

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-532526

(P2007-532526A)

(43) 公表日 平成19年11月15日(2007.11.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 5 0
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A61K 31/541 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A61K 31/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/541	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 167 頁) 最終頁に続く		

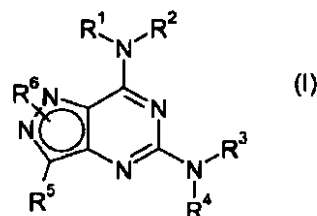
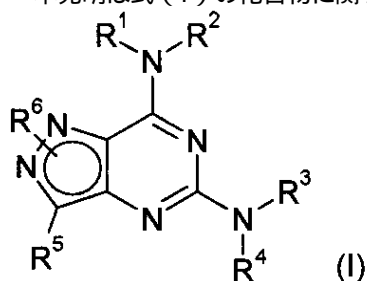
(21) 出願番号	特願2007-506858 (P2007-506858)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー ヨーク・イースト・42nd・ストリート ・235
(86) (22) 出願日	平成17年3月30日 (2005.3.30)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成18年12月5日 (2006.12.5)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(86) 国際出願番号	PCT/IB2005/000891	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02005/097799	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成17年10月20日 (2005.10.20)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	0407946.3		
(32) 優先日	平成16年4月7日 (2004.4.7)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0407927.3		
(32) 優先日	平成16年4月7日 (2004.4.7)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	60/572,049		
(32) 優先日	平成16年5月18日 (2004.5.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン類

(57) 【要約】

本発明は式(1)の化合物に関する。

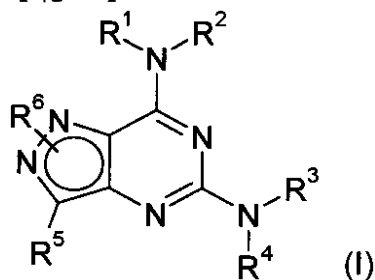


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(1)の化合物

## 【化1】



10

その互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形

[式中:]

$R^1$ は、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ および $R^D$ から選択される環式基であり、これらはそれぞれ1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよく；

$R^2$ は、水素または $C_1$ - $C_2$ アルキルであり；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニル、 $C_2$ - $C_8$ アルキニルもしくは $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル（これらはそれぞれ1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）、または水素であり；

20

あるいは、 $-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく；

$R^5$ は、 $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり；

$R^6$ は、 $N^1$ または $N^2$ に結合することができ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニルまたは $C_2$ - $C_6$ アルキニルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、( $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル)メトキシ、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^K$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は、 $R^N$ 、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_3$ - $C_7$ ハロシクロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_6$ アルコキシまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は水素であり；

30

$R^7$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ またはCNであり；

$R^8$ は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、CN、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $R^6$ または $R^H$ であり、これらのうち最後の2つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^9$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルまたは $CO_2R^{12}$ であり；

$R^{10}$ は、ハロ、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、CN、オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、これらのうち最後の2つは $R^{11}$ で置換されていてもよく；

40

$R^{11}$ は、フェニル、 $NR^{12}R^{13}$ または $NR^{12}CO_2R^{14}$ であり；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{14}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{15}$ は、 $R^{17}$ 、 $R^{17}C(O)$ および $R^{18}SO_2$ から選択され；

$R^{16}$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル（1個以上の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい）、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルおよび $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル（1個以上の $R^{20}$ 基で置換されていてもよい）から選択され；

あるいは、 $-NR^{15}R^{16}$ は3-~8-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄か

50

ら選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および( $C_1$ - $C_6$ アルコキシ) $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

$R^{17}$ は、水素または $R^{18}$ であり；

$R^{18}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル(1個以上の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい)、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルおよび $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル(1個以上の $R^{20}$ 基で置換されていてもよい)から選択され；

$R^{19}$ は、 $R^{21}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $R^{28}$ およびフェニル( $R^{29}$ で置換されていてもよい)から選択され；

$R^{20}$ は、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ およびオキソから選択され；

$R^{21}$ は、オキソ、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_8$ (ハロアルキル)オキシまたは $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルオキシであり；

$R^{22}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{23}$ および $R^{24}$ は、それぞれ独立して、水素および $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{23}R^{24}$ はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成し；

$R^{25}$ は、水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

$R^{26}$ および $R^{27}$ は、それぞれ独立して、水素および $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{26}R^{27}$ はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成し；

$R^{28}$ は、飽和、不飽和または芳香族の複素環であり、最高10個の環原子を含み、それらの中のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択され；

$R^{29}$ は、ハロ、 $R^{21}$ および $R^{22}$ から選択され；

$R^A$ および $R^J$ は、それぞれ独立して、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルケニル基であり、これらはそれぞれ単環式であるか、または適切な数の環原子がある場合は多環式であってもよく、これらは下記のいずれかに縮合していてもよく；

(a)単環式芳香族環：ベンゼン環、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環から選択される；あるいは

(b)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員ヘテロ脂環式環；

$R^B$ および $R^K$ は、それぞれ独立して、フェニルまたはナフチル基であり、これらはそれぞれ下記のいずれかに縮合していてもよく；

(a) $C_5$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_7$ シクロアルケニル環；

(b)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員ヘテロ脂環式環；あるいは

(c)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環；

$R^C$ 、 $R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和または部分不飽和環系であり、3~10個の環原子を含み、それらの中のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり、これらの環は $C_5$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_7$ シクロアルケニル基に縮合していてもよく、あるいはベンゼン環、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環から選択される単環式芳香族環であり；

$R^D$ および $R^M$ は、それぞれ独立して、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり、これらの環はさらに下記のいずれかに縮合していてもよく；

(a)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む、第2の5-または6-員ヘテロ芳香族環；

(b) $C_5$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_7$ シクロアルケニル環；

(c)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員ヘテロ脂環式環；あるいは

(d)ベンゼン環；

$R^E$ 、 $R^F$ および $R^G$ は、それぞれ独立して、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~10個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^H$ は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

Yは、共有結合、 $C_1$ - $C_6$ アルキレニルまたは $C_3$ - $C_7$ シクロアルキレニルである]。

【請求項2】

$R^1$ は $R^B$ であり、これは1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

$R^1$ は $R^D$ であり、これは1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$R^7$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $OR^{12}$ または $CONR^{12}R^{13}$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

$R^2$ は水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$R^3$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル（これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり； $R^E$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項7】

$R^4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニルまたは $C_2$ - $C_6$ アルキニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

$-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく； $R^F$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、少なくとも1個の窒素原子ならびに場合により酸素および硫黄から選択される他の1個の原子を含めた3~10個の環原子を含む、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項9】

Yは、 $C_1$ - $C_6$ アルキレニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

$R^{15}$ は $R^{17}C(O)$ または $R^{18}SO_2$ であり、 $R^{16}$ は水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

$R^{15}$ は $R^{17}$ であり、 $R^{16}$ は水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

$-NR^{15}R^{16}$ は3-~8-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および $(C_1$ - $C_6$ アルコキシ) $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項13】

$R^6$ は $N^1$ 上にある、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

$R^6$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は $R^N$ または水素であり；

$R^J$ は、 $C_3$ - $C_7$ 単環式シクロアルキル基であり；

50

$R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式の飽和または部分不飽和環系であり、4~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^M$ は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

$R^3$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル（これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり；

$R^4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

あるいは、 $-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく；

$R^6$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は $R^N$ または水素であり；

$R^A$ は、単環式 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル基であり；

$R^B$ は、フェニルであり；

$R^C$ は、単環式の飽和または部分不飽和環系であり、3~8個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^D$ は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^E$ は、単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^F$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~10個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^J$ は、シクロプロピルまたはシクロブチルであり；

$R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、5または6個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^M$ は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

Yは、 $C_1$ - $C_6$ アルキレニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

$R^1$ は、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ および $R^D$ から選択される環式基であり、これらはそれぞれ1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよく；

$R^7$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $OR^{12}$ または $CONR^{12}R^{13}$ であり；

$R^8$ は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $R^G$ または $R^H$ であり、これらのうち最後の2つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^A$ は、単環式 $C_5$ - $C_7$ シクロアルキル基であり；

$R^B$ は、フェニルであり；

$R^C$ は、単環式飽和環系であり、5~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^D$ は、環中に、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含み、さらに最高2個の窒素原子を含んでもよい、5-員ヘテロ芳香族環であり、あるいは1、2または3個の窒素原子を含む6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^E$ は、単環式飽和環系であり、1個の窒素原子を含めた3~7個の環原子を含み；

$R^F$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、少なくとも1個の窒素原子ならびに場合により酸素および硫黄から選択される他の1個の原子

10

20

30

40

50

を含めた3~10個の環原子を含み；

R<sup>G</sup>は、単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

R<sup>H</sup>は、最高2個の窒素原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

Yは、-CH<sub>2</sub>-である、

請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

請求項1に記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形、および医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物。

【請求項18】

哺乳動物においてPDE5の阻害が有益な効果をもたらすことが知られているか、またはそれを示すことができる障害または状態を処置する方法であって、哺乳動物に療法有効量の請求項1に記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形を投与することを含む方法。

10

【請求項19】

障害または状態が糖尿病である、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

障害または状態が高血圧症である、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

本発明は、英国特許出願No. 0407946.3 (2004年4月7日出願)および0407927.3 (2004年4月7日出願)、ならびに米国仮特許出願No. 60/572049 (2004年5月18日出願)および60/572,024 (2004年5月18日出願)に基づく優先権を主張する。これらの出願の明細書全体を本明細書に援用する。

【0002】

本発明は、高血圧症その他の障害の処置に有用なサイクリックグアニル酸一リン酸(cGMP)特異的5型ホスホジエステラーゼの阻害薬(以下、PDE-5阻害薬と呼ぶ)である一連の新規な5,7-ジアミノピラゾロ[4,3-d]ピリミジン類、それらの製造方法、それらの製造に用いる中間体、それらを含む組成物、ならびにこれらの化合物および組成物の使用に関する。

30

【0003】

i) 高血圧症

先進国における高血圧症の罹患率は成人集団の約20%であり、60歳以上の集団の約60~70%に達する。高血圧症は卒中、心筋梗塞、心房性細動、心不全、末梢血管疾患および腎障害のリスク増大に関連する。多様な薬理学的カテゴリーにおいて多数の医薬があるにもかかわらず、高血圧症の有効な処置に対する要望はまだ満たされていない。

【0004】

ii) PDE5阻害薬

血管内皮細胞は一酸化窒素(NO)を分泌する。これは血管平滑筋細胞に作用し、グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックグアニル酸一リン酸(cGMP)を蓄積する。cGMPの蓄積により筋肉が弛緩し、血管が拡張し、その結果、血圧が低下する。cGMPは、cGMP特異的ホスホジエステラーゼによる加水分解により不活性化されて、グアニン5'-一リン酸になる。重要な1つのcGMPホスホジエステラーゼは、5型ホスホジエステラーゼ(PDE5)と同一と定された。PDE5阻害薬はcGMPの加水分解速度を低下させ、したがって一酸化窒素の作用を増強する。

40

【0005】

PDE5の阻害薬は、下記を含めた幾つかの化合物クラスにおいて報告されている：ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類(たとえば国際特許出願公開WO 93/06104、WO 98/49166、WO 99/54333、WO 00/24745、WO 01/27112およびWO 01/27113)；ピラゾロ[4,3-d]ピリミ

50

ジン-4-オン類（たとえば国際特許出願公開WO 93/07149）；ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン類（たとえば国際特許出願公開WO 01/18004）；キナゾリン-4-オン類（たとえば国際特許出願公開WO 93/12095）；ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン類（たとえば国際特許出願公開WO 94/05661）；プリン-6-オン類（たとえば国際特許出願公開WO 94/00453）；ヘキサヒドロピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン類（たとえば国際特許出願公開WO 95/19978）；およびイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-オン類（たとえば国際特許出願公開WO 99/24433）。

