速溶解性の剤形が調製され得る。

20

【 0 1 7 9 】

本発明の化合物は、腸管外、例えば、鼻腔内、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内又は皮下でも投与され得るか、又はそれらは、注入又は注射技術により投与され得る。そのような腸管外投与では、それらは、無菌水溶液の形態で最もよく使用され、それには他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩又はグルコースが含まれ得る。この水溶液は、必要ならば、好適にも（好ましくは、3～9のpHへ）緩衝化され得る。無菌条件下での好適な腸管外製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製剤技術により容易に達成され得る。

30

【 0 1 8 0 】

ヒト患者への経口及び腸管外投与では、式（I）、（IA）又は（IB）、又はその塩若しくは溶媒和物の1日投与量レベルは、通常、（単回又は分割の用量において）10～500mgである。

【 0 1 8 1 】

このように、例えば、式（I）、（IA）又は（IB）の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物の錠剤又はカプセル剤は、適宜、単回又は2回又はそれ以上の投与について5mg～250mgの活性化化合物を含有し得る。いずれの場合でも、個別の患者に最も適している実際の投与量は医師が決定するものであり、それは、特定の患者の年齢、体重、応答性により変化するものである。上記の投与量は、平均症例を代表するものである。当然ながら、より高いか又はより低い投与量の範囲が有利である個別の事例があり得るが、そのようなものも本発明の特許請求の範囲内にある。当業者も理解されるように、ある種の病態（MED及びFSDを含む）の治療においては、本発明の化合物は、「要求される」ペースで（即ち、必要とされるか又は所望される場合に）単回用量として投与され得る。

40

【 0 1 8 2 】

10mg 錠剤製剤の例：

成分	% w / w
実施例 103 のベシラート塩	13.038*
ラクトース	62.222

50

デンプン	20.740
クロスカルメロースナトリウム	3.000
ステアリン酸マグネシウム	1.000

この量は薬物の活性に応じて調整される。

【0183】

このような錠剤は、標準法、例えば、直接打錠法又は湿式若しくは乾式造粒法により製造され得る。錠剤の芯は、適切な被覆剤でコートされ得る。

【0184】

本発明の化合物はまた、鼻腔内か又は吸入により投与され得て、好便にも、好適な噴霧剤（例、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン（HFA 134A [登録商標]）又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン（HFA 227EA [登録商標]）のようなヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素又は他の好適なガス）の使用により、乾燥粉末吸入器又は加圧容器、ポンプ、スプレー又はネブライザーの形態でデリバリーされる。加圧エアゾールの場合、投与量の単位は、目盛量をデリバリーするバルブを提供することによって決定され得る。加圧容器、ポンプ、スプレー又はネブライザーは、例えば、エタノール及び噴霧剤の混液を溶媒として使用し、さらに潤滑剤、例えばトリオレイン酸ソルビタンを含有し得る、活性化化合物の溶液又は懸濁液を含有し得る。吸入器又は通気器に使用される（例えば、ゼラチンから製造される）カプセル及びカートリッジは、式（I）、（IA）又は（IB）の化合物とラクトース若しくはデンプンのような好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化され得る。

【0185】

エアゾール又は乾燥粉末の製剤は、好ましくは、患者へデリバリーされる式（I）、（IA）又は（IB）の化合物の1 ~ 50 mgをそれぞれの目盛量又は「パフ」が含有するように配置される。エアゾールを用いた全体の1日量は、1 ~ 50 mgの範囲であり、これは単回用量か又は、より通常は、1日全体で分割された用量で投与され得る。

【0186】

本発明の化合物はまた、噴霧器によるデリバリーのために製剤化され得る。噴霧器装置用の製剤は、可溶化剤、乳化剤又は懸濁剤として以下の成分を含有し得る：水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、低分子量ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム、フルオロカーボン、ポリエチレングリコールエーテル、トリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸。

【0187】

他のやり方では、式（I）、（IA）又は（IB）の化合物又はその塩若しくは溶媒和物は、坐剤又はペッサリーの形態で投与され得るか、又はそれらは、ゲル、ヒドロゲル、ロション、溶液、クリーム、軟膏又は散布剤の形態で局所に適用され得る。式（IA）及び（IB）の化合物又はその塩若しくは溶媒和物はまた皮内投与され得る。式（I）、（IA）又は（IB）の化合物又はその塩若しくは溶媒和物はまた、例えば皮膚パッチの使用により、経皮的にも投与され得る。それらはまた、眼、肺又は直腸の経路により投与され得る。

【0188】

眼への使用では、本発明の化合物は、等張のpH調整された無菌の生理食塩水の微小化懸濁液として、又は、好ましくは、所望により塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤と複合した等張のpH調整された無菌の生理食塩水の溶液として製剤化され得る。他のやり方では、それらは、ワセリンのような軟膏において製剤化され得る。

【0189】

皮膚への局所適用では、式（I）、（IA）又は（IB）の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物は、例えば、以下の1種又はそれ以上の混合物に懸濁しているか又は溶解している活性化化合物を含有する好適な軟膏として製剤化され得る：鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳

10

20

30

40

50

化ワックス、及び水。他のやり方では、それらは、例えば、以下の1種又はそれ以上の混合物に懸濁しているか又は溶解している好適なローション又はクリームとして製剤化され得る：鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水。

【0190】

式(I)、(IA)又は(IB)の化合物はまた、シクロデキストリンと複合しても使用され得る。シクロデキストリンは、薬物分子と封入及び非封入複合体を形成することが知られている。薬物-シクロデキストリン複合体の形成は、薬物分子の溶解度、溶解速度、バイオアベイラビリティ及び/又は安定特性を修飾し得る。一般に、薬物-デキストリン複合体は、ほとんどの剤形と投与ルートに有用である。薬物との直接的な複合化に代わる方法として、シクロデキストリンは、補助添加剤、例えば担体、希釈剤又は可溶化剤として使用され得る。 - , - 及び - シクロデキストリンはごく一般的に使用され、好適な例がWO-A-91/11172、WO-A-94/02518及びWO-A-98/55148に記載されている。

10

【0191】

一般に、ヒトでは、本発明の化合物の経口投与が好ましいルートであって、最も簡便であり、例えばMEDでは、鼻腔内(i.c.)投与に関連したよく知られた欠点を回避する。普通の男性のMEDに好ましい経口投与量は、必要とされるとき、5~250mgの化合物である。レシピエントが嚥下障害や経口投与後の薬物吸収障害を病んでいる状況では、薬物は、腸管外、舌下、又は頬内で投与され得る。

20

【0192】

獣医学上の使用では、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又はその獣医学的に許容される塩、又はその獣医学的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグが、通常の獣医学的治療に従って好適に許容される製剤として投与され、獣医は、特定の動物に最も適切である投与処方及び投与ルートを決するだろう。

【0193】

本明細書で治療と言え、治癒、一時緩和及び予防の処置を含むものとする。このように、本発明は、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又はその製剤的に許容される塩、又はその製剤的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグを製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含んでなる医薬組成物を提供する。

30

【0194】

それは、さらに式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又はその獣医学的に許容される塩、又はその獣医学的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグを獣医学的に許容される希釈剤又は担体とともに含んでなる獣医学用組成物を提供する。

【0195】

本発明はまた、ヒトの医薬品として使用するための、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又はその製剤的に許容される塩、又はその製剤的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグ、又は上記のいずれかを含有する医薬組成物を提供する。

【0196】

さらに、それは、動物の医薬品として使用するための、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又はその獣医学的に許容される塩、又はその獣医学的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグ、又は上記のいずれかを含有する獣医学用組成物を提供する。

40

【0197】

さらにもう1つの側面では、本発明は、cGMP PDE5阻害剤が適用される医学的状態を治療的、一時緩和的又は予防的に処置するためのヒト医薬品の製造についての、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又は、その製剤的に許容される塩、又は製剤的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグの使用を提供する。さらに、cGMP PDE5の阻害が所望される医学的状態の治療用の医薬品の製造における、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又は、その好適な塩、溶媒和物又はプロドラッグの使用が提供さ

50

れる。

【0198】

それはまた、cGMP PDE5阻害剤が適用される医学的状態を治療的、一時緩和的又は予防的に処置するための動物医薬品の製造についての、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又は、その獣医学的に許容される塩、又は獣医学的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグの使用を提供する。

【0199】

さらに、本発明は、男性の勃起不全(MED)、不能症、女性の性機能不全(FSD)、陰核機能不全、女性の性欲低下性異常症、女性の性覚醒障害、女性の性疼痛障害、女性の性オルガスム機能不全(FSOD)、脊髄損傷による性機能不全、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)誘発性の性機能不全、早期分娩、月経困難、良性前立腺肥大症(BPH)、膀胱出口閉塞、失禁、安定型、不安定型及び異型(プリンツメタル)狭心症、高血圧、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、動脈硬化症、血管開存性の低下による病態、末梢血管系疾患、卒中、亜硝酸塩誘発性耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、眼の疾患及び病態、腸運動性の障害により特徴づけられる疾患、子癇前症、川崎病、亜硝酸塩耐性、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、自律神経障害及び末梢神経障害を含む神経障害、及び特に、糖尿病性神経障害とその症状、例えば胃麻痺、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、癌、転移、禿頭症、強蠕動収縮性食道、肛門裂傷、痔、低酸素性血管収縮、並びに血液透析時の血圧の安定化を治療的、一時緩和的又は予防的に処置するためのヒト医薬品の製造についての、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又は、その製剤的に許容される塩、又は製剤的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグの使用を提供する。特に好ましい病態にはMED及びFSDが含まれる。

【0200】

それはまた、雄性的勃起不全(MED)、不能症、雌性的性機能不全(FSD)、陰核機能不全、雌性的性欲低下性異常症、雌性的性覚醒障害、雌性的性疼痛障害、雌性的性オルガスム機能不全(FSOD)、脊髄損傷による性機能不全、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)誘発性の性機能不全、早期分娩、月経困難、良性前立腺肥大症(BPH)、膀胱出口閉塞、失禁、安定型、不安定型及び異型(プリンツメタル)狭心症、高血圧、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、動脈硬化症、血管開存性の低下による病態、末梢血管系疾患、卒中、亜硝酸塩誘発性耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、眼の疾患及び病態、腸運動性の障害により特徴づけられる疾患、子癇前症、川崎病、亜硝酸塩耐性、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、自律神経障害及び末梢神経障害を含む神経障害、及び特に、糖尿病性神経障害とその症状、例えば胃麻痺、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、癌、転移、禿頭症、強蠕動収縮性食道、肛門裂傷、痔、低酸素性血管収縮、並びに血液透析時の血圧の安定化を治療的、一時緩和的又は予防的に処置するための動物医薬品の製造についての、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又は、その獣医学的に許容される塩、又は獣医学的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグの使用を提供する。特に好ましい病態にはMED及びFSDが含まれる。

【0201】

さらに、本発明は、cGMP PDE5阻害剤が適用される医学的状態を(ヒトを含む)哺乳動物において治療するか又は予防する方法を提供し、前記方法は、式(I)、(IA)又は(IB)の化合物、又は、その製剤的又は獣医学的に許容される塩、又はその製剤的又は獣医学的に許容される溶媒和物若しくはプロドラッグ、又は上記のいずれかを含有する医薬/獣医学用製剤の治療有効量を前記哺乳動物へ投与することを含む。

【0202】

なおさらに、本発明は、(ヒトを含む)哺乳動物における、雄性的勃起不全(MED)、不能症、雌性的性機能不全(FSD)、陰核機能不全、雌性的性欲低下性異常症、雌性的性覚醒障害、雌性的性疼痛障害、雌性的性オルガスム機能不全(FSOD)、脊髄損傷に

10

20

30

40

50

よる性機能不全、選択的セロトニン再取込み阻害剤（SSRI）誘発性の性機能不全、早期分娩、月経困難、良性前立腺肥大症（BPH）、膀胱出口閉塞、失禁、安定型、不安定型及び異型（プリンツメタル）狭心症、高血圧、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、動脈硬化症、血管開存性の低下による病態、末梢血管系疾患、卒中、亜硝酸塩誘発性耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、眼の疾患及び病態、腸運動性の障害により特徴づけられる疾患、子癇前症、川崎病、亜硝酸塩耐性、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、自律神経障害及び末梢神経障害を含む神経障害、及び特に、糖尿病性神経障害とその症状、例えば胃麻痺、末梢糖尿病性神経障害、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、癌、転移、禿頭症、強蠕動収縮性食道、肛門裂傷、痔、低酸素性血管収縮、又は血液透析時の血圧の安定化を治療するか又は

10

【0203】

本発明のなおさらなる側面では、一般式（I）、（IA）又は（IB）の化合物とPDE₅の阻害に有用なさらなる化合物との複合剤が提供され、ここで前記複合剤は、（ヒトを含む）哺乳動物における、雄性の勃起不全（MED）、不能症、雌性の性機能不全（FSD）、陰核機能不全、雌性の性欲低下性異常症、雌性の性覚醒障害、雌性の性疼痛障害、雌性の性オルガスム機能不全（FSOD）、脊髄損傷による性機能不全、選択的セロトニン再取込み阻害剤（SSRI）誘発性の性機能不全、早期分娩、月経困難、良性前立腺肥大症（BPH）、膀胱出口閉塞、失禁、安定型、不安定型及び異型（プリンツメタル）狭心症、高血圧、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、動脈硬化症、血管開存性の低下による病態、末梢血管系疾患、卒中、亜硝酸塩誘発性耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、眼の疾患及び病態、腸運動性の障害により特徴づけられる疾患、子癇前症、川崎病、亜硝酸塩耐性、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、自律神経障害及び末梢神経障害を含む神経障害、及び特に、糖尿病性神経障害とその症状、例えば胃麻痺、末梢糖尿病性神経障害、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、癌、転移、禿頭症、強蠕動収縮性食道、肛門裂傷、痔、低酸素性血管収縮、又は血液透析時の血圧の安定化の治療又は予防に有用である。

20

30

【0204】

本発明にはまた、本明細書に記載の新規な中間体、例えば式（IXA）、（IXB）、（VIIA）、（VIIB）、（VIII）、（VIIIA）及び（X）のそれが含まれる。

【0205】

さらに本発明は、一般式（I）のcGMP PDE₅阻害剤の複合投与を含み、ここで前記複合投与は、以下の（a）～（v）との同時、連続又は継続（joint）投与の形態であり得る：

（a）1種又はそれ以上の天然に存在するか又は合成のプロスタグランジン又はそのエステル。本明細書での使用に適したプロスタグランジンには、アルプロスタジル、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₀、13,14-ジヒドロプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、エプロステノール、2000年3月14日発行の米国6,037,346号に記載され、参照により本明細書に取り込まれるモノを含む、天然合成及び半合成プロスタグランジン及びその誘導体、PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁、19-ヒドロキシ-PGA₁、19-ヒドロキシ-PGB₁、PGE₂、PGB₂、19-ヒドロキシ-PGA₂、19-ヒドロキシ-PGB₂、PGE₃、カルボプロスト、トロメタミンジノプロスト、トロメタミン、ジノプロストン、リボプロスト、ゲメプロスト、メテノプロスト、スルプロスツン、チアプロスト及びモキシシレート；及び/又は

40

（b） - アドレナリン受容体又は - 受容体又は - ブロッカーとしても知られる、1

50

種又はそれ以上の α_1 -アドレナリン作用性受容体拮抗性化合物。本明細書での使用に適した化合物には：1998年6月14日公開のPCT出願WO99/30697号に記載されるような α_1 -アドレナリン作用性受容体（ α_1 -アドレナリン作用性受容体に関連した開示内容は参照により本明細書に組込まれる）が含まれ、さらに選択的 α_1 -アドレナリン受容体若しくは α_2 -アドレナリン受容体と非選択的アドレナリン受容体が含まれ、好適な α_1 -アドレナリン受容体には：フェントラミン、メシル酸フェントラミン、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、ダピブラゾール、フェノキシベンズアミン、イダゾキサラン、エファラキサラン、ヨヒンビン、ラウオルフィアルカロイド、Recordati 15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、ドキサゾシン、テトラゾシン、アバノキル及びブラゾシン；US6,037,346号[2000年3月14日]からの α_2 -ブロッカー、ジベナルニン、トラゾリン、トリマゾシン及びジベナルニン；米国特許第4,188,390；4,026,894；3,511,836；4,315,007；3,527,761；3,997,666；2,503,059；4,703,063；3,381,009；4,252,721及び2,599,000号（このいずれも参照により本明細書に組込まれる）に記載のような α_2 -アドレナリン作用性受容体が含まれ； α_2 -アドレナリン受容体には：所望によりピルキサミンのような強心薬の存在下でのクロニジン、パパベリン、塩酸パパベリンが含まれる；及び/又は

(c) 1種又はそれ以上のNO-ドナー（NO-作動薬）化合物。本明細書での使用に適したNO-ドナー化合物には、三硝酸グリセリン（ニトログリセリンとしても知られる）を含む、モノ-、ジ-又はトリ硝酸塩又は有機硝酸エステル、5-モノ硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、四硝酸エリスリチル、ニトロプルシドナトリウム（SNP）、3-モルホリノシドノニミンモルシドミン、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン（SNAP）、S-ニトロソ-N-グルタチオン（SNO-GLU）、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、硝酸アミル、リンシドミン、塩酸リンシドミン、（SIN-1）S-ニトロソ-N-システイン、ジアゼニウムジオレート、（NONOエート）、1,5-ペンタンジニトレート、L-アルギニン、チオウセンニンジン、zizhifruetus、モルシドミン、Re-2047、公開されたPCT出願WO0012075に記載のようなNMI-678-11及びNMI-937のようなニトロシル化マキシシライト（maxisylyte）誘導体が含まれる；及び/又は

(d) 1種又はそれ以上のカリウムチャネルオープナー。本明細書での使用に適したカリウムチャネルオープナーには、ニコランジル、クロモカリム、レブクロマカリム、レマカリム、ピナシジル、クリアゾキシド、ミノキシジル、カリブドトキシシン、グリブリド、4-アミノピリジン、BaCl₂が含まれる；及び/又は

(e) 1種又はそれ以上のドパミン作用剤。本明細書での使用に適したドパミン作用剤には、プラミペキソール；アポモルフィンのようなD₂-作用薬が含まれる；及び/又は

(f) 1種又はそれ以上の血管拡張剤。本明細書での使用に適した血管拡張剤には、ニモデピン、ピナシジル、シクランデレート、イソクスブリン、クロロプロマジン、ハロペリドール、Rec 15/2739、トラゾドン、ペントキシフリリンが含まれる；及び/又は

(g) 1種又はそれ以上のトロンボキサランA₂作用薬；及び/又は

(h) 1種又はそれ以上のCNS活性剤；及び/又は

(i) 1種又はそれ以上の麦角アルカロイド；好適な麦角アルカロイドは、2000年3月14日発行の米国特許第6,037,346号に記載され、アセテルガミン、ブラゼルゴリン、プロモメルグリド、シアネルゴリン、デロルゴトリル、ジスレルギン、マレイン酸エルゴノピン、酒石酸エルゴタミン、エチスレルギン、レルゴトリル、リセルギド、メスレルギン、メテルゴリン、メテルゴタミン、ニセルゴリン、ペルゴリド、プロピセルギド、プロテルグリド、テルグリドを包含する；及び/又は

(k) 心房性ナトリウム利尿因子（心房性ナトリウム利尿ペプチドとしても知られる）の作用を修飾する、中性エンドペプチダーゼ阻害剤のような、1種又はそれ以上の化合物；

10

20

30

40

50

及び/又は

(l) エナラプリルのようなアンジオテンシン変換酵素を阻害する 1 種又はそれ以上の化合物、及びオマパトリラットののようなアンジオテンシン変換酵素及び中性エンドペプチダーゼの複合阻害剤；及び/又は

(m) ロサルタンのような、 1 種又はそれ以上のアンジオテンシン受容体拮抗薬；及び/又は

(n) L - アルギニンのような、 1 種又はそれ以上の NO - シンターゼ基質；及び/又は

(o) アムロジピンのような、 1 種又はそれ以上のカルシウムチャネルブロッカー；及び/又は

(p) エンドセリン受容体及び阻害剤、又はエンドセリン変換酵素の 1 種又はそれ以上の拮抗薬；及び/又は 10

(q) スタチン及びフィブラートのような、 1 種又はそれ以上のコレステロール低下剤；及び/又は

(r) 1 種又はそれ以上の抗血小板剤及び抗トロンビン剤、例えば t P A、u P A、ワルファリン、ヒルジン及び他のトロンビン阻害剤、ヘパリン、トロンボプラスチン活性化因子阻害剤；及び/又は

(s) レズリンのような 1 種又はそれ以上のインスリン増感剤とグリピジドのような血糖降下剤；及び/又は

(t) L - D O P A 又はカルビドーパ；及び/又は

(u) ドネジピルのような、 1 種又はそれ以上のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；及び/又は 20

(v) 1 種又はそれ以上のステロイド性若しくは非ステロイド性抗炎症剤。

【 0 2 0 6 】

本発明の化合物と使用される中間体の合成を以下の実施例と製法により説明する。製法の部に含まれる多数の化合物は式 (I)、(I A) 又は (I B) の化合物であり、それにより本発明による化合物の例となる。

【 0 2 0 7 】

¹H - 核磁気共鳴 (N M R) スペクトルは、V a r i a n U n i t y 3 0 0 又は V a r i a n I n o v a 4 0 0 のいずれかの分光計を使用して記録し、いずれの事例でも、仮定された構造に一致していた。特徴的な化学シフト () は、主要ピークを明示する従来の略号を使用して、トリメチルシランからの百万分率下方磁場 (downfield) で示す：例えば、s , 一重項；d , 二重項；t , 三重項；q , 四重項；m , 多重項；b r , プロード。 30

【 0 2 0 8 】

F i s o n s I n s t r u m e n t s T r i o の質量分析計をサーモスプレーイオン化モードで使用して、質量スペクトル (m / z) を記録した。

室温は、2 0 ~ 2 5 を意味する。

【 0 2 0 9 】

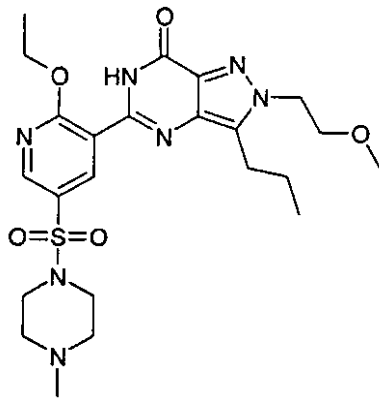
【 実施例 】

実施例 1

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [2 - メトキシエチル] - 3 - n - プロピル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン 40

【 0 2 1 0 】

【 化 5 1 】



10

【0211】

製法28からの表題化合物(560mg, 1.04ミリモル)とカリウムtert-ブトキシド(292mg, 2.4ミリモル)のエタノール(20ml)混合物を密封容器において100で18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水の間で分画した。有機相を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、220mgを得た。

実測値: C, 52.65; H, 6.43; N, 18.39。C₂₃H₃₃N₇O₅S · 3H₂O
の理論値: C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%。

20

【0212】

【化52】

δ(CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.84 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.52 (4H, m),
3.01 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.77 (2H, q),
8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.61 (1H, s).

LRMS: m/z 520 (M+1)⁺

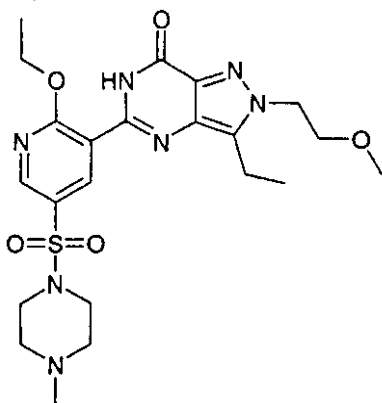
【0213】

実施例2

5-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0214】

【化53】



40

【0215】

製法27からの表題化合物(420mg, 0.80ミリモル)とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(240mg, 1.20ミリモル)のエタノール(40ml)混合物を

50

密封容器において100 で18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン：メタノール（100：0から90：10へ）の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、130mgを得た。

【0216】

【化54】

δ (CDCl₃) : 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.27 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.10 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.65 (1H, s).

LRMS : m/z 506 (M+1)⁺

10

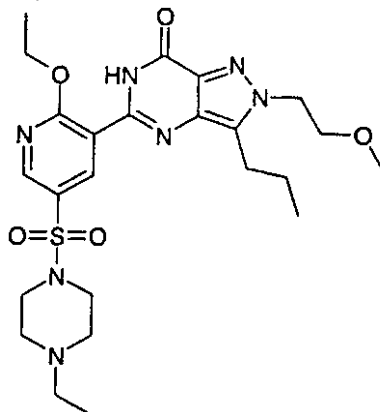
【0217】

実施例3

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [2 - メトキシエチル] - 3 - n - プロピル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0218】

【化55】



20

【0219】

製法30からの表題化合物（740mg，1.34ミリモル）とカリウムビス（トリメチルシリル）アミド（321.5mg，1.61ミリモル）のエタノール（40ml）混合物を密封容器において100 で18時間加熱した。Tlc分析が出発材料の残っていることを示したので、追加のカリウムビス（トリメチルシリル）アミド（321.5mg，1.61ミリモル）を加え、この反応をさらに18時間続けた。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水の間で分画し、層を分離した。有機相を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン：メタノール（100：0から90：10へ）の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、150mgを得た。

30

【0220】

【化56】

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.58 (3H, t), 1.83 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.14 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.61 (1H, s).

LRMS : m/z 534 (M+1)⁺

40

【0221】

実施例4

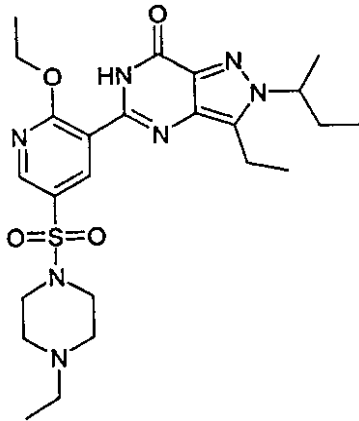
2 - (s e c - ブチル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル

50

スルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0222】

【化57】



10

【0223】

製法39からの表題化合物(400mg, 0.75ミリモル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(298mg, 1.50ミリモル)、及び酢酸エチル(73 μ l, 0.75ミリモル)のエタノール(10ml)混合物を密封容器において120 $^{\circ}$ Cで12時間加熱した。冷やした混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の間で分画し、層を分離した。有機相を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン:メタノール(98:2)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、164mgを得た。

20

【0224】

【化58】

δ (CDCl₃): 0.79 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.56 (6H, m), 1.90 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.98-3.18 (6H, m), 4.41 (1H, m), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.58 (1H, s).

30

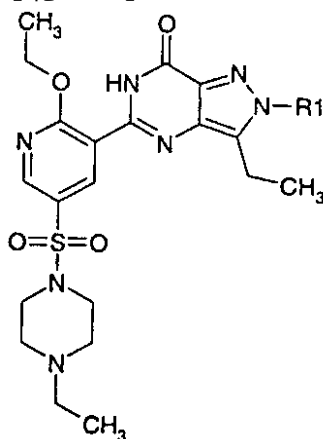
【0225】

実施例5~9

一般構造:

【0226】

【化59】



40

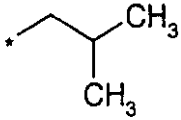
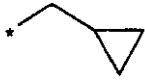
【0227】

である以下の作表された実施例の化合物は、実施例4の記載に類似した方法に従って、対応するカルボキサミドから製造した。

50

【 0 2 2 8 】

【 表 1 】

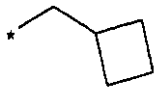
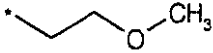
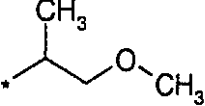
実施例	R1	収率 (%)	データ
5		23	δ (CDCl ₃) : 0.97 (6H, d), 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (3H, m), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.10 (2H, d), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.61 (1H, s).
6 ¹		28	δ (CDCl ₃) : 0.47 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.01 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.48-1.72 (4H, m), 2.45 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.47 (2H, q), 4.20 (2H, d), 4.76 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 516 (M+1) ⁺

10

20

【 0 2 2 9 】

【 表 2 】

7 ¹		48	<p>δ (CDCl₃) : 1.01 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.56 (4H, m), 1.88 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.15 (4H, m), 4.34 (2H, d), 4.76 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 530 (M+1)⁺</p>
8 ²		27	<p>実測値 : C, 53.18; H, 6.48; N, 18.14. C₂₃H₃₃N₇O₅S; 0.20C₂H₅CO₂CH₃</p> <p>理論値 : C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%.</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.61 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 520 (M+1)⁺</p> <p>mp 161-162°C</p>
9		47	<p>δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.05 (2H, m), 3.14 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.96 (1H, dd), 4.73 (3H, m), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.56 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 534 (M+1)⁺</p>

10

20

30

【 0 2 3 0 】

1 = エーテル粉碎により精製した

2 = さらに、酢酸エチルから再結晶化した

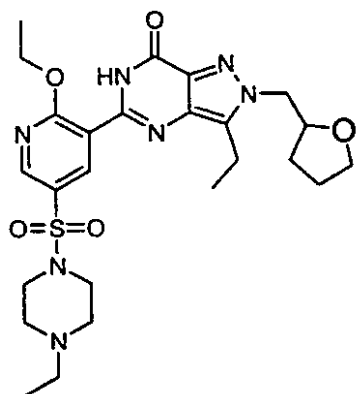
40

実施例 10

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 2 3 1 】

【 化 6 0 】



10

【0232】

製法42からの表題化合物(250mg, 0.44ミリモル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(132mg, 0.66ミリモル)及び酢酸エチル(40 μ l, 0.41ミリモル)の3-メチル-3-ペンタノール(4ml)混合物を密封容器において120 $^{\circ}$ Cで18時間加熱した。Tlc分析が出発材料の残っていることを示したので、追加のカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(132mg, 0.66ミリモル)を加え、この反応液を還流下でさらに24時間続けた。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、60mgを得た。

20

【0233】

【化61】

δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.84 (3H, m), 2.08 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.14 (6H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s).

LRMS: m/z 546 (M+1)⁺

【0234】

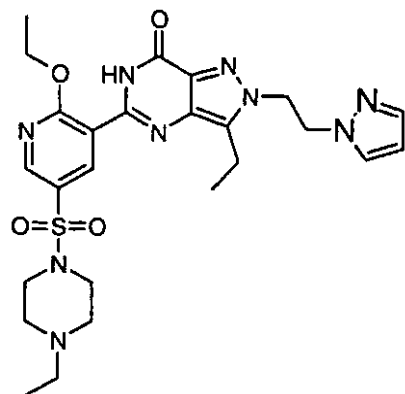
実施例11

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-(ピラゾル-1-イル)エチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

【0235】

【化62】



40

【0236】

製法48からの表題化合物(300mg, 0.52ミリモル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(320mg, 1.57ミリモル)、及び酢酸エチル(50 μ l, 0.52ミリモル)のエタノール(40ml)混合物を密封容器において130 $^{\circ}$ Cで18時間

50

加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水とジクロロメタンの間で分画し、層を分離した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機溶液を乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン：メタノール (100 : 0 から 90 : 10 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、酢酸エチルで粉砕し、白色の固形物として表題化合物、80 mg を得た。

【0237】

【化63】

δ (CDCl_3) : 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.58 (6H, m), 3.14 (4H, m), 4.77 (6H, m), 6.08 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.62 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.67 (1H, s).

10

LRMS : m/z 556 ($M+1$)⁺

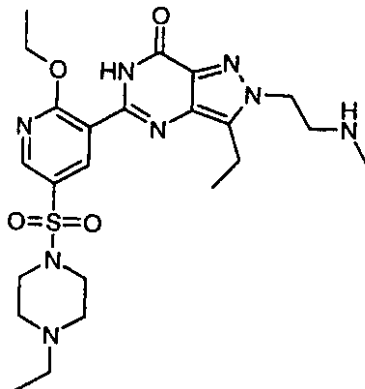
【0238】

実施例12

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - (メチルアミノ) エチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0239】

【化64】



20

30

【0240】

製法54からの表題化合物 (130 mg, 0.24ミリモル) とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (58 mg, 0.29ミリモル) のエタノール (6 ml) 混合物を密封容器において130 で16時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、重炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) に残渣を懸濁させ、酢酸エチル (3 x 15 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥 (MgSO_4) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア (89 : 10 : 1) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーを2回、さらに酢酸エチル：メタノール：ジエチルアミン (78 : 20 : 2) を溶出液として繰り返し使用して残渣のガムを精製し、ベージュ色の泡状物として表題化合物、32 mg を得た。

40

【0241】

【化65】

δ (CDCl_3) : 1.02 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (7H, m), 3.10 (6H, m), 3.27 (2H, t), 4.47 (2H, t), 4.77 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.50-10.80 (1H, br s).

LRMS : m/z 519 ($M+1$)⁺

【0242】

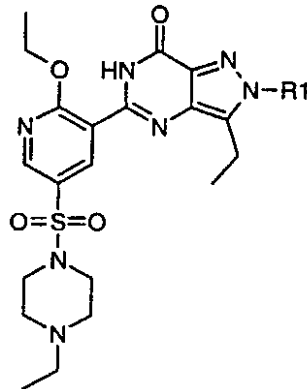
50

実施例 13 ~ 15

一般構造：

【0243】

【化66】



10

【0244】

である以下の作表された実施例は、実施例 12 の記載に類似した方法に従って、対応するカルボキサミドから製造した。

【0245】

【表3】

20

実施例	R1	収率 (%)	¹ Hnmr
13 ¹		81	δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.30 (6H, s), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.05 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.40 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s).
14 ¹		21	δ (CDCl ₃) : 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.44 (9H, s), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.54-2.68 (7H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.78 (2H, t), 4.47 (2H, m), 4.78 (2H, q), 8.63 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.66 (1H, br s).
15 ¹		58	δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.93 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.41 (2H, q), 2.56 (6H, m), 3.04 (4H, m), 3.14 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.54 (1H, s).

30

40

50

【 0 2 4 6 】

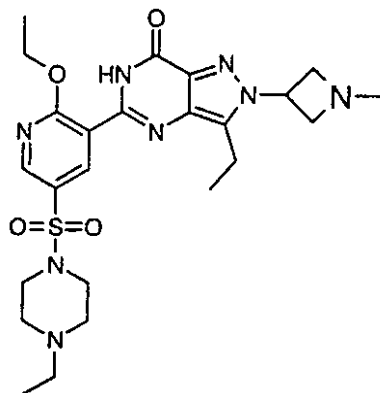
1 = ジクロロメタン : メタノールのカラム溶出液

実施例 1 6

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 2 4 7 】

【 化 6 7 】



10

【 0 2 4 8 】

製法 5 3 からの表題化合物 (4 7 0 m g , 0 . 8 6 ミリモル) とカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (6 0 0 m g , 3 . 0 ミリモル) のエタノール (4 5 m l) 混合物を 1 3 0 で 1 6 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、重炭酸ナトリウム水溶液で溶液を希釈して pH 8 とし、酢酸エチル (3 x) で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール : 0 . 8 8 アンモニア (9 1 . 7 5 : 7 . 5 : 0 . 7 5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、 1 7 0 m g を得た。

20

【 0 2 4 9 】

【 化 6 8 】

δ (C D C l ₃) : 1.02 (3 H , t) , 1.38 (3 H , t) , 1.58 (3 H , m) , 2.40 (2 H , q) , 2.50 (3 H , s) , 2.57 (4 H , m) , 3.01 (2 H , q) , 3.16 (4 H , m) , 3.79 (2 H , t) , 3.90 (2 H , t) , 4.78 (2 H , q) , 5.12 (1 H , m) , 8.62 (1 H , d) , 9.01 (1 H , d) , 10.62 (1 H , s) .