## 【0006】

WO 02/00660には、PDE-5阻害効果をもつピラゾロ[4,3-d]ピリミジン類が開示されており、これらは心血管系の障害を処置するのに使用できる。

WO 01/18004には、PDE-5阻害効果をもつピラゾロ[4,3-d]ピリミジン類が開示されている。

## 【0007】

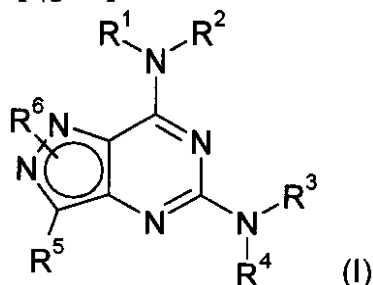
新たなPDE5阻害薬、特に改良された薬物動態特性および薬力学的特性をもつPDE5阻害薬がなお求められている。本明細書において提供する化合物は、改良されたインビトロ選択性および/または延長されたインビボ半減期をもつ有効なPDE5阻害薬である。

## 【0008】

第1観点によれば、本発明は式(1)の化合物

## 【0009】

## 【化1】



## 【0010】

その互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形を提供する：

式中：

$R^1$ は、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ および $R^D$ から選択される環式基であり、これらはそれぞれ1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよく；

$R^2$ は、水素または $C_1$ - $C_2$ アルキルであり；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニル、 $C_2$ - $C_8$ アルキニルもしくは $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル（これらはそれぞれ1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）、または水素であり；

あるいは、 $-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく；

$R^5$ は、 $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり；

$R^6$ は、 $N^1$ または $N^2$ に結合することができ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニルまたは $C_2$ - $C_6$ アルキニルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、( $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル)メトキシ、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^K$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は、 $R^N$ 、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_3$ - $C_7$ ハロシクロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_6$ アルコキシまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は水素であり；

$R^7$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ またはCNであり；

10

20

30

40

50

$R^8$ は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $N$   
 $R^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $CN$ 、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $R^6$   
 または $R^H$ であり、これらのうち最後の2つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^9$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルまたは $CO_2R^{12}$ であり；

$R^{10}$ は、ハロ、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $O$   
 $C(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $CN$ 、  
 オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、これらのうち最後の2つは $R^{11}$ で  
 置換されていてもよく；

$R^{11}$ は、フェニル、 $NR^{12}R^{13}$ または $NR^{12}CO_2R^{14}$ であり；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルで 10  
 あり；

$R^{14}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{15}$ は、 $R^{17}$ 、 $R^{17}C(O)$ および $R^{18}SO_2$ から選択され；

$R^{16}$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル（1個以上の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい）、 $C_1$ - $C_8$ ハロ  
 アルキルおよび $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル（1個以上の $R^{20}$ 基で置換されていてもよい）から  
 選択され；

あるいは、 $-NR^{15}R^{16}$ は3-~8-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄か  
 ら選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および( $C_1$ - $C_6$ アルコキシ) $C$   
 $_1$ - $C_6$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

$R^{17}$ は、水素または $R^{18}$ であり；

20

$R^{18}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル（1個以上の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい）、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキ  
 ルおよび $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル（1個以上の $R^{20}$ 基で置換されていてもよい）から選択さ  
 れ；

$R^{19}$ は、 $R^{21}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $R^{28}$ およびフェニル（ $R^{29}$ で置換されて  
 いてもよい）から選択され；

$R^{20}$ は、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ およびオキソから選択され；

$R^{21}$ は、オキソ、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ （ハロアルキル）オキシまたは $C_3$ -  
 $C_7$ シクロアルキルオキシであり；

$R^{22}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{23}$ および $R^{24}$ は、それぞれ独立して、水素および $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択され；

30

あるいは、 $-NR^{23}R^{24}$ はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成  
 し；

$R^{25}$ は、水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

$R^{26}$ および $R^{27}$ は、それぞれ独立して、水素および $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{26}R^{27}$ はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成  
 し；

$R^{28}$ は、飽和、不飽和または芳香族の複素環であり、最高10個の環原子を含み、それら  
 のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択され；

$R^{29}$ は、ハロ、 $R^{21}$ および $R^{22}$ から選択され；

$R^A$ および $R^J$ は、それぞれ独立して、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルケニ  
 ル基であり、これらはそれぞれ単環式であるか、または適切な数の環原子がある場合は多  
 環式であってもよく、これらは下記のいずれかに縮合していてもよく；

(a)単環式芳香族環：ベンゼン環、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される最高3  
 個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環から選択される；あるいは

(b)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員  
 ヘテロ脂環式環；

$R^B$ および $R^K$ は、それぞれ独立して、フェニルまたはナフチル基であり、これらはそれぞ  
 れ下記のいずれかに縮合していてもよく；

(a) $C_5$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_7$ シクロアルケニル環；

(b)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員 50



ヘテロ脂環式環；あるいは

(c)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環；

$R^C$ 、 $R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和または部分不飽和環系であり、3~10個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり、これらの環は $C_5$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_7$ シクロアルケニル基に縮合していてもよく、あるいはベンゼン環、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環から選択される単環式芳香族環であり；

$R^D$ および $R^M$ は、それぞれ独立して、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり、これらの環はさらに下記のいずれかに縮合していてもよく；

(a)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む、第2の5-または6-員ヘテロ芳香族環；

(b) $C_5$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_7$ シクロアルケニル環；

(c)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員ヘテロ脂環式環；あるいは

(d)ベンゼン環；

$R^E$ 、 $R^F$ および $R^G$ は、それぞれ独立して、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~10個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^H$ は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

Yは、共有結合、 $C_1$ - $C_6$ アルキレニルまたは $C_3$ - $C_7$ シクロアルキレニルである。

#### 【0011】

本明細書中で用いるアルキレニルは、アルキル-m,n-ジイル単位（mおよびnは同一または異なる）、たとえばメチレン(- $CH_2$ -)、エチレン(- $CH_2CH_2$ -)およびプロパン-1,2-ジイル(- $CH(CH_3)CH_2$ -)を示す。

#### 【0012】

本明細書中で用いるシクロアルキレニルは、シクロアルキル-m,n-ジイル単位（mおよびnは同一または異なる）、たとえばシクロプロパン-1,1-ジイルおよびシクロヘキサン-1,4-ジイルを示す。

#### 【0013】

別途指示しない限り、アルキルまたはアルコキシ基は直鎖または分枝鎖であってよく、1~8個の炭素原子、好ましくは1~6個、特に1~4個の炭素原子を含む。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれる。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびn-ブトキシが含まれる。

#### 【0014】

別途指示しない限り、アルケニルまたはアルキニル基は直鎖または分枝鎖であってよく、2~8個の炭素原子、好ましくは2~6個、特に2~4個の炭素原子を含み、かつ最高3つの二重結合または三重結合を含むことができ、それらは共役していてもよい。アルケニルまたはアルキニルの例には、ビニル、アリル、ブタジエニルおよびプロパルギルが含まれる。

#### 【0015】

別途指示しない限り、シクロアルキルまたはシクロアルコキシ基は3~10個の環原子を含むことができ、単環式であるか、または適切な数の環原子がある場合は多環式であってよい。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびアダマンチルである。

#### 【0016】

10

20

30

40

50

別途指示しない限り、シクロアルケニル基は3~10個の環原子を含むことができ、単環式であるか、または適切な数の環原子がある場合は多環式であってもよく、最高3つの二重結合を含むことができる。シクロアルケニル基の例は、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルである。

## 【0017】

アリールには、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントレニルが含まれる。

別途指示しない限り、ヘテロ脂環式基は、3~10個の環原子を含み、それらのうち最高4個はヘテロ原子、たとえば窒素、酸素および硫黄であってよく、飽和または部分不飽和であってよい。ヘテロ脂環式基の例は、オキシラニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、スルホラニル、ジオキサラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、チアゾリニルおよびジアゼパニルである。

10

## 【0018】

別途指示しない限り、ヘテロアリール基は3~10個の環原子を含み、それらのうち最高4個はヘテロ原子、たとえば窒素、酸素および硫黄であってよい。ヘテロアリール基の例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラゾリル、トリアジニルである。さらに、用語ヘテロアリールには、縮合ヘテロアリール基、たとえばベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、オキサゾロピリジニル、ベンゾフラニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、フタルイミド、ベンゾフラニル、ベンゾジアゼピニル、インドリルおよびイソインドリルが含まれる。

20

## 【0019】

ハロは、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードを意味する。

ハロアルキルには、モノハロアルキル、ポリハロアルキルおよびペルハロアルキル、たとえば2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、クロロジフルオロメチルおよびトリクロロメチルが含まれる。ハロアルコキシには、モノハロアルコキシ、ポリハロアルコキシおよびペルハロアルコキシ、たとえば2-ブromoエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、クロロジフルオロメトキシおよびトリクロロメトキシが含まれる。ハロシクロアルキルには、モノハロシクロアルキル、ポリハロシクロアルキルおよびペルハロシクロアルキルが含まれる。

30

## 【0020】

別途指示しない限り、用語、置換された、は1個以上の特定基で置換されていることを意味する。基を多数の別個の基から選択できる場合、選択された基は同一でも異なってもよい。

## 【0021】

ある態様において、 $R^{21}$ は、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ (ハロアルキル)オキシまたは $C_3-C_7$ シクロアルキルオキシである。

ある好ましい態様において、 $R^1$ は $R^A$ であり、これは1個以上の $R^7$ 基で置換されていてよく； $R^A$ は $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基であり、これは単環式であるか、または適切な数の環原子がある場合は多環式であってもよく、これらは下記のいずれかに縮合していてもよい：

40

(a)単環式芳香族環：ベンゼン環、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環から選択される；あるいは

(b)窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員ヘテロ脂環式環。

50

## 【0022】

好ましくは、 $R^A$ は単環式 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル基である。

より好ましくは、 $R^A$ は単環式 $C_5$ - $C_7$ シクロアルキル基である。

最も好ましくは、 $R^A$ はシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

## 【0023】

他の好ましい態様において、 $R^1$ は $R^B$ であり、これは1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよい。

好ましくは、 $R^B$ はフェニルである。

## 【0024】

他の好ましい態様において、 $R^1$ は $R^C$ であり、これは1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよい。

好ましくは、 $R^C$ は単環式飽和または部分不飽和環系であり、3~8個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。

## 【0025】

より好ましくは、 $R^C$ は単環式飽和または部分不飽和環系であり、5~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。

## 【0026】

最も好ましくは、 $R^C$ は単環式飽和環系であり、5~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。

他の好ましい態様において、 $R^1$ は $R^D$ であり、これは1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよい。

## 【0027】

好ましくは、 $R^D$ は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環である。

より好ましくは、 $R^D$ は、環中に、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含み、さらに最高2個の窒素原子を含んでもよい、5-員ヘテロ芳香族環であり、あるいは1、2または3個の窒素原子を含む6-員ヘテロ芳香族環である。

## 【0028】

より好ましくは、 $R^D$ は、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジルまたはピラジニルである。

## 【0029】

最も好ましくは、 $R^D$ は、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジルまたはピラジニルである。

好ましくは、 $R^7$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $OR^{12}$ または $CONR^{12}R^{13}$ である。

## 【0030】

より好ましくは、 $R^7$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_3$ アルキル、 $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、ヒドロキシまたは $CO$   
 $NH(C_1$ - $C_3$ アルキル)である。

最も好ましくは、 $R^7$ は、フルオロ、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、プロポキシまたは $CONHMe$ である。

## 【0031】

好ましくは、 $R^2$ は、水素またはメチルである。

より好ましくは、 $R^2$ は水素である。

好ましくは、 $R^3$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル（これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり； $R^E$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。