30

【 0 2 5 0 】

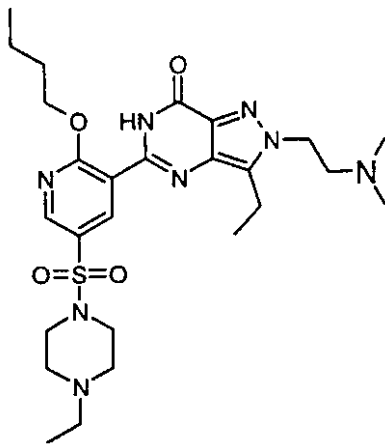
実施例 1 7

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - ジメチルアミノエチル - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 2 5 1 】

【 化 6 9 】

40



10

【0252】

製法55からの表題化合物(150mg, 0.27ミリモル)とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(109mg, 0.55ミリモル)のn-ブタノール(5ml)混合物を密封容器において120で16時間加熱した。冷やした反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液へ注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン:メタノール(90:10)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色の泡状物として表題化合物、27mgを得た。

20

【0253】

【化70】

δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.42 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.40 (2H, t), 4.66 (2H, t), 8.61 (1H, d), 9.01 (1H, t), 10.60 (1H, s).

【0254】

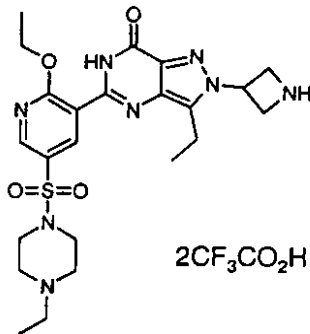
実施例18

2-(アゼチジン-3-イル)-5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン・ニトリフルオロ酢酸

30

【0255】

【化71】



40

【0256】

製法63からの表題化合物(350mg, 0.57ミリモル)のジクロロメタン(3ml)溶液へトリフルオロ酢酸(3ml)を加え、この反応物を室温で2.5時間攪拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、残渣のガムをエーテルで数回粉碎した。生じた懸濁液を1分間音波処理し、次いで固形物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、白色の粉末として表題化合物、280mgを得た。

実測値: C, 42.82; H, 4.80; N, 14.92。C₂₃H₃₂N₈O₄S; 2CF₃

50

C O₂H ; H₂Oの理論値 : C , 42.52 ; H , 4.76 ; N , 14.69%。

【0257】

【化72】

δ (DMSOd₆) : 1.14 (3H, m), 1.21 (3H, t), 1.34 (3H, t), 2.70-3.44 (12H, m), 4.47 (6H, m), 5.68 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.14-9.30 (2H, m), 12.02 (1H, s).

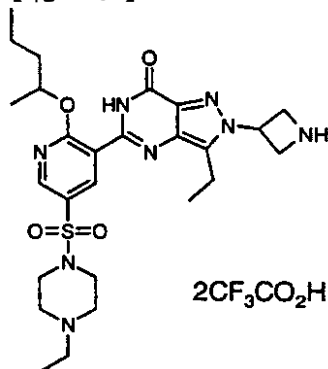
【0258】

実施例19

2 - (アゼチジン - 3 - イル) - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (1 - メチルブトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン・ニトリフルオロ酢酸

【0259】

【化73】



【0260】

実施例18の記載に類似した方法に従って、製法66の表題化合物から、ベージュ色の粉末として表題化合物(51%)を得た。

【0261】

【化74】

δ (DMSOd₆) : 0.86 (3H, t), 1.07-1.46 (12H, m), 2.41-3.50 (12H, m), 4.49 (4H, m), 5.38 (1H, m), 5.68 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.00 (1H, m), 9.26 (1H, m), 11.96 (1H, s).

【0262】

実施例20

5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - (メチルアミノ)エチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン・ニトリフルオロ酢酸

【0263】

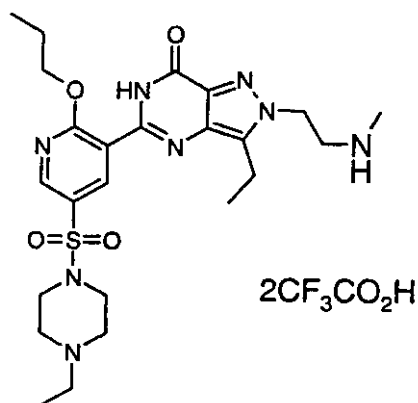
【化75】

10

20

30

40



10

【0264】

実施例18の記載に類似した方法に従って、製法66の表題化合物とトリフルオロ酢酸から、白色の固形物として表題化合物(79%)を得た。

【0265】

【化76】

δ (DMSO $_d_6$) : 0.94 (3H, t), 1.12 (3H, m), 1.26 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.41 (6H, m), 2.60 (3H, s), 2.68-3.60 (7H, m), 4.39 (2H, t), 4.60 (2H, t), 8.23 (1H, s), 8.57 (2H, m), 8.74 (1H, s), 11.94 (1H, s).

20

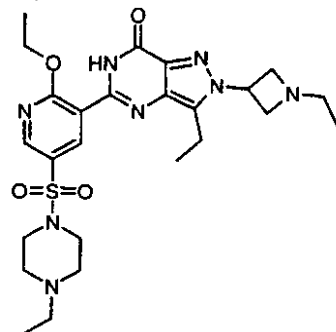
【0266】

実施例21

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0267】

【化77】



30

【0268】

実施例18からの表題化合物(215mg, 0.28ミリモル)、アセトアルデヒド(17.3 μ l, 0.31ミリモル)、酢酸(16 μ l, 0.28ミリモル)及びトリエチルアミン(7.9 μ l, 0.28ミリモル)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液へトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(81mg, 0.38ミリモル)を加え、この反応物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(30ml)で希釈し、この混合物を酢酸エチル(2 \times 30ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO $_4$)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(90:10)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣のガムを精製し、表題化合物、120mgを得た。

40

【0269】

【化78】

δ (CDCl₃) : 1.04 (6H, m), 1.38 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.68 (2H, q), 3.01 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.76 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.76 (2H, q), 5.16 (1H, m), 8.63 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.68 (1H, s).

【 0 2 7 0 】

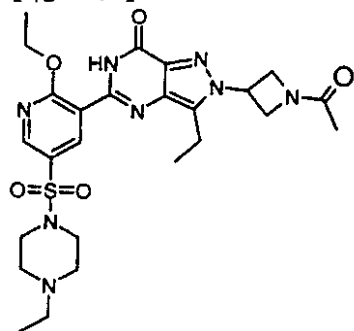
実施例 2 2

2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

10

【 0 2 7 1 】

【 化 7 9 】



20

【 0 2 7 2 】

実施例 1 8 からの表題化合物 (4 3 m g , 0 . 0 5 6 ミリモル) とトリエチルアミン (8 . 5 m g , 0 . 0 8 6 ミリモル) のジクロロメタン (2 m l) 溶液へ塩化アセチル (6 m g , 0 . 0 7 6 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 3 6 時間攪拌した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (9 7 : 3 から 9 5 : 5 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣のガムを精製し、表題化合物、 1 9 m g を得た。

【 0 2 7 3 】

30

【 化 8 0 】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.98 (3H, s), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.50 (2H, m), 4.59 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.05 (1H, m), 5.31 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.70 (1H, s).

【 0 2 7 4 】

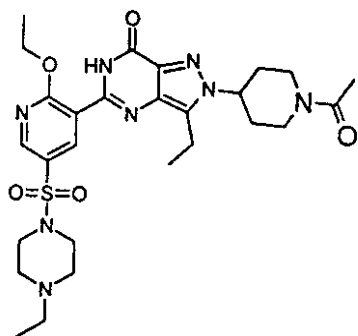
実施例 2 3

2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

40

【 0 2 7 5 】

【 化 8 1 】



【 0 2 7 6 】

実施例 22 の記載に類似した方法に従って、製法 68 の化合物と塩化アセチルから、表題化合物 (30%) を得た。

【 0 2 7 7 】

【 化 8 2 】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.56 (3H, t), 2.00 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.23-2.44 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.78 (1H, m), 3.09 (6H, m), 3.27 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.70-4.90 (3H, m), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.60 (1H, s).

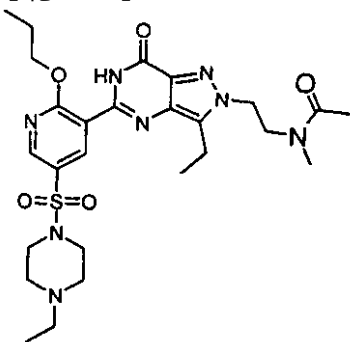
【 0 2 7 8 】

実施例 24

2 - { 2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル } - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 2 7 9 】

【 化 8 3 】



【 0 2 8 0 】

実施例 22 の記載に類似した方法に従って、実施例 20 の化合物と塩化アセチルから、表題化合物 (74%) を得た。

【 0 2 8 1 】

【 化 8 4 】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.99 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.93 (2H, t), 4.50 (2H, t), 4.62 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.66 (1H, s).

【 0 2 8 2 】

実施例 25

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 ,

10

20

30

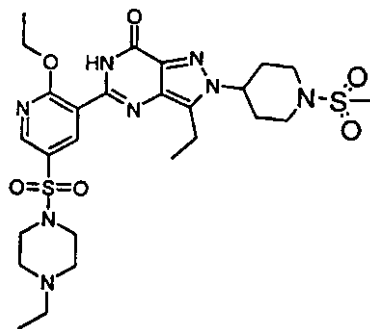
40

50

6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 2 8 3 】

【 化 8 5 】



10

【 0 2 8 4 】

実施例 2 2 の記載に類似した方法に従って、製法 6 8 の化合物とメタンスルホン酸無水物から、表題化合物 (3 3 %) を得た。

【 0 2 8 5 】

【 化 8 6 】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.10 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (6H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (8H, m), 4.01 (2H, m), 4.21 (1H, m), 4.78 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.61 (1H, s).

20

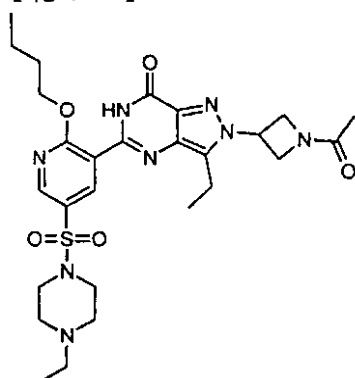
【 0 2 8 6 】

実施例 2 6

2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 2 8 7 】

【 化 8 7 】



30

【 0 2 8 8 】

製法 6 5 からの表題化合物 (2 8 m g , 0 . 0 4 3 ミリモル) のジクロロメタン (0 . 5 m l) 溶液へトリフルオロ酢酸 (0 . 5 m l) を加え、この溶液を室温で 2 . 5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルで数回粉碎した。生じた沈澱物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、ベージュ色の固形物を得た。

40

【 0 2 8 9 】

この中間体のジクロロメタン (3 m l) 溶液とトリエチルアミン (6 1 μ l , 0 . 4 4 ミリモル) へ塩化アセチル (1 6 μ l , 0 . 2 2 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 m l) を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させて、ガムを得た。ジクロロメタン : メタノール (9 8 : 2 から 9 5 : 5 へ) の溶出勾配液を使

50

用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、7 mgを得た。

【0290】

【化88】

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.38 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.94 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.47 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.50 (2H, m), 4.59 (1H, m), 4.67 (2H, m), 5.06 (1H, m), 5.31 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.68 (1H, s).

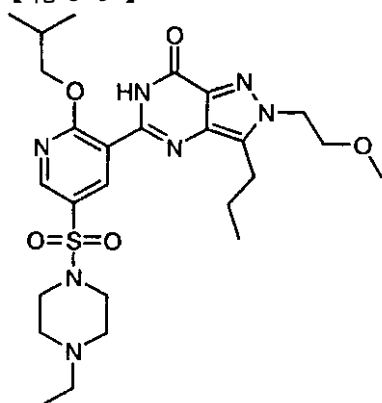
【0291】

実施例27

5-[2-イソ-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-2-(2-メトキシエチル)-3-n-プロピル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0292】

【化89】



【0293】

実施例3からの表題化合物(80 mg, 0.15ミリモル)の2-メチル-n-プロパノール(5 ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(149.7 mg, 0.75ミリモル)を加え、この反応物を120 で18時間攪拌した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(10 ml)に懸濁させ、酢酸エチル(3 x 10 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、固形物として表題化合物、67 mgを得た。

実測値: C, 54.92; H, 7.08; N, 16.92。C₂₆H₃₉N₇O₅S · 0.7H₂Oの理論値: C, 54.38; H, 7.09; N, 17.07%。

【0294】

【化90】

δ (CDCl₃) : 1.03 (6H, m), 1.14 (6H, d), 1.83 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.13 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.46 (4H, m), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.60 (1H, s).

LRMS : m/z 562 (M+1)⁺

【0295】

実施例28~33

一般構造:

【0296】

10

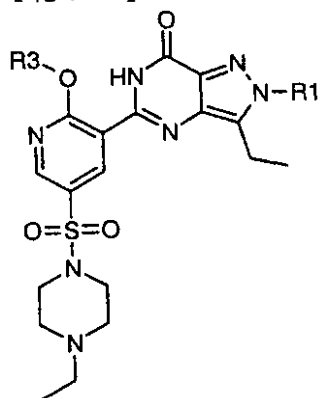
20

30

40

50

【化 9 1】



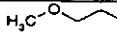
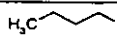
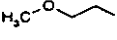
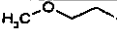
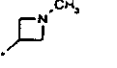
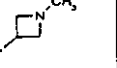
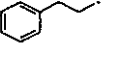
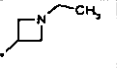
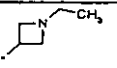
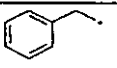
10

【 0 2 9 7】

である以下の作表された実施例の化合物は、実施例 27 の記載に類似した方法に従って、適切な 2 - エトキシピリジン - 3 - イルピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノンとアルコールから製造した。

【 0 2 9 8】

【表 4】

実施例	R ₁	R ₃	データ
28			データ 実測値 : C, 54.88; H, 7.08; N, 17.13, $C_{26}H_{39}N_7O_5S \cdot 0.6H_2O$ 理論値 : C, 54.55; H, 7.08; N, 17.13% δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, 2xt), 1.40 (3H, t), 1.56 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.67 (2H, t), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 562 (M+1) ⁺
29			実測値 : C, 52.90; H, 6.79; N, 16.86, $C_{25}H_{37}N_7O_6S$ 理論値 : C, 53.27; H, 6.62; N, 17.36% δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.84 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.88 (4H, m), 4.44 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.76 (1H, s). LRMS : m/z 564 (M+1) ⁺
30		n-Bu	δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, t), 1.38 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.50 (3H, s), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.79 (2H, t), 3.94 (2H, t), 4.68 (2H, t), 5.12 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.61 (1H, s).
31			δ (CDCl ₃) : 1.01 (3H, t), 1.37 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (7H, m), 3.00 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.25 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.95 (2H, t), 4.88 (2H, t), 5.12 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.38 (3H, m), 8.62 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.49 (1H, s).
32		n-Bu	δ (CDCl ₃) : 1.02 (9H, t), 1.38 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.67 (2H, q), 3.01 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.74 (2H, t), 3.90 (2H, t), 4.68 (2H, t), 5.17 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.60 (1H, s).
33			δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.37 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.69 (2H, q), 3.01 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.76 (2H, t), 3.95 (2H, t), 5.18 (1H, m), 5.77 (2H, s), 7.38 (3H, m), 7.50 (2H, m), 8.63 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.59 (1H, br s).

【 0 2 9 9 】

ここで、実施例 28 及び 29 の R₂ は n - プロピルであり、実施例 30 ~ 33 の R₂ はエチルである。

実施例 34

5 - [2 - イソ - ブトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジ

10

20

30

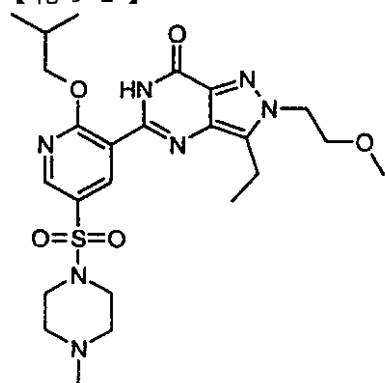
40

50

ン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H -
ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン

【0300】

【化92】



10

【0301】

実施例 2 からの表題化合物 (155 mg, 0.31 ミリモル) の 2 - メチル - n - プロパ
ノール (10 ml) 溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (306 mg, 1.
54 ミリモル) を加え、この反応物を還流下で 24 時間攪拌した。冷やした混合物を減圧
下で濃縮し、ジクロロメタン : メタノール (100 : 0 から 95 : 5 へ) の溶出勾配液を
使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、固形物として表題
化合物、88 mg を得た。

20

実測値 : C, 52.45 ; H, 6.43 ; N, 17.33。C₂₄H₃₅N₇O₅S · 1.1 H
₂O の理論値 : C, 52.08 ; H, 6.77 ; N, 17.71 %。

【0302】

【化93】

δ (CDCl₃) : 1.14 (6H, d), 1.41 (3H, t), 2.30 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.07 (2H, q),
3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (4H, m), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H,
s).

LRMS : m/z 534 (M+1)⁺

30

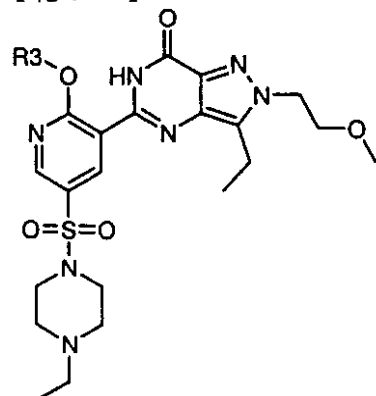
【0303】

実施例 35 ~ 40

一般構造 :

【0304】

【化94】



40

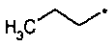
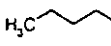
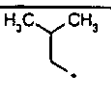
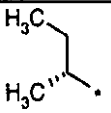
【0305】

である以下の作表された実施例の化合物は、実施例 34 の記載に類似した方法に従って、
実施例 8 の表題化合物と適切なアルコールから製造した。

50

【 0 3 0 6 】

【 表 5 】

実施例	R3	データ
35		<p>δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.52 (3H, t), 1.98 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.14 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.62 (2H, t), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 534 (M+1)⁺</p>
36		<p>δ (CDCl₃) : 1.04 (6H, 2xt), 1.40 (3H, t), 1.55 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.66 (2H, t), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 548 (M+1)⁺</p>
37		<p>実測値 : C, 54.77; H, 6.82; N, 17.75. C₂₅H₃₇N₇O₅S 理論値 : C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.40 (3H, t), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.46 (4H, m), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 548 (M+1)⁺</p>
38 ¹		<p>実測値 : C, 54.76; H, 6.79; N, 17.72. C₂₅H₃₇N₇O₅S 理論値 : C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.03 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.47 (2H, t), 5.57 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.65 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 548 (M+1)⁺</p>

10



20

30

40

【 0 3 0 7 】

【 表 6 】

39'		<p>実測値 : C, 55.03; H, 6.97; N, 16.84. C₂₅H₃₇N₇O₅S 理論値 : C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.04 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.83 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (2H, t), 5.55 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.64 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 548 (M+1)⁺</p>
40		<p>実測値 : C, 54.91; H, 5.91; N, 18.85. C₂₇H₃₄N₈O₅S;0.5H₂O 理論値 : C, 54.81; H, 5.96; N, 18.94%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.42 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.12 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.46 (2H, t), 5.90 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.84 (2H, m), 12.70 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 583 (M+1)⁺</p>

10

20

【 0 3 0 8 】

1 = 酢酸エチル : メタノール (9 5 : 5 から 9 0 : 1 0 へ) の溶出勾配液を使用して精製した後、エーテル粉碎。

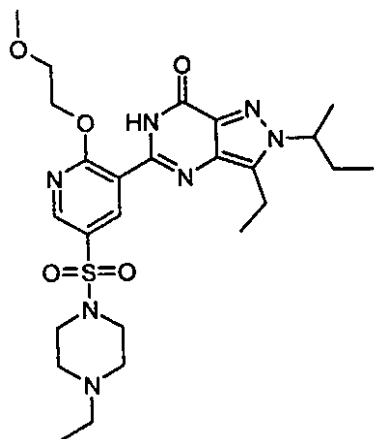
実施例 4 1

2 - (s e c - ブチル) - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

30

【 0 3 0 9 】

【 化 9 5 】



40

【 0 3 1 0 】

実施例 4 からの表題化合物 (1 2 9 m g , 0 . 2 5 ミリモル) の 2 - メトキシエタノール (1 0 m l) 溶液を 1 1 0 で 1 5 分加熱し、次いで冷やした。カリウムビス (トリメチルシリル) アミド (2 4 9 m g , 1 . 5 0 ミリモル) を加え、この反応物を 1 3 0 で 2 2 時間攪拌した。冷やした混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の間で分画し、

50

層を分離した。有機相を乾燥 ($MgSO_4$) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (98 : 2) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、黄色の泡状物として表題化合物、59 mg を得た。

【0311】

【化96】

δ ($CDCl_3$) : 0.79 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.60 (3H, d), 1.90 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.97-3.18 (6H, m), 3.57 (3H, s), 3.85 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.78 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.76 (1H, s).

LRMS : m/z 548 ($M+1$)⁺

10

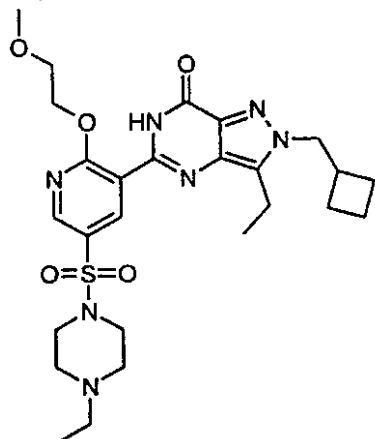
【0312】

実施例 4 2

2 - シクロブチルメチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0313】

【化97】



20

30

【0314】

実施例 4 1 の記載に類似した方法に従って、実施例 7 の表題化合物と 2 - メトキシエタノールから、白色の固形物として表題化合物 (64%) を得た。

【0315】

【化98】

δ ($CDCl_3$) : 1.01 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.80-1.98 (5H, m), 2.05 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.15 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.83 (2H, t), 4.30 (2H, d), 4.76 (2H, t), 8.60 (1H, s), 8.96 (1H, d), 10.74 (1H, br s).

40

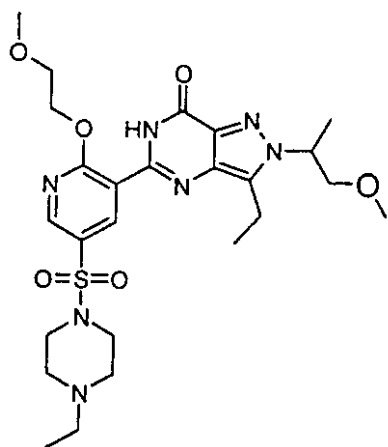
【0316】

実施例 4 3

3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0317】

【化99】



10

【0318】

実施例41の記載に類似した方法に従って、実施例9の表題化合物と2-メトキシエタノールから、黄色の泡状物として表題化合物(57%)を得た。

【0319】

【化100】

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.59 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.05 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.84 (2H, m), 3.96 (1H, dd), 4.71 (1H, m), 4.78 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.78 (1H, br s).

20

【0320】

実施例44

3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)スルホニル]ピリジン-3-イル]-2-(2-メトキシエチル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン及び

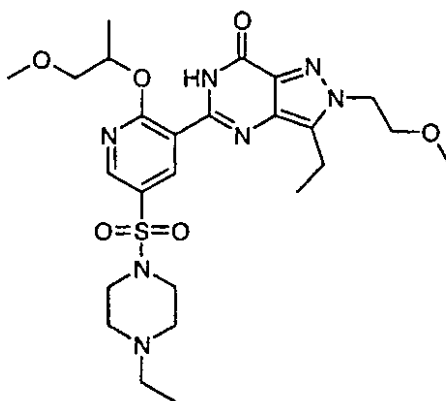
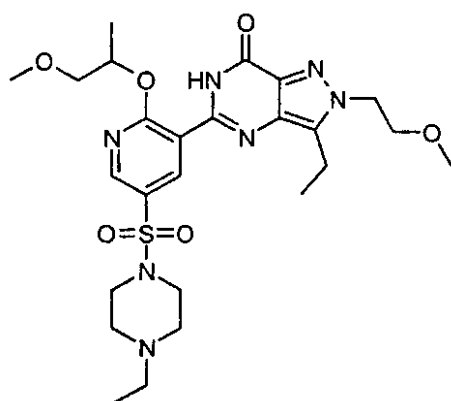
実施例45

3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)スルホニル]ピリジン-3-イル]-2-(2-メトキシエチル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

【0321】

【化101】



40

【0322】

実施例8からの表題化合物(250mg, 0.48ミリモル)とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(480mg, 2.41ミリモル)の1-メトキシ-2-プロパノール(20ml)混合物を120で18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を使用するシ

50

リカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、白色の固形物を得た。ヘキサン：1%ジエチルアミン/イソプロパノール(85:15)を溶出液とするChiralpak AD 250カラムを使用するHPLCによりこの物質を精製し、実施例44の表題化合物、4.9mg

【0323】

【化102】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.06 (2H, m), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.80 (1H, s).

10

LRMS : m/z 564 (M+1)⁺

【0324】

と実施例45の表題化合物、3.9mgを得た。

【0325】

【化103】

δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.90 (2H, t), 4.45 (2H, t), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.80 (1H, s).

20

LRMS : m/z 564 (M+1)⁺

【0326】

実施例46

5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)スルホニル]ピリジン-3-イル]-2-(2-メトキシエチル)-3-n-プロピル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

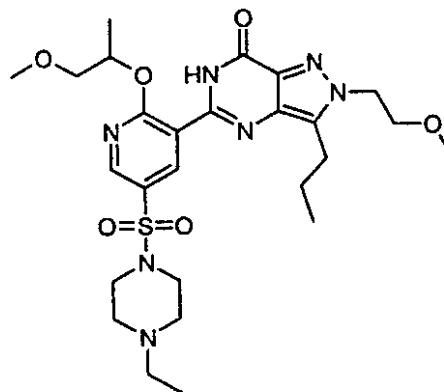
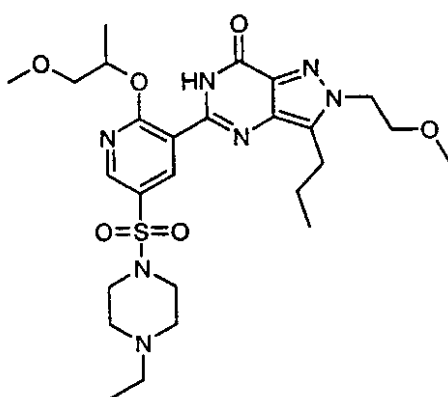
及び

実施例47

5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)スルホニル]ピリジン-3-イル]-2-(2-メトキシエチル)-3-n-プロピル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0327】

【化104】



40

【0328】

50

実施例 3 からの表題化合物 (3 4 5 m g , 0 . 6 5 ミリモル) とカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (6 4 5 m g , 3 . 2 4 ミリモル) の 1 - メトキシ - 2 - プロパノール (2 . 5 m l) 混合物を 1 1 0 で 1 6 時間加熱した。冷やした混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで塩化アンモニウム水溶液、さらに水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (9 7 : 3) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、黄色のガムを得た。ヘキサン : 1 % ジエチルアミン / イソプロパノール (8 5 : 1 5) を溶出液とする Chiralpak AD 250 カラムを使用する HPLC によりこの物質を精製し、実施例 4 6 の表題化合物、1 7 m g

【 0 3 2 9 】

10

【 化 1 0 5 】

δ ($CDCl_3$) : 1.02 (6H, m), 1.50 (3H, d), 1.81 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.14 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.62-3.78 (2H, m), 3.90 (2H, t), 4.44 (2H, t), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LRMS : m/z 578 ($M+1$)⁺

【 0 3 3 0 】

20

と実施例 4 7 の表題化合物、6 4 m g を得た。

【 0 3 3 1 】

【 化 1 0 6 】

δ ($CDCl_3$) : 1.01 (6H, m), 1.48 (3H, d), 1.81 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.60-3.76 (2H, m), 4.87 (2H, t), 4.44 (2H, t), 5.59 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.86 (1H, s).

LRMS : m/z 578 ($M+1$)⁺

【 0 3 3 2 】

30

実施例 4 8

3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン
及び

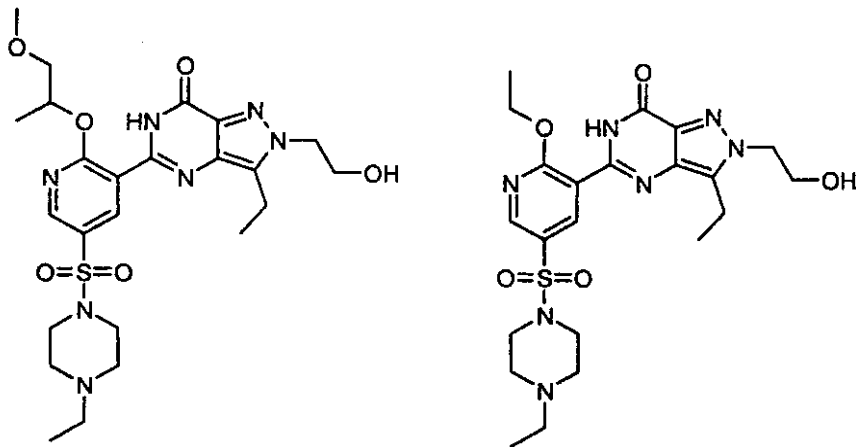
実施例 4 9

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 3 3 3 】

40

【 化 1 0 7 】



10

【0334】

製法60からの表題化合物(120mg, 0.2ミリモル)の1-メトキシ-2-プロパノール(10ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(200mg, 1.0ミリモル)を加え、この反応物を還流下で18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール(100:0から90:10へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、実施例48の表題化合物、8mg

【0335】

20

【化108】

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.10 (7H, m), 3.58 (3H, s), 3.70 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.40 (2H, m), 5.59 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.88 (1H, d), 10.90 (1H, s).

LRMS: m/z 550 (M+1)⁺

【0336】

と実施例49の表題化合物を白色の固形物として得た。

【0337】

30

【化109】

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.87 (1H, br s), 3.02-3.19 (6H, m), 4.22 (2H, m), 4.42 (2H, t), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.66 (1H, s).

LRMS: m/z 506 (M+1)⁺

【0338】

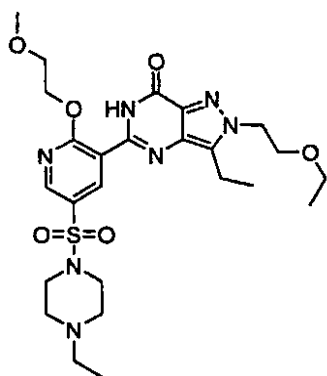
実施例50

2-(2-エトキシエチル)-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

40

【0339】

【化110】



10

【0340】

製法70からの表題化合物(250mg, 0.45ミリモル)の2-メトキシエタノール(5ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(359mg, 1.8ミリモル)を加え、この反応物を還流下で6時間加熱した。Tlc分析が出発材料の残っていることを示したので、冷やした混合物へ追加のカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(90mg, 0.45ミリモル)を加え、この反応物をさらに4時間還流下で撹拌した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン:メタノール(95:5)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。この生成物をエーテル及びペンタンで粉碎し、結晶性の固形物として表題化合物、75mgを得た。

実測値: C, 52.88; H, 6.59; N, 17.39。C₂₅H₃₇N₇O₆Sの理論値: C, 53.27; H, 6.62; N, 17.39%。

20

【0341】

【化111】

d (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (5H, m), 3.06 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.42 (2H, q), 3.57 (3H, s), 3.85 (2H, t), 3.94 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.78 (1H, s).

【0342】

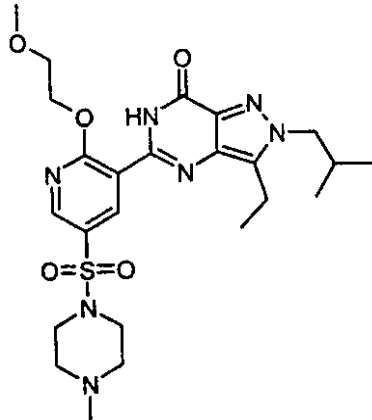
実施例51

2-(イソ-ブチル)-3-エチル-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

【0343】

【化112】



40

【0344】

製法40からの表題化合物(958mg, 1.84ミリモル)の2-メトキシエタノール(20ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(732mg, 1.84ミ

50

リモル)を加え、この反応物を120 で16時間攪拌した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(25ml)に溶かし、塩酸(2N)を使用してpHを2へ調整した。この溶液を酢酸エチルで洗浄し、中和し、生じた沈澱物を濾過して分取した。この固形物を酢酸エチルに溶かし、減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア(95:5:0.5)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、53mgを得た。

【0345】

【化113】

δ (CDCl₃): 0.97 (6H, d), 1.40 (3H, t), 2.28 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.10 (2H, d), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.79 (1H, s).

10

LRMS: m/z 534 (M+1)⁺

【0346】

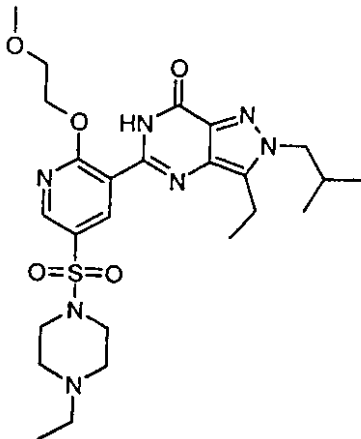
実施例52

2-(イソ-ブチル)-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0347】

20

【化114】



30

【0348】

製法36からの表題化合物(1.0g, 1.89ミリモル)の2-メトキシエタノール(8ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.85g, 9.35ミリモル)を加え、この反応物を120 で18時間攪拌した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(200ml)とジクロロメタン(200ml)の間で分画した。生じた沈澱物を濾過して除き、層を分離した。水相をジクロロメタン(2x200ml)で抽出し、合わせた有機溶液を減圧下で蒸発させ、クリーム色の固形物を得た。単離した固形物を合わせ、ジクロロメタン:メタノール(90:10)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、薄黄色の固形物として表題化合物、220mgを得た。

40

【0349】

【化115】

δ (CDCl₃) : 0.95 (6H, d), 1.05 (3H, t), 1.40 (3H, d), 2.40 (3H, m), 2.55 (4H, m),
3.00 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.05 (2H, d), 4.80 (2H, t),
8.60 (1H, s), 8.95 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LRMS : m/z 549 (M+1)⁺

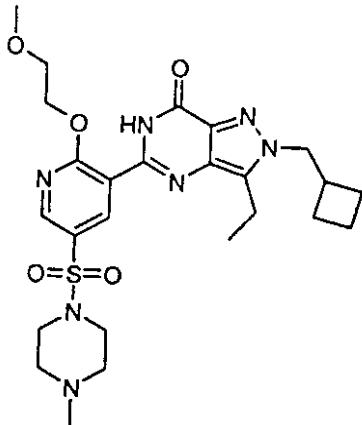
【 0 3 5 0 】

実施例 5 3

2 - シクロブチルメチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 -
- メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 10
7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 3 5 1 】

【 化 1 1 6 】



20

【 0 3 5 2 】

実施例 5 2 の記載に類似した方法に従って、製法 4 1 の表題化合物と 2 - メトキシエタノールから、ベージュ色の固形物として表題化合物 (3 1 %) を得た。

【 0 3 5 3 】

【 化 1 1 7 】

δ (CDCl₃) : 1.41 (3H, t), 1.88 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.52 (4H, m),
3.00 (3H, m), 3.15 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.33 (2H, d), 4.79 (2H,
t), 8.62 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.75 (1H, s).

30

【 0 3 5 4 】

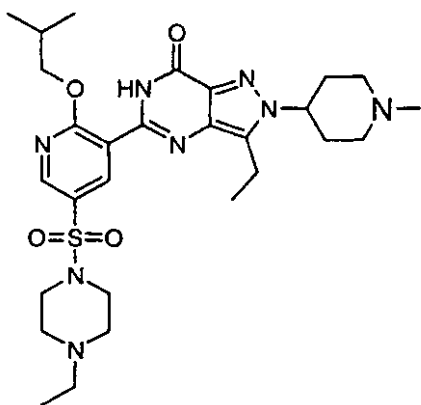
実施例 5 4

5 - [2 - イソ - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 6 - ジヒ
ドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

40

【 0 3 5 5 】

【 化 1 1 8 】



10

【0356】

製法52からの表題化合物(90mg, 0.156ミリモル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(156mg, 0.78ミリモル)及び酢酸エチル(14mg, 0.156ミリモル)のイソプロパノール(12ml)混合物を密封容器において130℃で6時間加熱した。冷やした反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(60ml)へ注ぎ込み、酢酸エチル(60ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させて、ガムを得た。ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア(92.6:6.6:0.6)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、ベージュ色の泡状物として表題化合物、36mgを得た。

20

【0357】

【化119】

δ (CDCl₃): 1.01 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.39 (3H, t), 1.94 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.22-2.44 (6H, m), 2.55 (6H, m), 3.02 (4H, m), 3.14 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.43 (2H, d), 8.60 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.54 (1H, s).

【0358】

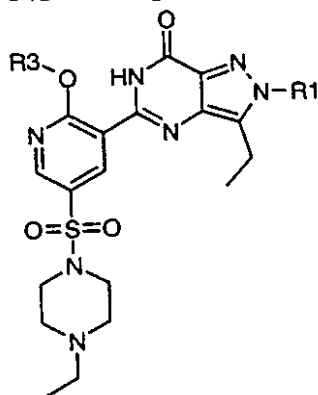
実施例55~58

一般構造:

30

【0359】

【化120】



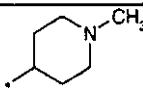
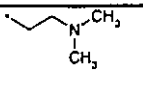
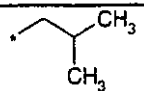
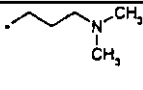
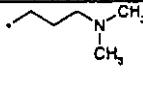
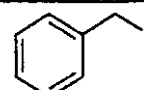
40

【0360】

である以下の作表された実施例の化合物は、実施例54の記載に類似した方法に従って、対応するカルボキサミドとアルコールから製造した。

【0361】

【表7】

実施例	R1	R3	データ
55		n-Bu	δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.16 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.41 (2H, q), 2.56 (6H, m), 3.03 (4H, m), 3.15 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.66 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.55 (1H, s).
56			δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.31 (7H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.06 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.38-4.47 (4H, m), 8.61 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.60 (1H, s).
57		n-Bu	δ (CDCl ₃) : 1.01 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.56 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.24 (2H, t), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.06 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.37 (2H, t), 4.65 (2H, t), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.59 (1H, s).
58			δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.17 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.27 (2H, t), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.37 (2H, m), 5.77 (2H, s), 7.39 (3H, m), 7.52 (2H, m), 8.63 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.54 (1H, s).

10

20

30

【 0 3 6 2 】

実施例 5 9

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - エチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

及び

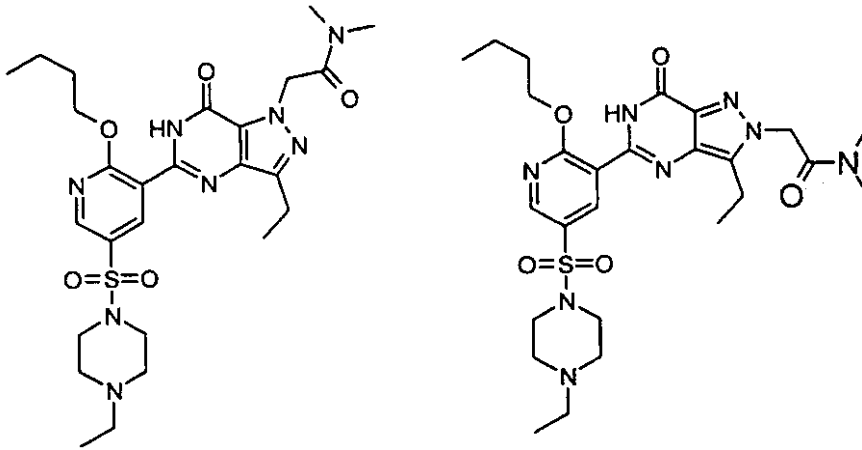
実施例 6 0

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

40

【 0 3 6 3 】

【 化 1 2 1 】



10

【0364】

製法59からの表題化合物(145mg, 0.30ミリモル)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液へナトリウムヒドリド(13mg, 鉱油の60%分散液、0.33ミリモル)を加え、この溶液を30分撹拌した。2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(40mg, 0.034ミリモル)を加え、この反応物を室温で16時間、次いでさらに60で16時間撹拌した。冷やした混合物を重炭酸ナトリウム水溶液(15ml)で処理し、酢酸エチル(2×15ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(96.5:3.5)を溶出液として使用し、酢酸エチル:ジエチルアミン(90:10)を溶出液として繰り返し使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、実施例59の表題化合物、20mg

20

【0365】

【化122】

δ (CDCl₃): 1.03 (6H, t), 1.41 (3H, t), 1.59 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.00 (5H, m), 3.15 (7H, m), 4.66 (2H, t), 5.44 (2H, s), 8.63 (1H, d), 9.10 (1H, d), 10.85 (1H, s).

30

【0366】

と実施例60の表題化合物、45mgを得た。

【0367】

【化123】

δ (CDCl₃): 1.01 (6H, t), 1.42 (3H, t), 1.55 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00 (5H, m), 3.14 (7H, m), 4.64 (2H, t), 5.19 (2H, s), 8.61 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.58 (1H, s).

40

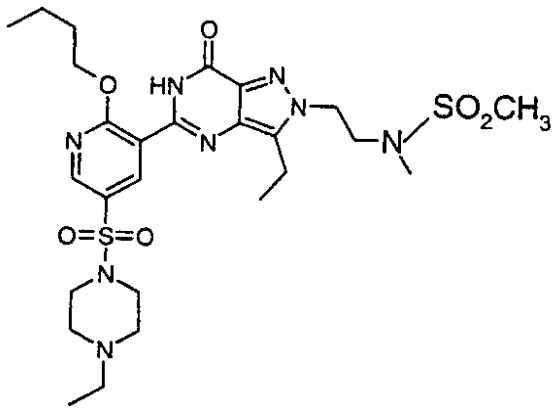
【0368】

実施例61

5-[2-n-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-{2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0369】

【化124】



10

【0370】

製法62からの表題化合物(76mg, 0.117ミリモル)のジクロロメタン(1ml)溶液へトリフルオロ酢酸(1ml)を加え、この溶液を室温で2.5時間撹拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をエーテルで十分粉碎し、生じた沈澱物を濾過し乾燥させて、白色の粉末を得た。

【0371】

この中間体のジクロロメタン(2ml)溶液とトリエチルアミン(65μl, 0.47ミリモル)へ塩化メタンスルホニル(20μl, 0.26ミリモル)を加え、この反応物を室温で1.5時間撹拌した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10ml)で処理し、酢酸エチル(2×10ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させて、ガムを得た。ジクロロメタン:メタノール(96:4)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、ベージュ色の泡状物として表題化合物、30mgを得た。

20

【0372】

【化125】

δ(CDCl₃): 1.02 (6H, t), 1.42 (3H, t), 1.54 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.13 (6H, m), 3.76 (2H, t), 4.52 (2H, t), 4.67 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.68 (1H, s).

30

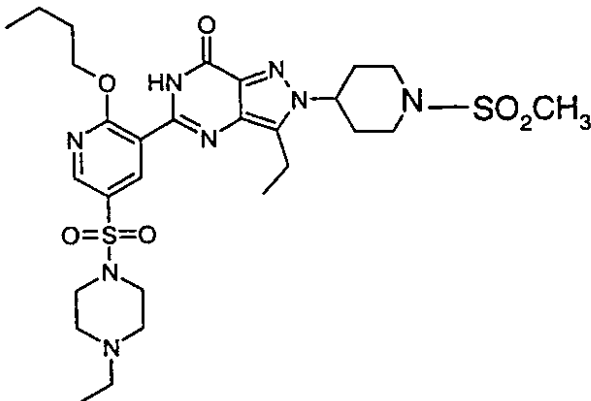
【0373】

実施例62

5-[2-n-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0374】

【化126】



40

【0375】

50

実施例 6 1 に記載の方法に従って、製法 6 7 の表題化合物と塩化メタンスルホニルから、白色の固形物として表題化合物 (3 4 %) を得た。

【 0 3 7 6 】

【 化 1 2 7 】

δ (CDCl₃): 1.01 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.55 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (6H, m), 2.90 (3H, s), 3.01-3.18 (8H, m), 4.01 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.66 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.60 (1H, s).

【 0 3 7 7 】

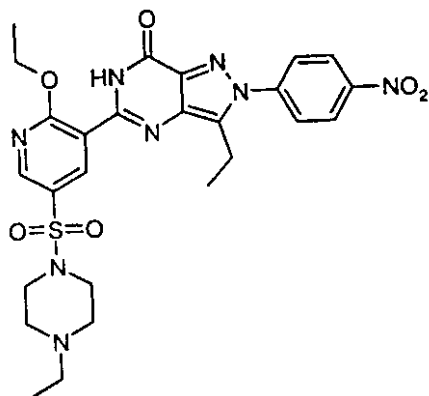
10

実施例 6 3

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 3 7 8 】

【 化 1 2 8 】



20

【 0 3 7 9 】

製法 4 9 からの表題化合物 (2 0 0 m g , 0 . 3 3 ミリモル) と酢酸エチル (5 0 μ l , 0 . 5 1 ミリモル) のエタノール (5 m l) 懸濁液へカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (1 3 4 m g , 0 . 6 7 ミリモル) を加え、この反応混合物を密封容器において 1 2 0 ° C で 1 2 時間加熱した。冷やした反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水の間で分画し、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶液を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (9 8 : 2) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色のオイルとして表題化合物、1 0 m g を得た。

30

【 0 3 8 0 】

【 化 1 2 9 】

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.17 (6H, m), 4.78 (2H, q), 7.82 (2H, d), 8.42 (2H, d), 8.66 (1H, d), 9.07 (1H, d), 10.78 (1H, br s).

40

LRMS : m/z 583 (M+1)⁺

【 0 3 8 1 】

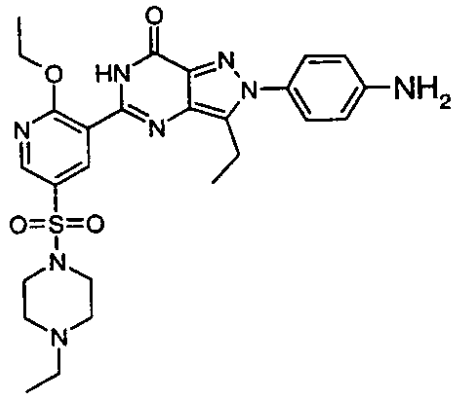
実施例 6 4

2 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 3 8 2 】

50

【化130】



10

【0383】

実施例63からの表題化合物(100mg, 0.17ミリモル)のメタノール(2ml)溶液を鉄粉(29mg, 0.52ミリモル)/塩化アンモニウム(45mg, 0.85ミリモル)の水(2ml)懸濁液へ加え、この反応物を60で1時間加熱した。冷やした混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、薄褐色の固形物として表題化合物、93mgを得た。

【0384】

【化131】

20

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.26 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.94 (2H, s), 4.77 (2H, q), 6.78 (2H, d), 7.27 (2H, d), 8.63 (1H, d), 9.07 (1H, d), 10.66 (1H, s).

LRMS: m/z 553 (M+1)⁺

【0385】

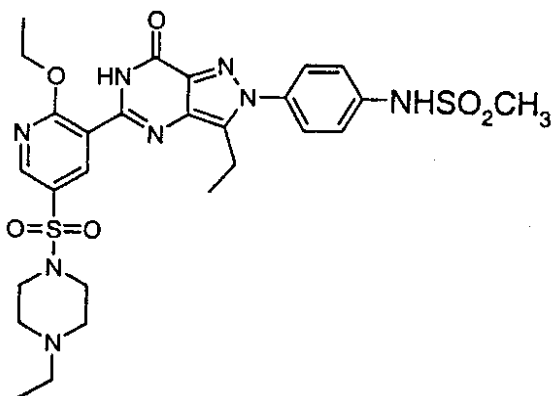
実施例65

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

【0386】

【化132】



40

【0387】

実施例64からの表題化合物(93mg, 0.17ミリモル)の氷冷ピリジン(2ml)溶液へ塩化メタンスルホニル(15μl, 0.19ミリモル)を加え、この反応物を室温へ温め、90分撹拌した。Tlc分析が出発材料の残っていることを示したので、追加の塩化メタンスルホニル(15μl, 0.19ミリモル)を加え、この反応物をさらに1時間撹拌した。塩化アンモニウム水溶液の追加によりこの反応物を急冷し、酢酸エチルで抽

50

出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア (90：10：1) を溶出液として使用し、さらにジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア (95：5：1) を溶出液として繰り返し使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣の固形物を精製し、表題化合物、36 mg を得た。

【0388】

【化133】

δ ($CDCl_3$) : 1.03 (3H, t), 1.34 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.14 (9H, m), 4.78 (2H, q), 6.92 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.65 (1H, d), 9.07 (1H, d), 10.75 (1H, s).

10

LRMS : m/z 631 ($M+1$)⁺

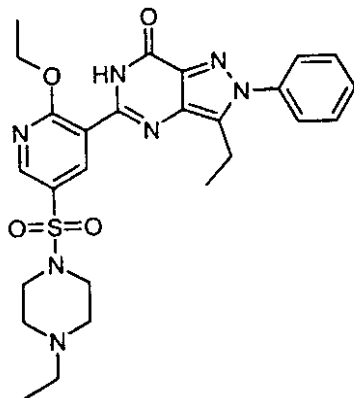
【0389】

実施例 66

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - フェニル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0390】

【化134】



20

30

【0391】

製法 58 からの表題化合物 (250 mg, 0.54 ミリモル)、酢酸銅 (II) 一水和物 (145 mg, 0.72 ミリモル)、ベンゼンボロン酸 (132 mg, 1.08 ミリモル) 及び 4A (オングストローム) 分子篩い (392 mg) のジクロロメタン (5 ml) 混合物へピリジン (0.1 ml, 1.08 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 4 日間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア (97：3：0.5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、エーテル：ヘキサンで粉碎した。生じた固形物を濾過し、イソプロパノール：ジクロロメタンから再結晶させ、固形物として表題化合物、200 mg を得た。

40

【0392】

【化135】

δ ($CDCl_3$) : 1.02 (3H, t), 1.47 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.10 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.76 (2H, q), 7.40 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.80 (2H, d), 8.67 (1H, d), 9.16 (1H, s), 10.90 (1H, s).

LRMS : m/z 538 ($M+1$)⁺

【0393】

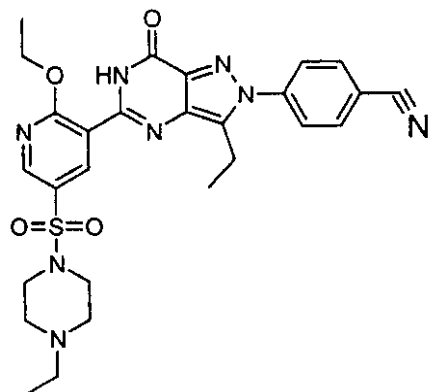
50

実施例 67

2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 3 9 4 】

【 化 1 3 6 】



10

【 0 3 9 5 】

製法 58 からの表題化合物 (100 mg , 0.22 ミリモル)、酢酸銅 (II) 一水和物 (58 mg , 0.29 ミリモル)、4 - シアノベンゼンボロン酸 (63 mg , 0.44 ミリモル) 及び 4 A (オングストローム) 分子篩い (156 mg) のピリジン (1 ml) 及び N - メチルピロリジン (1 ml) 混合物に全力のマイクロ波を 3 x 10 秒、次いで 2 x 20 秒照射した。この混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (95 : 5 : 0.5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。この生成物をジクロロメタン : イソプロパノールから再結晶させ、表題化合物、45 mg を得た。

20

【 0 3 9 6 】

【 化 1 3 7 】

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.49 (3H, t), 1.62 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.58 (2H, q), 7.79 (2H, d), 8.14 (2H, d), 8.70 (1H, d), 9.16 (1H, d), 11.09 (1H, s).

30

LRMS : m/z 563 (M+1)⁺

【 0 3 9 7 】

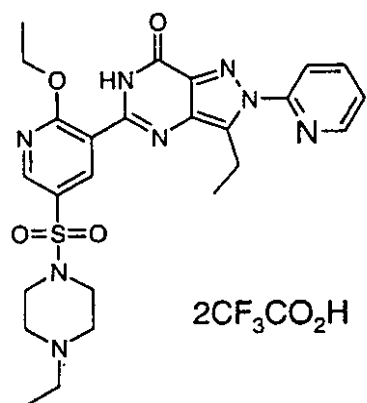
実施例 68

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン・ニトリフルオロ酢酸

【 0 3 9 8 】

【 化 1 3 8 】

40



10

【0399】

製法58からの表題化合物(200mg, 0.43ミリモル)のトルエン(3ml)溶液へ、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(8mg, 0.009ミリモル)、R-BINAP(8mg, 0.013ミリモル)、ナトリウムtert-ブトキシド(41mg, 0.43ミリモル)及び2-プロモピリジン(50 μ l, 0.52ミリモル)を加え、この反応物を70 $^{\circ}$ Cで16時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール(80:20)を溶出液として使用するシリカゲルに通して残渣を濾過した。アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(5:95から85:15へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルの逆相HPLCによりこの生成物を精製し、固形物として表題化合物、13mgを得た。

20

【0400】

【化139】

δ (CDCl₃): 1.36 (3H, t), 1.48 (3H, t), 1.57 (3H, t), 3.00 (2H, m), 3.14 (6H, m), 3.70 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.77 (2H, q), 7.52 (1H, m), 8.15-8.26 (2H, m), 8.69 (2H, m), 8.92 (1H, d), 10.80-11.00 (1H, s).

LRMS: m/z 539 (M+1)⁺

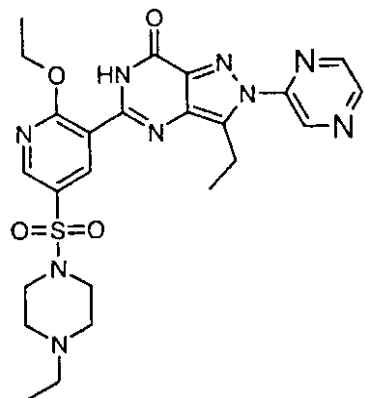
【0401】

実施例69

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(ピラジン-2-イル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン・ニトリフルオロ酢酸

【0402】

【化140】



40

【0403】

製法58からの表題化合物(500mg, 1.08ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液へ、炭酸セシウム(353mg, 1.09ミリモル)に次いで2

50

- クロロピラジン (100 μ l, 1.12 ミリモル) を加え、この反応物を 120 で 18 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (98 : 2 : 1) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。アセトニトリル : 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (5 : 95 から 50 : 50 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルの逆相 HPLC によりこの生成物をさらに精製し、表題化合物、86 mg を得た。

【0404】

【化141】

δ (CDCl_3) : 1.38 (6H, 2xt), 1.58 (3H, t), 2.98-3.22 (6H, m), 3.54 (2H, q), 3.76 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.78 (2H, q), 8.57-8.74 (3H, m), 8.98 (1H, d), 9.57 (1H, s).

10

LRMS : m/z 540 ($M+1$)⁺

【0405】

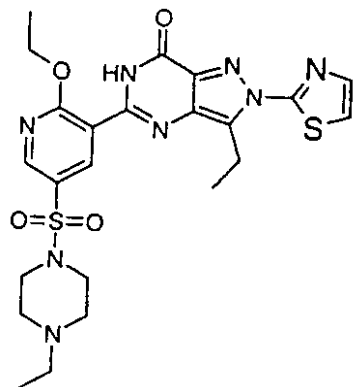
実施例 70

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (チアゾル - 2 - イル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン・トリフルオロ酢酸

【0406】

20

【化142】



30

【0407】

実施例 69 の記載に類似した方法に従って、製法 58 の表題化合物と 2 - プロモチアゾールから、表題化合物 (7%) を得た。

【0408】

【化143】

δ (CD_3OD) : 1.28-1.41 (6H, m), 1.48 (3H, t), 3.20-3.34 (6H, m), 3.34-3.60 (6H, m), 4.65 (2H, q), 7.59 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.78 (1H, d).

40

LRMS : m/z 545 ($M+1$)⁺

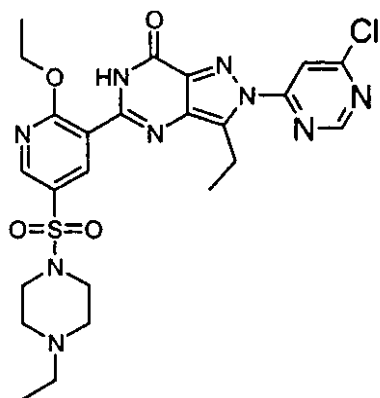
【0409】

実施例 71

2 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0410】

【化144】



10

【0411】

製法58からの表題化合物(250mg, 0.54ミリモル)の氷冷テトラヒドロフラン(5ml)溶液へナトリウムヒドリド(22mg, 鉍油の60%分散液、0.55ミリモル)を加え、次いでこの溶液を室温へ温めた。4,6-ジクロロピリミジン(80mg, 0.54ミリモル)を加え、この反応物を65℃で18時間撹拌した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア(95:5:0.5)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。この生成物をジクロロメタンで粉碎し、薄黄色の固形物として表題化合物、5mgを得た。

20

【0412】

【化145】

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.16 (4H, m), 3.62 (2H, q), 4.78 (2H, q), 8.40 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.97 (1H, s), 9.10 (1H, d), 10.79 (1H, s).

LRMS: m/z 574, 576 (M+1)⁺

【0413】

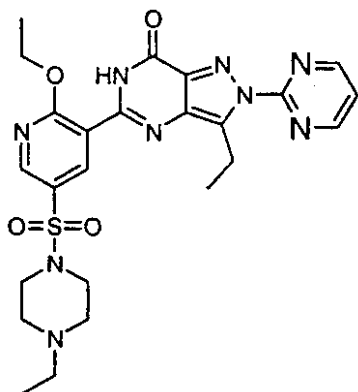
実施例72

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(ピリジン-2-イル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

【0414】

【化146】



40

【0415】

実施例71の記載に類似した方法に従って、製法58の表題化合物と2-クロロピリミジンから、表題化合物(8%)を得た。

実測値: C, 53.33; H, 5.36; N, 23.12。C₂₄H₂₉N₉O₄Sの理論値:

50

C, 53.42; H, 5.42; N, 23.36%。

【0416】

【化147】

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.58 (4H, m),
3.17 (4H, m), 3.55 (2H, q), 4.78 (2H, q), 7.42 (1H, m), 8.64 (1H, d), 8.95 (2H,
d), 9.11 (1H, d), 10.73 (1H, s).

LRMS : m/z 540 (M+1)⁺

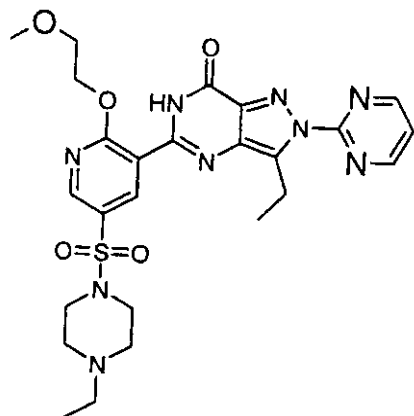
【0417】

実施例 7 3

5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ)
ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジヒ
ドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0418】

【化148】



【0419】

製法 6 9 からの表題化合物 (2 0 0 m g , 0 . 4 1 ミリモル) の氷冷テトラヒドロフラン
(4 m l) 溶液へナトリウムヒドリド (1 9 m g , 鉱油の 6 0 % 分散液、 0 . 4 8 ミリモ
ル) を加え、この溶液を 3 0 分攪拌した。2 - クロロピリミジン (5 6 m g , 0 . 4 8 ミ
リモル) を加え、この反応物を還流下で 1 8 時間攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発さ
せ、残渣を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (M g S
O₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (1 0 0 : 0 から 9 5 :
5 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を
精製し、表題化合物、 3 1 m g を得た。

【0420】

【化149】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.36 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.18 (4H, m),
3.50 (2H, q), 3.58 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.80 (2H, t), 7.42 (1H, m), 8.64 (1H, d),
8.95 (2H, d), 9.02 (1H, d), 10.82 (1H, s).

LRMS : m/z 570 (M+1)⁺

【0421】

実施例 7 4

2 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾル - 2 - イル) - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1
- イルスルホニル) - 2 - (メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2
, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0422】

10

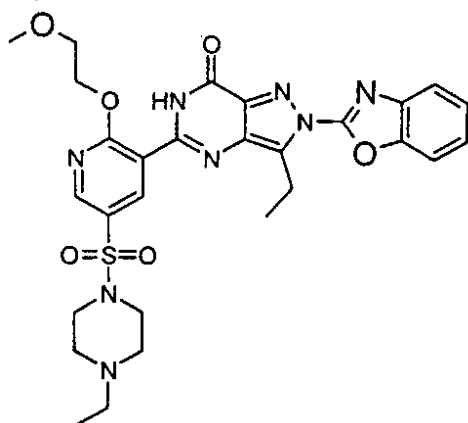
20

30

40

50

【化 1 5 0】



10

【 0 4 2 3 】

実施例 7 3 の記載に類似した方法に従って、製法 6 9 の表題化合物と 2 - クロロベンゾキサゾールから、表題化合物 (3 5 %) を得た。

【 0 4 2 4 】

【化 1 5 1】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.50 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.18 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.62 (2H, q), 3.87 (2H, t), 4.80 (2H, t), 7.43 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.65 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.98 (1H, s).

20

LRMS : m/z 609 (M+1)⁺

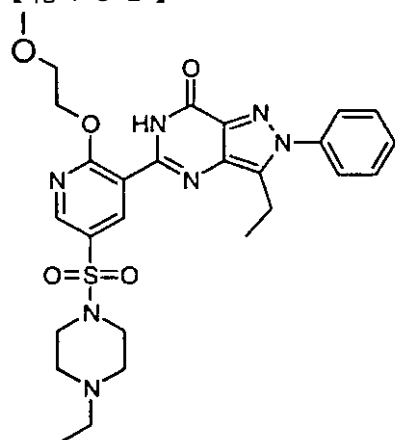
【 0 4 2 5 】

実施例 7 5

3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - フェニル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 4 2 6 】

【化 1 5 2】



40

【 0 4 2 7 】

実施例 6 6 からの化合物 (2 0 0 m g , 0 . 3 7 ミリモル) の 2 - メトキシエタノール (1 0 m l) 溶液へ、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド (2 9 4 m g , 1 . 4 7 ミリモル) を加え、この反応物を還流下で 1 8 時間加熱した。この混合物を減圧下で蒸発させて、ジクロロメタン : メタノール : 0 . 8 8 アンモニア (9 7 : 3 : 0 . 6) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。この生成物をジクロロメタン : イソプロパノールから再結晶させて、白色の固形物として所望の化

50

合物、82 mgを得た。

実測値：C, 57.06; H, 5.83; N, 17.27。C₂₇H₃₅N₇O₅Sの理論値：C, 57.13; H, 5.86; N, 17.27%。

【0428】

【化153】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.46 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.16 (2H, q), 3.17 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.58 (2H, t), 7.38 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.80 (2H, m), 8.64 (1H, m), 9.04 (1H, m), 11.10 (1H, br s).

LRMS : m/z 568 (M+1)⁺

10

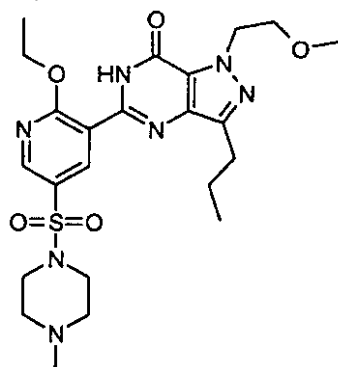
【0429】

実施例76

5-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1-(2-メトキシエチル)-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0430】

【化154】



20

【0431】

製法57からの表題化合物(440 mg, 0.82ミリモル)とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(196 mg, 0.98ミリモル)のエタノール(15 ml)混合物を密封容器において100 で18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(20 ml)と鹼水(10 ml)の間で残渣を分画し、層を分離した。有機相を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、薄黄色の固形物として表題化合物、275 mgを得た。

30

【0432】

【化155】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (4H, m), 2.95 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.78 (4H, m), 8.64 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.81 (1H, s).

40

LRMS : m/z 520 (M+1)⁺

【0433】

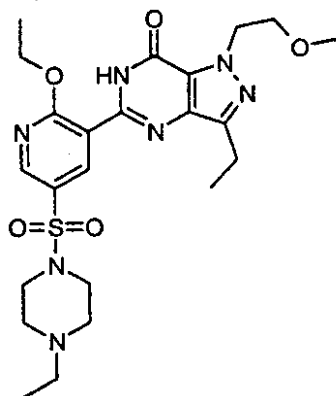
実施例77

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-1-(2-メトキシエチル)-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0434】

50

【化156】



10

【0435】

製法56からの表題化合物(1.02g, 1.9ミリモル)とカリウムtert-ブトキシド(533mg, 4.75ミリモル)のエタノール(40ml)混合物を密封容器において100で18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(50ml)と鹹水(25ml)の間で残渣を分画し、層を分離した。有機相を鹹水(25ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。酢酸エチル:メタノール(100:0から90:10へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、薄黄色の固形物として表題化合物、698mgを得た。実測値:C, 53.00; H, 6.39; N, 18.87。C₂₃H₃₃N₇O₅Sの理論値:C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%。

20

【0436】

【化157】

δ(CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.78 (4H, m), 8.63 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.83 (1H, s).

LRMS: m/z 520 (M+1)⁺

30

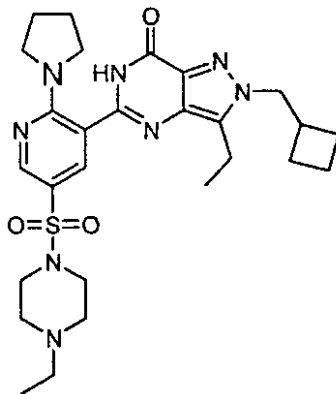
【0437】

実施例78

2-シクロブチルメチル-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0438】

【化158】



40

【0439】

実施例7からの表題化合物(200mg, 0.38ミリモル)と硫酸銅・五水和物(74

50

mg, 0.30ミリモル)のピロリジン(4ml)混合物を還流下で18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を2回使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、薄褐色の固形物として表題化合物、109mgを得た。

【0440】

【化159】

δ (CDCl₃): 1.04 (3H, m), 1.38 (3H, t), 1.90 (8H, m), 2.10 (2H, m), 2.37-2.68 (5H, m), 3.00 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.42 (4H, m), 4.32 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.58 (1H, s).

LRMS: m/z 555 (M+1)⁺

10

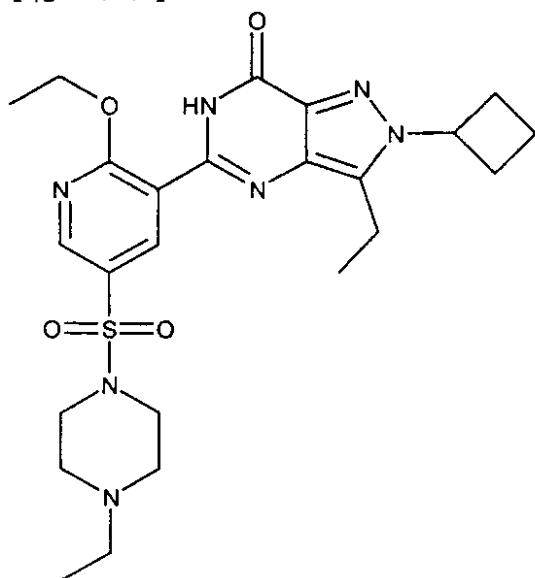
【0441】

実施例79

2-シクロブチルメチル-5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0442】

【化160】



20

30

【0443】

製法83からの化合物(440mg, 0.83ミリモル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(500mg, 2.51ミリモル)及び酢酸エチル(100 μ l, 1.0ミリモル)のエタノール(10ml)混合物を、密封容器において120 $^{\circ}$ Cで18時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、263mgを得た。

40

【0444】

【化161】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ : 1.01 (3H, t), 1.35 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.96 (2H, m), 2.38-2.60 (8H, m), 2.98 (4H, m), 3.14 (4H, m), 4.76 (2H, q), 4.96 (1H, m), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.59 (1H, s).

LRMS: m/z 516 (MH⁺)

【0445】

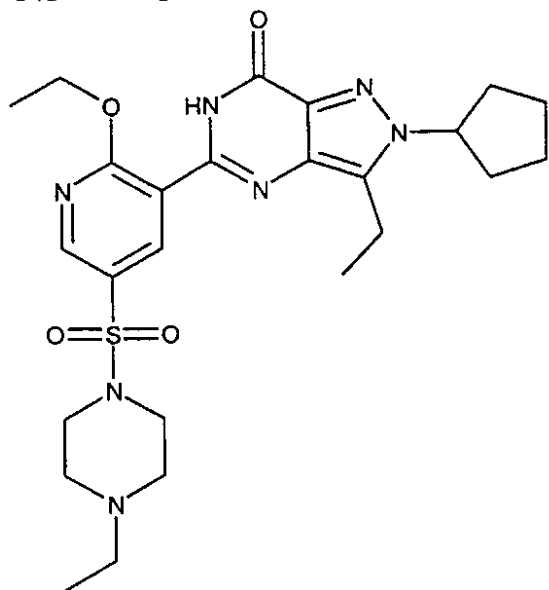
50

実施例 80

2 - シクロペンチル - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 4 4 6 】

【 化 1 6 2 】



10

20

【 0 4 4 7 】

製法 84 からの化合物 (243 mg , 0.45 ミリモル) のエタノール (5 ml) 懸濁液へカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (450 mg , 2.25 ミリモル) を加え、この混合物を Reactivial (登録商標) において 100 で 24 時間加熱した。Tlc 分析が出発材料の残っていることを示したので、追加のカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (250 mg , 1.25 ミリモル) と酢酸エチル (3 滴) を加え、この反応物を 111 で 18 時間加熱した。冷やした混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液の間で分画し、相を分離した。水層を酢酸エチル (x 2) で抽出し、合わせた有機溶液を鹼水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させた。メタノール : ジクロロメタン (2 : 98) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、エーテルで粉碎して、白色の粉末として表題化合物、55 mg を得た。

30

【 0 4 4 8 】

【 化 1 6 3 】

¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.55 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.76 (2H, q), 4.82 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.55 (1H, s).