10

20

30

40

50

## 【0032】

より好ましくは、 $R^3$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル（これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり； $R^E$ は単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。

## 【0033】

好ましい1態様において、 $R^3$ は $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり、 $R^E$ は単環式飽和環系であり、1個の窒素原子を含めた3~7個の環原子を含む。

より好ましくは、 $R^E$ はアゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルである。

## 【0034】

他の好ましい態様において、 $R^3$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル（これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）であり、 $R^8$ は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $R^G$ または $R^H$ であり、これらのうち最後の2つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい。

## 【0035】

より好ましくは、 $R^8$ は、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシフェニル、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $NMeCO_2^tBu$ 、 $CO_2H$ 、 $CONHMe$ 、 $R^G$ または $R^H$ であり、これらのうち最後の2つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい。

## 【0036】

好ましい1態様において、 $R^8$ は $R^G$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり、 $R^G$ は単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。

## 【0037】

より好ましくは、 $R^G$ は単環式飽和環系であり、1個の窒素原子および場合により1個の酸素原子を含めた3~7個の環原子を含む。

最も好ましくは、 $R^G$ はピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルである。

## 【0038】

他の好ましい態様において、 $R^8$ は $R^H$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり、 $R^H$ は最高2個の窒素原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環である。

より好ましくは、 $R^H$ はピラゾリルである。

## 【0039】

好ましくは、 $R^9$ は、メチルまたは $CO_2^tBu$ である。

他の好ましい態様において、 $R^3$ は水素または $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよく、あるいは $R^3$ はアゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^8$ は、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシフェニル、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $NMeCO_2^tBu$ 、 $CO_2H$ 、 $CONHMe$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピラゾリルであり、これらのうち最後の4つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^9$ は、メチルまたは $CO_2^tBu$ である。

## 【0040】

好ましい1態様において、 $R^4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニルまたは $C_2$ - $C_6$ アルキニルである。

より好ましくは、 $R^4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルである。

## 【0041】

最も好ましくは、 $R^4$ は、水素、メチルまたはエチルである。

他の好ましい態様において、 $-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく、ここで $R^F$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、少なくとも1個の窒素原子ならびに場合により酸素および硫黄から選択される他の1個の原子を含めた3~10個の環原子を含む。

## 【0042】

10

20

30

40

50

より好ましくは、 $R^F$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、1または2個の窒素原子ならびに場合により酸素および硫黄から選択される他の1個の原子を含めた3~10個の環原子を含む。

## 【0043】

最も好ましくは、 $R^F$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホルホリニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル、ホモピペラジニル、2,5-ジアザピシクロ[4.3.0]ノナ-2-イル、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、1,4-ジアザピシクロ[4.3.0]ノナ-4-イルおよび1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イルから選択される。

## 【0044】

好ましくは、 $R^{10}$ は、ハロ、 $OR^{12}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $CO_2R^{13}$ 、オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、これらのうち最後の2つは $R^{11}$ で置換されていてもよい。

## 【0045】

より好ましくは、 $R^{10}$ は、ハロ、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシ、メトキシ、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2^tBu$ 、オキソ、ベンジル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHMe$ 、 $CH_2NMe_2$ または $-CH_2NMeCO_2^tBu$ である。

## 【0046】

好ましい1態様において、 $R^5$ は $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり； $Y$ は $C_1$ - $C_6$ アルキレニルである。より好ましくは、 $Y$ はメチレン( $-CH_2-$ )である。

他の好ましい態様において、 $R^5$ は $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり、 $R^{15}$ は $R^{17}C(O)$ または $R^{18}SO_2-$ であり、 $R^{16}$ は水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

## 【0047】

他の好ましい態様において、 $R^5$ は $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり、 $R^{15}$ は $R^{17}$ であり、 $R^{16}$ は水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

他の好ましい態様において、 $R^{17}$ は $R^{18}$ であり、 $R^{18}$ は1個の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

## 【0048】

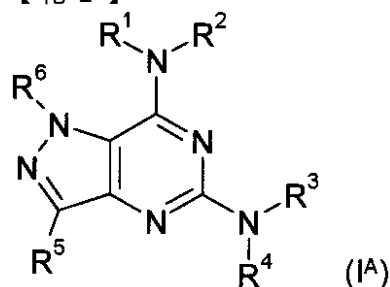
他の好ましい態様において、 $R^5$ は $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり、 $-NR^{15}R^{16}$ は3~8員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および( $C_1$ - $C_6$ アルコキシ) $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよい。より好ましくは、 $-NR^{15}R^{16}$ は5-または6-員飽和環を構成し、これはさらに1個の窒素原子を含んでもよく、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および( $C_1$ - $C_6$ アルコキシ) $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択される基で置換されていてもよい。好ましくは $R^{21}$ は $C_1$ - $C_6$ アルコキシであり、 $R^{22}$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

## 【0049】

好ましくは、 $R^6$ は $N^1$ 上にあり、式(I<sup>A</sup>)の化合物が得られる：

## 【0050】

## 【化2】



## 【0051】

本発明の他の態様において、 $R^6$ は $N^2$ 上にあってもよく、式(I<sup>B</sup>)の化合物が得られる：

## 【0052】

10

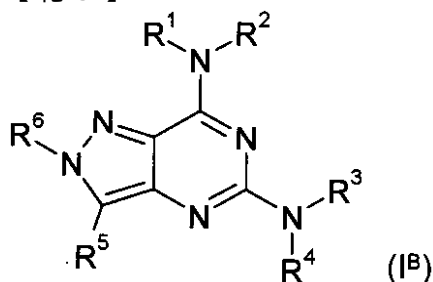
20

30

40

50

## 【化3】



## 【0053】

10

好ましくは、 $R^6$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は $R^N$ または水素であり；

$R^J$ は、 $C_3$ - $C_7$ 単環式シクロアルキル基であり；

$R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式の飽和または部分不飽和環系であり、4~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^M$ は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環である。

## 【0054】

20

より好ましくは、 $R^6$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は $R^N$ または水素であり；

$R^J$ は、シクロプロピルまたはシクロブチルであり；

$R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、5または6個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^M$ は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環である。

## 【0055】

30

より好ましくは、 $R^6$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、または $R^J$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は $R^N$ または水素であり；

$R^J$ は、シクロプロピルまたはシクロブチルであり；

$R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含めた5または6個の環原子を含み；

$R^M$ は、1個の窒素原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環である。

## 【0056】

40

より好ましくは、 $R^6$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはピリジニルで置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は水素またはテトラヒドロピラニルである。

## 【0057】

最も好ましくは、 $R^6$ は水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロポキシエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラニルまたはピリジニルメチルである。

## 【0058】

式(1)の化合物の好ましい態様は、前記の好ましいもの2以上を含むものである。

ある態様において、式(1)の化合物は下記のものである：

50

$R^1$  は、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  から選択される環式基であり、これらはそれぞれ 1 個以上の  $R^7$  基で置換されていてもよく；

$R^2$  は、水素または  $C_1$ - $C_2$  アルキルであり；

$R^3$  は、水素、 $C_1$ - $C_4$  アルキル（これは 1 個以上の  $R^8$  基で置換されていてもよい）、または  $R^E$ （これは 1 個以上の  $R^9$  基で置換されていてもよい）であり；

$R^4$  は、水素、 $C_1$ - $C_6$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_6$  ハロアルキルであり；

あるいは、 $-NR^3R^4$  は  $R^F$  を形成し、これは 1 個以上の  $R^{10}$  基で置換されていてもよく；

$R^5$  は、 $-Y-NR^{15}R^{16}$  であり；

$R^6$  は、 $C_1$ - $C_4$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_4$  ハロアルキルであり、これらはそれぞれ  $C_1$ - $C_4$  アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$  ハロアルコキシ、または  $R^J$ 、 $R^L$  および  $R^M$  から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは  $R^6$  は  $R^N$  または水素であり；

$R^7$  は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$  アルキル、 $C_1$ - $C_6$  ハロアルキル、 $C_2$ - $C_6$  アルケニル、 $C_2$ - $C_6$  アルキニル、 $C_3$ - $C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$  ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$  または  $CN$  であり；

$R^8$  は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$  アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $CN$ 、 $C_3$ - $C_6$  シクロアルキル、 $R^6$  または  $R^H$  であり、これらのうち最後の 2 つは 1 個以上の  $R^9$  基で置換されていてもよく；

$R^9$  は、 $C_1$ - $C_6$  アルキル、 $C_1$ - $C_6$  ハロアルキルまたは  $CO_2R^{12}$  であり；

$R^{10}$  は、ハロ、 $C_3$ - $C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$  ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $O$   
 $C(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $CN$ 、  
オキソ、 $C_1$ - $C_6$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_6$  ハロアルキルであり、これらのうち最後の 2 つは  $R^{11}$  で  
置換されていてもよく；

$R^{11}$  は、フェニル、 $NR^{12}R^{13}$  または  $NR^{12}CO_2R^{14}$  であり；

$R^{12}$  および  $R^{13}$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_1$ - $C_6$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_6$  ハロアルキルで  
あり；

$R^{14}$  は、 $C_1$ - $C_6$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_6$  ハロアルキルであり；

$R^{15}$  は、 $R^{17}$ 、 $R^{17}C(O)$  および  $R^{18}SO_2$  から選択され；

$R^{16}$  は、水素、 $C_1$ - $C_6$  アルキル（1 個以上の  $R^{19}$  基で置換されていてもよい）、 $C_1$ - $C_6$  ハロ  
アルキルおよび  $C_3$ - $C_{10}$  シクロアルキル（1 個以上の  $R^{20}$  基で置換されていてもよい）から  
選択され；

あるいは、 $-NR^{15}R^{16}$  は 3-~8-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から  
選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでもよく、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $(C_1$ - $C_6$  アルコキシ) $C$   
 $_1$ - $C_6$  アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

$R^{17}$  は、水素または  $R^{18}$  であり；

$R^{18}$  は、 $C_1$ - $C_6$  アルキル（1 個以上の  $R^{19}$  基で置換されていてもよい）、 $C_1$ - $C_6$  ハロアルキ  
ルおよび  $C_3$ - $C_{10}$  シクロアルキル（1 個以上の  $R^{20}$  基で置換されていてもよい）から選択さ  
れ；

$R^{19}$  は、 $R^{21}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $R^{28}$  およびフェニル（ $R^{29}$  で置換されて  
いてもよい）から選択され；

$R^{20}$  は、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  およびオキソから選択され；

$R^{21}$  は、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$  アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$  (ハロアルキル) オキシまたは  $C_3$ - $C_7$  シクロ  
アルキルオキシであり；

$R^{22}$  は、 $C_1$ - $C_6$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_6$  ハロアルキルであり；

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、それぞれ独立して、水素および  $C_1$ - $C_6$  アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{23}R^{24}$  はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成  
し；

$R^{25}$  は、水素または  $C_1$ - $C_6$  アルキルであり；

$R^{26}$  および  $R^{27}$  は、それぞれ独立して、水素および  $C_1$ - $C_6$  アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{26}R^{27}$  はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成  
し；

10

20

30

40

50

$R^{28}$  は、飽和、不飽和または芳香族の複素環であり、最高10個の環原子を含み、それら  
のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択され；

$R^{29}$  は、ハロ、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  から選択され；

$R^A$  は、単環式  $C_3$ - $C_8$  シクロアルキル基であり；

$R^B$  は、フェニルであり；

$R^C$  は、単環式の飽和または部分不飽和環系であり、3~8個の環原子を含み、それらの中  
のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^D$  は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-ま  
たは6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^E$  は、単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらの中  
のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり； 10

$R^F$  は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~1  
0個の環原子を含み、それらの中  
のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択され  
るヘテロ原子であり；