40

LRMS : m/z 530.8 (MH⁺)

【 0 4 4 9 】

分析実測値 : C , 57.17 ; H , 6.65 ; N , 18.14 。 C₂₅H₃₅N₇O₄S の理論値 : C , 56.69 ; H , 6.66 ; N , 18.51 % 。

実施例 81

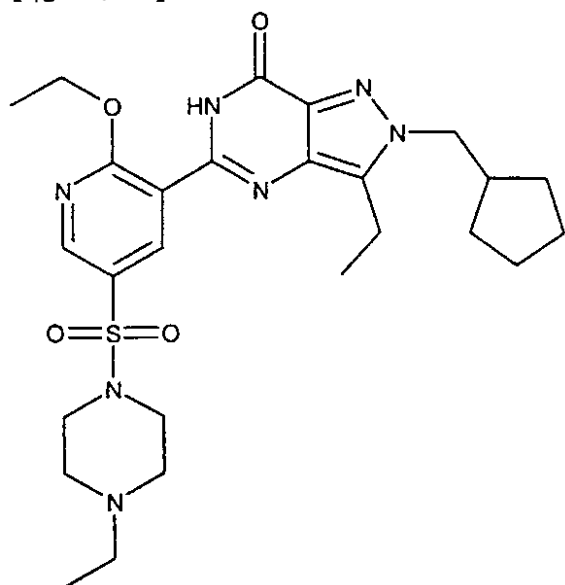
2 - シクロペンチルメチル - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ

50

[4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 4 5 0 】

【 化 1 6 4 】



10

【 0 4 5 1 】

実施例 80 に記載の方法に従って、製法 85 の化合物から、表題化合物を白色の粉末として収率 41% で得た。

【 0 4 5 2 】

【 化 1 6 5 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.01 (3H, t), 1.30 (4H, m), 1.40 (3H, t), 1.54 (5H, m), 1.70 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.63 (1H, m), 3.02 (2H, q), 3.12 (4H, m), 4.20 (2H, d), 4.74 (2H, q), 8.61 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.60 (1H, s).

LRMS : m/z 547.7 (MH^+)

30

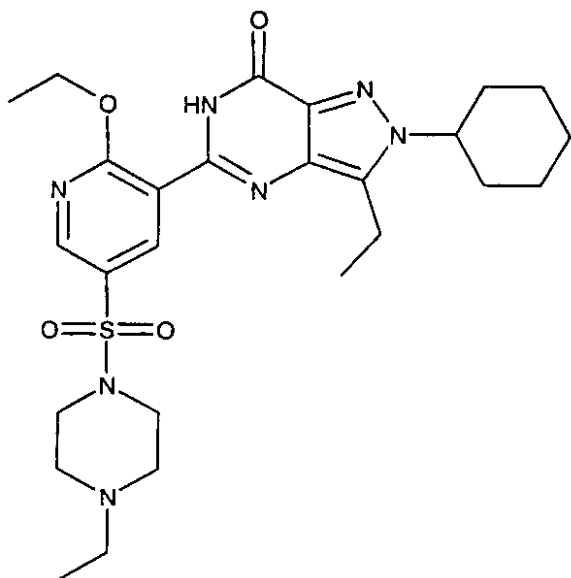
【 0 4 5 3 】

実施例 82

2 - シクロヘキシル - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 4 5 4 】

【 化 1 6 6 】



10

【 0 4 5 5 】

実施例 8 0 の記載に類似した方法に従って、製法 8 6 の化合物から、表題化合物を白色の固形物として収率 3 5 % で得た。

【 0 4 5 6 】

【 化 1 6 7 】

20

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.30-1.50 (6H, m), 1.58 (3H, t), 1.78 (1H, m), 1.98 (4H, m), 2.22 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.23 (1H, m), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.54 (1H, s).

LRMS : m/z 548.8 (MH^+)

【 0 4 5 7 】

分析実測値 : C , 5 7 . 2 3 ; H , 6 . 9 6 ; N , 1 7 . 5 4 。 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ の理論値 : C , 5 7 . 4 4 ; H , 6 . 8 6 ; N , 1 8 . 0 3 % 。

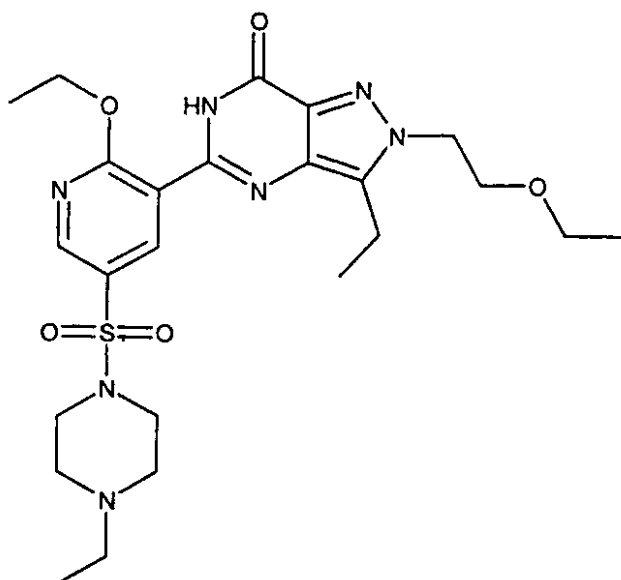
30

実施例 8 3

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - エトキシエチル) - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 4 5 8 】

【 化 1 6 8 】



10

【 0 4 5 9 】

製法 70 からの化合物 (170 mg , 0.30 ミリモル) と酢酸エチル (30 mg , 0.33 ミリモル) のエタノール (5 ml) 溶液へカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (256 mg , 1.28 ミリモル) を加え、この反応物を 130 で 6 時間加熱した。冷 20
やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン : メタノール (97 : 3) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣の黄色い固形物を精製した。この生成物をイソプロピルエーテルで粉碎し、次いでジクロロメタン : メタノール (100 : 0 から 90 : 10 へ) の溶出勾配液を使用するカラムクロマトグラフィーにより再精製し、表題化合物、20 mg を得た。

【 0 4 6 0 】

【 化 1 6 9 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.54 (3H, t),
2.40 (2H, q), 2.50 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.40 (2H, q), 3.90 (2H,
t), 4.42 (2H, t), 4.70 (2H, q), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.60 (1H, s). 30

LRMS : m/z 535 (MH^+)

【 0 4 6 1 】

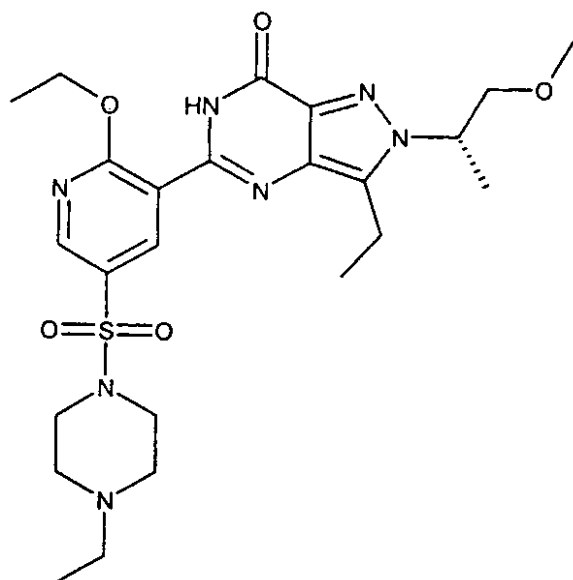
分析実測値 : C , 53.97 ; H , 6.64 ; N , 18.14。 $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ の理論
値 : C , 54.02 ; H , 6.61 ; N , 18.37 %。

実施例 84

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3
- イル] - 3 - エチル - 2 - [(1 S) - 1 - メチル - 2 - メトキシエチル] - 2 , 6 -
ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン 40

【 0 4 6 2 】

【 化 1 7 0 】



10

【0463】

製法90からの化合物(1.20g, 2.17ミリモル)と酢酸エチル(20 μ l, 2.02ミリモル)のエタノール(40ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.10g, 10.5ミリモル)を加え、この反応物を密封容器において130 $^{\circ}$ Cで6時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水の間で分画し、固体二酸化炭素の追加により中和した。層を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶液を乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(99:1から96:4へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、エーテル/ペンタンから生成物を結晶化させて、表題化合物、250mgを得た。

20

【0464】

【化171】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.08 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.74 (3H, m), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.58 (1H, s).

30

【0465】

分析実測値: C, 53.79; H, 6.61; N, 18.26。C₂₄H₃₅N₇O₅Sの理論値: C, 54.02; H, 6.61; N, 18.38%。

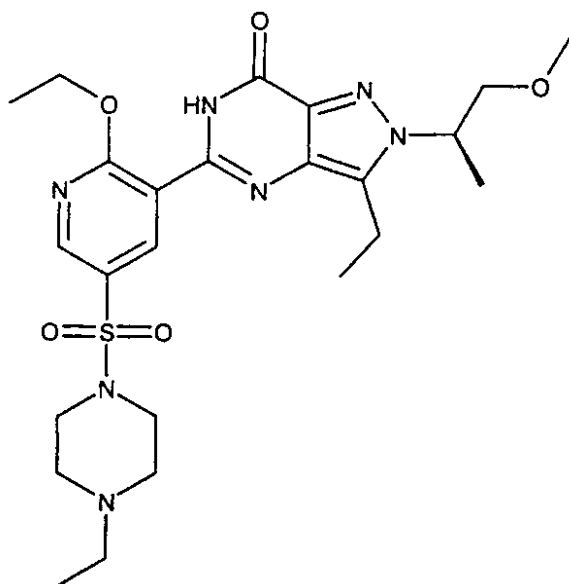
実施例85

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-[(1R)-1-メチル-2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

40

【0466】

【化172】



10

【 0 4 6 7 】

実施例 8 4 の記載に類似した方法に従って、製法 8 9 の化合物から、表題化合物を結晶性の固形物として収率 1 7 % で得た。

【 0 4 6 8 】

20

【 化 1 7 3 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.08 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.72 (3H, m), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.58 (1H, s).

LRMS : m/z 534.4 (MH^+)

【 0 4 6 9 】

分析実測値 : C , 5 3 . 6 7 ; H , 6 . 6 2 ; N , 1 8 . 2 7 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ の理論値 : C , 5 4 . 0 2 ; H , 6 . 6 1 ; N , 1 8 . 3 8 % 。

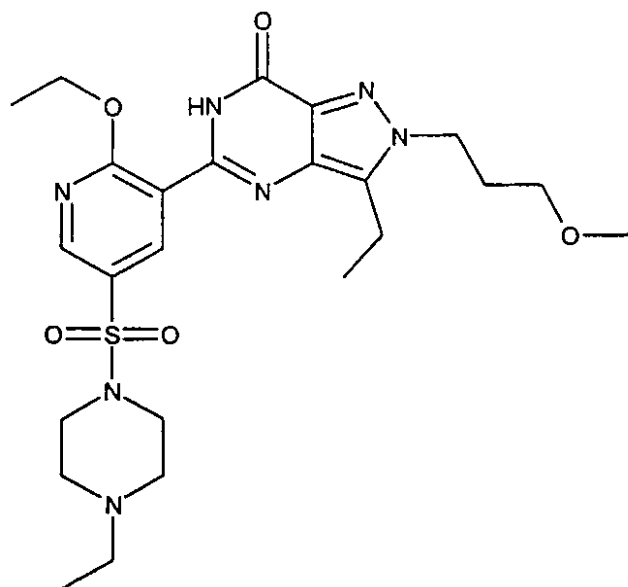
30

実施例 8 6

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (3 - メトキシ - n - プロピル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 4 7 0 】

【 化 1 7 4 】



10

【0471】

製法88からの化合物(200mg, 0.36ミリモル)の3-メチル-3-ペンタノール(4ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(145mg, 0.72ミリモル)を加え、この反応物を130で10時間加熱し、次いで冷やした。この混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール(97:3)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を2回精製して、表題化合物、40mgを得た。

20

【0472】

【化175】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.20 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.35 (2H, t), 4.40 (2H, t), 4.72 (2H, q), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.60 (1H, br s).

LRMS: m/z 535 (MH^+)

30

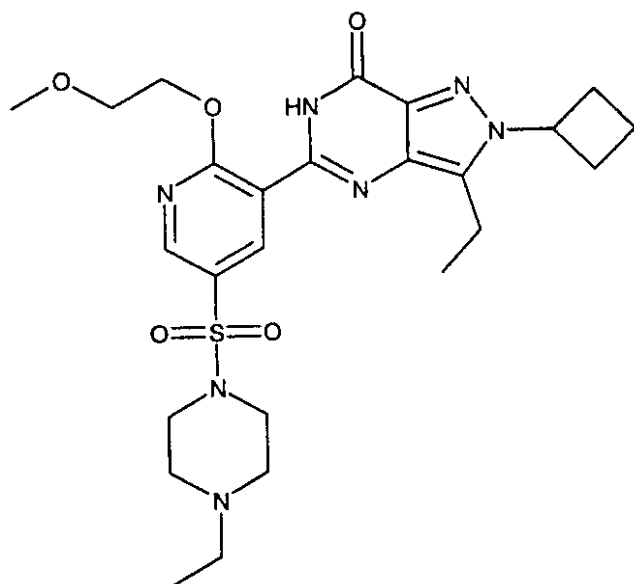
【0473】

実施例87

2-シクロブチル-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0474】

【化176】



10

【0475】

製法83からの化合物(238mg, 0.45ミリモル)とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(450mg, 2.25ミリモル)の2-メトキシエタノール(5ml)混合物を還流下で6時間攪拌した。冷やした混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液の間で分画し、層を分離した。有機相を鹼水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(98:2)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣の橙色のオイルを精製し、白色がかった泡状物として表題化合物、150mgを得た。

20

【0476】

【化177】

¹Hnmr (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.85-2.05 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.45 (2H, m), 2.54 (4H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.15 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.74 (2H, m), 4.95 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.75 (1H, s).

30

LRMS : m/z 546.4 (MH⁺)

【0477】

分析実測値 : C, 54.53 ; H, 6.59 ; N, 17.77。C₂₅H₃₅N₇O₅Sの理論値 : C, 55.03 ; H, 6.47 ; N, 17.97%。

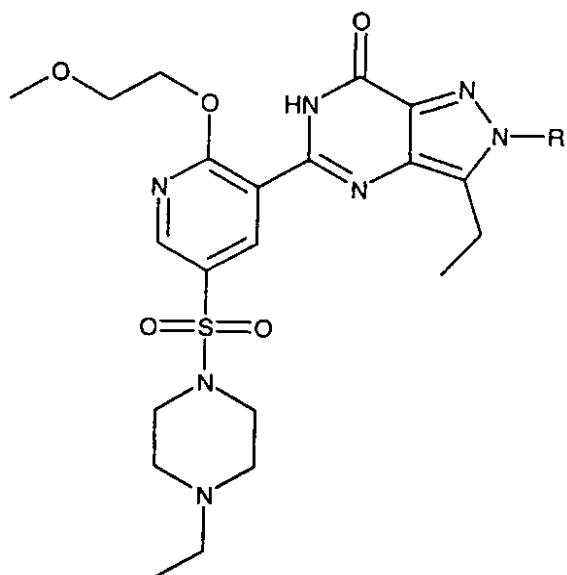
実施例88~92

以下の一般構造 :

【0478】

【化178】

40



10

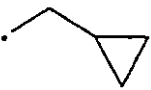
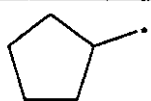
【0479】

である化合物は、実施例87の記載に類似した方法に従って、対応するピラゾールカルボキサミドと2-メトキシエタノールから製造した。

【0480】

【表8】

20

実施例	R	収率 (%)	データ
88 ¹		15	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.43 (2H, m), 0.60 (2H, m), 0.80 (1H, m), 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.07 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.20 (2H, d), 4.78 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.57 (1H, br s). 分析実測値 : C, 52.68; H, 6.27; N, 17.19. C ₂₅ H ₃₅ N ₇ O ₅ S.H ₂ O 理論値 : C, 53.27; H, 6.26; N, 17.39%.
89 ²		39	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.00-2.19 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 4.82 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.73 (1H, s). LRMS : m/z 560.4 (MH ⁺) 分析実測値 : C, 55.30; H, 6.79; N, 17.49. C ₂₆ H ₃₇ N ₇ O ₅ S 理論値 : C, 55.80; H, 6.66; N, 17.52%.

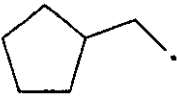
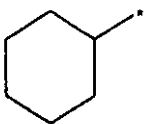
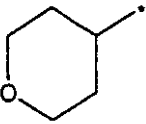
10

20

30

【 0 4 8 1 】

【 表 9 】

90 ²		40	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.32 (2H, m), 1.40 (3H, t), 1.58 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.62 (1H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.21 (2H, d), 4.79 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.74 (1H, s). LRMS : m/z 574.8 (MH ⁺) 分析実測値 : C, 54.88; H, 6.89; N, 16.63. C ₂₇ H ₃₉ N ₇ O ₅ S;H ₂ O 理論値 : C, 54.80; H, 6.98; N, 16.57%.
91		46	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.38 (6H, m), 1.77 (1H, m), 1.98 (4H, m), 2.22 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.22 (1H, m), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.71 (1H, s).
92		21	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 300MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.83 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (6H, m), 3.06 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.60 (2H, t), 3.80 (2H, t), 4.20 (2H, m), 4.48 (1H, m), 4.80 (2H, t), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.80 (1H, s). LRMS : m/z 576.6 (MH ⁺)

10

20

30

【 0 4 8 2 】

1 = エーテル粉碎によりさらに精製した。

2 = エーテル粉碎により精製した。

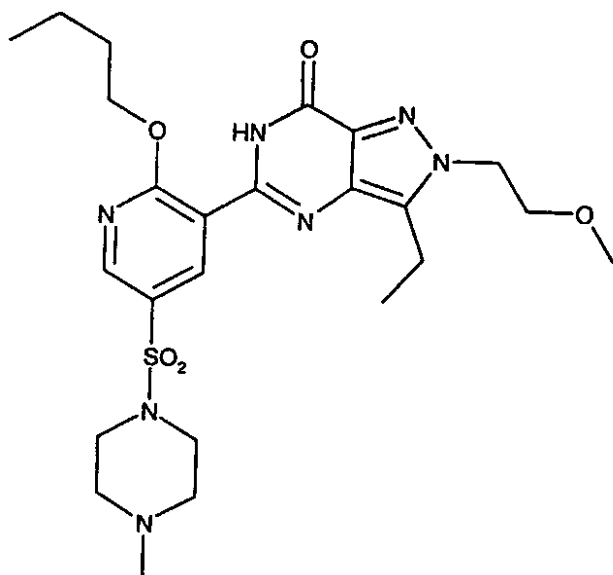
実施例 9 3

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

40

【 0 4 8 3 】

【 化 1 7 9 】



10

【 0 4 8 4 】

製法 27 からの化合物 (162 mg , 0.31 ミリモル) の n - ブタノール溶液へカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (123 mg , 0.62 ミリモル) を加え、この反応混合物を 120 で 18 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (98 : 2 : 0.2 から 95 : 5 : 0.5 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣の黄色いオイルを精製した。生成物をエーテルで粉碎し、白色の固形物として表題化合物、78 mg を得た。

20

【 0 4 8 5 】

【 化 1 8 0 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.03 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.54 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.07 (2H, m), 3.14 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.95 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.67 (2H, t), 8.63 (1H, m), 9.04 (1H, m), 10.60 (1H, m).

30

【 0 4 8 6 】

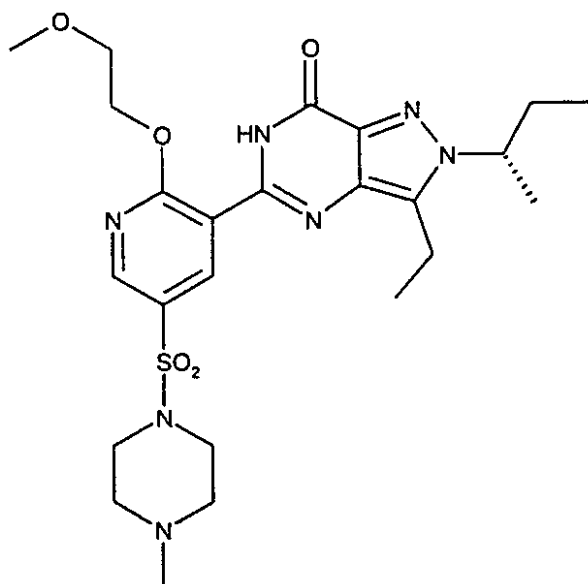
分析実測値 : C , 53.64 ; H , 6.64 ; N , 18.15。 $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ の理論値 : C , 54.02 ; H , 6.61 ; N , 18.37%。

実施例 94

3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(1 S) - 1 - メチルプロピル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

【 0 4 8 7 】

【 化 1 8 1 】



10

【0488】

製法93からの化合物(500mg, 0.96ミリモル)の2-メトキシエタノール(15ml)溶液へカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(960mg, 4.8ミリモル)を加え、この反応物を130で5時間加熱した。冷やした反応混合物を酢酸エチルと水の間に分画し、固体二酸化炭素を使用してこの混合物を中和した。層を分離し、有機相を水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(99:1から96:4へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、オイルを得た。これをエーテルで粉砕し、白色の粉末として表題化合物、170mgを得た。

20

【0489】

【化182】

¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.80 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.60 (3H, d), 1.90 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.80 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.70 (1H, s).

30

LRMS: m/z 534.6 (MH⁺)

【0490】

分析実測値: C, 54.20; H, 6.68; N, 18.39。C₂₄H₃₅N₇O₅Sの理論値: C, 54.08; H, 6.71; N, 18.40%。

[]_D + 26.0° (c = 0.1, メタノール)。

【0491】

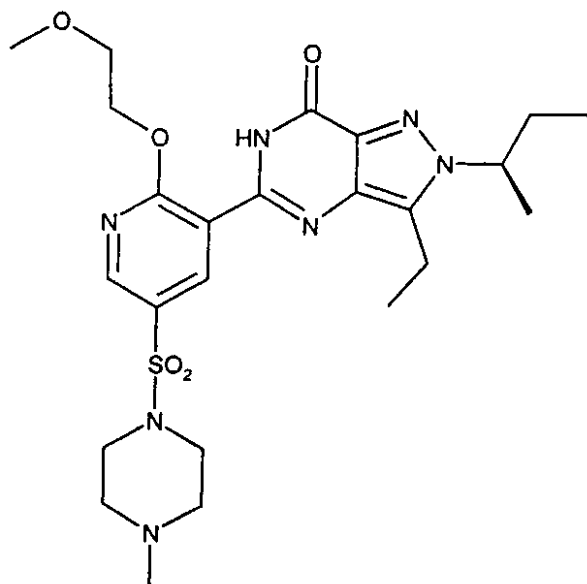
実施例95

3-エチル-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-2-[(1R)-1-メチルプロピル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジノン

【0492】

【化183】

40



10

【 0 4 9 3 】

実施例 9 4 に記載の方法に従って、製法 9 4 の化合物と 2 - メトキシエタノールから、表題化合物を白色の粉末として収率 2 3 % で得た。

【 0 4 9 4 】

20

【 化 1 8 4 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.60 (3H, d), 1.90 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.80 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.70 (1H, s).

LRMS : m/z 534.6 (MH^+)

【 0 4 9 5 】

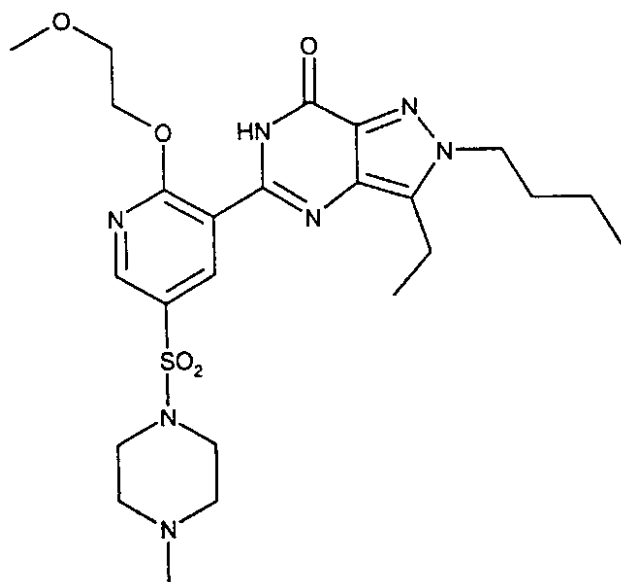
30

実施例 9 6

2 - n - プチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

【 0 4 9 6 】

【 化 1 8 5 】



10

【 0 4 9 7 】

実施例 9 5 の記載に類似した方法に従って、製法 9 1 の化合物と 2 - メトキシエタノールから、表題化合物を固形物として収率 5 4 % で得た。

【 0 4 9 8 】

20

【 化 1 8 6 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.95 (3H, t), 1.40 (5H, m), 1.97 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.58 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.18 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.28 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.62 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.75 (1H, s).

LRMS : m/z 535 (MH^+)

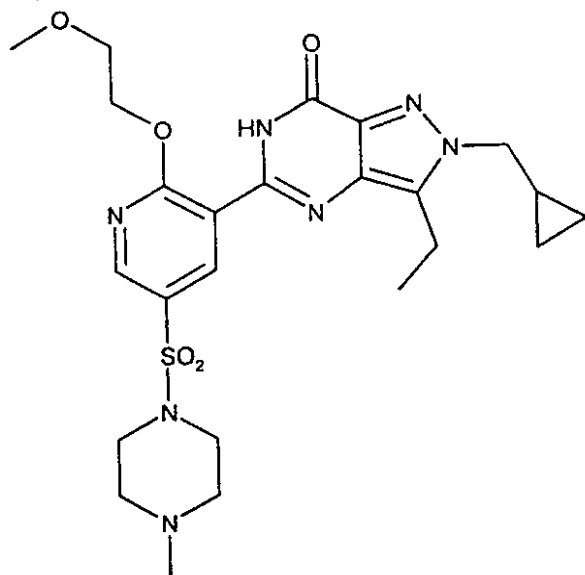
【 0 4 9 9 】

実施例 9 7

2 - シクロプロピルメチル - 3 - エチル - 5 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (30
4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ
- 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

【 0 5 0 0 】

【 化 1 8 7 】



40

【 0 5 0 1 】

50

実施例 9 5 の記載に類似した方法に従って、製法 9 2 の化合物と 2 - メトキシエタノールから、表題化合物を固形物として収率 4 1 % で得た。

【 0 5 0 2 】

【 化 1 8 8 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.46 (2H, m), 0.62 (2H, m), 1.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.20 (2H, d), 4.58 (2H, t), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.77 (1H, s).

LRMS : m/z 532.2 (MH^+)

10

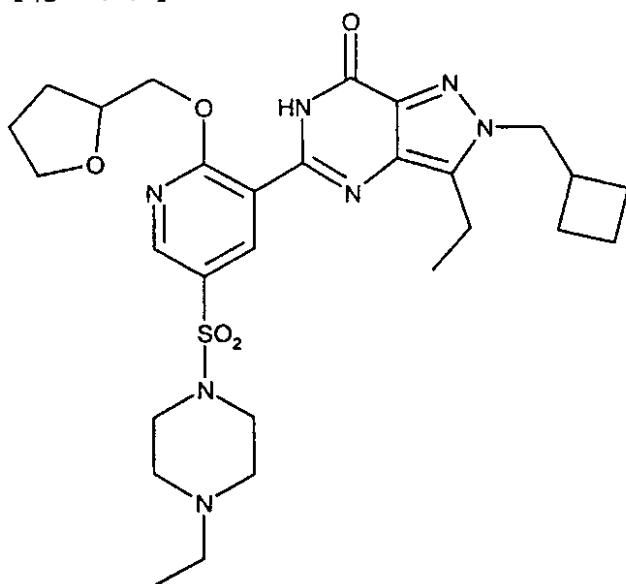
【 0 5 0 3 】

実施例 9 8

2 - シクロブチルメチル - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 - フラニルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

【 0 5 0 4 】

【 化 1 8 9 】



20

30

【 0 5 0 5 】

実施例 7 から化合物 (2 0 0 m g , 0 . 3 8 ミリモル) とカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (3 7 1 m g , 1 . 8 6 ミリモル) のテトラヒドロフルフリルアルコール (2 . 5 m l) 混合物を還流下で 1 8 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン : メタノール (1 0 0 : 0 から 9 0 : 1 0 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。生成物をエーテルから再結晶させて、表題化合物、 2 0 m g を得た。

40

【 0 5 0 6 】

【 化 1 9 0 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.01 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.75-2.18 (10H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00 (3H, m), 3.15 (4H, m), 3.88 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.30 (2H, d), 4.38 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.75 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.73 (1H, s).

LRMS : m/z 587 (MH^+)

50

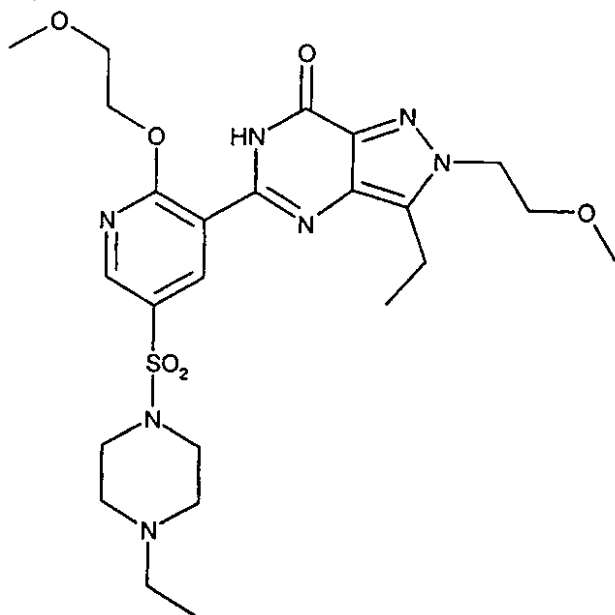
【 0 5 0 7 】

実施例 9 9

3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

【 0 5 0 8 】

【 化 1 9 1 】



10

20

【 0 5 0 9 】

実施例 9 8 の記載に類似した方法に従って、実施例 8 の化合物と 2 - メトキシエタノールから、表題化合物を固形物として得た。

【 0 5 1 0 】

【 化 1 9 2 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.02 (6H, m), 1.84 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.88 (2H, m), 4.44 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.76 (1H, s).

30

LRMS : m/z 564 (MH^+)

【 0 5 1 1 】

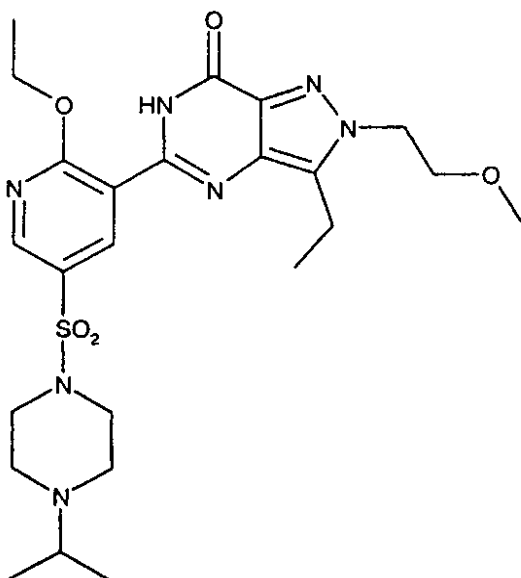
実施例 1 0 0

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

【 0 5 1 2 】

【 化 1 9 3 】

40



【0513】

製法82からのアミン(400mg, 1.12ミリモル)の酢酸(5ml)溶液と濃塩酸(5ml)の冷却(-20)溶液へ亜硝酸ナトリウム(116mg, 1.68ミリモル)を加え、この溶液を4時間にわたり室温へ温めた。次いで、この溶液を-15へ再冷却し、液体二酸化イオウ(3ml)に次いで、塩化銅(II)(450mg, 3.34ミリモル)の水(2ml)溶液を加え、この溶液を2時間攪拌し、次いで室温へ温めた。この反応物を水で希釈し、ジクロロメタン(100ml)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で濃縮し、残渣をトルエンと共沸させた。生成物をエタノール(5ml)に溶かし、N-イソプロピルピペラジン(500 μl , 3.56ミリモル)を加え、この反応物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させて、ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア(96:4:0.5)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。生じた薄黄色の固形物をイソプロピルエーテル:ジクロロメタンから再結晶させて、表題化合物、211mgを得た。

【0514】

【化194】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.00 (6H, 2xs), 1.40 (3H, t), 1.56 (3H, t), 2.60 (4H, m), 2.66 (1H, m), 3.08 (6H, m), 3.27 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.61 (1H, s).

LRMS: m/z 534.5 (MH^+)

【0515】

分析実測値: C, 54.00; H, 6.69; N, 18.24。 $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ の理論値: C, 54.02; H, 6.61; N, 18.37%。

実施例101

5-[2-エトキシ-5-(4-n-プロピルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジノン

【0516】

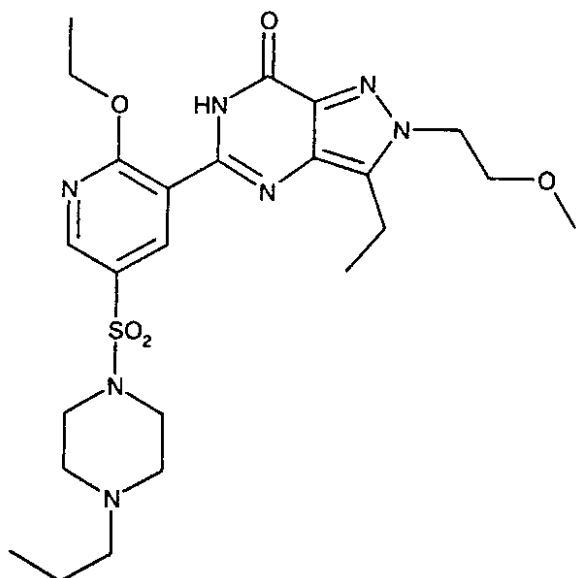
【化195】

10

20

30

40



10

【0517】

実施例100に記載の方法に従って、製法82のアミンとn-プロピルピペラジン(過剰のトリエチルアミンの存在下で、その臭酸塩から製造)から、表題化合物を収率21%で得た。

【0518】

20

【化196】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.84 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.55 (5H, m), 2.30 (2H, m), 2.55 (4H, m), 3.08 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.61 (1H, s).