$R^J$  は、シクロプロピルまたはシクロブチルであり；

$R^L$  および  $R^N$  は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、5または6個の環原子を含み  
、それらの中  
のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり  
；

$R^K$  は、フェニルまたはナフチル基であり、これらはそれぞれ下記のいずれかに縮合して  
いてもよく； 20

(a)  $C_5$ - $C_7$  シクロアルキルまたは  $C_5$ - $C_7$  シクロアルケニル環；

(b) 窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員  
ヘテロ脂環式環；あるいは

(c) 窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテ  
ロ芳香族環；

$R^6$  は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~1  
0個の環原子を含み、それらの中  
のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択され  
るヘテロ原子であり；

$R^H$  は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-ま  
たは6-員ヘテロ芳香族環であり； 30

$R^M$  は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香  
族環であり；

Yは、 $C_1$ - $C_6$  アルキレニルである。

#### 【0059】

他の態様において、式(1)の化合物は下記のものである：

$R^1$  は、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  から選択される環式基であり、これらはそれぞれ1個以上の  
 $R^7$  基で置換されていてもよく；

$R^2$  は、水素または  $C_1$ - $C_2$  アルキルであり；

$R^3$  は、水素、 $C_1$ - $C_4$  アルキル（これは1個以上の  $R^8$  基で置換されていてもよい）、また  
は  $R^E$ （これは1個以上の  $R^9$  基で置換されていてもよい）であり； 40

$R^4$  は、水素、 $C_1$ - $C_6$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_6$  ハロアルキルであり；

あるいは、 $-NR^3R^4$  は  $R^F$  を形成し、これは1個以上の  $R^{10}$  基で置換されていてもよく；

$R^5$  は、 $-Y-NR^{15}R^{16}$  であり；

$R^6$  は、 $C_1$ - $C_4$  アルキルまたは  $C_1$ - $C_4$  ハロアルキルであり、これらはそれぞれ  $C_1$ - $C_4$  アルコ  
キシ、 $C_1$ - $C_4$  ハロアルコキシ、または  $R^J$ 、 $R^L$  および  $R^M$  から選択される環式基で置換されて  
いてもよく、あるいは  $R^6$  は  $R^N$  または水素であり；

$R^7$  は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$  アルキル、 $C_1$ - $C_6$  ハロアルキル、 $OR^{12}$  または  $CONR^{12}R^{13}$  であり；

$R^8$  は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$  アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $CO_2R$   
 $^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $R^6$  または  $R^H$  であり、これらの中  
のうち最後の2つは1個以上の  $R^9$  基で置換され  
ていてもよく；



$R^9$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルまたは $CO_2R^{12}$ であり；

$R^{10}$  は、ハロ、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $O$   
 $C(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $CN$ 、  
オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、これらのうち最後の2つは $R^{11}$ で  
置換されていてもよく；

$R^{11}$  は、フェニル、 $NR^{12}R^{13}$ または $NR^{12}CO_2R^{14}$ であり；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルで  
あり；

$R^{14}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{15}$  は、 $R^{17}$ 、 $R^{17}C(O)$ および $R^{18}SO_2$ から選択され；

10

$R^{16}$  は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル（1個以上の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい）、 $C_1$ - $C_6$ ハロ  
アルキルおよび $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル（1個以上の $R^{20}$ 基で置換されていてもよい）から  
選択され；

あるいは、 $-NR^{15}R^{16}$ は3-~8-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄か  
ら選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および $(C_1$ - $C_6$ アルコキシ) $C$   
 $_1$ - $C_6$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

$R^{17}$  は、水素または $R^{18}$ であり；

$R^{18}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル（1個以上の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい）、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキ  
ルおよび $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル（1個以上の $R^{20}$ 基で置換されていてもよい）から選択さ  
れ；

20

$R^{19}$  は、 $R^{21}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $R^{28}$ およびフェニル（ $R^{29}$ で置換されて  
いてもよい）から選択され；

$R^{20}$  は、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ およびオキソから選択され；

$R^{21}$  は、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ （ハロアルキル）オキシまたは $C_3$ - $C_7$ シクロ  
アルキルオキシであり；

$R^{22}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{23}$ および $R^{24}$ は、それぞれ独立して、水素および $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{23}R^{24}$ はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成  
し；

$R^{25}$  は、水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

30

$R^{26}$ および $R^{27}$ は、それぞれ独立して、水素および $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{26}R^{27}$ はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成  
し；

$R^{28}$  は、飽和、不飽和または芳香族の複素環であり、最高10個の環原子を含み、それら  
のうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択され；

$R^{29}$  は、ハロ、 $R^{21}$ および $R^{22}$ から選択され；

$R^A$  は、単環式 $C_5$ - $C_7$ シクロアルキル基であり；

$R^B$  は、フェニルであり；

$R^C$  は、単環式飽和環系であり、5~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は  
窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

40

$R^D$  は、環中に、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含み、さらに最高2  
個の窒素原子を含んでもよい、5-員ヘテロ芳香族環であり、あるいは1、2または3個の窒  
素原子を含む6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^E$  は、単環式飽和環系であり、1個の窒素原子を含めた3~7個の環原子を含み；

$R^F$  は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、少な  
くとも1個の窒素原子ならびに場合により酸素および硫黄から選択される他の1個の原子  
を含めた3~10個の環原子を含み；

$R^G$  は、単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は  
窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^H$  は、最高2個の窒素原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

50

$R^J$  は、シクロプロピルまたはシクロブチルであり；

$R^L$  および  $R^N$  は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、5または6個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^K$  は、フェニルまたはナフチル基であり、これらはそれぞれ下記のいずれかに縮合していてもよく；

(a)  $C_5$ - $C_7$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_7$ シクロアルケニル環；

(b) 窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員ヘテロ脂環式環；あるいは

(c) 窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環；

$R^M$  は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

Yは、 $-CH_2-$ である。

### 【0060】

好ましくは、 $R^1$  は、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  から選択される環式基であり、これらはそれぞれ1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよく；

$R^2$  は、水素または $C_1$ - $C_2$ アルキルであり；

$R^3$  は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル（これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり；

$R^4$  は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

あるいは、 $-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく；

$R^5$  は、 $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり；

$R^6$  は、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は $R^N$ または水素であり；

$R^7$  は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ またはCNであり；

$R^8$  は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、CN、 $R^6$ または $R^H$ であり、これらのうち最後の2つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^9$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルまたは $CO_2R^{12}$ であり；

$R^{10}$  は、ハロ、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、CN、オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、これらのうち最後の2つは $R^{11}$ で置換されていてもよく；

$R^{11}$  は、フェニル、 $NR^{12}R^{13}$ または $NR^{12}CO_2R^{14}$ であり；

$R^{12}$  および  $R^{13}$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{14}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{15}$  は、水素または $C_1$ - $C_3$ アルキルであり；

$R^{16}$  は、テトラゾール-5-イル、5-トリフルオロメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルまたは2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルであり；

$R^A$  は、単環式 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル基であり；

$R^B$  は、フェニルであり；

$R^C$  は、単環式の飽和または部分不飽和環系であり、3~8個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^D$  は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

10

20

30

40

50

$R^E$  は、単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^F$  および  $R^G$  は、それぞれ独立して、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、3~10個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^H$  は、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される最高3個のヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^J$  は、シクロプロピルまたはシクロブチルであり；

$R^L$  および  $R^N$  は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、5または6個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^M$  は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

Yは、 $C_1$ - $C_6$ アルキレニルである。

#### 【0061】

より好ましくは、 $R^1$  は、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  から選択される環式基であり、これらはそれぞれ1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよく；

$R^2$  は、水素または $C_1$ - $C_2$ アルキルであり；

$R^3$  は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル（これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよい）、または $R^E$ （これは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよい）であり；

$R^4$  は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

あるいは、 $-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく；

$R^5$  は、 $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり；

$R^6$  は、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり、これらはそれぞれ $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ、または $R^J$ 、 $R^L$ および $R^M$ から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいは $R^6$ は $R^N$ または水素であり；

$R^7$  は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $OR^{12}$ または $CONR^{12}R^{13}$ であり；

$R^8$  は、ハロ、フェニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシフェニル、 $OR^{12}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $CO_2R^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $R^6$ または $R^H$ であり、それらのうち最後の2つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^9$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルまたは $CO_2R^{12}$ であり；

$R^{10}$  は、ハロ、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ ハロシクロアルキル、フェニル、 $OR^{12}$ 、 $O$  $C(O)R^{12}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $CN$ 、オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり、それらのうち最後の2つは $R^{11}$ で置換されていてもよく；

$R^{11}$  は、フェニル、 $NR^{12}R^{13}$ または $NR^{12}CO_2R^{14}$ であり；

$R^{12}$  および  $R^{13}$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{14}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

$R^{15}$  は、水素であり；

$R^A$  は、単環式 $C_5$ - $C_7$ シクロアルキル基であり；

$R^B$  は、フェニルであり；

$R^C$  は、単環式飽和環系であり、5~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^D$  は、環中に、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含み、さらに最高2個の窒素原子を含んでもよい、5-員ヘテロ芳香族環であり、あるいは1、2または3個の窒素原子を含む6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^E$  は、単環式飽和環系であり、1個の窒素原子を含めた3~7個の環原子を含み；

$R^F$  は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、少なくとも1個の窒素原子ならびに場合により酸素および硫黄から選択される他の1個の原子

10

20

30

40

50

を含めた3~10個の環原子を含み；

$R^6$ は、単環式飽和環系であり、3~7個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^H$ は、最高2個の窒素原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^L$ および $R^N$ は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、5または6個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり；

$R^M$ は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環であり；

Yは、メチレンである。

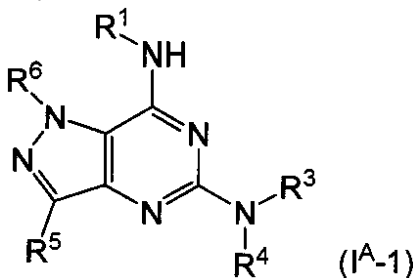
10

【0062】

ある態様において、式(I<sup>A</sup>)の化合物中の $R^2$ は水素であり、これらの化合物の構造は式(I<sup>A</sup>-1)に対応する；

【0063】

【化4】



20

【0064】

式中：

$R^1$ は、 $R^B$ および $R^D$ から選択される環式基であり、これらはそれぞれ1個以上の $R^7$ 基で置換されていてもよく；

$R^B$ は、フェニルであり；

$R^D$ は、1、2または3個の窒素原子を含む6-員ヘテロ芳香族環であり；

$R^7$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_3$ アルキル、 $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、ヒドロキシまたは $CONH(C_1$ - $C_3$ アルキル)であり；

30

$R^3$ は水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、これは1個以上の $R^8$ 基で置換されていてもよく、あるいは $R^3$ はアゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルであり；

あるいは、 $-NR^3R^4$ は $R^F$ を形成し、これは1個以上の $R^{10}$ 基で置換されていてもよく；

$R^8$ は、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシフェニル、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $NMeCO_2^tBu$ 、 $CO_2H$ 、 $CONHMe$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピラゾリルであり、それらのうち最後の4つは1個以上の $R^9$ 基で置換されていてもよく；

$R^9$ は、メチルまたは $CO_2^tBu$ であり；

40

$R^F$ は、単環式の、または適切な数の環原子がある場合は多環式の飽和環系であり、1または2個の窒素原子ならびに場合により酸素および硫黄から選択される他の1個の原子を含めた3~10個の環原子を含み；

$R^{10}$ は、ハロ、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシ、メトキシ、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2^tBu$ 、オキソ、ベンジル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHMe$ 、 $CH_2NMe_2$ または $-CH_2NMeCO_2^tBu$ であり；