LRMS : m/z 534.4 (MH^+)

【0519】

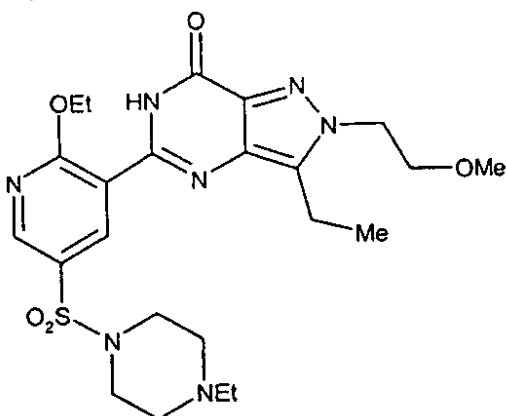
実施例102

1-(6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾール[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル)-4-エチルピペラジン・酢酸エチル溶媒和物

30

【0520】

【化197】



40

【0521】

実施例8の化合物を製造するために、N-[3-カルバモイル-5-エチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-エトキシ-5-(4-エチル-1-ピペラジニルスルホニル)ニコチンアミド(1.18kg, 2.2mol)、カリウムtert-ブトキシド(500g, 4.4mol)及び酢酸エチル(193g)のエタノール

50

(11.8 L) 混合物を120 で20時間加熱した。次いで、この反応混合物を減圧下で濃縮し、全量約10 Lの溶媒を蒸留した。この残渣へ水(2.9 L)を加え、この混合物を室温で攪拌させながら、pH 7.5が得られるまでHCl水溶液を加えた。酢酸エチル(7.5 L)を加え、この2相の混合物を55 へ温めた。有機相を分離し、水相をさらなる酢酸エチル(3.0 L)で抽出した。合わせた有機相を大気圧下で蒸留し、4 Lの最終容量とした。沈澱した固形物を5 で1時間粒状化し、濾過し、酢酸エチル(1.2 L)で洗浄し、真空下で乾燥させた。これにより、1-(6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾール[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル)-4-エチルピペラジンを、明黄色の結晶性固形物として877 g(78%)得た。m.p. = 157 。実測値：C, 52.65; H, 6.46; N, 17.76。C₂₃H₃₃N₇O₅S · 0.2 C₂H₅CO₂CH₃の理論値：C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%。

【0522】

【化198】

δ(CDC₃): 1.07 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.61 (3H, t), 2.44 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.92 (2H, q), 4.48 (2H, q), 4.77 (2H, q), 8.65 (1H, d), 9.06 (1H, d).

【0523】

このスペクトルはまた、酢酸エチルとの溶媒和物に対応するシグナルも有する。

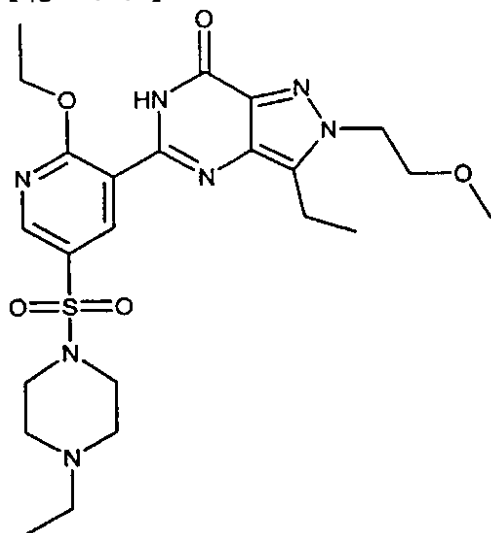
LRMS: m/z = 520 (M+1)⁺

実施例103

1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン

【0524】

【化199】



【0525】

実施例8及び実施例102の化合物、1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン・酢酸エチル溶媒和物の10 g(0.019モル)へ1 gあたり12 ml(120 ml)の16%水/エチルアルコールを加えた。このスラリーを還流まで加熱して溶液とし、1 gあたり6 ml(60 ml)を大気圧で蒸発させた。この溶液を室温まで冷やすと、40 で結晶化が起きた。次いで、このスラリーを5~10 へ冷やし、30分粒状化した後で濾過し、1

10

20

30

40

50

gあたり2ml(20ml)のエチルアルコールで洗浄した。この湿った固形物を真空において55~60で一晚乾燥させ、白色の結晶性固形物を得た(収量7.6g, 76%)。融点162~165。

【0526】

【化200】

δ (CDCl₃): 1.05 (3H,t), 1.42 (3H,t), 1.58 (3H,t), 2.43 (2H,q), 2.57 (4H,t), 3.09 (2H, t), 3.15 (4H,t), 3.30 (3H,s), 3.93 (2H,t), 4.48 (2H,t), 4.90 (2H,q), 8.65 (1H,d), 9.05 (1H,d), 10.65 (1H,s).

10

【0527】

実施例103の方法では、水とメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール及びそれらの混合物のような製剤的に許容されるアルコールが実施例8及び102の化合物を製造するために使用され得る。

【0528】

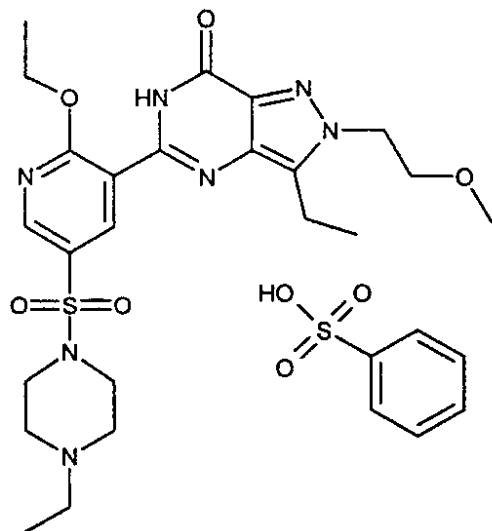
実施例104

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - プリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジン・ベンゼンスルホン酸塩

【0529】

20

【化201】



30

【0530】

実施例103の化合物、1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - プリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジンの170g(0.33mol)へ1gあたり10ml(1.7リットル)の水/2 - ブタノン(4% v/v)を加え、還流まで温めた。この還流溶液へベンゼンスルホン酸の53g(0.33mol)を水(23ml, 70% v/v溶液を生じる)に溶かしたものを30分にわたり加えた。1gあたり5.3ml(0.9リットル)の2 - ブタノンを除去して置換して、このスラリーを冷やした。このスラリーを5~10へ冷やし、2時間粒状化した後で濾過し、1gあたり2ml(0.3リットル)の2 - ブタノンで洗浄した。この塩を真空において55~60で一晚乾燥させ、白色の結晶性固形物を得た(収量215g, 96.4%)。融点242~244。

40

【0531】

【化202】

δ (DMSO): 1.17 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.35 (3H, t), 2.73 (2H, q), 2.97 (2H, q), 3.2 (3H, s), 3.58 (2H, t), 3.78 (3H, t), 3.81 (2H, t), 4.49 (2H, t) 4.51 (2H, q), 7.29-7.33 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.13 (1H,s), 11.90(1H,s).

【 0 5 3 2 】

融点 2 4 2 ~ 2 4 4 を有するこの塩の粉末 X 線回折 (P X R D) パターンを、 - ゴニオメーター、自動ビーム分散スリット、二次モノクロメーター及びシンチレーションカウンターの装着した、シーメンス D 5 0 0 0 粉末 X 線回折計を使用して決定した。標本を回転させながら、4 0 k V / m A で作動する X 線管の付いた黒鉛モノクロメーター ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) の装着した銅 K - α X 線 (波長 = 1.5046 オングストローム) を照射した。

10

【 0 5 3 3 】

P X R D パターンの主要ピーク (2θ) を表 1 に示す。

表 1

【 0 5 3 4 】

【 表 1 0 】

角度	強度 (%)	角度	強度 (%)	角度	強度 (%)
$2 - \theta^\circ$	%	$2 - \theta^\circ$	%	$2 - \theta^\circ$	%
4.208	8.6	22.294	91.9	34.952	5.5
7.292	52.5	22.708	13.4	35.497	5.6
8.153	12.6	23.414	12.6	35.830	5.4
8.422	4.1	23.682	4.7	36.507	4.5
9.426	10.2	24.132	4.6	36.816	8.4
10.957	100.0	24.361	13.3	37.047	16.0
12.645	11.4	24.554	12.9	37.641	5.5
14.150	18.6	24.844	6.9	38.362	8.7
14.639	3.1	24.902	7.6	38.582	17.7
14.928	2.7	25.444	15.2	39.203	8.8
15.080	4.9	25.854	43.0	40.549	7.8
15.363	1.8	26.054	16.4	41.277	6.7
16.070	4.5	26.369	12.5	41.487	11.9
16.245	5.4	27.016	9.5	42.376	8.4
16.351	11.4	27.706	4.8	42.759	7.1
16.892	33.9	28.302	7.2	43.450	8.0
17.554	35.1	28.504	10.9	44.400	4.5
18.178	11.8	28.998	4.0	45.043	8.3
18.562	3.2	29.615	16.1	45.888	6.2
18.903	3.0	30.197	5.2	46.393	6.2
19.174	3.1	31.039	12.5	46.897	7.3
19.591	31.6	31.445	7.7	48.197	7.8
20.392	43.3	32.094	6.5	48.373	7.9
20.598	6.8	32.611	6.4	49.163	5.3
20.965	12.8	32.734	9.3	50.501	6.0
21.136	7.8	33.014	6.5	50.619	5.9
21.485	32.9	33.110	7.2	52.248	14.6
22.000	24.0	33.740	3.5	52.746	5.7
		34.255	3.4	54.668	5.1

10

20

30

40

【 0 5 3 5 】

表 1 に記載の X R D パターンにより規定されるのと同じベシラート塩は、他の経路により合成される場合、2 3 5 ~ 2 4 6 の範囲に融点を有し得る（パーキンエルマー D S C 7 を使用して、2 0 / 分の加熱速度で測定）。

【 0 5 3 6 】

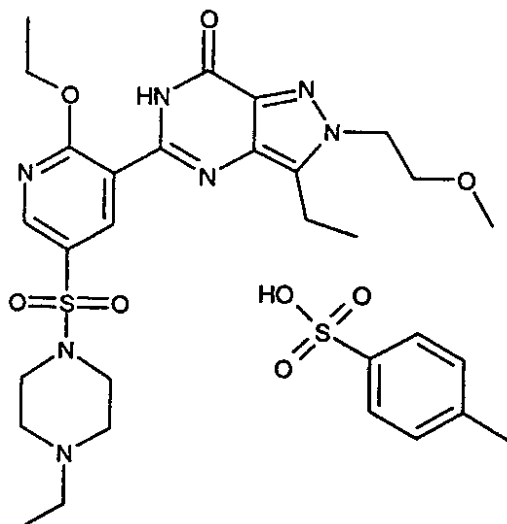
実施例 1 0 5

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジン・p - トルエンスルホン酸塩

【 0 5 3 7 】

50

【化203】



10

【0538】

実施例103の化合物、1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジンの 5 g (0 . 0 0 9 6 モル) へ 1 g あたり 1 0 m l (5 0 m l) のエタノールを加え、還流まで温めた。この還流溶液へ p - トルエンスルホン酸の 1 . 8 6 g (0 . 0 0 9 7 モル) を 1 0 m l エチルアルコールに溶かしたものを 1 5 秒にわたり加えた。この溶液を冷やし、室温未満で 1 時間粒状化した。このスラリーを濾過し、1 g あたり 3 m l (1 5 m l) のエチルアルコールで洗浄した。この塩を真空において 5 5 ~ 6 0 で一晩乾燥させ、白色の結晶性固形物を得た。収量 6 . 1 2 g , 9 2 . 3 % 。 融点 2 0 8 。

20

【0539】

【化204】

δ (DMSO): 1.18 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.36 (3H, t), 2.28 (3H,s), 2.78 (2H, q), 2.99 (2H, q), 3.23 (4H, t) 3.25 (3H, s), 3.55 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.51 (2H, t), 4.53 (2H, q), 7.11 (2H,d), 7.47 (2H,d), 8.30 (1H,d), 8.73 (1H,d), 9.2 (1H,s), 11.90 (1H,s).

30

【0540】

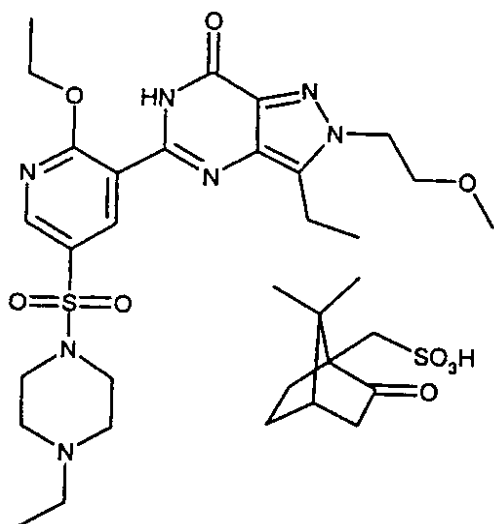
実施例 1 0 6

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジン (+) カンフルスルホン酸塩

【0541】

【化205】

40



10

【0542】

実施例103の化合物、1- { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジンの 3 g (0 . 0 0 6 モル) へ 1 g あたり 1 0 m l (3 0 m l) の 2 - ブタノン / 水 (4 % v / v) を加え、還流まで温めた。この還流溶液へカンフルスルホン酸の 1 . 4 8 g (0 . 0 0 6 モル) を 2 - ブタノン (5 m l) 及び水 (1 m l) に溶かしたものを 1 分未満で加えた。1 g あたり 3 . 3 m l (1 0 m l) を共沸除去して、このスラリーを冷やすと、ほぼ 4 5 °C で結晶化が起きた。このスラリーを 5 ~ 1 0 °C へ冷やし、0 . 5 時間粒状化した後で濾過し、1 g あたり 5 m l (1 5 m l) の 2 - ブタノンで洗浄した。この塩を真空において 5 5 ~ 6 0 °C で一晩乾燥させ、白色の結晶性固形物を得た (収量 3 . 4 g , 7 7 %) 。融点 2 2 2 ~ 2 2 5 °C 。

20

【0543】

【化206】

δ (DMSO): 0.75 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.18 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.20-1.40 (2H, m), 1.79-1.98 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.5-2.62 (2H, m), 2.78 (2H, q), 2.99 (2H, q), 3.02 (1H, d), 3.23 (4H, t), 3.25 (3H, s), 3.55 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.51 (2H, t), 4.50 (2H, q), 8.29 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.33 (1H, s), 11.85 (1H, s).

30

【0544】

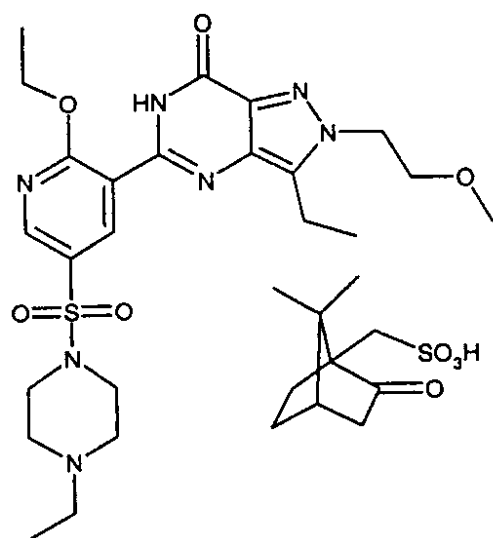
実施例107

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジン (+ / -) カンフルスルホン酸塩

40

【0545】

【化207】



10

【0546】

実施例103の化合物、1- { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - プリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジンの 1.7 g (0.033 モル) へ 1 g あたり 10 ml (170 ml) のエチルアルコールを加え、還流まで温めた。この還流溶液へラセミカンフルスルホン酸の 7.75 g (0.035 モル) を 30 ml エチルアルコールに溶かしたものを瞬時に加えた。この溶液を冷やすと、65 ~ 66 で結晶化が起きた。このスラリーを 5 ~ 10 へ冷やし、1時間粒状化した後で濾過し、1 g あたり 3 ml (51 ml) のエチルアルコールで洗浄した。この塩を真空において 55 ~ 60 で一晩乾燥させ、白色の結晶性固形物を得た (収量 2.2 g , 89.8%) 。

20

【0547】

【化208】

δ (DMSO): 0.75 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.18 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.20-1.40 (2H, m), 1.79-1.98 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.5-2.62 (2H, m), 2.78 (2H, q), 2.99 (2H, q), 3.02 (1H, d), 3.23 (4H, t), 3.25 (3H, s), 3.55 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.51 (2H, t), 4.50 (2H, q), 8.29 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.33 (1H, s), 11.85 (1H, s).

30

【0548】

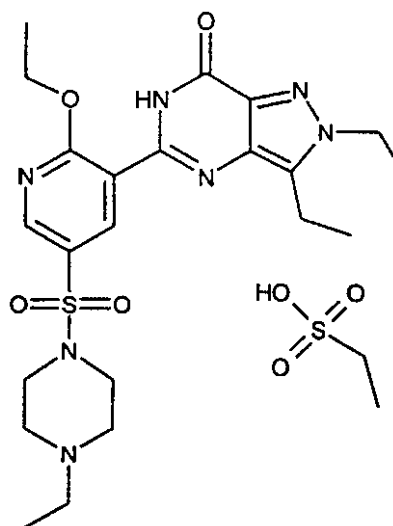
実施例108

1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - プリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジン・エタンスルホン酸塩

【0549】

【化209】

40



10

【0550】

実施例102の表題化合物、1- { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル } - 4 - エチルピペラジンの 5 g (9 . 6 ミリモル) へ 1 g あたり 10 ml (0 . 05 リットル) のエタノールを加え、還流まで温めた。この還流溶液へエタンスルホン酸の 1 . 1 g (10 . 5 ミリモル) を 2 ml エタノールに希釈したものを加えた。このスラリーを冷やすと、26 ~ 30 で結晶化が起きた。このスラリーを粒状化し、1 g あたり 2 ml (0 . 01 リットル) のエタノールで洗浄した。この塩を真空において 55 ~ 60 で一晩乾燥させ、白色の結晶性固形物を得た。収量 5 . 2 g , 86 . 1 % 。 融点 205 ~ 210 。

20

【0551】

【化210】

δ (CDCl₃): 1.16 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.52

(3H,t), 2.73 (2H, q), 3.03 (2H, t), 3.09 (2H,q), 3.16 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.35

(2H, t), 3.65 (2H, t), 3.89 (2H, t), 3.90 (2H, q), 4.46 (2H, t), 4.71 (2H, q), 8.63

(1H, d), 8.71 (1H, d), 10.76 (1H, s), 11.29 (1H, s).

30

【0552】

生物学的アッセイ

以下の表は、本発明のある範囲の化合物についての c G M P P D E₅ 阻害剤としての in vitro 活性と、並びにその c G M P P D E₆ に対する c G M P P D E₅ の選択性の両方を示す。

【0553】

c G M P P D E₅ についての I C₅₀ 測定はヒト海綿体組織について得られるデータに基づき、桿状体 (rod) c G M P P D E₆ についての I C₅₀ 測定はウシ網膜組織について得られるデータに基づき、ここで、引用される c G M P P D E₆ に対する c G M P P D E₅ の選択性比率は、I C₅₀ P D E₅ / I C₅₀ P D E₆ に基づく。

40

表

【0554】

【表11】

実施例	IC ₅₀ (nM)	選択性 (PDE 5/6)
5	1.0	-
8	1.68	223.8
17	0.90	254.1
22	6.4	325.3
24	1.52	134.9
27	0.85	161
53	1.09	-
60	0.45	343.7

10

【0555】

製法 1

3 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロピラゾール - 5 - カルボキサミド、及び

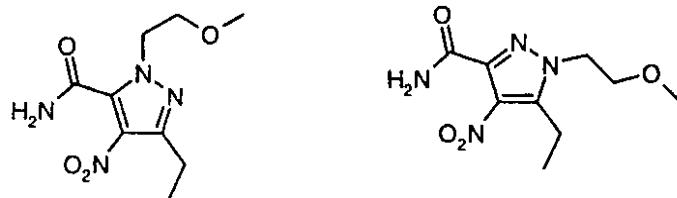
製法 2

3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロピラゾール - 5 - カルボキサミド

20

【0556】

【化211】



【0557】

3 - エチル - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO , 9 8 4 9 1 6 6) (1 . 7 g , 8 . 8 ミリモル)、2 - プロモエチルメチルエーテル (0 . 8 5 m l , 8 . 8 5 ミリモル) 及び炭酸セシウム (2 . 9 g , 9 . 0 ミリモル) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) 混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (1 2 5 m l) と鹼水 (1 0 0 m l) の間で残渣を分画した。この相を分離し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させた。酢酸エチル : メタノール (9 7 : 3) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、製法 1 の表題化合物、1 , 8 3 1 m g

30

【0558】

【化212】

δ (DMSO-d₆) : 1.19 (3H, t), 2.82 (2H, q), 3.20 (3H, s), 3.68 (2H, t), 4.22 (2H, t), 8.18 (1H, s), 8.38 (1H, s).

40

LRMS : m/z 260 (M+18)⁺

【0559】

と製法 2 の表題化合物、2 , 7 9 3 m g を得た。

【0560】

【化213】

δ (CDCl₃) : 1.18 (3H, t), 2.98 (2H, q), 3.22 (3H, s), 3.70 (2H, t), 4.28 (2H, t),
7.65 (1H, s), 7.94 (1H, s).

LRMS : m/z 243 (M+1)⁺

【 0 5 6 1 】

製法 3

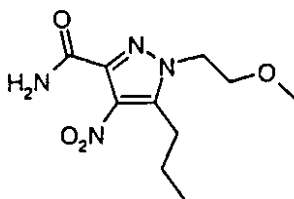
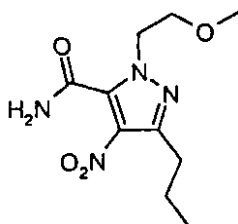
1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロ - 3 - n - プロピルピラゾール - 5 - カルボキサミド、及び

製法 4

2 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロ - 3 - n - プロピルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 5 6 2 】

【 化 2 1 4 】



【 0 5 6 3 】

4 - ニトロ - 3 - n - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W O , 9 8 4
9 1 6 6) (7 . 3 g , 3 7 . 0 ミリモル)、2 - プロモエチルメチルエーテル (3 . 8
5 m l , 4 1 . 0 ミリモル) 及び炭酸セシウム (2 4 . 0 g , 7 4 . 0 ミリモル) の N ,
N - ジメチルホルムアミド (3 0 0 m l) 混合物を 7 0 ° で 4 時間 攪拌 した。冷やした混
合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (1 0 0 m l) と 鹼水 (1 0 0 m l) の間で残渣を分
画し、相を分離した。水層を酢酸エチル (2 x 1 0 0 m l) で抽出し、合わせた有機溶液
を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させた。この残渣をエーテルで粉碎し、生じた
沈澱物を濾過し、乾燥させて、N 2 異性体をいくらか得た。減圧下で濾液を蒸発させ、酢
酸エチル : メタノール (1 0 0 : 0 から 9 9 : 1 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲル
のカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。製法 3 の生成物をエーテルに懸濁さ
せ、この混合物を濾過し、減圧下で濾液を蒸発させて、製法 3 の表題化合物、1 . 0 7 g
を得た。

【 0 5 6 4 】

【 化 2 1 5 】

δ (CDCl₃) : 1.00 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.88 (2H, t), 3.35 (3H, s), 3.78 (2H, t),
4.47 (2H, t), 6.06 (1H, s), 7.24 (1H, s).

LRMS : m/z 257 (M+1)⁺

【 0 5 6 5 】

より多くの N 2 異性体 (製法 4) も入手して、全量 3 . 8 5 g を得た。

【 0 5 6 6 】

【 化 2 1 6 】

δ (DMSO-d₆) : 1.04 (3H, t), 1.68 (2H, m), 2.98 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.79 (2H, t),
4.29 (2H, t), 5.85 (1H, s), 7.35 (1H, s).

LRMS : m/z 257 (M+1)⁺

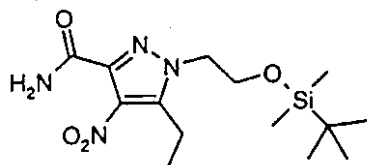
【 0 5 6 7 】

製法 5

2 - (2 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 3 - エチル -
4 - ニトロピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 5 6 8 】

【 化 2 1 7 】



【 0 5 6 9 】

3 - エチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W O , 9 8 4 9 1 6
6) (4 . 9 g , 2 6 . 6 ミリモル)、炭酸セシウム (2 1 . 0 g , 6 4 . 5 ミリモル)
及び (2 - ブロモエトキシ) - t e r t - ブチルジメチルシラン (7 . 0 g , 2 9 . 0 ミ
リモル) のアセトニトリル (4 0 0 m l) 混合物を 8 0 ° で 2 0 時間攪拌した。冷やした
混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (2 0 0 m l) と水 (1 0 0 m l) の間で残渣を分
画した。層を分離し、有機相を水 (3 x 5 0 m l) で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、
減圧下で蒸発させた。酢酸エチルを溶出液として使用し、ペンタン : 酢酸エチル (5 0 :
5 0 から 0 : 1 0 0 へ) の溶出勾配液を繰り返し使用するシリカゲルのカラムクロマトグ
ラフィーにより粗生成物を精製し、所望の化合物をいくらか得た。

【 0 5 7 0 】

N 1 及び N 2 異性体の両方を含有する粗生成物をペンタンで粉碎し、生じた沈澱物を濾過
し、乾燥させて、固形物として表題化合物 (全量、 1 . 7 g) を得た。

【 0 5 7 1 】

【 化 2 1 8 】

δ (C D C l ₃) : -0.05 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.28 (3H, t), 3.08 (2H, q), 4.03 (2H, t),

4.24 (2H, t), 5.80 (1H, s), 7.34 (1H, s).

LRMS : m/z 343 (M + 1) ⁺

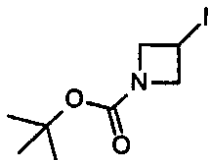
【 0 5 7 2 】

製法 6

3 - ヨード - 1 - アゼチジンカルボン酸 t e r t - ブチル

【 0 5 7 3 】

【 化 2 1 9 】



【 0 5 7 4 】

3 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 1 - アゼチジンカルボン酸 t e r t - ブチル (S y
nlett ; 1998 ; 379) (5 . 0 g , 1 9 . 9 ミリモル) 及びヨウ化カリウム (1 6 . 5 g ,
9 9 . 4 ミリモル) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m l) 混合物を 1 0 0 ° で 4
2 時間攪拌した。冷やした混合物を水と酢酸エチルの間で分画し、この相を分離した。有
機相を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で濃縮し、キシレンとともに残渣を共沸させた。
ジクロロメタンを溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗
生成物を精製し、表題化合物、 3 . 2 6 g を得た。

【 0 5 7 5 】

【 化 2 2 0 】

10

20

30

40

50

δ (CDCl₃) : 1.43 (9H, s), 4.28 (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.62 (2H, m),

LRMS : m/z 284 (M+1)⁺

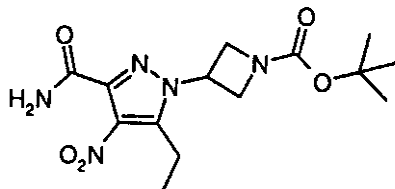
【 0 5 7 6 】

製法 7

3 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - エチル - 4 - ニトロピラゾル - 1 - イル] - 1 - アゼチジンカルボン酸 tert - ブチル

【 0 5 7 7 】

【 化 2 2 1 】



10

【 0 5 7 8 】

3 - エチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W O , 9 8 4 9 1 6 6) (6 . 5 9 g , 3 5 . 8 ミリモル)、炭酸セシウム (1 2 . 2 5 g , 3 7 . 6 ミリモル)、及び製法 6 の表題化合物 (1 0 . 3 g , 3 7 . 6 ミリモル) の N , N - ジメチルホルムアミド (6 0 m l) 混合物を 6 0 で 3 日間加熱した。冷やした反応物を 2 % 重炭酸ナトリウム水溶液 (2 5 0 m l) へ注ぎ込み、酢酸エチル (1 × 2 3 0 m l , 1 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル : ペンタン (5 0 : 5 0 から 1 0 0 : 0 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣のオイルを精製し、N 1 - 異性体 (5 . 0 g) と製法 7 の表題化合物、4 . 1 g を得た。

20

【 0 5 7 9 】

【 化 2 2 2 】

δ (CDCl₃) : 1.25 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.96 (2H, q), 4.37 (2H, m), 4.44 (2H, m),

5.06 (1H, m), 5.82 (1H, s), 6.63 (1H, s).

30

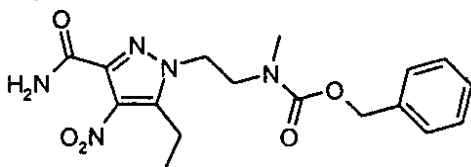
【 0 5 8 0 】

製法 8

2 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - エチル - 4 - ニトロピラゾル - 1 - イル] エチル (メチル)カルバミン酸ベンジル

【 0 5 8 1 】

【 化 2 2 3 】



40

【 0 5 8 2 】

製法 7 の記載に類似した方法に従って、3 - エチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W O , 9 8 4 9 1 6 6) と 2 - [(ベンジルオキシ)カルボニル (メチル)アミノ]エチルメタンスルホネート (J . Med . Chem . 37 ; 23 ; 1994 ; 3977) から得た (2 5 %)。

【 0 5 8 3 】

【 化 2 2 4 】

δ (CDCl₃) : (ロータマー比 ; 0.42 : 0.58) 1.03 及び 1.20 (3H, t), 2.69 及び 2.87 (2H, q), 2.80 及び 2.92 (3H, s), 3.72 (2H, m), 4.20 及び 4.33 (2H, t), 5.02 及び 5.14 (2H, s), 5.86 (1H, m), 7.35 (6H, m).

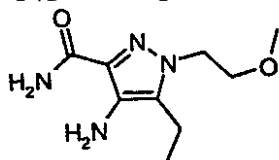
【 0 5 8 4 】

製法 9

4 - アミノ - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 5 8 5 】

【 化 2 2 5 】



10

【 0 5 8 6 】

製法 2 の表題化合物 (5 0 0 m g , 2 . 0 7 ミリモル) と 1 0 % パラジウム / 活性炭 (5 0 m g) のエタノール (2 0 m l) 混合物を 5 0 p s i 及び室温で 1 8 時間水素化した。この反応混合物を A r b o c e l (登録商標) に通して濾過し、この濾液を減圧下で蒸発させて、白色の固形物として表題化合物を得た。

20

【 0 5 8 7 】

【 化 2 2 6 】

δ (DMSO-d₆) : 1.03 (3H, t), 2.57 (2H, q), 3.20 (3H, s), 3.63 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.39 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, s).

LRMS : m/z 213 (M+1)⁺

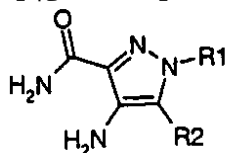
【 0 5 8 8 】

製法 1 0 ~ 1 2

一般構造 :

【 0 5 8 9 】

【 化 2 2 7 】



30

【 0 5 9 0 】

である化合物は、製法 9 の記載に類似した方法に従って、対応するニトロピラゾールから製造した。

40

【 0 5 9 1 】

【 表 1 2 】

製法	R ₁	R ₂	収率 (%)	m/z	¹ Hnmr
10		(CH ₂) ₂ CH ₃	95	227 (M+1) ⁺	δ (CDCl ₃) : 0.98 (3H, t), 1.60 (2H, m), 2.47 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.74 (2H, t), 3.94 (2H, s), 4.15 (2H, t), 5.20 (1H, s), 6.58 (1H, s).
11		CH ₂ CH ₃		335 (M+23) ⁺	δ (CDCl ₃) : -0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.18 (3H, t), 2.63 (2H, q), 3.94 (4H, m), 4.08 (2H, t), 5.15 (1H, s), 6.57 (1H, s).
12		CH ₂ CH ₃	73		δ (CDCl ₃) : 1.14 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.55 (2H, q), 3.98 (2H, s), 4.29 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.94 (1H, m), 5.23 (1H, s), 6.64 (1H, s).

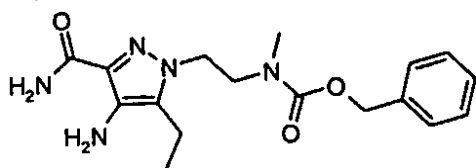
【 0 5 9 2 】

製法 1 3

2 - [4 - アミノ - 3 - (アミノカルボニル) - 5 - エチルピラゾル - 1 - イル] エチル (メチル) カルバミン酸ベンジル

【 0 5 9 3 】

【 化 2 2 8 】



【 0 5 9 4 】

製法 8 の表題化合物 (1 . 9 2 g , 5 . 2 8 ミリモル) 、 鉄粉 (3 . 0 4 g) 及び水 (2 . 5 m l) の酢酸 (5 0 m l) 混合物を室温で 2 5 分攪拌した。この反応混合物を A r b o c e l (登録商標) に通して濾過し、この濾液を飽和重碳酸ナトリウム水溶液 (4 0 0 m l) へゆっくり注いだ。固形の炭酸ナトリウムを使用してこの溶液の p H を 8 へ調整し、次いでこの溶液を酢酸エチル (2 × 3 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させ、表題化合物、 1 . 5 g を得た。

【 0 5 9 5 】

【 化 2 2 9 】

δ (CDCl₃) : (ロータマー比 ; 0.46 : 0.54) 1.00 及び 1.14 (3H, t), 2.38 及び 2.50 (2H, q), 2.68 及び 2.80 (3H, s), 3.63 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.04 及び 4.17 (2H, t), 5.10 及び 5.14 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.53 (1H, s), 7.36 (5H, m).

【 0 5 9 6 】

製法 1 4

10

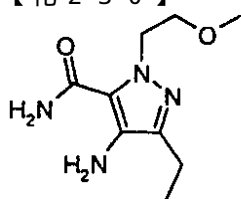
20

30

40

50

4 - アミノ - 3 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 【 0 5 9 7 】
 【 化 2 3 0 】



【 0 5 9 8 】

製法 9 の記載に類似した方法を使用して、製法 1 の表題化合物から、ジクロロメタン：メタノール（90：10）を溶出液として使用するカラムクロマトグラフィーによる精製後に、得た（95%）。

【 0 5 9 9 】

【 化 2 3 1 】

δ (CDCl₃) : 1.26 (3H, t), 2.58 (2H, q), 3.37 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.82 (2H, t),
 4.50 (2H, t).

LRMS : m/z 213 (M+1)⁺

10

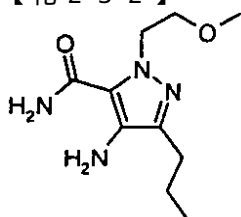
【 0 6 0 0 】

製法 1 5

4 - アミノ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n - プロピルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 0 1 】

【 化 2 3 2 】



【 0 6 0 2 】

製法 9 に記載の方法を使用して、製法 3 の表題化合物から固形物として得た（99%）。

【 0 6 0 3 】

【 化 2 3 3 】

δ (CDCl₃) : 0.95 (3H, t), 1.63 (2H, m), 2.48 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.78 (2H, t),
 4.46 (2H, t).

LRMS : m/z 227 (M+1)⁺

20

30

40

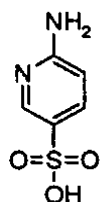
【 0 6 0 4 】

製法 1 6

ピリジン - 2 - アミノ - 5 - スルホン酸

【 0 6 0 5 】

【 化 2 3 4 】



【0606】

2-アミノピリジン(80g, 0.85モル)を少しずつ30分にわたり発煙硫酸(320g)へ加え、生じた溶液を140℃で4時間加熱した。冷やしてすぐに、この反応物を氷(200g)上に注ぎ、この混合物を氷/塩浴においてさらに2時間攪拌した。生じた懸濁液を濾過し、固形物を氷水(200ml)及び冷IMS(200ml)で洗浄し、吸引下で乾燥させて、固形物として表題化合物、111.3gを得た。

10

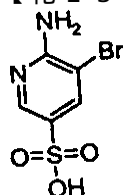
LRMS: m/z 175 (M+)⁺

製法17

ピリジン-2-アミノ-3-プロモ-5-スルホン酸

【0607】

【化235】



20

【0608】

製法16の表題化合物(108g, 0.62ミリモル)の水(600ml)温溶液へ、一定の攪拌を維持するように、臭素(99g, 0.62モル)を1時間にわたり1滴ずつ加えた。この追加が完了したらすぐに、この反応物を冷やし、生じた混合物を濾過した。固形物を水で洗浄し、吸引下で乾燥させて、表題化合物、53.4gを得た。

【0609】

【化236】

δ (DMSO-d₆, 300MHz): 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, s).

30

LRMS: m/z 253 (M)⁺

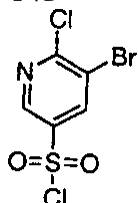
【0610】

製法18

ピリジン-3-プロモ-2-クロロ-5-スルホニルクロリド

【0611】

【化237】



40

【0612】

亜硝酸ナトリウム(7.6g, 110.0ミリモル)の水(30ml)溶液を、製法17の表題化合物(25.3g, 100.0ミリモル)の塩酸(115ml, 20%)氷冷水溶液へ、温度を6℃未満に維持するように、1滴ずつ加えた。この反応物を0℃で30分、室温でさらに1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を70℃で72時間真空乾燥させた。この固形物、五塩化リン(30.0g, 144.0ミリモル)及

50

ピリンオキシクロリド (1 ml, 10.8 ミリモル) の混合物を 125 で 3 時間加熱し、次いで冷やした。この反応混合物を氷 (100 g) 上に注ぎ、生じた固形物を濾過し、水で洗浄した。生成物をジクロロメタンに溶かし、乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させ、黄色の固形物として表題化合物、26.58 g を得た。

【0613】

【化238】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, s).

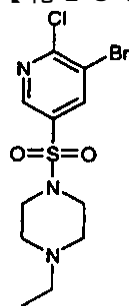
【0614】

製法 19

3 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン

【0615】

【化239】



【0616】

1 - エチルピペラジン (11.3 ml, 89.0 ミリモル) 及びトリエチルアミン (12.5 ml, 89.0 ミリモル) のジクロロメタン (150 ml) 溶液を、製法 18 の表題化合物 (23.0 g, 79.0 ミリモル) の氷冷ジクロロメタン (150 ml) 溶液へ 1 滴ずつ加え、この反応物を 0 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン : メタノール (99 : 1 から 97 : 3 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより褐色の残渣を精製し、橙色の固形物として表題化合物、14.5 g を得た。

【0617】

【化240】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.05 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.12 (4H, m),

8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

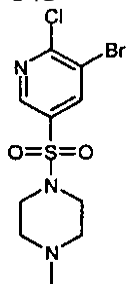
【0618】

製法 20

3 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン

【0619】

【化241】



【0620】

製法 18 の表題化合物 (10.0 g, 34.5 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液へ N - メチルピペラジン (7.65 ml, 69.0 ミリモル) を 1 滴ずつ加え、この反

10

20

30

40

50

応物を室温で3時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン(200ml)と水(100ml)の間で分画し、層を分離した。有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧下で蒸発させて、黄色の固形物として表題化合物、10.53gを得た。

【0621】

【化242】

δ (CDCl₃) : 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.14 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

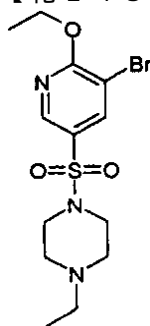
【0622】

製法21

3-プロモ-2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン 10

【0623】

【化243】



20

【0624】

製法19の表題化合物(6.60g, 17.9ミリモル)とナトリウムエトキシド(6.09g, 89.55ミリモル)のエタノール(100ml)混合物を還流下で18時間加熱し、次いで冷やした。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水(100ml)と酢酸エチル(100ml)の間で残渣を分画し、この層を分離した。水相を酢酸エチル(2x100ml)で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させ、褐色の固形物として表題化合物、6.41gを得た。

実測値 : C, 41.27 ; H, 5.33 ; N, 11.11。C₁₃H₂₀BrN₃O₃Sの理論値 : C, 41.35 ; H, 5.28 ; N, 10.99%。 30

【0625】

【化244】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.06 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.54 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s).

LRMS : m/z 378, 380 (M+1)⁺

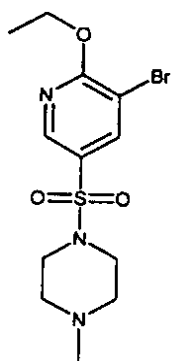
【0626】

製法22

3-プロモ-2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン 40

【0627】

【化245】



10

【0628】

製法20の表題化合物(10.0g, 39.1ミリモル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(5.92g, 29.7ミリモル)及びエタノール(3.5ml)の混合物を室温で24時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(150ml)と鹼水(50ml)の間で分画した。層を分離し、有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、表題化合物、9.1gを得た。

【0629】

【化246】

δ (CDCl₃): 1.44 (3H, t), 2.29 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.54 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, s).

20

LRMS: m/z 365 (M+1)⁺

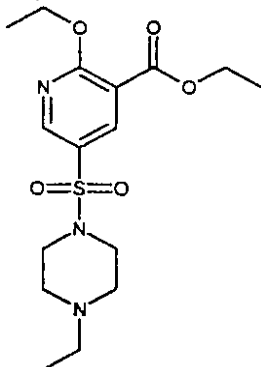
【0630】

製法23

2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-3-カルボン酸エチルピリジンエステル

【0631】

【化247】



30

【0632】

製法21の表題化合物(6.40g, 16.92ミリモル)、トリエチルアミン(12ml, 86.1ミリモル)及びパラジウム(0)トリス(トリフェニルホスフィン)のエタノール(60ml)混合物を、一酸化炭素気体の存在下、100、200psiで18時間加熱し、次いで冷やした。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン:メタノール(100:0から97:3へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、橙色のオイルとして表題化合物、6.2gを得た。

40

【0633】

【化248】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.55 (2H, q), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, s).

LRMS : m/z 372 (M+1)⁺

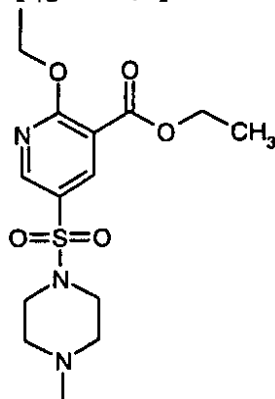
【 0 6 3 4 】

製法 2 4

2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 3 - カルボン酸エチルピリジンエステル

【 0 6 3 5 】

【 化 2 4 9 】



【 0 6 3 6 】

製法 2 3 の記載に類似した方法を使用して、製法 2 2 の表題化合物から、橙色の固形物として得た (8 5 %) 。

【 0 6 3 7 】

【 化 2 5 0 】

δ (CDCl₃) : 1.40 (3H, t), 1.46 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.40 (2H, q), 4.57 (2H, q), 8.40 (1H, s), 8.63 (1H, s).

LRMS : m/z 358 (M+1)⁺

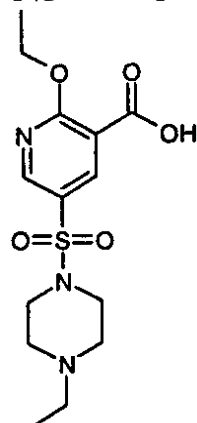
【 0 6 3 8 】

製法 2 5

2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 3 - カルボン酸ピリジン

【 0 6 3 9 】

【 化 2 5 1 】



【 0 6 4 0 】

製法 2 3 の表題化合物 (4 . 9 6 g , 1 3 . 3 5 ミリモル) と水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l , 2 N , 5 0 . 0 ミリモル) のエタノール (2 5 m l) 混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下でその半量まで濃縮し、エーテルで洗浄し、4 N 塩酸を使用して pH 5 へ酸性化した。この水溶液をジクロロメタン (3 × 3 0 m l) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させ、黄褐色に色づいた固形物として表題化合物、4 . 0 2 g を得た。

【 0 6 4 1 】

【 化 2 5 2 】

δ (DMSO_d₆, 300MHz) : 1.18 (3H, t), 1.37 (3H, t), 3.08 (2H, q), 3.17-3.35 (8H, m), 4.52 (2H, q), 8.30 (1H, s), 8.70 (1H, s).

10

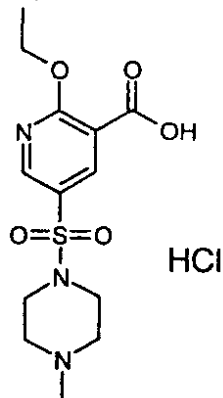
【 0 6 4 2 】

製法 2 6

2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 3 - カルボン酸・塩酸ピリジン

【 0 6 4 3 】

【 化 2 5 3 】



20

【 0 6 4 4 】

製法 2 4 の表題化合物 (7 . 5 7 g , 2 1 . 0 ミリモル) のジオキサソ (1 5 0 m l) 溶液へナトリウムヒドライド溶液 (2 1 m l , 2 M , 4 2 . 0 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 1 8 時間攪拌した。塩酸を使用してこの混合物を中和し、減圧下でジオキサソを除去し、塩酸を使用して、残存する水溶液を pH 2 へ酸性化した。この溶液を減圧下で蒸発させ、残渣を温エタノールに再懸濁させ、濾過し、この濾液を再蒸発させて、表題化合物、5 . 4 6 g を得た。

30

【 0 6 4 5 】

【 化 2 5 4 】

δ (DMSO_d₆) : 1.37 (3H, t), 2.50 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.13-3.39 (4H, m), 4.53 (2H, q), 8.30 (1H, s), 8.75 (1H, s).

40

LRMS : m/z 330 (M+1)⁺

【 0 6 4 6 】

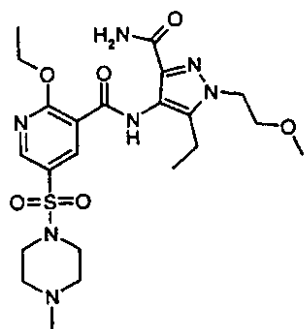
製法 2 7

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 4 7 】

【 化 2 5 5 】

50



【 0 6 4 8 】

製法 26 の表題化合物 (5 2 2 m g , 1 . 4 3 ミリモル) と N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) の氷冷ジクロロメタン (2 0 m l) 溶液へ、塩化オキサリル (5 0 0 m l , 5 . 7 3 ミリモル) を 1 滴ずつ加え、この反応物を 2 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンと数回共沸させて、中間体の酸塩化物を得た。この生成物のジクロロメタン (2 0 m l) 溶液を、製法 9 の表題化合物 (2 5 0 m g , 1 . 1 8 ミリモル) とトリエチルアミン (5 0 0 m l , 3 . 1 8 ミリモル) のジクロロメタン (2 0 m l) 溶液へ加え、この反応物を室温で 1 8 時間撹拌した。この混合物を水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (1 0 0 : 0 から 9 5 : 5 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、4 2 8 m g を得た。

【 0 6 4 9 】

【 化 2 5 6 】

δ (CDCl₃) : 1.20 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.26 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.51 (1H, s).

LRMS : m/z 524 (M+1)⁺

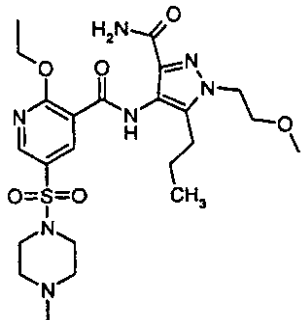
【 0 6 5 0 】

製法 2 8

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n - プロピルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 5 1 】

【 化 2 5 7 】



【 0 6 5 2 】

製法 2 7 に記載の方法に従って、製法 1 0 及び 2 6 の表題化合物から、白色の固形物として表題化合物を得た (7 9 %) 。

【 0 6 5 3 】

【 化 2 5 8 】

10

20

30

40

δ (CDCl₃) : 0.92 (3H, t), 1.58 (5H, m), 2.24 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.78 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.42 (1H, br s), 6.68 (1H, br s), 8.62 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

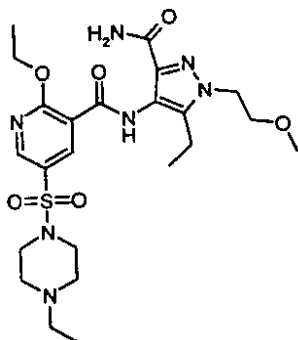
【 0 6 5 4 】

製法 2 9

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 5 - カ
ルボキサミド 10

【 0 6 5 5 】

【 化 2 5 9 】



20

【 0 6 5 6 】

製法 2 5 の表題化合物 (7 . 2 5 g , 2 1 . 1 ミリモル) 、 製法 9 の表題化合物 (4 . 4 5 g , 2 0 . 9 ミリモル) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3 . 7 1 g , 2 7 . 4 ミリモル) 及び N - ジイソプロピルエチルアミン (1 0 . 9 6 m l , 6 3 . 3 ミリモル) のジクロロメタン (7 0 m l) 溶液へ、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5 . 2 6 g , 2 7 . 4 ミリモル) を加え、この反応物を 1 8 時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン (1 0 0 m l) で希釈し、水 (1 0 0 m l) 、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) 、及び鹼水 (1 0 0 m l) で洗浄 30 し、乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (1 0 0 : 0 から 9 5 : 5 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、泡状物として表題化合物、 1 0 . 0 5 g を得た。

【 0 6 5 7 】

【 化 2 6 0 】

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.95 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.27 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.51 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

40

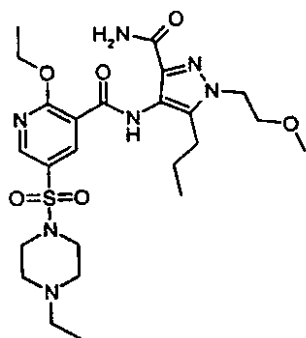
【 0 6 5 8 】

製法 3 0

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n - プロピルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 5 9 】

【 化 2 6 1 】



【0660】

10

製法25の表題化合物(1.0g, 2.65ミリモル)、製法10の表題化合物(600mg, 2.65ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(465mg, 3.45ミリモル)、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(660mg, 3.45ミリモル)のジクロロメタン(20ml)溶液へ、N-ジイソプロピルエチルアミン(0.92ml, 5.3ミリモル)を加え、この反応物を18時間攪拌した。この反応混合物を鹹水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、740mgを得た。

【0661】

20

【化262】

δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.59 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.92 (2H, t), 3.11 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.26 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.48 (1H, s).

LRMS: m/z 552 (M+1)⁺

【0662】

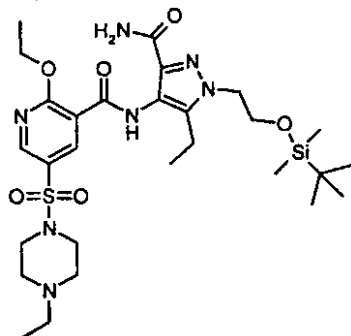
製法31

2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イルカルボキサミド]-3-エチルピラゾール-5-カルボキサミド

30

【0663】

【化263】



40

【0664】

製法27の記載に類似した方法に従って、製法25及び11の表題化合物から、白色の固形物として得た(67%)。

【0665】

【化264】

δ (CDCl₃) : 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.04 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.02 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.39 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.49 (1H, s).

LRMS : m/z 638 (M+1)⁺

【 0 6 6 6 】

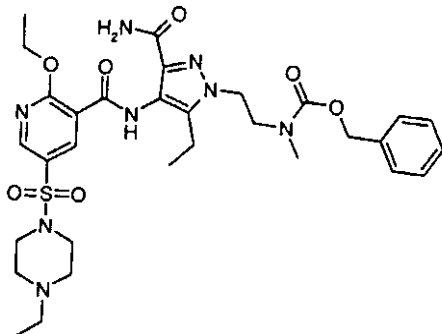
製法 3 2

2 - { 3 - (アミノカルボニル) - 4 - [({ 2 - エトキシ - 5 - [(4 - エチル - 1 - ピペラジニル) スルホニル] - 3 - ピリジニル } カルボニル) アミノ] - 5 - エチルピラゾール - 1 - イル } エチル (メチル) カルバミン酸ベンジル

10

【 0 6 6 7 】

【 化 2 6 5 】



20

【 0 6 6 8 】

製法 2 5 の表題化合物 (1 . 5 g , 4 . 5 ミリモル)、製法 1 3 の表題化合物 (1 . 7 g , 4 . 9 5 ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (8 3 3 m g , 5 . 4 4 ミリモル)、及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 . 2 8 g , 6 . 6 8 ミリモル) のジクロロメタン (5 0 m l) 溶液へ、トリエチルアミン (1 . 0 m l , 7 . 2 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 3 日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルの間で残渣を分画し、層を分離した。この水相を酢酸エチル (2 x 5 0 m l) で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥 (M g S O 4) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (9 5 : 5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、3 . 0 g を得た。

30

【 0 6 6 9 】

【 化 2 6 6 】

δ (CDCl₃) : 1.00-1.20 (6H, m), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.70-2.91 (5H, m), 3.10 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.79 (2H, q), 5.12 (2H, m), 5.24 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.37 (5H, m), 8.64 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s).

40

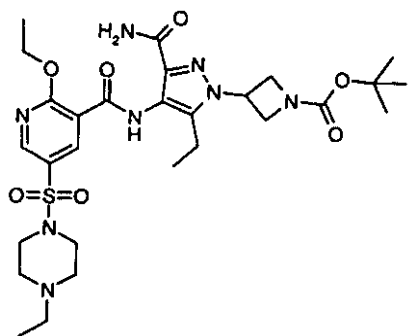
【 0 6 7 0 】

製法 3 3

2 - (1 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアゼチジン - 3 - イル) - 4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 7 1 】

【 化 2 6 7 】



【 0 6 7 2 】

製法 3 2 の記載に類似した方法に従って、製法 2 5 及び 1 2 の表題化合物から、表題化合物を得た (7 2 %) 。

【 0 6 7 3 】

【 化 2 6 8 】

δ (CDCl₃) : 1.01 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.86 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.38 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.79 (2H, q), 5.10 (1H, m), 5.30 (1H, br s), 6.77 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.57 (1H, s).

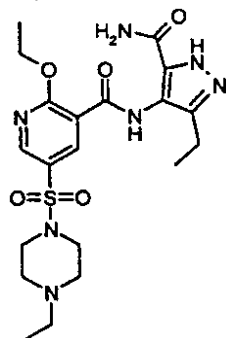
【 0 6 7 4 】

製法 3 4

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 1 H - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 7 5 】

【 化 2 6 9 】



【 0 6 7 6 】

製法 2 5 の表題化合物 (2 1 . 7 g , 6 2 . 9 ミリモル) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 0 . 1 g , 6 6 . 0 ミリモル) 及びトリエチルアミン (1 3 . 1 5 m l , 9 4 . 3 ミリモル) のジクロロメタン (2 4 0 m l) 溶液へ、4 - アミノ - 3 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W O , 9 8 4 9 1 6 6) (9 . 2 g , 5 9 . 8 ミリモル) の N , N - ジメチルホルムアミド (6 0 m l) 溶液を加えた。1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 3 . 2 6 g , 6 9 . 2 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 6 時間攪拌した。減圧下でジクロロメタンを除去し、残存する溶液を酢酸エチル (4 0 0 m l) へ注ぎ込み、この混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (4 0 0 m l) で洗浄した。生じた結晶性の沈澱物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色の粉末として表題化合物、2 2 g を得た。

【 0 6 7 7 】

【 化 2 7 0 】

10

20

30

40

δ (CDCl₃+1 滴 DMSO-d₆) 0.96 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.50 (3H, t), 2.25-2.56 (6H, m), 2.84 (2H, q), 3.00 (4H, m), 4.70 (2H, q), 5.60 (1H, br s), 6.78 (1H, br s), 8.56 (1H, d), 8.76 (1H, d), 10.59 (1H, s), 12.10-12.30 (1H, s).

LRMS: m/z 480 (M+1)⁺

【 0 6 7 8 】

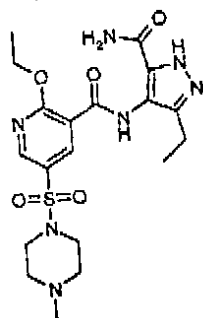
製法 3 5

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 1 H - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

10

【 0 6 7 9 】

【 化 2 7 1 】



20

【 0 6 8 0 】

製法 2 6 からの表題化合物 (1 0 . 0 g , 2 7 . 0 ミリモル) と N , N - ジメチルホルムアミド (1 6 0 μ l) の氷冷ジクロロメタン (1 5 0 m l) 溶液へ、塩化オキサリル (9 . 5 m l , 1 0 8 ミリモル) を 1 滴ずつ加え、追加が完了したらすぐに、この反応物を室温で 5 . 5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をトルエンと共沸させて、黄色の固形物を得た。

【 0 6 8 1 】

この中間体の酸塩化物 (1 0 . 5 g , 2 7 . 3 ミリモル) と 4 - アミノ - 3 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W O , 9 8 4 9 1 6 6) (4 . 2 g , 2 7 . 3 ミリモル) のジクロロメタン (1 5 0 m l) 溶液へトリエチルアミン (1 1 . 2 m l , 8 1 . 0 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 1 8 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、層を分離した。水相をジクロロメタン (2 x) で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥 (N a₂S O₄) させ、減圧下で蒸発させた。この粗生成物をエーテルで粉砕し、生じた固形物を濾過し、表題化合物、1 0 . 1 g を得た。

30

【 0 6 8 2 】

【 化 2 7 2 】

δ (CDCl₃) : 1.21 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.26 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.79 (2H, q), 5.50 (1H, br s), 6.80 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.84 (1H, d), 10.65 (1H, s).

40

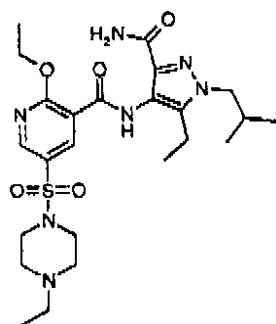
【 0 6 8 3 】

製法 3 6

2 - イソ - ブチル - 4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 8 4 】

【 化 2 7 3 】



【 0 6 8 5 】

10

製法 3 4 からの表題化合物 (7 5 0 m g , 1 . 5 6 ミリモル) と炭酸セシウム (1 . 1 2 g , 3 . 4 4 ミリモル) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) 溶液へ、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (1 8 7 μ l , 1 . 7 2 ミリモル) を加え、この反応物を 6 0 で 1 8 時間撈拌した。冷やした混合物を水と酢酸エチルの間で分画し、層を分離した。有機層を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で濃縮し、トルエンと共沸させて、固形物を得た。この生成物をエーテルから再結晶させ、白色の固形物として表題化合物、1 5 2 m g を得た。

【 0 6 8 6 】

【 化 2 7 4 】

δ (C D C l ₃) : 0.96 (6 H , d) , 1.02 (3 H , t) , 1.19 (3 H , t) , 1.58 (3 H , t) , 2.26 (1 H , m) , 2.40 (2 H , q) , 2.52 (4 H , m) , 2.94 (2 H , q) , 3.10 (4 H , m) , 3.88 (2 H , d) , 4.78 (2 H , q) , 5.25 (1 H , s) , 6.65 (1 H , s) , 8.64 (1 H , d) , 8.83 (1 H , d) , 10.54 (1 H , s) .

20

LRMS : m/z 536 (M + 1) ⁺

【 0 6 8 7 】

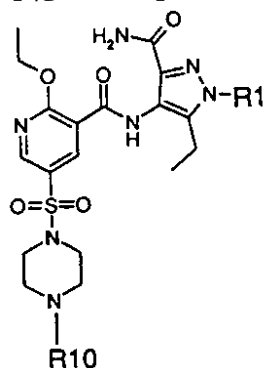
製法 3 7 ~ 4 1

一般構造 :

【 0 6 8 8 】

【 化 2 7 5 】

30



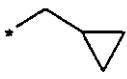
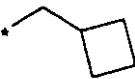
40

【 0 6 8 9 】

である以下の作表された化合物は、製法 3 6 の記載に類似した方法に従って、製法 3 4 の表題化合物と適切な臭化物から製造した。

【 0 6 9 0 】

【 表 1 3 】

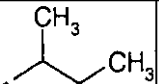
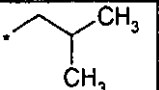
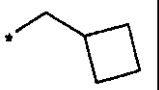
製法	R1	R10	収率 (%)	m/z (M+1) +	¹ Hnmr
37		Et	48	534	δ (CDCl ₃) : 0.42 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.95 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.98 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.57 (1H, s).
38		Et	51	548	δ (CDCl ₃) : 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, m), 1.58 (3H, t), 1.80-1.97 (4H, m), 2.08 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.80-2.97 (3H, m), 3.10 (4H, m), 4.10 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.11 (1H, br s), 6.63 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.53 (1H, s).

10

20

【 0 6 9 1 】

【 表 1 4 】

39		Et	51	536	δ (CDCl ₃) : 0.83 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.48 (3H, d), 1.60 (3H, t), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.12 (4H, m), 4.24 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.50 (1H, s).
40		Me	44	522	δ (CDCl ₃) : 0.96 (6H, d), 1.17 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.27 (4H, m), 2.48 (4H, m), 2.91 (2H, q), 3.09 (4H, m), 3.88 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.24 (1H, br s), 6.67 (1H, br s), 8.65 (1H, m), 8.84 (1H, m), 10.54 (1H, s).
41		Me	33	546	δ (CDCl ₃) : 1.19 (3H, t), 1.58 (3H, m), 1.87 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, m), 2.92 (3H, m), 3.10 (4H, m), 4.10 (2H, d), 4.79 (2H, q), 5.24 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.84 (1H, d), 10.55 (1H, s).

10

20

30

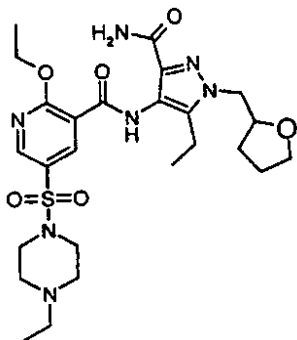
【 0 6 9 2 】

製法 4 2

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 6 9 3 】

【 化 2 7 6 】



40

【 0 6 9 4 】

製法 3 4 の表題化合物 (2 . 0 g , 4 . 1 8 ミリモル) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 0 m l) 氷冷溶液へ炭酸セシウム (1 . 6 3 g , 5 . 0 ミリモル) を加え、この溶液

50

を30分撪拌した。臭化テトラヒドロフリル(0.6ml, 5.28ミリモル)を加え、この反応物を60で72時間撪拌した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、水とジクロロメタンの間で残渣を分画した。相を分離し、有機層を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(100:0から95:5へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、1.20gを得た。

【0695】

【化277】

δ (CDCl₃): 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.70-2.12 (4H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.74-3.94 (2H, m), 4.16 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.32 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s).

10

LRMS: m/z 564 (M+1)⁺

【0696】

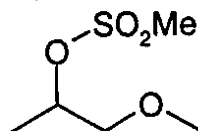
製法43

2-メトキシ-1-メチルエチルメタンサルホネート

【0697】

【化278】

20



【0698】

1-メトキシ-2-プロパノール(3ml, 30.7ミリモル)及びトリエチルアミン(10.27ml, 73.3ミリモル)の氷冷ジクロロメタン(150ml)溶液へ塩化メタンサルホニル(2.86ml, 36.9ミリモル)を1滴ずつ加え、この反応物を室温で18時間撪拌した。この混合物を水、次いで2M塩酸で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させて、黄色のオイルとして表題化合物、5.24gを得た。

30

【0699】

【化279】

δ (CDCl₃): 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.46 (2H, m), 4.88 (1H, m).

LRMS: m/z 186 (M+18)⁺

【0700】

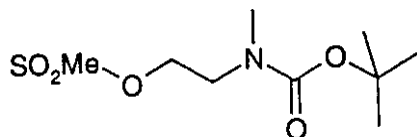
製法44

2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチルメタンサルホネート

【0701】

【化280】

40



【0702】

2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(Synth. Commun. 1993; 23(17); 2443)(4.5g, 25.7ミリモル)の氷冷ピリジン(40ml)溶液へ塩化メタンサルホニル(2.98ml, 38.6ミリモル)を加え、この反応物を2時間撪拌した。この溶液を水(150ml)へ注ぎ込み、酢酸エチル(2x50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を10%クエン酸水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、減

50

圧下で蒸発させた。酢酸エチル：ペンタン（34：66から40：60へ）の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、1.0gを得た。

【0703】

【化281】

δ (CDCl₃) : 1.46 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.56 (2H, m), 4.34 (2H, m).

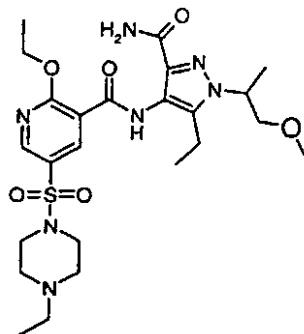
【0704】

製法45

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - (1 - メチル - 2 - メトキシエチル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド 10

【0705】

【化282】



20

【0706】

製法34からの表題化合物（700mg，1.46ミリモル）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液へナトリウムヒドライド（64mg，鉍油の60%分散液、1.6ミリモル）を加え、この溶液を10分撹拌した。製法43からの表題化合物（270mg，1.60ミリモル）を加え、この反応物を60℃で3日間撹拌した。冷やした混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の間で分画し、相を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶液を乾燥（MgSO₄）させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン：メタノール（98：2）を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、白色の泡状物として表題化合物、310mgを得た。

30

【0707】

【化283】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, m), 1.50 (3H, d), 1.59 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.57 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, br s), 6.68 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 552 (M+1)⁺

40

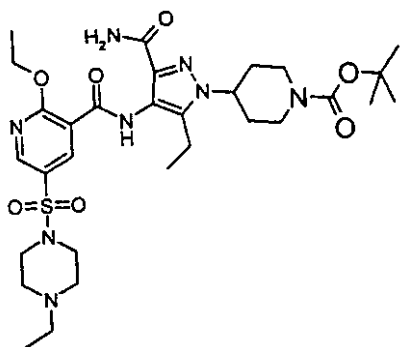
【0708】

製法46

2 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) - 4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【0709】

【化284】



【 0 7 1 0 】

製法 4 5 に記載の方法に従って、製法 3 4 の表題化合物と 4 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル (WO, 9 3 1 9 0 5 9) から、表題化合物を得た (4 3 %)。

【 0 7 1 1 】

【 化 2 8 5 】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.49 (9H, s), 1.57 (3H, m), 1.93 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.82-2.97 (4H, m), 3.10 (4H, m), 4.30 (3H, m), 4.79 (2H, q), 5.23 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.57 (1H, s).

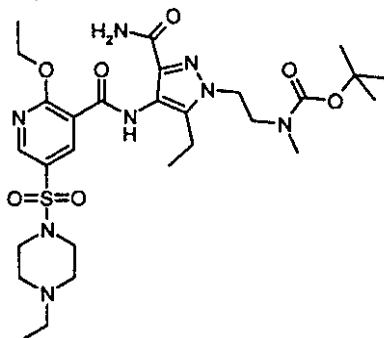
【 0 7 1 2 】

製法 4 7

2 - { 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル } - 4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 7 1 3 】

【 化 2 8 6 】



【 0 7 1 4 】

製法 4 5 の記載に類似した方法に従って、製法 3 4 及び 4 4 の表題化合物からこの表題化合物を製造した。酢酸エチル : ジエチルアミン (9 5 : 5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た (3 0 %)。

【 0 7 1 5 】

【 化 2 8 7 】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.57 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (4H, m), 3.58 (1H, m), 3.64 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.79 (2H, q), 5.24 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.53 (1H, s).

10

20

30

40

50

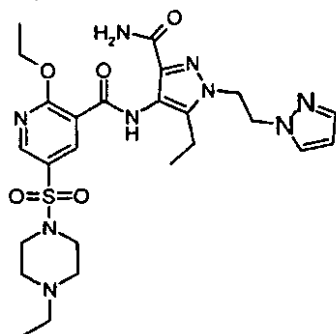
【 0 7 1 6 】

製法 4 8

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - [2 - (ピラゾール - 1 - イル) エチル] ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 7 1 7 】

【 化 2 8 8 】



10

【 0 7 1 8 】

製法 3 4 からの表題化合物 (1 . 0 g , 2 . 0 9 ミリモル) の氷冷テトラヒドロフラン (2 5 m l) 溶液ヘナトリウムヒドリド (8 8 m g , 鉍油の 6 0 % 分散液、 2 . 1 9 ミリモル) を加え、この溶液を 1 時間攪拌した。1 - (2 - クロロエチル) ピラゾール (W O 9 8 4 9 1 6 6) (4 1 0 m g , 3 . 1 4 ミリモル) を加え、この反応物を還流下で 1 8 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、水と酢酸エチルの間で残渣を分画し、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶液を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (1 0 0 : 0 から 9 0 : 1 0 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、 3 0 0 m g を得た。

20

【 0 7 1 9 】

【 化 2 8 9 】

δ (C D C l ₃) : 1.02 (6 H , m) , 1.58 (3 H , t) , 2.40 (2 H , q) , 2.56 (6 H , m) , 3.10 (4 H , m) , 4.50 (2 H , t) , 4.63 (2 H , t) , 4.78 (2 H , q) , 6.20 (1 H , m) , 7.06 (1 H , m) , 7.58 (1 H , m) , 8.63 (1 H , d) , 8.80 (1 H , d) , 10.46 (1 H , s) .

30

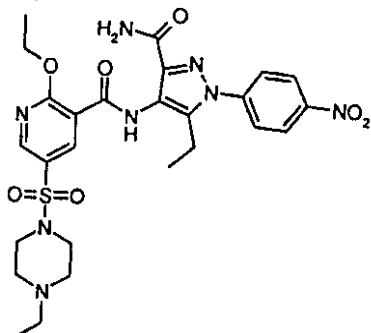
【 0 7 2 0 】

製法 4 9

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - (2 - ニトロフェニル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 7 2 1 】

【 化 2 9 0 】



40

【 0 7 2 2 】

50

製法 34 からの表題化合物 (1.0 g, 2.08 ミリモル) の冷却 (-78) テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液へナトリウムヒドリド (80 mg, 鋳油の 80% 分散液、2.67 ミリモル) を加え、この混合物を室温までゆっくり温めた。4-フルオロニトロベンゼン (0.5 ml, 4.7 ミリモル) を加え、この反応物を 65 で 72 時間加熱した。冷やした混合物を塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルの間で分画し、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶液を水、次いで鹹水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール (100:0 から 95:5 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、630 mg を得た。

【0723】

【化291】

δ (CDCl₃): 0.93 (6H, m), 1.52 (3H, t), 2.32 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.98 (6H, m), 4.72 (2H, q), 5.96 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.32 (2H, d), 8.58 (1H, d), 8.75 (1H, d), 10.63 (1H, s).