$R^5$ は、 $-Y-NR^{15}R^{16}$ であり；

Yは、 $C_1$ - $C_6$ アルキレニルであり；

$R^{15}$ は、 $R^{17}$ 、 $R^{17}C(O)$ および $R^{18}SO_2$ から選択され；

$R^{16}$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル(1個以上の $R^{19}$ 基で置換されていてもよい)、 $C_1$ - $C_6$ ハロ

50

アルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル(1個以上のR<sup>20</sup>基で置換されていてもよい)から選択され;

あるいは、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>は3-~8-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>および(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく;

R<sup>17</sup>は、水素またはR<sup>18</sup>であり;

R<sup>18</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(1個以上のR<sup>19</sup>基で置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル(1個以上のR<sup>20</sup>基で置換されていてもよい)から選択され;

R<sup>19</sup>は、R<sup>21</sup>、-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>、-CONR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>およびフェニル(R<sup>29</sup>で置換されていてもよい)から選択され;

R<sup>20</sup>は、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>およびオキソから選択され;

R<sup>21</sup>は、オキソ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(ハロアルキル)オキシまたはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシであり;

R<sup>22</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルであり;

R<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>は、それぞれ独立して、水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され;

あるいは、-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成し;

R<sup>25</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり;

R<sup>26</sup>およびR<sup>27</sup>は、それぞれ独立して、水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され;

あるいは、-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環を構成し;

R<sup>28</sup>は、飽和、不飽和または芳香族の複素環であり、最高10個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択され;

R<sup>29</sup>は、ハロ、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択され;

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり、これらはそれぞれC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルコキシ、またはR<sup>J</sup>、R<sup>L</sup>およびR<sup>M</sup>から選択される環式基で置換されていてもよく、あるいはR<sup>6</sup>はR<sup>N</sup>または水素であり;

R<sup>J</sup>は、シクロプロピルまたはシクロブチルであり;

R<sup>L</sup>およびR<sup>N</sup>は、それぞれ独立して、単環式飽和環系であり、5または6個の環原子を含み、それらのうち少なくとも1個は窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり;

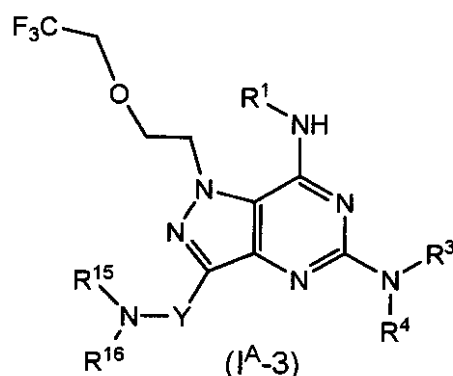
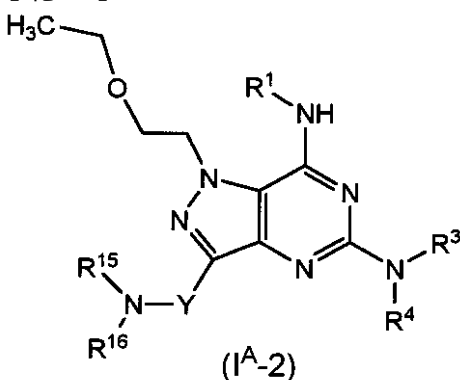
R<sup>M</sup>は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5-または6-員ヘテロ芳香族環である。

【0065】

ある態様において、式(I<sup>A</sup>-1)の化合物の構造は式(I<sup>A</sup>-2)および(I<sup>A</sup>-3)に対応する:

【0066】

【化5】



【0067】

ある態様において、式(1<sup>A</sup>-2)および(1<sup>A</sup>-3)の化合物は下記のものである：

R<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、これらはそれぞれ1個以上のR<sup>7</sup>基で置換されていてもよく；

R<sup>7</sup>は、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は水素、または1個以上のR<sup>8</sup>基で置換されたアルキルであり；

R<sup>4</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

あるいは、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>はピペラジニルを形成し、これは1個以上のR<sup>10</sup>基で置換されていてもよく；

R<sup>8</sup>は、ヒドロキシまたはメトキシであり；

R<sup>10</sup>は、メチルであり；

Yは、メチレンであり；

R<sup>15</sup>は、R<sup>17</sup>、R<sup>17</sup>C(O)およびR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>から選択され；

R<sup>16</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(1個以上のR<sup>19</sup>基で置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル(1個以上のR<sup>20</sup>基で置換されていてもよい)から選択され；

あるいは、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>は5-~7-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>および(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

R<sup>17</sup>は、水素またはR<sup>18</sup>であり；

R<sup>18</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(1個以上のR<sup>19</sup>基で置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル(1個以上のR<sup>20</sup>基で置換されていてもよい)から選択され；

R<sup>19</sup>は、R<sup>21</sup>および-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>から選択され；

R<sup>20</sup>は、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>およびオキソから選択され；

R<sup>21</sup>は、オキソ、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシであり；

R<sup>22</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルであり；

R<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>は、それぞれ独立して、水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される。

10

20

#### 【0068】

ある態様において、式(1<sup>A</sup>-2)および(1<sup>A</sup>-3)の化合物は下記のものである：

R<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、これらはそれぞれ1個以上のR<sup>7</sup>基で置換されていてもよく；

R<sup>7</sup>は、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は水素、または1個以上のR<sup>8</sup>基で置換されたアルキルであり；

R<sup>4</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

あるいは、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>はピペラジニルを形成し、これは1個以上のR<sup>10</sup>基で置換されていてもよく；

R<sup>8</sup>は、ヒドロキシまたはメトキシであり；

R<sup>10</sup>は、メチルであり；

Yは、メチレンであり；

R<sup>15</sup>は、R<sup>17</sup>、R<sup>17</sup>C(O)およびR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>から選択され；

R<sup>16</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル(1個以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい)から選択され；

あるいは、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>は5-~7-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、オキソ、ヒドロキシおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

R<sup>17</sup>は、水素またはR<sup>18</sup>であり；

R<sup>18</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(1個以上のR<sup>19</sup>基で置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル(1個以上のR<sup>20</sup>基で置換されていてもよい)から選択され；

40

50

$R^{19}$  は、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_3$ アルコキシおよび  $-NR^{23}R^{24}$  から選択され；

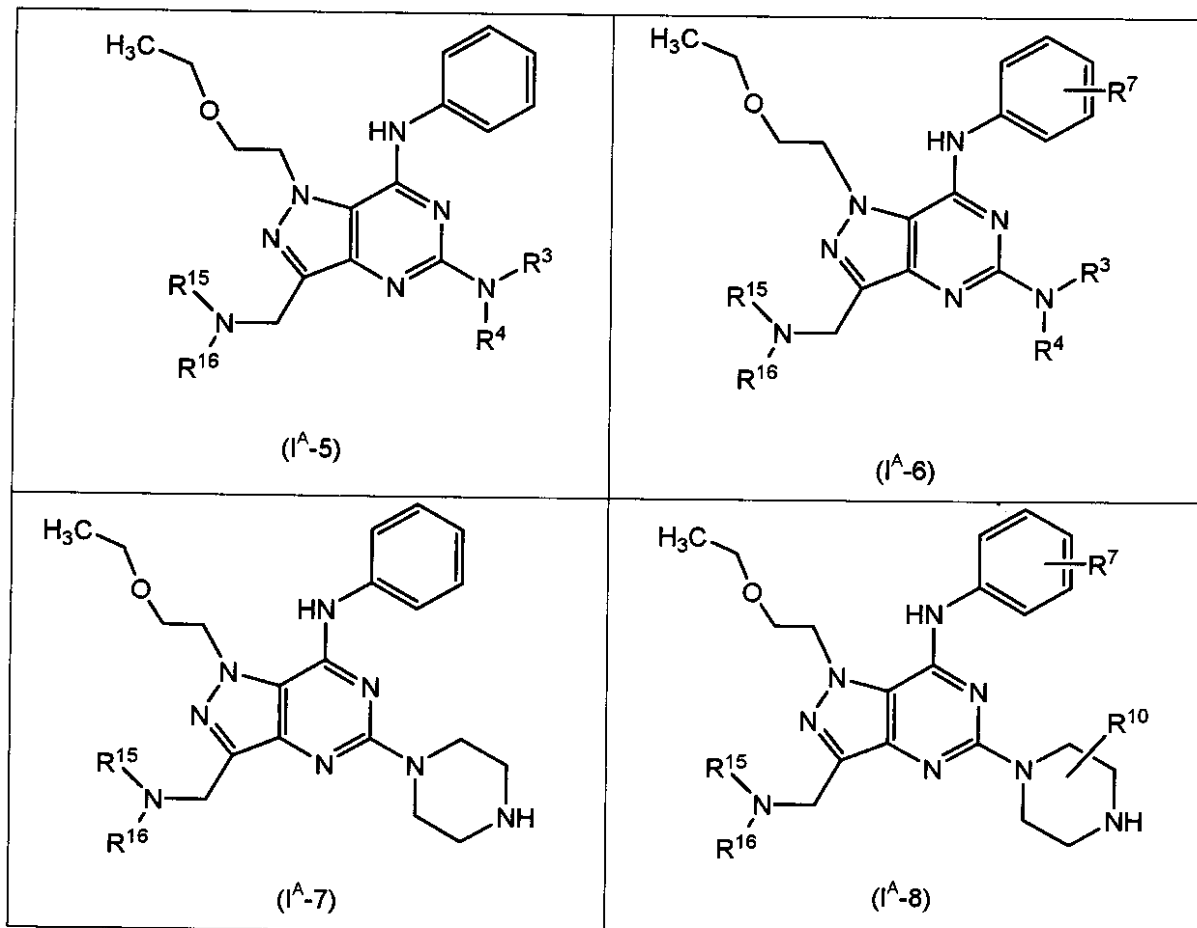
$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、それぞれ独立して、水素および  $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択される。