LRMS: m/z 601 (M+1)⁺

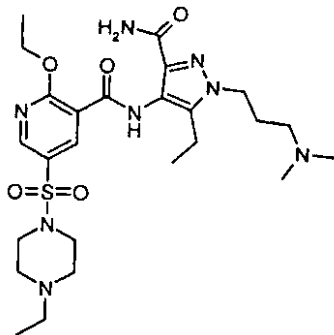
【0724】

製法 50

2-[3-ジメチルアミノ-n-プロピル]-4-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イルカルボキサミド]-3-エチルピラゾール-5-カルボキサミド

【0725】

【化292】



【0726】

3-ジメチルアミノ-1-プロパノール (6 g, 58.2 ミリモル) 及びトリエチルアミン (9.7 ml, 69.8 ミリモル) の氷冷ジクロロメタン (200 ml) 溶液へ塩化メタンスルホニル (4.95 ml, 64.0 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 16 時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の間に分画し、相を分離した。酢酸エチルで水層を抽出し、合わせた有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール (90:10) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、油状の固形物、1.5 g を得た。これをジクロロメタン (3 ml) にすぐに再溶解し、濾過し、テトラヒドロフラン (10 ml) で濾液を希釈した。

【0727】

製法 34 からの表題化合物 (760 mg, 1.59 ミリモル) の氷冷テトラヒドロフラン (15 ml) 溶液へナトリウムヒドリド (70 mg, 鋳油の 60% 分散液、1.75 ミリモル) を少しずつ加え、この追加が完了したらすぐに、この溶液を室温で 1 時間撹拌した。次いで、先に製造したメシレート溶液を加え、この反応物を 70 で 16 時間撹拌した。冷やした混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (120 ml) へ注ぎ込み、酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下

10

20

30

40

50

で蒸発させた。ジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア（89：10：1）を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、140mgを得た。

【0728】

【化293】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.32 (6H, s), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t), 2.92 (2H, q), 3.08 (4H, m), 4.18 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

10

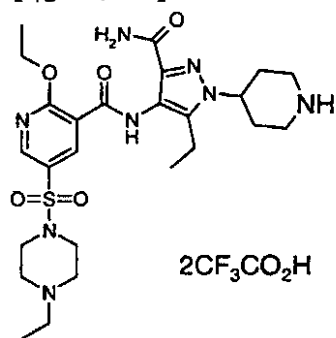
【0729】

製法51

4-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イルカルボキサミド]-3-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)ピラゾール-5-カルボキサミド・ニトリフルオロ酢酸

【0730】

【化294】



20

【0731】

製法46からの表題化合物（309mg, 0.47ミリモル）のジクロロメタン（4ml）溶液へトリフルオロ酢酸（3ml）を加え、この反応物を2.5時間攪拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルでよく粉碎した。生じた固形物をエーテル中で1分間音波処理し、生じた沈澱物を濾過し、乾燥させて、白色の固形物として表題化合物、278mgを得た。

30

【0732】

【化295】

δ (DMSO-d₆) : 1.15 (6H, m), 1.46 (3H, t), 2.04 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.40-2.84 (6H, m), 3.00-3.22 (6H, m), 3.25-3.60 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.62 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.41 (2H, m), 8.70 (2H, m), 10.24 (1H, s).

【0733】

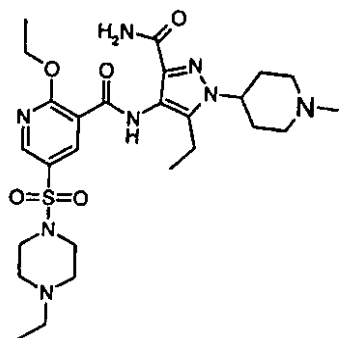
製法52

4-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イルカルボキサミド]-3-エチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピラゾール-5-カルボキサミド

【0734】

【化296】

40



【 0 7 3 5 】

製法 4 6 からの表題化合物 (3 2 0 m g , 0 . 4 8 ミリモル) のジクロロメタン (2 m l) 溶液へトリフルオロ酢酸 (1 . 5 m l) を加え、この溶液を室温で 2 . 5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をエーテルでよく粉砕し、真空下で乾燥させて、白色の固形物を得た。

【 0 7 3 6 】

この中間体アミンのジクロロメタン (8 m l) 溶液へホルムアルデヒド (2 1 7 μ l , 3 7 % 水溶液、 2 . 9 0 ミリモル) を加え、この溶液を 3 0 分激しく攪拌した。酢酸 (8 8 μ l , 1 . 6 9 ミリモル) を加え、この溶液をさらに 3 0 分攪拌し、次いでトリアセトキシボロヒドリド (1 6 9 m g , 0 . 8 0 ミリモル) を加え、この反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。この反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液へ注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール : 0 . 8 8 アンモニア (9 1 . 7 5 : 7 . 5 : 0 . 7 5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、 7 0 m g を得た。

【 0 7 3 7 】

【 化 2 9 7 】

δ (C D C l ₃) : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.92 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.25-2.45 (7H, m), 2.54 (4H, m), 2.91 (2H, q), 2.99-3.16 (6H, m), 4.08 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.11 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.83 (1H, d), 10.53 (1H, s).

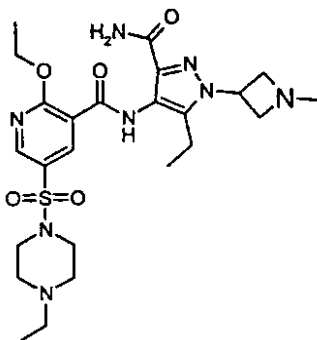
【 0 7 3 8 】

製法 5 3

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 7 3 9 】

【 化 2 9 8 】



【 0 7 4 0 】

製法 3 3 からの表題化合物 (7 0 0 m g , 1 . 1 ミリモル) のジクロロメタン (3 . 5 m

10

20

30

40

50

1) 溶液へトリフルオロ酢酸 (2.5 ml) を加え、この溶液を室温で2.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をエーテルでよく粉砕し、真空下で乾燥させた。この固形物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に懸濁させ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を減圧下で蒸発させた。

【0741】

この中間体アミンのジクロロメタン (8 ml) 溶液へホルムアルデヒド (280 μl, 3.7%水溶液、4.4ミリモル) を加え、この溶液を30分激しく攪拌した。酢酸 (53 μl, 1.1ミリモル) を加え、この溶液をさらに30分攪拌し、次いでトリアセトキシボロヒドリド (238 mg, 1.12ミリモル) を加え、この反応物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (30 ml) へ注ぎ込み、酢酸エチル (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア (91.75:7.5:0.75) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、470 mg を得た。

10

【0742】

【化299】

δ (CDCl₃) : 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.48 (3H, s), 2.54 (4H, m), 2.85 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.59 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.79 (2H, q), 4.96 (1H, m), 5.32 (1H, br s), 6.79 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.52 (1H, s).

20

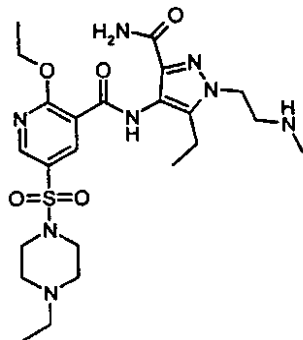
【0743】

製法54

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - [2 - (メチルアミノ) エチル] ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【0744】

【化300】



30

【0745】

製法32の表題化合物 (250 mg, 0.37ミリモル) と10%パラジウム/活性炭 (35 mg) のメタノール (3 ml) 混合物を60 psi 及び室温で16時間水素化した。この反応混合物をArbocel (登録商標) に通して濾過し、フィルターパッドをメタノールで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア (90:10:0から89:10:1へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、白色の泡状物として表題化合物 (135 mg, 68%) を得た。

40

【0746】

【化301】

δ (CDCl_3) : 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.48 (3H, s), 2.52 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (6H, m), 4.22 (2H, t), 4.79 (2H, q), 5.28 (1H, s), 6.67 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

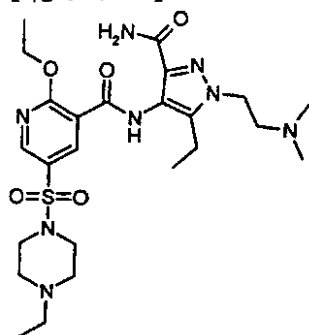
【 0 7 4 7 】

製法 5 5

2 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 7 4 8 】

【 化 3 0 2 】



【 0 7 4 9 】

製法 3 4 からの表題化合物 (1 . 0 g , 2 . 1 ミリモル) の氷冷テトラヒドロフラン (2 5 m l) 溶液ヘナトリウムヒドリド (8 8 m g , 鉍油の 6 0 % 分散液、 2 . 2 ミリモル) を少しずつ加え、この溶液を 3 0 分攪拌した。 2 - ジメチルアミノエチルクロリド塩酸 (4 5 1 m g , 3 . 1 5 ミリモル) を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、この混合物をジクロロメタン (2 x 1 5 m l) で抽出した。合わせた抽出物を室温、減圧下で濃縮して約 2 m l の容量とし、この溶液をテトラヒドロフラン (1 0 m l) で希釈した。これを先に製造した溶液ヘ加え、この反応物を還流下で 2 0 時間加熱した。冷やした混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液ヘ注ぎ込み、酢酸エチル (1 0 0 m l) で抽出した。この有機抽出物を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル : ジエチルアミン (9 5 : 5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣の泡状物を精製し、表題化合物、 3 0 0 m g を得た。

【 0 7 5 0 】

【 化 3 0 3 】

δ (CDCl_3) : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.59 (9H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t), 2.94 (2H, q), 3.09 (4H, m), 4.19 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

【 0 7 5 1 】

製法 5 6

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 7 5 2 】

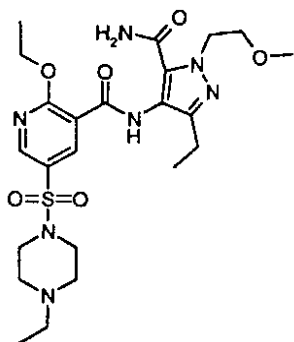
【 化 3 0 4 】

10

20

30

40



【 0 7 5 3 】

製法 2 7 の記載に類似した方法に従って、製法 2 5 及び 1 4 の表題化合物からこの表題化合物を得た (7 0 %) 。

【 0 7 5 4 】

【 化 3 0 5 】

δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m),
2.72 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.55 (2H, t), 4.77 (2H, q),
5.57 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.82 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

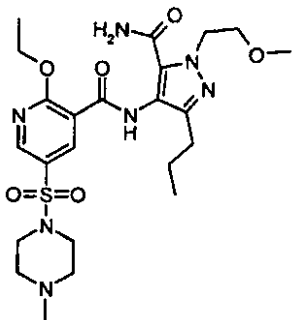
【 0 7 5 5 】

製法 5 7

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 -
- イルカルボキサミド] - 1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - n - プロピルピラゾール -
5 - カルボキサミド

【 0 7 5 6 】

【 化 3 0 6 】



【 0 7 5 7 】

製法 2 6 の表題化合物 (5 8 5 m g , 1 . 7 7 ミリモル) 、 製法 1 5 の表題化合物 (3 0
0 m g , 1 . 3 2 ミリモル) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 8 9 m g ,
1 . 4 0 ミリモル) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド
塩酸塩 (2 6 7 m g , 1 . 4 0 ミリモル) 及び N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 3
9 m l , 2 . 2 5 ミリモル) のジクロロメタン (2 0 m l) 混合物を室温で 1 8 時間攪拌
した。この混合物を鹼水 (1 0 m l) 、 次いで水 (1 0 m l) で洗浄し、塩酸 (1 M , 3
x 2 0 m l) で抽出した。合わせた酸性抽出物を、重碳酸ナトリウム溶液を使用して中和
し、この水溶液をジクロロメタン (3 x 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾
燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させ、白色の固形物として表題化合物、 4 4 6 m g
を得た。

【 0 7 5 8 】

【 化 3 0 7 】

δ (CDCl₃) : 0.97 (3H, t), 1.67 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.82 (2H, t), 4.52 (2H, t), 4.76 (2H, q), 5.57 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.77 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

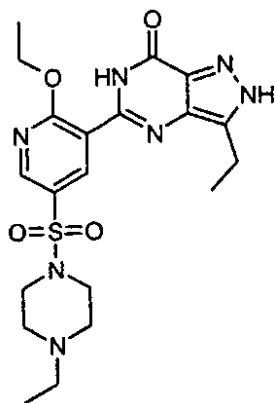
【 0 7 5 9 】

製法 5 8

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン 10

【 0 7 6 0 】

【 化 3 0 8 】



20

【 0 7 6 1 】

製法 3 4 からの表題化合物 (1 0 . 0 g , 2 0 . 8 ミリモル) と酢酸エチル (2 m l , 2 0 ミリモル) のエタノール (1 6 0 m l) 溶液へカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (8 . 2 8 g , 4 1 . 6 ミリモル) を加え、この反応混合物を密封容器において 1 2 0 で 1 2 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン : メタノール : 0 . 8 8 アンモニア (9 5 : 5 : 0 . 5) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、 3 . 7 5 g を得た。 30

【 0 7 6 2 】

【 化 3 0 9 】

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.78 (2H, q), 8.66 (1H, d), 9.08 (1H, d), 11.00 (1H, s) 11.05-11.20 (1H, br s).

LRMS : m/z 462 (M+1)⁺

【 0 7 6 3 】

実施例 5 9

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン 40

【 0 7 6 4 】

【 化 3 1 0 】

ら 90 : 10 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、124 mg を得た。

【0770】

【化313】

δ (CDCl₃) : -0.08 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.57 (3H, t)
2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.14 (6H, m), 4.15 (2H, t), 4.40 (2H, t), 4.74 (2H,
q), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.68 (1H, s).

LRMS : m/z 620 (M+1)⁺

10

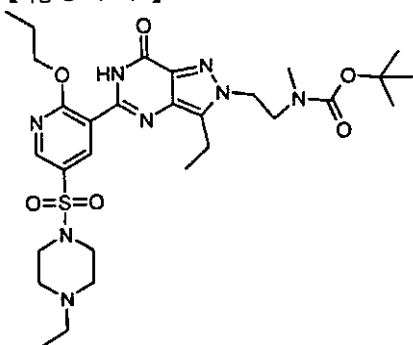
【0771】

製法 6 1

2 - { 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル } - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0772】

【化314】



20

【0773】

実施例 14 からの表題化合物 (100 mg , 0 . 16 ミリモル) とカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (161 mg , 0 . 81 ミリモル) の n - プロパノール (3 ml) 混合物を 100 で 16 時間加熱した。冷やした反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 ml) へ注ぎ込み、酢酸エチル (2 x 30 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン : メタノール (97 : 3) を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、71 mg を得た。

30

【0774】

【化315】

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.45 (9H, s), 2.00 (2H, m),
2.42 (2H, q), 2.58 (7H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.78 (2H, t), 4.46 (2H,
m), 4.63 (2H, t), 8.63 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.66 (1H, br s).

40

【0775】

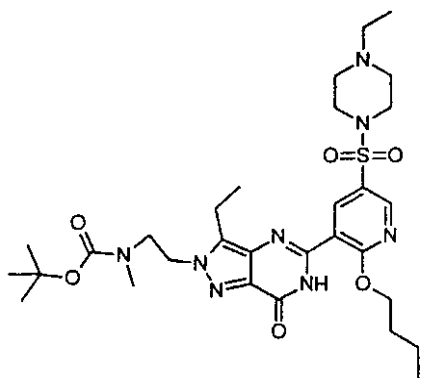
製法 6 2

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - { 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル } - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0776】

【化316】

50



10

【0777】

実施例14からの表題化合物(123mg, 0.20ミリモル)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(198mg, 1.0ミリモル)及び酢酸エチル(18mg, 0.20ミリモル)のn-ブタノール(12ml)混合物を密封容器において110で8時間加熱した。冷やした混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(60ml)へ注ぎ込み、酢酸エチル(2×60ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(97:3)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、ベージュ色の泡状物として表題化合物、36mgを得た。

【0778】

20

【化317】

δ (CDCl₃): 1.02 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.45 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.58 (7H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.78 (2H, t), 4.45 (2H, m), 4.67 (2H, t), 8.63 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.64 (1H, s).

【0779】

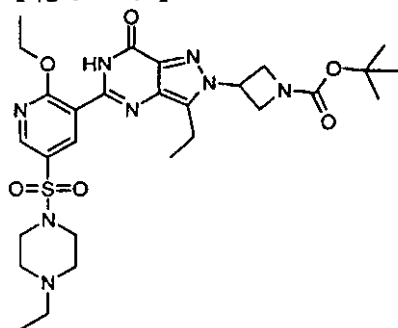
製法63

2-(1-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)-5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

【0780】

【化318】



40

【0781】

製法33からの表題化合物(1.3g, 2.05ミリモル)とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(490mg, 2.46ミリモル)のエタノール(35ml)混合物を密封容器において130で16時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(15ml)に溶かし、塩酸(2N)を使用してこの溶液を中和し、次いで飽和重炭酸ナトリウムを加えた。この水溶液をジクロロメタン(5×30ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。酢酸エチル:ジエチルアミン(96:4)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残

50

渣のガムを精製し、表題化合物、350mgを得た。

【0782】

【化319】

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.48 (9H, s), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.37 (2H, t), 4.42 (2H, m), 4.77 (2H, q), 5.25 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.57 (1H, s).

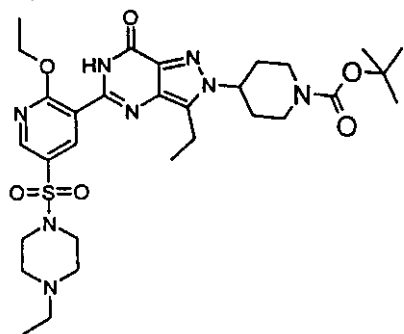
【0783】

製法64

2 - (1 - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0784】

【化320】



【0785】

製法63の記載に類似した方法に従って、製法46の表題化合物からこの表題化合物を製造した。ジクロロメタン：メタノール(95：5)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た(62%)。

【0786】

【化321】

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.38-1.60 (15H, m), 1.94 (2H, m), 2.41 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.10 (6H, m), 4.26-4.48 (3H, m), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.60 (1H, s).

【0787】

製法65

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (1 - tert - ブトキシカルボニルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0788】

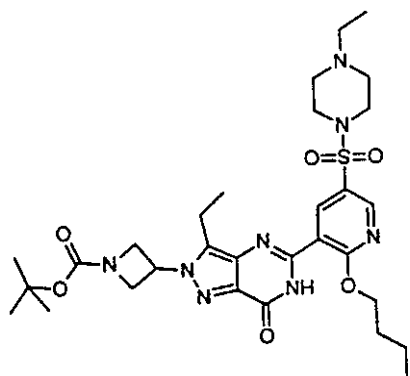
【化322】

10

20

30

40



10

【0789】

製法61の記載に類似した方法に従って、製法63の表題化合物とn-ブタノールから表題化合物を得た(63%)。

【0790】

【化323】

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, t), 1.38 (3H, t), 1.48 (9H, s), 1.57 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.15 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.68 (4H, m), 5.26 (1H, m), 8.62 (1H, m), 9.02 (1H, m), 10.67 (1H, s).

20

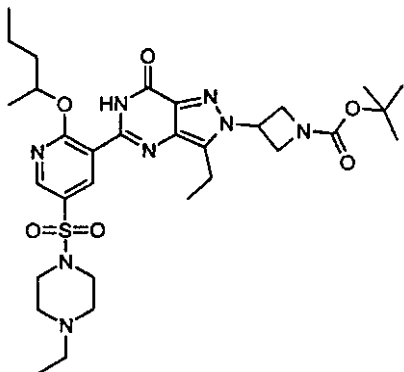
【0791】

製法66

2-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-1-メチルプトキシピリジン-3-イル]-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【0792】

【化324】



30

【0793】

製法63からの表題化合物(100mg, 0.16ミリモル)とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(157mg, 0.79ミリモル)の(R)-ペンタン-2-オール(1ml)混合物を120で4日間加熱した。冷やした混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(35ml)に懸濁させ、酢酸エチル(2x35ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア(95:4.7:3)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、14mgを得た。

40

【0794】

【化325】

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.38 (3H, t), 1.48 (12H, m), 1.80 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.40 (2H, t), 4.67 (2H, m), 5.25 (1H, m), 5.62 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.70 (1H, s).

【 0 7 9 5 】

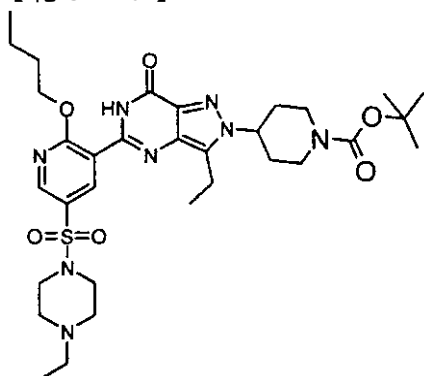
製法 6 7

5 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

10

【 0 7 9 6 】

【 化 3 2 6 】



20

【 0 7 9 7 】

製法 6 2 の記載に類似した方法に従って、製法 4 6 の表題化合物と n - ブタノールから表題化合物を得た (6 9 %) 。

【 0 7 9 8 】

【 化 3 2 7 】

δ (CDCl₃) : 1.01 (6H, t), 1.34-1.60 (14H, m), 1.93 (4H, m), 2.41 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 4.38 (3H, m), 4.66 (2H, t), 8.61 (1H, d), 9.00 (1H, s), 10.58 (1H, s).

30

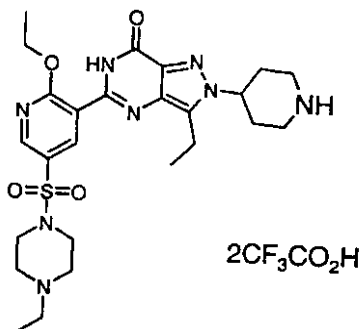
【 0 7 9 9 】

製法 6 8

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ・ ニトリフルオロ酢酸

【 0 8 0 0 】

【 化 3 2 8 】



40

【 0 8 0 1 】

製法 6 4 からの表題化合物 (4 8 m g , 0 . 0 7 5 ミリモル) のトリフルオロ酢酸 (0 .

50

5 ml) 及びジクロロメタン (0.5 ml) 溶液を室温で 2.5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルでよく粉碎した。次いで、この固形物をエーテルにおいて 1 分間音波処理し、生じた沈澱物を濾過し、乾燥させて、表題化合物、54 mg を得た。

【0802】

【化329】

δ (DMSO_d₆) : 1.16 (3H, t), 1.22-1.38 (6H, m), 2.10 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.00 (2H, q), 3.07-3.54 (14H, m), 4.50 (2H, q), 5.85 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.44 (1H, br s), 8.74 (2H, m), 11.90 (1H, s).

10

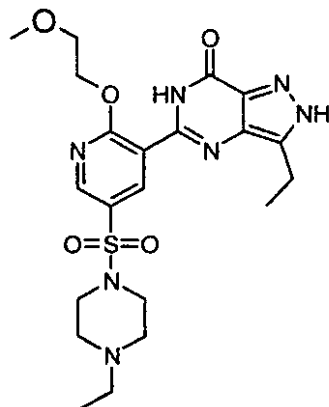
【0803】

製法 69

5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【0804】

【化330】



20

【0805】

製法 58 からの表題化合物 (1.0 g, 2.2 ミリモル) とカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.16 g, 10.8 ミリモル) の 2 - メトキシエタノール (20 ml) 溶液を還流下で 18 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン : メタノール (100 : 0 から 90 : 10 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、860 mg を得た。

30

【0806】

【化331】

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.42 (3H, t), 2.43 (2H, q), 2.59 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.18 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.80 (2H, t), 8.63 (1H, d), 9.00 (1H, d), 11.25 (1H, br s).

40

LRMS : m/z 492 (M+1)⁺

【0807】

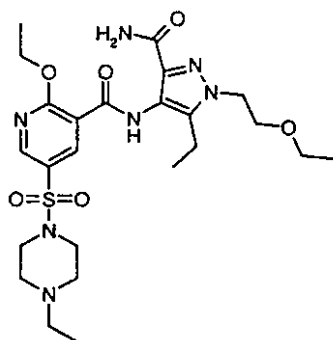
製法 70

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 2 - (2 - エトキシエチル) - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【0808】

【化332】

50



【0809】

10

製法34からの表題化合物(1.0g, 2.09ミリモル)と炭酸セシウム(816mg, 2.50ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)混合物へ2-プロモエチルエチルエーテル(0.28ml, 2.50ミリモル)を加え、この反応物を60で12時間撹拌した。この混合物を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させ、残渣をトルエンと共沸させた。この粗生成物をエーテルで粉碎し、生じた固形物を濾過し、乾燥させて、結晶性の固形物として表題化合物、550mgを得た。

【0810】

【化333】

d (DMSO-d₆): 0.92 (3H, t), 1.10 (6H, m), 1.44 (3H, t), 2.30 (2H, q), 2.42 (4H, m), 2.80 (2H, q), 2.96 (4H, m), 3.40 (2H, q), 3.78 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.63 (2H, q), 7.29 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.66 (1H, d), 10.40 (1H, s).

20

LRMS: m/z 552 (M+1)⁺

【0811】

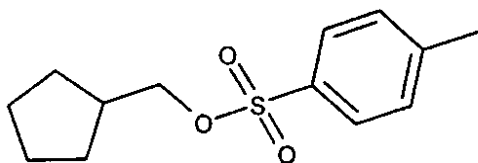
製法71

4-メチルベンゼンスルホン酸シクロペンチルメチル

【0812】

【化334】

30



【0813】

シクロペンタンメタノール(1ml, 9.25ミリモル)のエーテル(25ml)溶液へp-トルエンスルホンクロリド(2.12g, 11.1ミリモル)を加え、この溶液を氷/塩浴中で冷やした。新たに粉末化した水酸化カリウム(4.7g, 83.3ミリモル)を加え、この反応混合物を2時間にわたり室温へ温めた。この反応物を水で希釈し、相を分離し、水層をエーテルで抽出した。合わせた有機溶液を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させ、澄明なオイルとして表題化合物、2.18gを得た。

40

【0814】

【化335】

¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.20 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.74 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.92 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.80 (2H, d).

LRMS: m/z 277 (MNa⁺)

【0815】

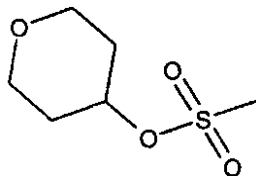
50

製法 7 2

メタンスルホン酸テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル

【 0 8 1 6 】

【 化 3 3 6 】



【 0 8 1 7 】

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (2 . 0 g , 1 9 . 6 ミリモル) 及びトリエチルアミン (3 . 5 6 m l , 2 5 . 5 ミリモル) の氷冷ジクロロメタン (2 0 m l) 溶液へ塩化メタンスルホニル (1 . 8 2 m l , 2 3 . 5 ミリモル) を 1 滴ずつ 1 0 分にわたり加え、次いでこの反応物を室温で 7 2 時間攪拌した。この反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 m l) で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、減圧下で蒸発させ、静置すると固化する橙色のオイル、 3 . 1 g を得た。

【 0 8 1 8 】

【 化 3 3 7 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.88 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.90 (1H, m).

LRMS : m/z 198 (MNH₄)⁺

【 0 8 1 9 】

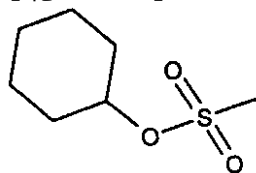
分析実測値 : C , 3 9 . 9 0 ; H , 6 . 7 4 。 C₆H₁₂O₄S の理論値 : C , 3 9 . 9 9 ; H , 6 . 7 1 % 。

製法 7 3

メタンスルホン酸シクロヘキサエステル

【 0 8 2 0 】

【 化 3 3 8 】



【 0 8 2 1 】

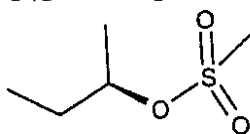
Tetrahedron 41; 17; 1985; 3447 に記載の方法により、表題化合物を製造した。

製法 7 4

メタンスルホン酸 (1 R) - 1 - メチルプロピル

【 0 8 2 2 】

【 化 3 3 9 】



【 0 8 2 3 】

(R) - 2 - ブタノール (4 . 0 m l , 4 3 . 5 ミリモル) 及びトリエチルアミン (6 . 6 5 m l , 4 7 . 8 ミリモル) の氷冷ジクロロメタン (7 0 m l) 溶液へ、メタンスルホン酸無水物 (8 . 3 3 g , 4 7 . 8 ミリモル) のジクロロメタン (3 0 m l) 溶液を 3 0 分にわたり 1 滴ずつ加えた。次いで、この反応物を室温へ温め、 1 8 時間攪拌した。次い

10

20

30

40

50

でこの混合物を水、2 N 塩酸で洗浄し、次いで乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させ、薄黄色のオイルとして表題化合物、7.0 g を得た。

【0824】

【化340】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ : 0.98 (3H, t), 1.40 (3H, d), 1.62-1.80 (2H, m), 3.00 (3H, s), 4.76 (1H, m).

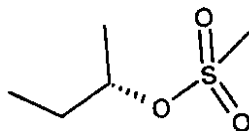
【0825】

製法75

メタンスルホン酸 (1S) - 1 - メチルプロピル

【0826】

【化341】



【0827】

製法74に記載の方法に従って、(S) - 2 - ブタノール及びメタンスルホン酸無水物から、オイルとして表題化合物を収率54%で得た。

【0828】

【化342】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ : 0.96 (3H, t), 1.38 (3H, d), 1.60-1.76 (2H, m), 2.96 (3H, s), 4.70 (1H, m).

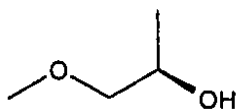
【0829】

製法76

(2R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - オール

【0830】

【化343】



【0831】

氷冷メタノール (1000 ml) へナトリウムメトキシド (54 g, 1.0 モル) を少しずつ加え、生じた溶液を氷浴において20分攪拌した。(R) - プロピレンオキシド (58 g, 1 モル) を30分にわたり1滴ずつ加え、追加が完了したらすぐに、この反応物を室温で18時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、(1M) エーテル性塩酸を使用して、氷冷しながら、酸性化し、生じた混合物を1時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を乾燥 (K₂CO₃) させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。この残渣を乾燥酸化カルシウム上で30分、70 °C まで加熱し、次いで大気圧で蒸留して、オイルとして表題化合物、25.4 g を得た。b.p. 118 ~ 120 °C。

【0832】

【化344】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ : 1.16 (3H, d), 2.28 (1H, d), 3.20 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.97 (1H, m).

[α]_D -20.83° (c=1.02, ジクロロメタン)

【0833】

10

20

30

40

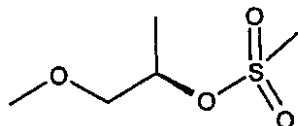
50

製法 77

メタンスルホン酸(1R) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエチル

【0834】

【化345】



【0835】

製法 76 からのアルコール (5.0 g, 55 ミリモル) のジクロロメタン (100 ml) 溶液ヘトリエチルアミン (8.5 ml, 61 ミリモル) を加え、この溶液を氷/アセトン浴で冷やした。メタンスルホン酸無水物 (10.64 g, 61 ミリモル) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を 30 分にわたり 1 滴ずつ加え、次いでこの反応物を室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を水、2 M 塩酸で洗浄し、次いで乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させ、表題化合物、2.77 g を得た。

10

【0836】

【化346】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.87 (1H, m).

20

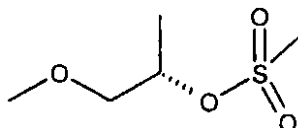
【0837】

製法 78

メタンスルホン酸(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエチル

【0838】

【化347】



【0839】

新たに調製したナトリウム (7.0 g, 0.30 モル) のメタノール (100 ml) 溶液へ、S - (-) プロピレンオキシド (17.58 g, 0.30 モル) を 45 分にわたり 1 滴ずつ加え、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この反応物をベンタン (150 ml) で希釈し、次いで、酢酸 (17 ml, 0.30 モル) をゆっくりと加えた。生じた混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣のオイルを 30 トルで蒸留し、30 で沸騰する分画を採取し、約 30 % のメタノールを含有するオイル、3.3 g を得た。

30

【0840】

このオイルのジクロロメタン (60 ml) 溶液ヘトリエチルアミン (5.56 ml, 0.04 モル) を加え、次いでこの溶液を氷中で冷やした。メタンスルホン酸無水物 (7.03 g, 0.04 モル) のジクロロメタン (30 ml) 溶液を 30 分にわたり 1 滴ずつ加え、この反応物を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を水、さらに 2 M 塩酸で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させ、表題化合物、3.3 g を得て、これをさらに精製せずに使用した。

40

【0841】

【化348】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.87 (1H, m).

【0842】

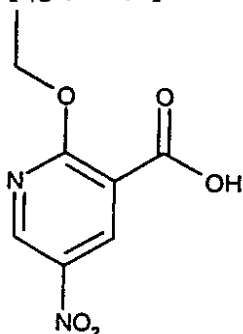
50

製法 79

2 - エトキシ - 5 - ニトロ - 3 - ピリジンカルボン酸

【0843】

【化349】



10

【0844】

2 - エトキシ - 3 - ピリジンカルボン酸 (16.4 g, 98ミリモル) 及び炭酸セシウム (32 g, 98ミリモル) の N, N - ジメチルホルムアミド (240 ml) 懸濁液を室温で2時間攪拌した。ヨウ化エチル (7.85 ml, 98ミリモル) を加え、この反応物をさらに24時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) の間で残渣を分画した。相を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機溶液を鹼水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させ、薄黄色のオイルとしてエチルエステル、18.0 g を得た。

20

【0845】

このオイル (4.66 g, 22.3ミリモル) の氷冷トリフルオロ酢酸無水物 (50 ml) 溶液へ硝酸アンモニウム (5.36 g, 66ミリモル) を加え、この反応物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を注意深く氷水 (200 ml) へ注ぎ込み、生じた懸濁液を1時間攪拌した。沈澱物を濾過して取り、水で洗浄し、吸引下で乾燥させて、固形物としてニトロエステル、3.29 g を得た。

【0846】

この固形物 (5.1 g, 20ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液へ水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml, 5 N, 20ミリモル) を1滴ずつ加え、この反応物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (50 ml) に懸濁させ、塩酸で pH 3 へ酸性化した。この水溶液を酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出し、合わせた有機層を鹼水 (100 ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で蒸発させ、ベージュ色の固形物を得た。この粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて、ベージュ色の結晶として、表題化合物、3.32 g を得た。

30

【0847】

【化350】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.55 (3H, t), 4.78 (2H, q), 9.17 (1H, s), 9.23 (1H,

s).

40

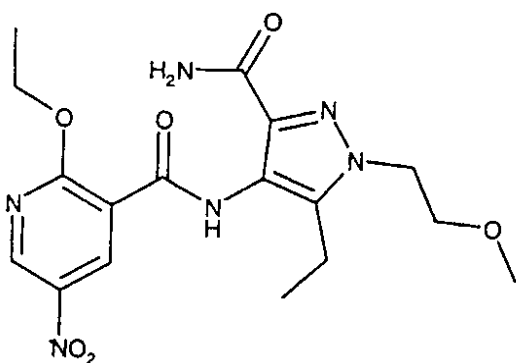
【0848】

製法 80

4 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロピリジン - 3 - イルカルボキサミド) - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【0849】

【化351】



10

【0850】

製法79からの酸(4.46g, 21.0ミリモル)、製法9からのピラゾール(4.15g, 19.6ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(3.51g, 26.0ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(4.98g, 26.0ミリモル)及びN-エチルジイソプロピルアミン(10.38ml, 60.0ミリモル)のジクロロメタン(110ml)混合物を室温で18時間攪拌した。この反応物をジクロロメタン(100ml)で希釈し、次いで、水(70ml)、10%重炭酸ナトリウム水溶液(70ml)、及び鹼水(70ml)で順に洗浄し、次いで乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン:メタノール(95:5)を溶出液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣の黄色い固形物を精製した。この生成物を酢酸エチルから再結晶させて、薄黄色の結晶性固形物として表題化合物、3.96gを得た。

20

【0851】

【化352】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.21 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.94 (2H, q), 3.35 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.27 (2H, t), 4.83 (2H, q), 5.29 (1H, br s), 6.62 (1H, br s), 9.15 (1H, d), 9.32 (1H, d), 10.51 (1H, br s).