【0069】

ある態様において、式 ( $I^A$ -1) の化合物の構造は下記のいずれかの式に対応する：

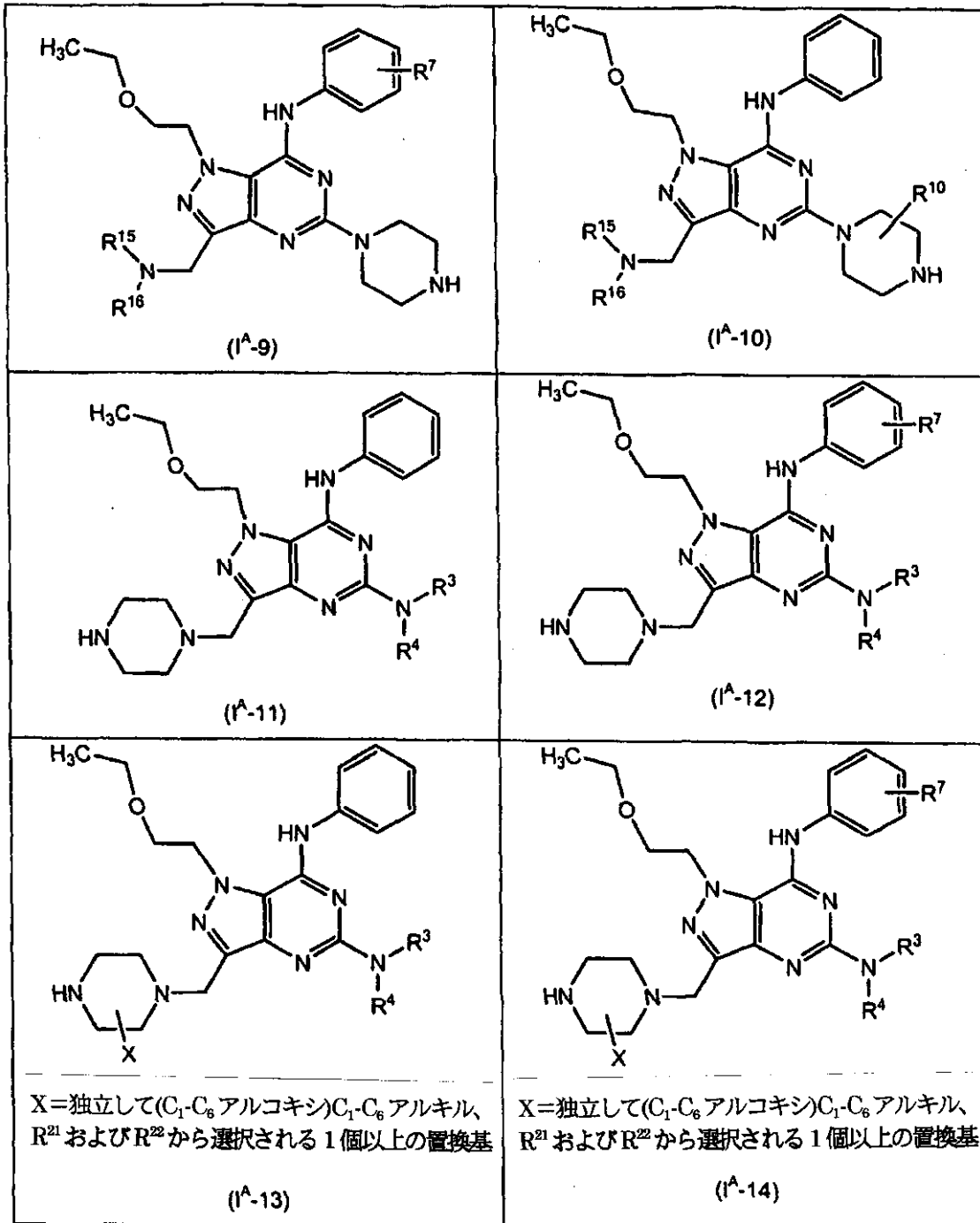
【0070】

【表1-1】



【0071】

【表 1 - 2】



10

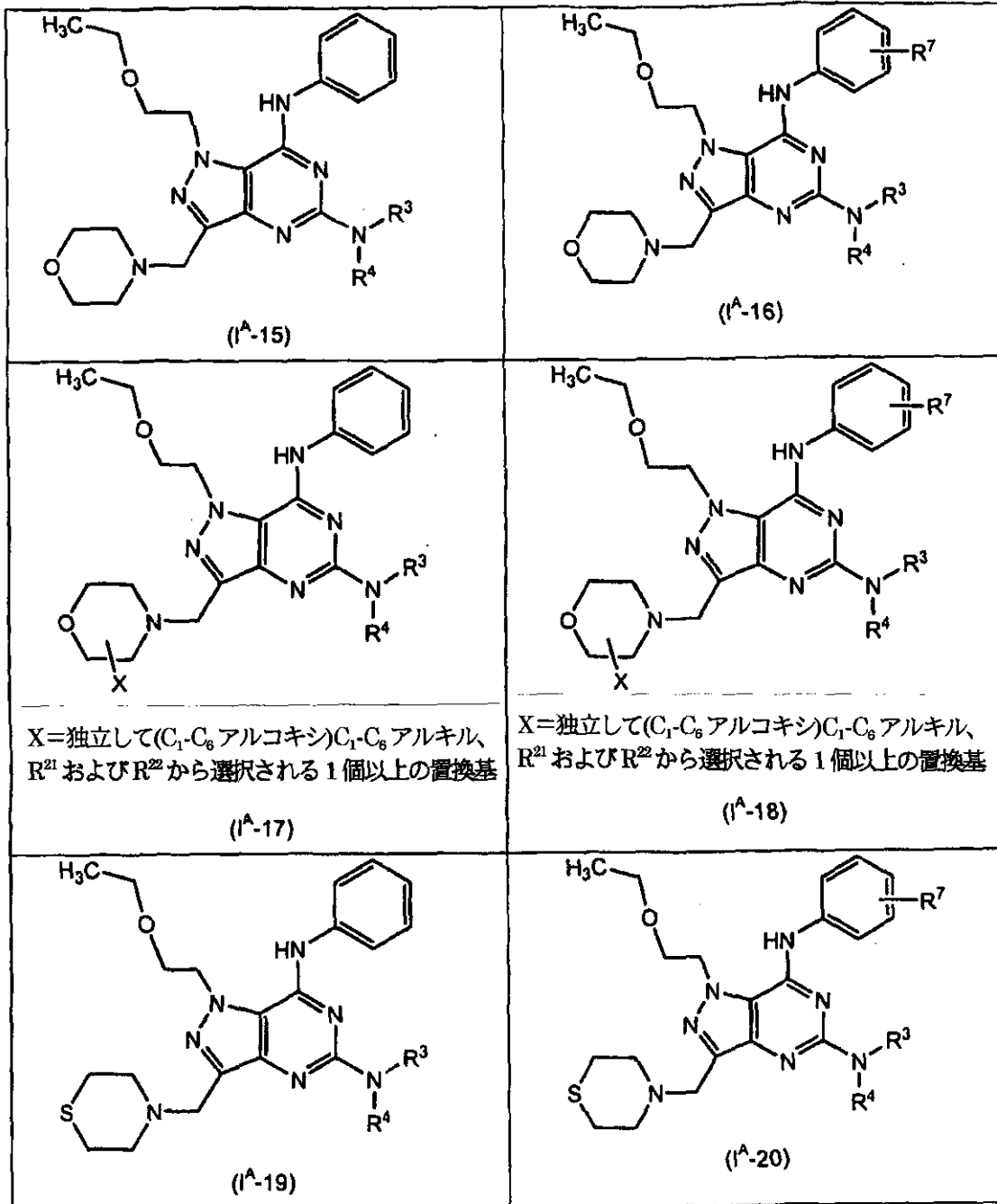
20

30

【 0 0 7 2 】



【表 1 - 3】



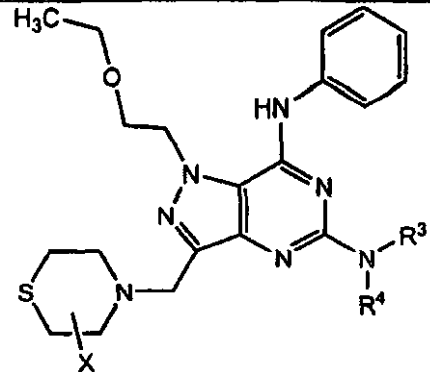
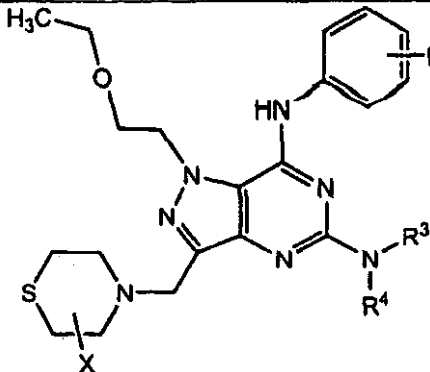
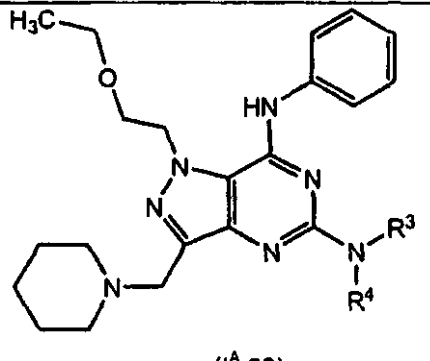
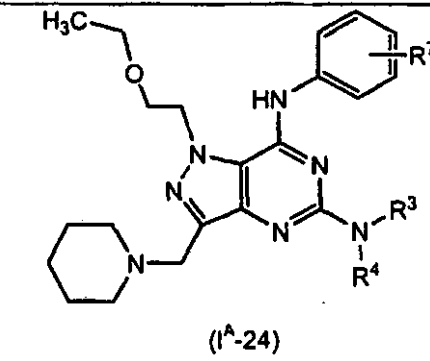
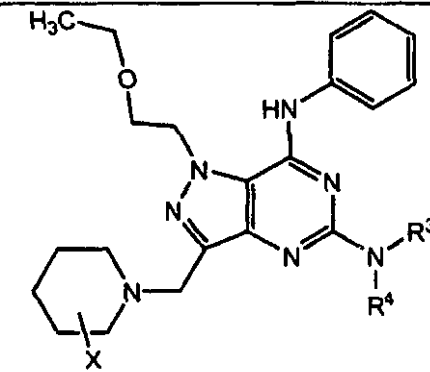
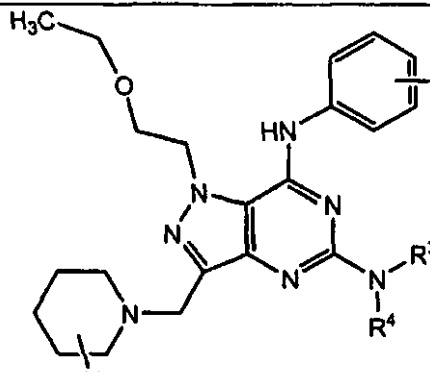
10

20

30

【 0 0 7 3 】

【表 1 - 4】

 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-21)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-22)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-23)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-24)</p>
 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-25)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-26)</p>

10

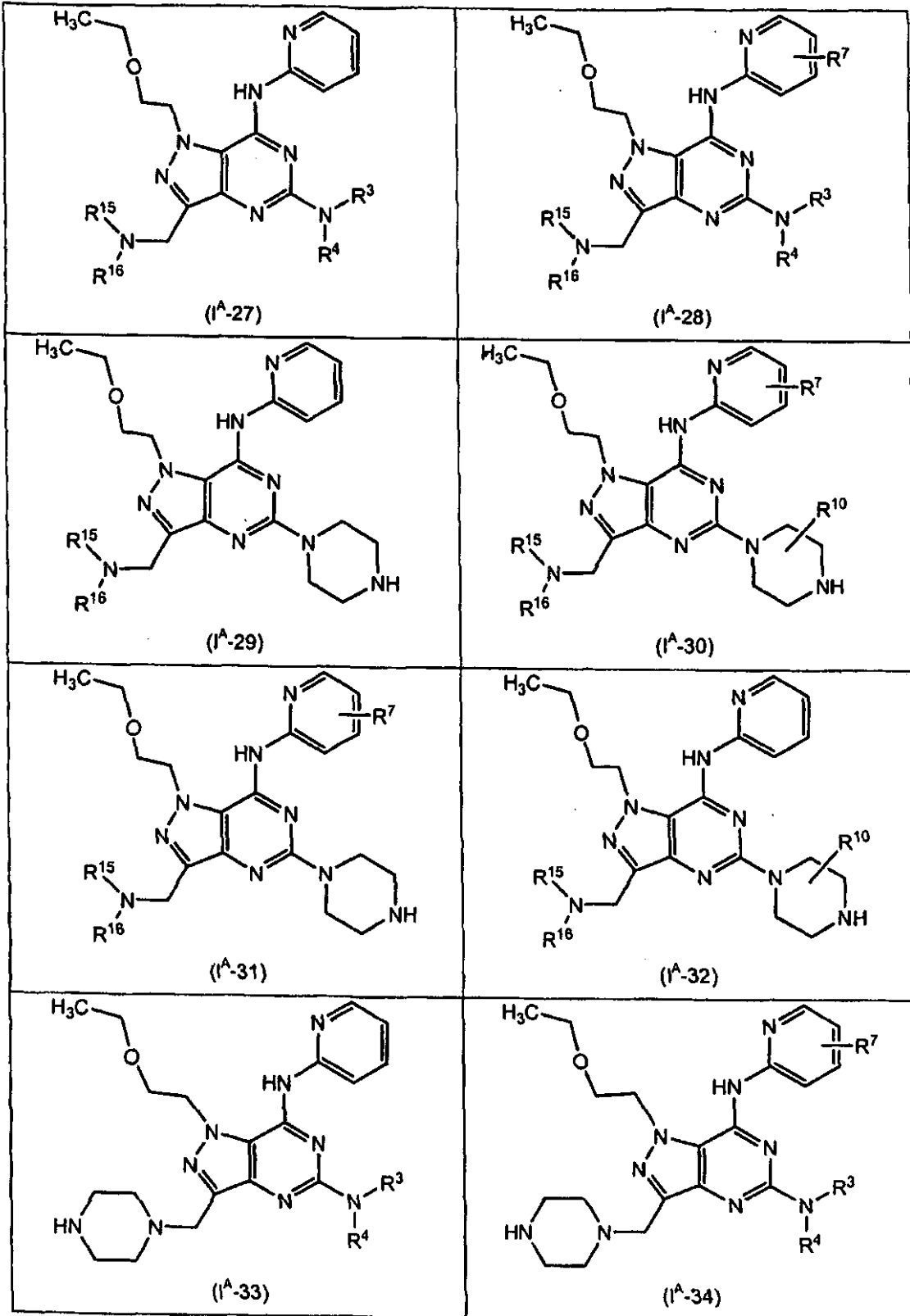
20

30

40

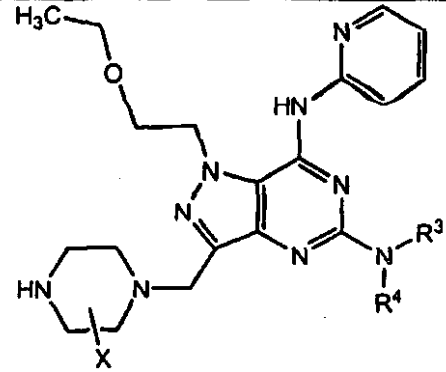
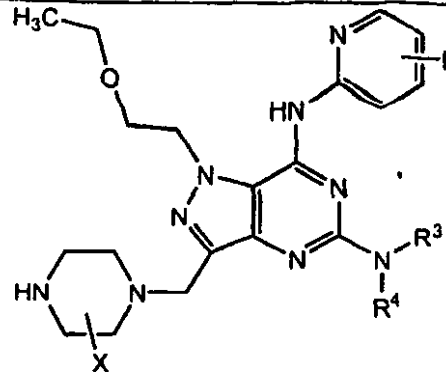
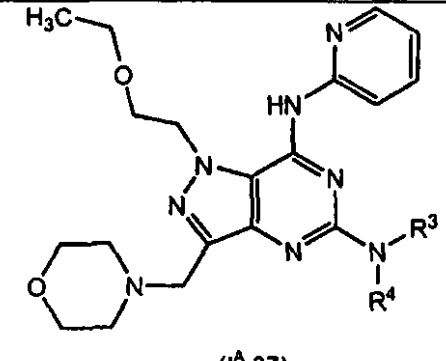
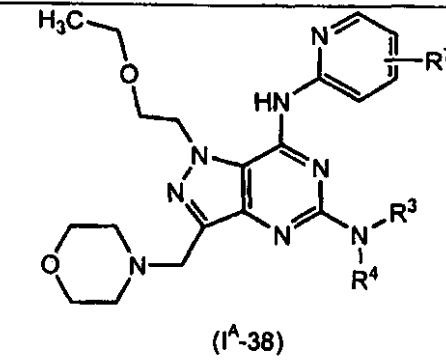
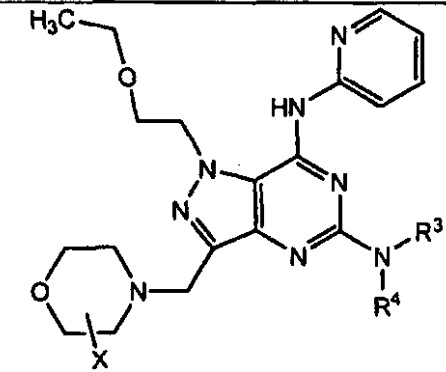
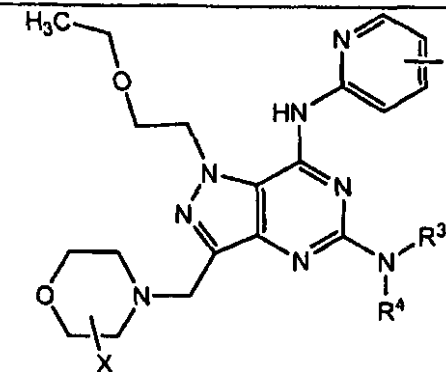
【 0 0 7 4 】

【表 1 - 5】



【 0 0 7 5 】

【表 1 - 6】

 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-35)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-36)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-37)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-38)</p>
 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-39)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-40)</p>