LRMS: m/z 407.5 (MH^+)

30

【0852】

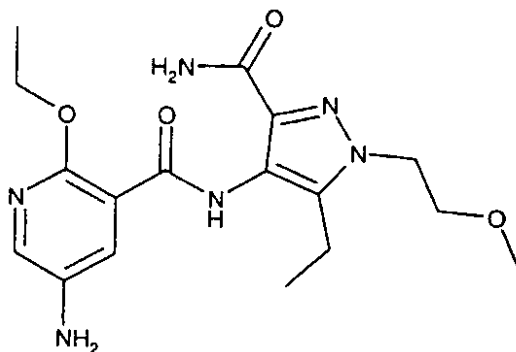
分析実測値: C, 50.21; H, 5.39; N, 20.66。C₁₇H₂₂N₆O₆の理論値: C, 50.24; H, 5.46; N, 20.68%。

製法81

4-(5-アミノ-2-エトキシピリジン-3-イルカルボキサミド)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)ピラゾール-5-カルボキサミド

【0853】

【化353】



40

【0854】

製法80からのニトロ化合物(3.86g, 9.50ミリモル)と10%パラジウム/活

50

性炭 (2 0 0 m g) のジクロロメタン (7 5 m l) 及びエタノール (2 5 m l) の混合物を 5 0 p s i 及び室温で 2 時間水素化した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで S o l k a f l o c (登録商標) に通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、表題化合物、 3 . 6 3 g を得た。

【 0 8 5 5 】

【 化 3 5 4 】

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO $_d$, 400MHz) δ : 1.06 (3H, t), 1.37 (3H, t), 2.75 (2H, q), 3.23 (3H, s), 3.72 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.39 (2H, q), 5.02 (2H, br s), 7.25 (1H, br s), 7.37 (1H, br s), 7.70 (2H, m), 10.33 (1H, s).

10

LRMS : m/z 377.2 (MH $^+$)

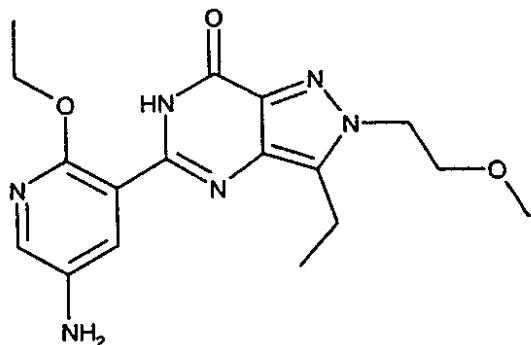
【 0 8 5 6 】

実施例 8 2

5 - (5 - アミノ - 2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジノン

【 0 8 5 7 】

【 化 3 5 5 】



20

【 0 8 5 8 】

製法 8 1 からのアミン (2 . 5 3 g , 6 . 7 2 ミリモル) とカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (5 . 5 6 g , 2 7 . 9 ミリモル) のエタノール (5 0 m l) 混合物を密封容器において 1 2 0 で 8 時間加熱した。冷やした混合物を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル : エタノール (1 0 0 : 0 から 9 6 : 4 へ) の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物、 1 . 9 6 g を得た。

30

【 0 8 5 9 】

【 化 3 5 6 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 1.40 (3H, t), 1.51 (3H, t), 3.06 (2H, q), 3.30 (3H, s), 3.57 (2H, br s), 3.90 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.55 (2H, q), 7.77 (1H, d), 8.18 (1H, d), 11.03 (1H, br s).

40

LRMS : m/z 359.1 (MH $^+$)

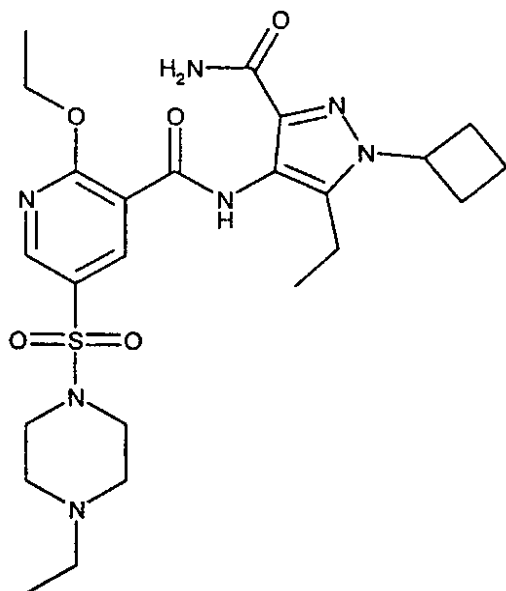
【 0 8 6 0 】

製法 8 3

2 - シクロブチル - 4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチルピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 8 6 1 】

【 化 3 5 7 】



10

【0862】

製法34からの化合物(1.8g, 3.76ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)溶液へ、炭酸セシウム(2.7g, 8.31ミリモル)に次いで、シクロブチルプロミド(388 μ l, 4.13ミリモル)を加え、この反応混合物を60 $^{\circ}$ Cで3日間攪拌した。冷やした溶液を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液の間で分画し、層を分離した。水相を酢酸エチル(3 \times)で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で蒸発させた。残渣の黄色い固形物をエーテルで粉碎し、薄黄色の粉末として表題化合物、762mgを得た。

20

【0863】

【化358】

¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.57 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.40 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.70 (2H, m), 2.82 (2H, q), 3.08 (4H, m), 4.78 (3H, m), 5.24 (1H, br s), 6.75 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.50 (1H, s).

30

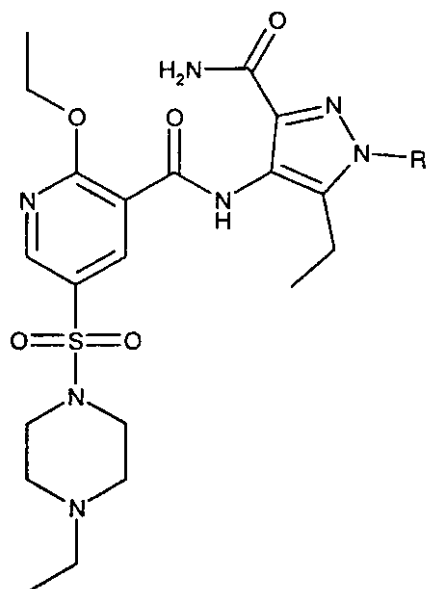
【0864】

製法84~88

以下の一般構造:

【0865】

【化359】



10

【 0 8 6 6 】

である化合物は、製法 8 3 の記載に類似した方法に従って、製法 3 4 からの表題化合物と適切なアルキル化剤から製造した。

【 0 8 6 7 】

20

【表 1 5】

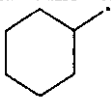
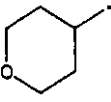

製法 No.	R	アルキル化剤	収率 (%)	データ
84		ブロミド	54	$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.71 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.08 (4H, m), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.92 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.65 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.21 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 548 (MH^+)
85		トシラート	52	$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.15-1.38 (6H, m), 1.58-1.72 (6H, m), 2.37-2.57 (7H, m), 2.94 (2H, m), 3.16 (4H, m), 4.00 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.20 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s). LRMS : m/z 561.8 (M^+)

30

40

【 0 8 6 8 】

【表 1 6】

86 ¹		メシレート	25	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.01 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.42 (2H, m), 1.58 (3H, t), 1.94 (6H, m), 2.40 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.88 (2H, q), 3.08 (4H, m), 4.76 (3H, m), 5.20 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.62 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 562.3 (MH ⁺)
87		メシレート	21	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.00 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.55 (3H, t), 1.80 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.90 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.50 (2H, t), 4.14 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.80 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 565 (MH ⁺)
88		ブロミド	52	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.00 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.18 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, q), 3.08 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.40 (2H, t), 4.20 (2H, t), 4.80 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.50 (1H, br s). LRMS : m/z 553 (MH ⁺)

【 0 8 6 9 】

1 = ジクロロメタン : メタノール (9 7 : 3) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した生成物。

製法 8 9

4 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 3 - エチル - 2 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - メトキシエチル] ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 8 7 0 】

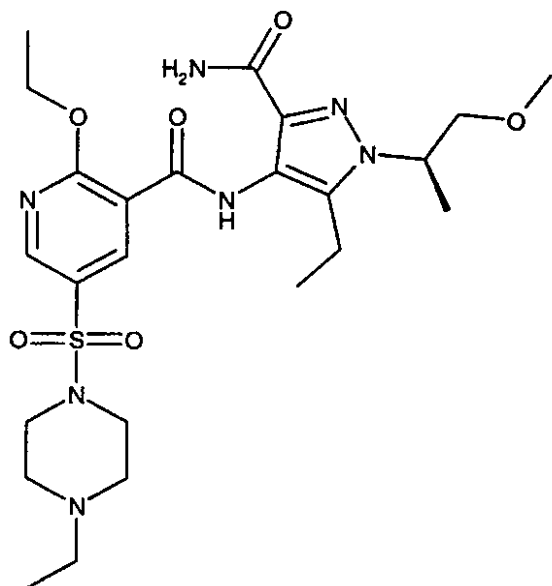
【 化 3 6 0 】

10

20

30

40



10

【0871】

製法34からの化合物(2.0g, 4.17ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液へ、炭酸セシウム(3.00g, 9.20ミリモル)を加え、この混合物を30分撹拌した。製法78からのメシレート(0.77g, 4.58ミリモル)を加え、この反応物を60で8時間撹拌した。冷やした混合物を酢酸エチルと水の間で分画し、二酸化炭素を使用して、pHを8へ調整した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2x)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧下で蒸発させた。メタノール:ジクロロメタン(1:99から8:92へ)の溶出勾配液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物、300mgを得た。

20

【0872】

【化361】

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.02 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.48 (3H, d), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.08 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.30 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.48 (1H, s).

30

LRMS : m/z 552.3 (MH⁺)

【0873】

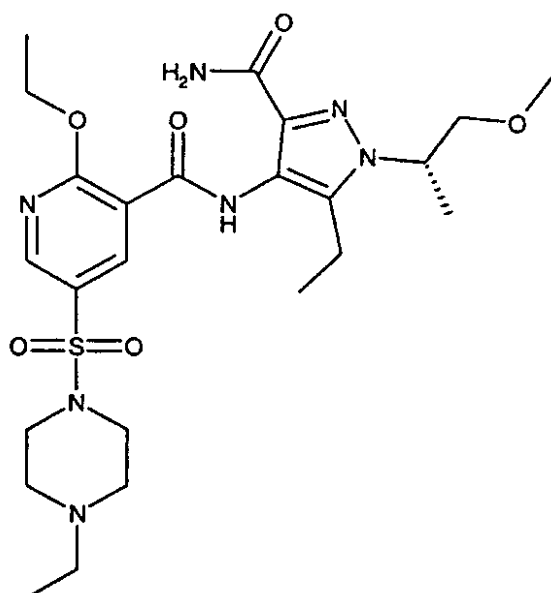
製法90

4-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イルカルボキサミド]-3-エチル-2-[(1S)-1-メチル-2-メトキシエチル]ピラゾール-5-カルボキサミド

40

【0874】

【化362】



10

【 0 8 7 5 】

製法 8 9 に記載の方法に従って、製法 3 4 からの表題化合物と製法 7 7 からのメシレートから、表題化合物をオイルとして収率 5 2 % で得た。

【 0 8 7 6 】

20

【 化 3 6 3 】

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.48 (3H, d), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.08 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.61 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 552.4 (MH^+)

【 0 8 7 7 】

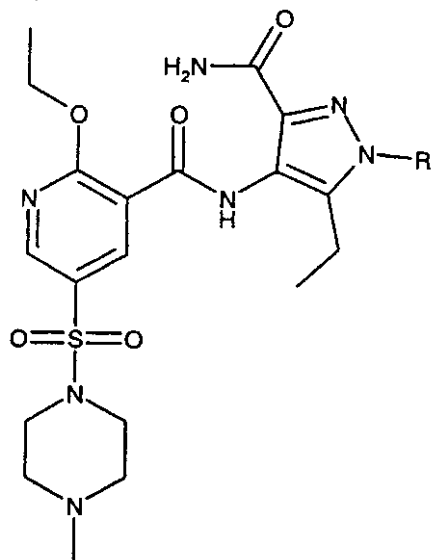
30

製法 9 1 ~ 9 4

以下の一般構造 :

【 0 8 7 8 】

【 化 3 6 4 】



40


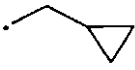
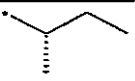

【 0 8 7 9 】

50

である化合物は、製法 8 3 の記載に類似した方法に従って、製法 3 5 からの表題化合物と適切なアルキル化剤から製造した。

【 0 8 8 0 】

【 表 1 7 】

製法	R	アルキル化剤	収率 (%)	データ
91 ¹		ブロミド	34	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.95 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.60 (3H, t), 1.86 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.46 (4H, m), 2.88 (2H, q), 3.09 (4H, m), 4.05 (2H, t), 4.75 (2H, t), 5.25 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.55 (1H, s).
92		ブロミド	47	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.41 (2H, m), 0.62 (2H, m), 1.22 (4H, m), 1.59 (3H, t), 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, m), 2.98 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.98 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.27 (1H, br s), 6.68 (1H, br s), 8.65 (1H, d), 8.85 (1H, d), 10.57 (1H, s).
93		メシレート	45	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.82 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.60 (6H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.80 (2H, q), 5.20 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 522.0 (MH ⁺)
94		メシレート	42	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.82 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.60 (6H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.80 (2H, q), 5.20 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 522.0 (MH ⁺)

【 0 8 8 1 】

1 = ジクロロメタン : メタノール (1 0 0 : 0 から 9 8 : 2 へ) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製。

製法 9 5

2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) ニコチン酸

10

20

30

40

50

(a) 2 - ヒドロキシ - 5 - スルホニコチン酸

30% 発煙硫酸 (58.1 Kg) へ 2 - ヒドロキシニコチン酸 (27 Kg, 194.2 モル) を 50 で少しずつ 1 時間にわたり加えた。これにより 82 までの発熱を生じた。この反応混合物をさらに 140 へ加熱した。この温度を 12 時間保った後で、反応器の内容物を 15 へ冷やし、濾過した。次いで、このフィルターケーキを室温でアセトン (33 Kg) とともに再スラリー化し、濾過し、乾燥させて、白色の固形物として表題化合物 (35.3 Kg, 83%) を得た。分解点 273 。

【0882】

【化365】

δ (DMSO_{d6}): 7.93 (1H, d), 8.42 (1H, d).

10

【0883】

m/z (実測値: 220 [M+H]⁺, 100%。C₆H₆NO₆S の理論値: 220.17)。

(b) 2 - ヒドロキシ - 5 - スルホニコチン酸エチル

2 - ヒドロキシ - 5 - スルホニコチン酸 (500 g, 2.28 ミリモル) を攪拌しながらエタノール (2.5 L) に溶かし、80 へ加熱した。30 分後、溶媒 0.5 L を蒸留除去し、次いで新鮮なエタノール (0.5 L) に置き換え、80 へ戻した。さらに 60 分後、溶媒 1.0 L を蒸留除去し、次いで新鮮なエタノール (1.0 L) に置き換え、80 へ戻した。さらに 60 分後、溶媒 1.0 L を蒸留除去し、この反応物を 22 へ冷やし、16 時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過し、エタノール (0.5 L) で洗浄し、50 で真空乾燥させて、白色の固形物として表題化合物 (416 g, 74%) を得た。分解点 237 。

20

【0884】

【化366】

δ (DMSO_{d6}): 1.25 (3H, t), 4.19 (2H, q), 7.66 (1H, d),

8.13 (1H, d).

【0885】

m/z (実測値: 248 [M+H]⁺, 100%。C₈H₁₀NO₆S の理論値: 248.22)。

30

(c) 2 - クロロ - 5 - クロロスルホニコチン酸エチル

2 - ヒドロキシ - 5 - スルホニコチン酸エチル (24.7 g, 0.1 モル) を塩化チオニル (238 g, 2.0 モル) 及びジメチルホルムアミド (1.0 mL) において攪拌させながらスラリー化した。次いで、この反応混合物を 2.5 時間還流加熱した。大部分の塩化チオニルを真空下で除去し、残存した塩化チオニルをトルエン共沸物で除去し、黄色のオイルとして粗製の表題化合物 (30.7 g, 108%) を得た。

【0886】

【化367】

d (CDCl₃): 1.46 (3H, t), 4.50 (2H, q), 8.72 (1H, d), 9.09 (1H, d).

40

【0887】

これを次の工程に直接使用した。

(d) 2 - クロロ - 5 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) ニコチン酸エチル粗製 2 - クロロ - 5 - クロロスルホニコチン酸エチル (30.7 g, 推定 0.1 モル) を攪拌させながら酢酸エチル (150 mL) に溶かし、次いで氷冷した。これへ N - エチルピペラジン (11.4 g, 0.1 モル) 及びトリエチルアミン (22.5 g, 0.22 モル) の酢酸エチル (50 mL) 溶液を、内部温度を 10 未満に保ちながら、30 分にわたり注意深く加えた。この追加が完了したらすぐに、この反応物を 22 まで温めて、1 時間攪拌した。この固形物を濾過して除き、残りの濾液を真空下で濃縮し、粗い黄色のガ

50

△として粗製の表題化合物 (37 . 1 g , 103%) を得た。

【 0888 】

【 化 368 】

δ (CDCl₃): 1.10

(3H, t), 1.42 (3H, m), 2.50 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.19 (4H, m), 4.43 (2H, q),
8.40 (1H, d), 8.80 (1H, d).

【 0889 】

m/z (実測値: 362 [M+H]⁺, 100%。C₁₄H₂₁ClN₃O₄Sの理論値: 362.85)。

(e) 2-エトキシ-5-(4-エチル-1-ピリジニルスルホニル)ニコチン酸エチル 2-クロロ-5-(4-エチル-1-ピペラジニルスルホニル)ニコチン酸エチル (36.1g, 0.1モル)のエタノール (180mL) 溶液を攪拌しながら 10℃ へ冷やした。ナトリウムエトキシド (10.2g, 0.15モル) を、温度を 20℃ 未満に保ちながら、少しずつ加えた。次いで、この反応混合物を周囲温度で 18時間攪拌した。沈澱物を濾過して除き、この濾液へ水 (180mL) を加えた。次いで、濾液を 40℃ まで 1時間加熱した。次いで、エタノール (180mL) を周囲気圧で蒸留除去し、残る水溶液を周囲温度へ冷やした。次いで、沈澱した生成物を濾過して取り、水で洗浄し、50℃ で真空乾燥させて、明褐色の固形物として表題化合物 (12.6g, 34%) を得た。融点 66~68℃。

【 0890 】

【 化 369 】

δ (CDCl₃):

1.04 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.52 (4H, m), 3.08 (4H, m),
4.38 (2H, q), 2.57 (2H, q), 8.38 (1H, d), 8.61 (1H, d).

【 0891 】

m/z (実測値: 372 [M+H]⁺, 100%。C₁₆H₂₆N₃O₅Sの理論値: 372.46)。

(f) 2-エトキシ-5-(4-エチル-1-ピペラジニルスルホニル)ニコチン酸 2-エトキシ-5-(4-エチル-1-ピリジニルスルホニル)ニコチン酸エチル (10.2g, 0.0275モル) をトルエン (50mL) に溶かし、水酸化ナトリウム (1.1g, 0.0275モル) の水 (20mL) 溶液をそれへ加えた。次いで、この二相の混合物を周囲温度で一晩激しく攪拌した。水相を分離して取り、濃塩酸の追加により pH = 5.6 へ調整した。沈澱した生成物を 15分間氷冷してスラリー化し、濾過し、水で洗浄し、50℃ で真空乾燥させて、白色がかった固形物として表題化合物を得た。融点 206~207℃。

【 0892 】

【 化 370 】

δ (CDCl₃): 1.25 (3H, t), 1.39 (3H, t), 2.82

(2H, q), 3.03 (4H, m), 3.25 (4H, m), 4.50 (2H, q), 8.25 (1H, d), 8.56 (1H, d).

【 0893 】

m/z (実測値: 344 [M+H]⁺, 100%。C₁₄H₂₂N₃O₅Sの理論値: 344.38)。

この工程 95 (f) は、PCT/IB99/00519 (参照により本明細書に組込まれる) の製法 23 にすでに説明されていて、得られた収率は 88% である。

【0894】

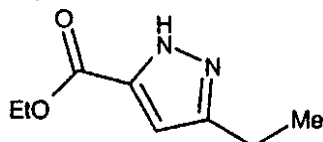
製法96

N-[3-カルバモイル-5-エチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-2-エトキシ-5-(4-エチル-1-ピペラジニルスルホニル)ニコチンアミド

(a) 3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【0895】

【化371】



10

【0896】

2,2-ジメトキシブタン(10g, 84.7ミリモル)の攪拌された CH_2Cl_2 (50mL)溶液へ、窒素気体下、0℃でピリジン(13.7mL, 169.5ミリモル)を加えた。この反応混合物を0℃に維持し、塩化トリクロロアセチル(18.9mL, 169.5ミリモル)の CH_2Cl_2 (35mL)溶液を、1時間にわたり、一定に攪拌させながら加えた。この黄橙色の溶液は、この反応が進行するにつれて白色の固形物を沈澱しはじめる。この反応混合物を20時間にわたり室温へ温めた。この反応混合物をエタノール(150mL)で希釈し、0℃へ再び冷やしてから、ヒドラジン水和物(8.2mL, 169.5ミリモル)のエタノール(35mL)溶液で30分にわたり処理した。この反応物を50℃へ加熱し、溶媒を大気圧で蒸留した。上限温度が78℃に近づくまで温度を高めた。さらに還流を2時間維持してから、室温へ冷やした。この反応混合物を水(250mL)で希釈し、減圧での蒸発によりエタノールを除去した。生じた混合物を CH_2Cl_2 (3×200mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、褐色のオイルとして表題化合物、12.05g(85%)を得た。

20

【0897】

【化372】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.67 (2H, q), 4.29

(2H, q), 6.55 (1H, s), 12.56 (1H, s).

30

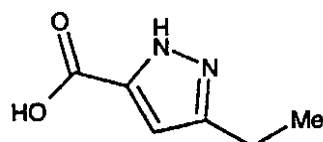
【0898】

LRMS m/z = 167.1 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$, $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ の理論値: 168.2

(b) 3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【0899】

【化373】



40

【0900】

製法96(a)の表題化合物(66.0g, 0.39モル)の攪拌されたメタノール懸濁液へ、水酸化ナトリウム水溶液(10M; 100mL, 1.0モル)を1滴ずつ加え、生じた溶液を還流下で4時間加熱した。冷やした反応混合物を減圧下で約200mLになるまで濃縮し、水(200mL)で希釈し、この混合物をトルエン(3×100mL)で洗浄した。生じた水相を濃塩酸でpH4へ酸性化し、白色の沈澱物を採取し、吸引により乾燥して、表題化合物(34.1g)を得た。

【0901】

【化374】

50

δ (DMSO_{d6}): 1.13 (3H,t), 2.56 (2H,q), 6.42 (1H,s).

【0902】

(c) 4 - ニトロ - 3 - n - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

攪拌された氷冷発煙硝酸 (16.0 ml) へ発煙硫酸 (17.9 ml) を1滴ずつ加え、次いで、反応温度を60 未満に維持しながら、3 - n - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 1568; 16.4 g, 0.106 mol) を30分にわたり少しずつ加えた。生じた溶液を60 で18時間加熱し、冷やし、次いで氷上へ注いだ。白色の沈殿物を採取し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、表題化合物 (15.4 g) を得た。融点 170 ~ 172 。実測値: C, 42.35; H, 4.56; N, 21.07。C₇H₉N₃O₄の理論値: C, 42.21; H, 4.44; N, 21.10%。

10

【0903】

【化375】

δ (DMSO_{d6}): 0.90 (3H,t),

1.64 (2H,m), 2.83 (2H,m), 14.00 (1H,s).

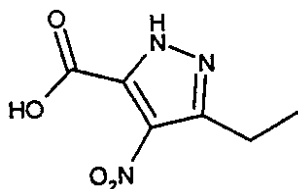
【0904】

(d) 3 - エチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

【0905】

20

【化376】



【0906】

製法96(c)の方法に類似したやり方で、製法96(b)の表題化合物から、褐色の固形物として得た(64%)。

30

【0907】

【化377】

δ (DMSO_{d6}): 1.18

(3H,t), 2.84 (2H,m), 13.72 (1H,s).

【0908】

(e) 4 - ニトロ - 3 - n - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 製法96(c)の表題化合物 (15.4 g, 0.077 mol) の塩化チオニル (75 ml) 溶液を還流下で3時間加熱し、次いで、冷やした反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をテトラヒドロフラン (2 x 50 ml) と共沸させ、引き続きテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁させ、次いでこの攪拌した懸濁液を氷冷し、ガス状アンモニアで1時間処理した。水 (50 ml) を加え、生じた混合物を減圧下で蒸発させて固形物を得て、これを水で粉碎し、吸引により乾燥させて、表題化合物 (14.3 g) を得た。融点 197 ~ 199 。実測値: C, 42.35; H, 5.07; N, 28.38。C₇H₁₀N₄O₃の理論値: C, 42.42; H, 5.09; N, 28.27%。

40

【0909】

【化378】

δ (DMSO_{d6}): 0.90 (3H,t), 1.68 (2H,m),

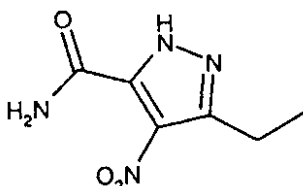
2.86 (2H,t), 7.68 (1H,s), 8.00 (1H,s).

【0910】

(f) 3 - エチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【0911】

【化379】



10

【0912】

製法96(e)の方法に類似したやり方で、製法96(d)の表題化合物から、白色の固形物として得た(90%)。

【0913】

【化380】

δ (DMSO_{d6}): 1.17 (3H,t), 2.87

(2H,m), 7.40 (1H,s), 7.60 (1H,s), 7.90 (1H,s). LRMS: m/z 185 (M+1)⁺.

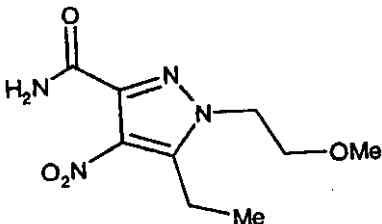
20

【0914】

(g)(i) 5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0915】

【化381】



30

【0916】

3 - エチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (2.5 kg, 13.6 mol)、炭酸ナトリウム (1.8 kg, 17.0 mol) 及び 2 - ブロモエチルメチルエーテル (1.98 kg, 14.2 mol) の THF (22.5 L) 及び水 (2.5 L) の混合物を還流下で加熱し、20時間攪拌した。この混合物を周囲温度へ冷やし、CH₂Cl₂ (67.5 L) 及び水 (22.5 L) を加えた。生じた有機及び水の層を分離した。水相を CH₂Cl₂ (22.5 L) で抽出し、合わせた有機溶液を大気圧下で蒸留し、酢酸エチル (33 L) で置換して、17 L の最終容量とした。冷やした混合物を周囲温度で2時間粒状化し、濾過し、酢酸エチル (2.5 L) で洗浄した。これにより、5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを白色の結晶性固形物として、2.1 kg (57%) 得た。融点 = 140。実測値: C, 44.46; H, 5.79; N, 23.01。C₉H₁₄N₄O₄ の理論値: C, 44.63; H, 5.79; N, 23.14%。

40

【0917】

【化382】

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.18 (3H, t), 2.98 (2H, q), 3.22 (3H, s), 3.77 (2H, t), 4.28 (2H, q),
6.03 (1H, s), 7.36 (1H, s).

LRMS: $m/z = 243 (M+1)^+$

【0918】

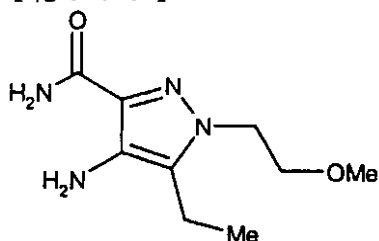
(g) (i) 5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

3 - エチル - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (25 g, 0.136 mol)、炭酸ナトリウム (18 g, 0.17 mol) 及びヨウ化ナトリウム (20.4 g, 0.136 mol) の混合物を室温でエチルメチルケトン (125 mL) に懸濁した。2 - ブロモエチルメチルエーテル (12.8 mL, 0.142 mol) を加え、この混合物を還流へ加熱し、70 時間攪拌した。この混合物を周囲温度へ冷やし、水 (250 mL) を加えた。生じたスラリーを還流まで温め、その温度に30分維持してから室温へ冷やした。生じた沈澱物を室温で3時間粒状化し、濾過し、真空乾燥させて、5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを黄色の結晶性固形物として、24.3 g (74%) 得た。データは、製法 (g) (i) に記載の通り。

(h) 4 - アミノ - 5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0919】

【化383】



【0920】

5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (20 g, 82.6 mmol) 及び 5% Pd/C (1 g) のメタノール (200 mL) 混合物を密封容器において 50 psi / 25 で加圧し、15 時間攪拌した。この反応の終わりに、この混合物を *arboce1* に通して濾過し、フィルターケーキをメタノールで洗浄した。このメタノール溶液を大気圧下で蒸留し、酢酸エチルで置換して、100 mL の最終容量とした。冷やした混合物を周囲温度で2時間粒状化し、濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、4 - アミノ - 5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを白色の結晶性固形物として、15 g (88%) 得た。融点 = 131。実測値: C, 50.75; H, 7.62; N, 26.38。C₉H₁₆N₄O₂ の理論値: C, 50.94; H, 7.55; N, 26.42%。

【0921】

【化384】

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.20 (3H, t), 2.63 (2H, q), 3.32 (3H, s), 3.74 (2H, t), 3.95 (2H, s),
4.15 (2H, t), 5.27 (1H, s), 6.59 (1H, s).

LRMS: $m/z = 213 (M+1)^+$

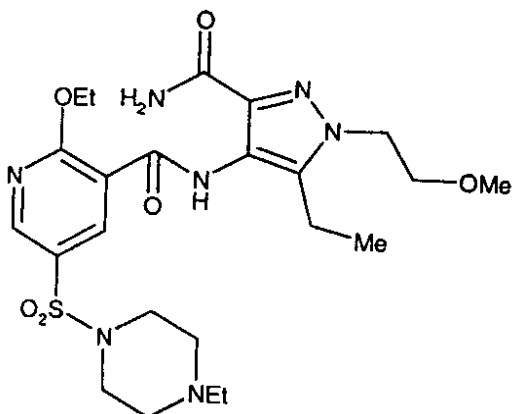
【0922】

(i) N - [3 - カルバモイル - 5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ピラ

ゾル - 4 - イル] - 2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) ニ
 コチンアミド

【 0 9 2 3 】

【 化 3 8 5 】



10

【 0 9 2 4 】

2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) ニコチン酸 (2 . 3 1
 k g , 6 . 7 3 モル) を酢酸エチル (1 6 . 2 L) に懸濁し、1, 1 - カルボニルジイミ
 ダゾール (1 . 0 9 k g , 6 . 7 3 モル) を室温で加えた。この反応混合物を 4 5 °C で 4
 0 分加熱し、次いでこの反応物をさらに 4 0 分還流下で撹拌した。周囲温度へ冷やした後
 で、冷やした混合物へ 4 - アミノ - 5 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - カルボキサミド (1 . 5 k g , 7 . 0 6 モル) を加え、この反応物を還流
 下でさらに 1 5 時間撹拌した。この混合物を冷やし、濾過し、フィルターケーキを 9 0 %
 水 / 1 0 % 酢酸エチル (2 m L / g) で洗浄し、N - [3 - カルバモイル - 5 - エチ
 ル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - エトキシ - 5 - (4
 - エチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) ニコチンアミドを白色がかった結晶性固形物
 として、3 . 1 6 k g (8 8 %) 得た。融点 = 1 5 6 °C。実測値：C, 5 1 . 3 3 ; H,
 6 . 5 6 ; N, 1 8 . 3 6。C₂₃H₃₅N₇O₆S の理論値：C, 5 1 . 4 0 ; H, 6 . 5 3
 ; N, 1 8 . 2 5 %。

20

【 0 9 2 5 】

【 化 3 8 6 】

δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.44 (2H, q), 2.54 (4H, m),
 2.96 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.81 (2H, t), 4.27 (2H, t), 4.80(2H, q),
 5.35(1H, s), 6.68 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.86 (1H, d), 10.51 (1H, s).

30

LRMS: m/z = 539 (M+1)⁺

【 0 9 2 6 】

さらに、本発明によれば、中間化合物 (X I V) 及び (X B) (スキーム 2 及び 3 に示さ
 れる) は、市販の出発材料 (2 - ヒドロキシニコチン酸) から、P C T / I B 9 9 / 0 0
 5 1 9 の対応する反応系列より高い収率で製造され得る。例えば、化合物 (X I V) (こ
 こで、Q と W は O E t である) は、P C T / I B 9 9 / 0 0 5 1 9 の製法 1 8 (即ち、製
 法 1、3、5、7 及び 1 8 の反応系列) では 1 4 . 5 % の収率で形成されるが、同じ化
 合物が本発明によれば収率 2 3 % で製造される (製法 9 5 を参照のこと)。より好ましくは
 、化合物 (X I V) 及び (X B) の形成についての反応系列の全体又は部分は、本発明に
 よれば、さらにより収率を得るために、短縮され得る。このように、化合物 (X B) (こ
 こで X は O E t である) は、収率 3 5 % で製造される (本明細書の製法 9 5 を参照のこと)。
 さらに、本発明の反応スキームは、操作するのがより安全かつ安価であり、短縮法の
 場合はまた、より少ない工程 (並びに処理時間) を含む。

40

50

【0927】

理解されるように、式(XB)及び(XIV)の化合物の(XV)からの形成はそれぞれ独立した発明であり、好ましくは、本明細書に概説されるように、2-ヒドロキシニコチン酸から製造される。同様に、スキーム2及び3のそれぞれの工程(並びに短縮工程)も独立した発明である。但し、好ましい側面では、式(I)、(IA)及び(IB)の化合物は、スキーム2及び3によりニコチン酸から製造される。

【0928】

このように、本発明のさらなる側面では、式(XVII)の化合物が、 SO_3 の存在下、ある溶媒において、2-ヒドロキシニコチン酸又はその塩を反応させることによって形成される。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/06
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 3
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
C 0 7 D	213/80	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
C 0 7 D	213/803	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	231/16	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3
C 0 7 D	231/38	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 7 1
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D 213/80
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D 213/803
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D 231/16
			C 0 7 D 231/38
			C 0 7 D 401/12
			C 0 7 D 401/14
			C 0 7 D 403/04

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 バンネージ, マーク・エドワード

イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72)発明者 デヴリーズ, キース・マイケル

アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72)発明者 ハリス, ローレンス・ジェームズ

イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

- ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント
(72)発明者 レヴェット, フィリップ・チャールズ
イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント
- (72)発明者 マサイアス, ジョン・ポール
イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント
- (72)発明者 ネグリ, ジョアンナ・テレサ
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント
- (72)発明者 ストリート, スティーヴン・デレク・アルバート
イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント
- (72)発明者 ウッド, アルバート・ショー
イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

審査官 渡辺 仁

- (56)参考文献 特開昭56-026892(JP, A)
米国特許第03939161(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/04
C07D213/80
C07D213/803
C07D231/16
C07D231/38
C07D401/12
C07D401/14
C07D403/04
CA(STN)
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)