10

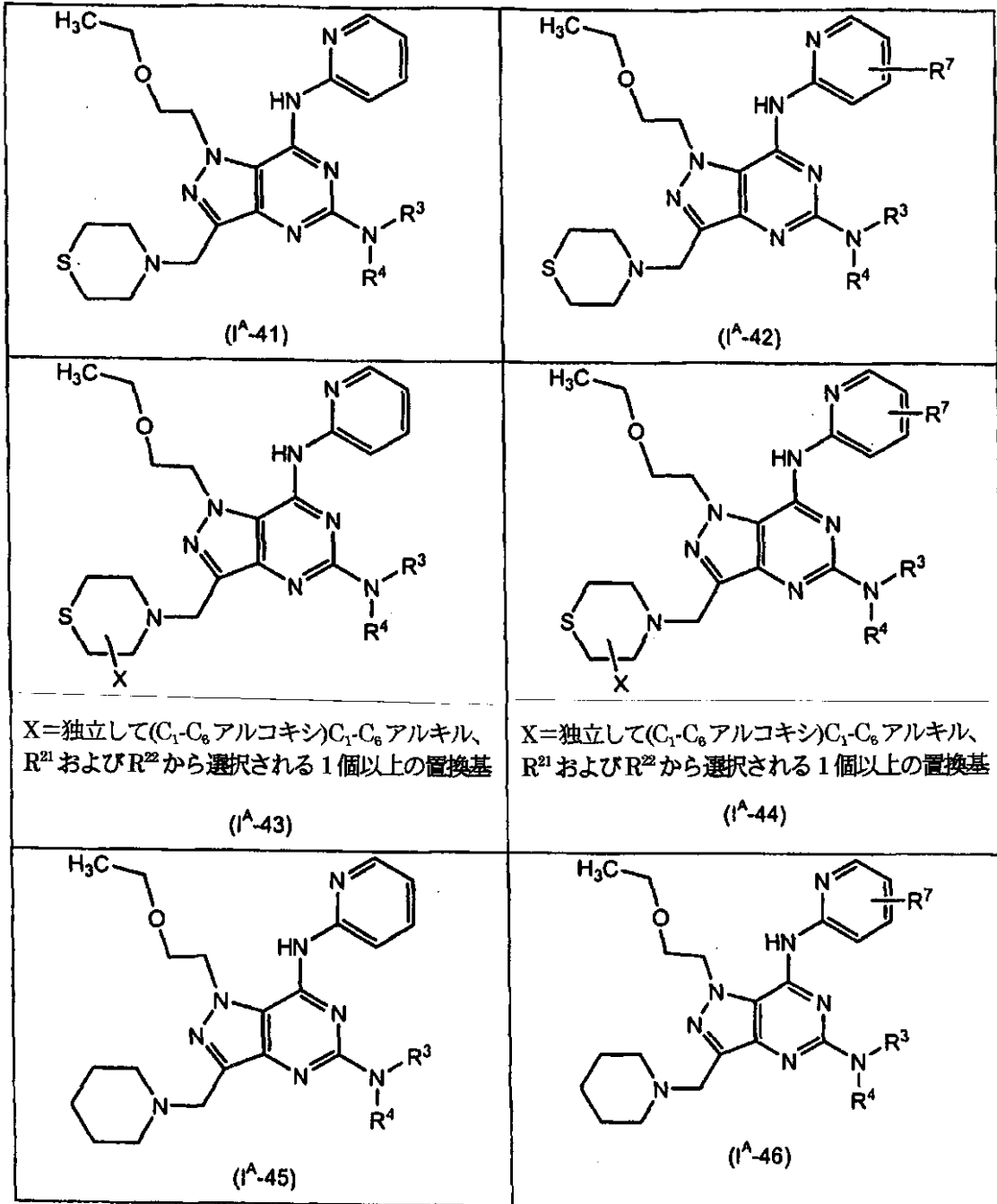
20

30

40

【 0 0 7 6 】

【表 1 - 7】



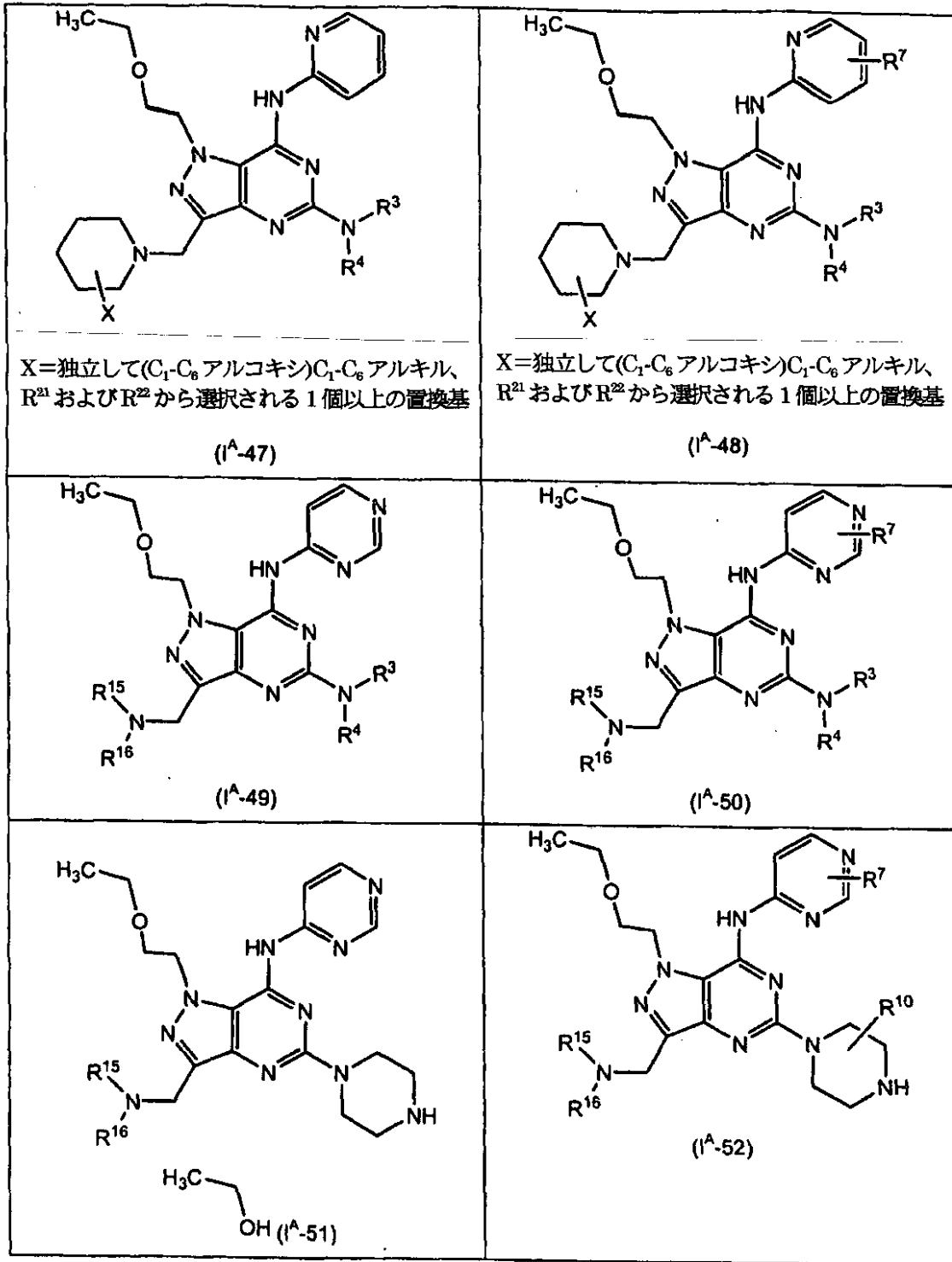
10

20

30

【 0 0 7 7 】

【表 1 - 8】



10

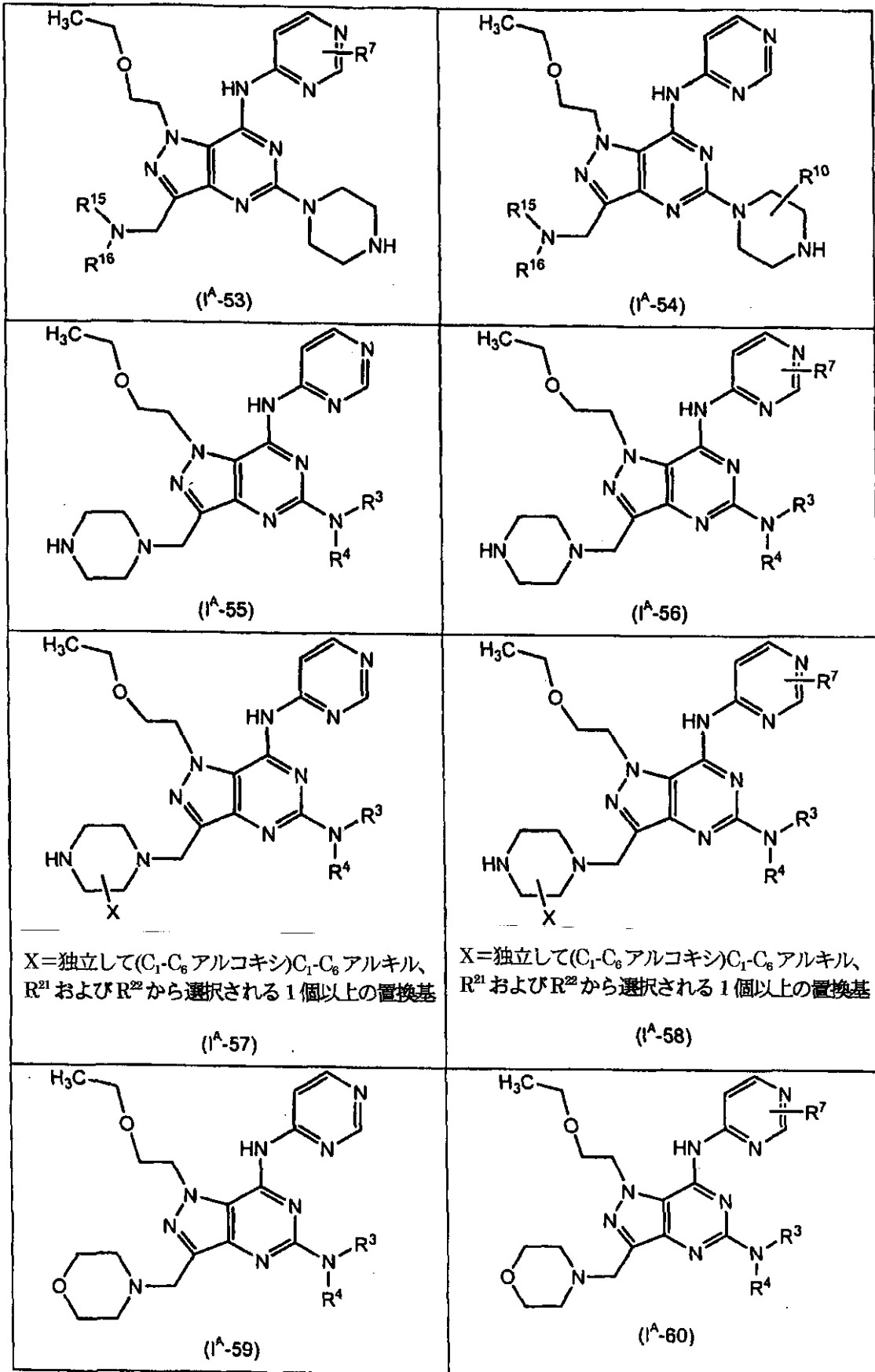
20

30

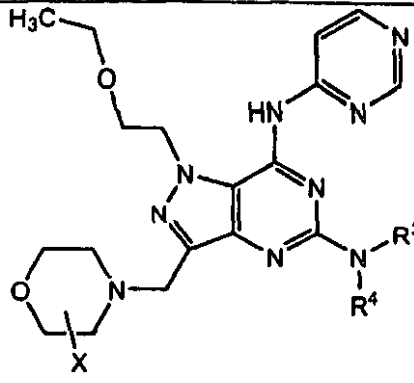
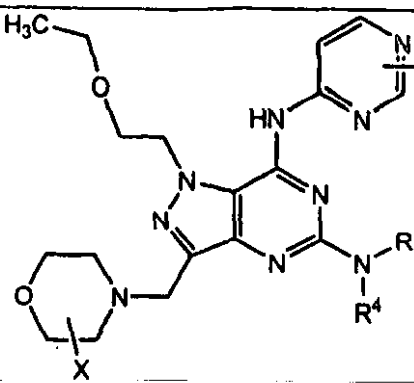
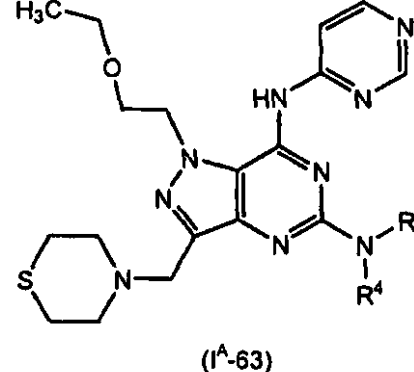
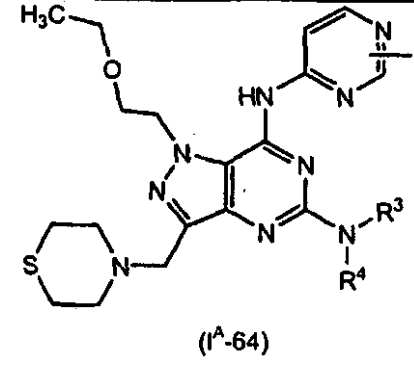
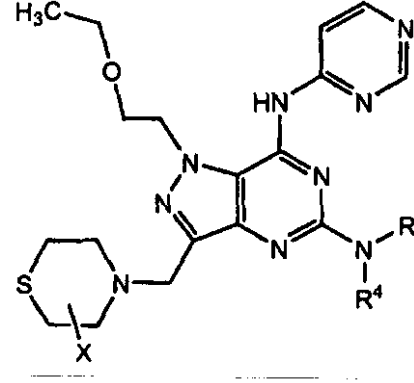
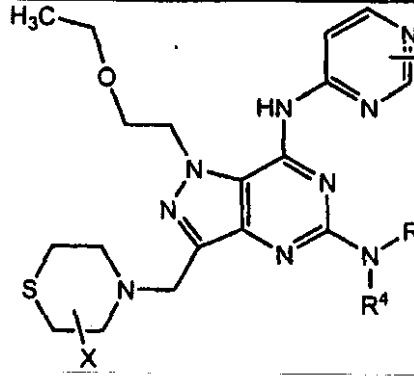
40

【 0 0 7 8 】

【表 1 - 9】



【表 1 - 10】

 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-61)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-62)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-63)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-64)</p>
 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-65)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-66)</p>

10

20

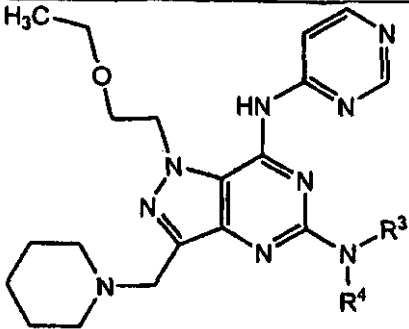
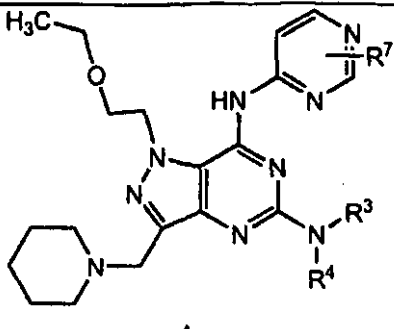
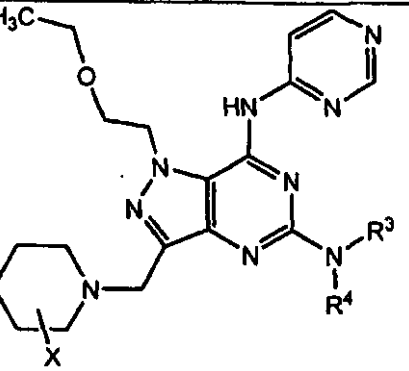
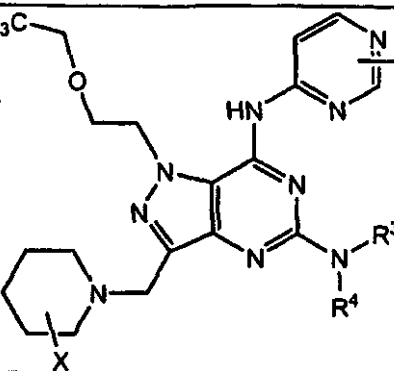
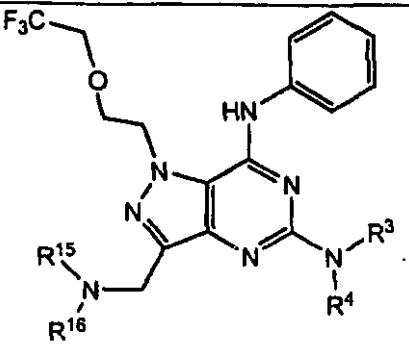
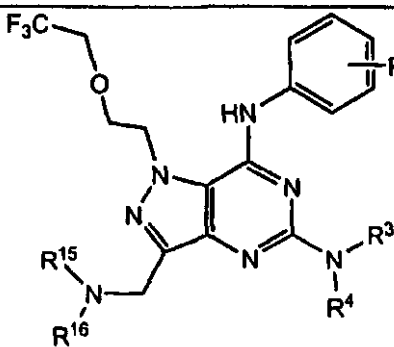
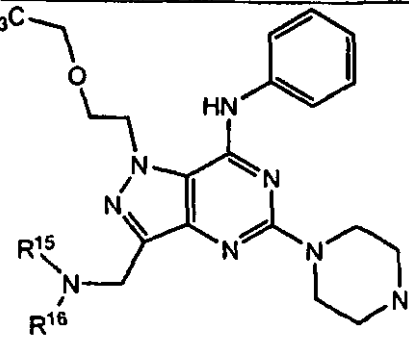
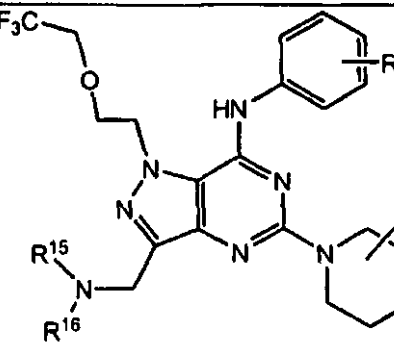
30

40

【 0 0 8 0 】



【表 1 - 1 1】

 <p>(I<sup>A</sup>-67)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-68)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-69)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-70)</p>
<p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p>	<p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-71)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-72)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-73)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-74)</p>

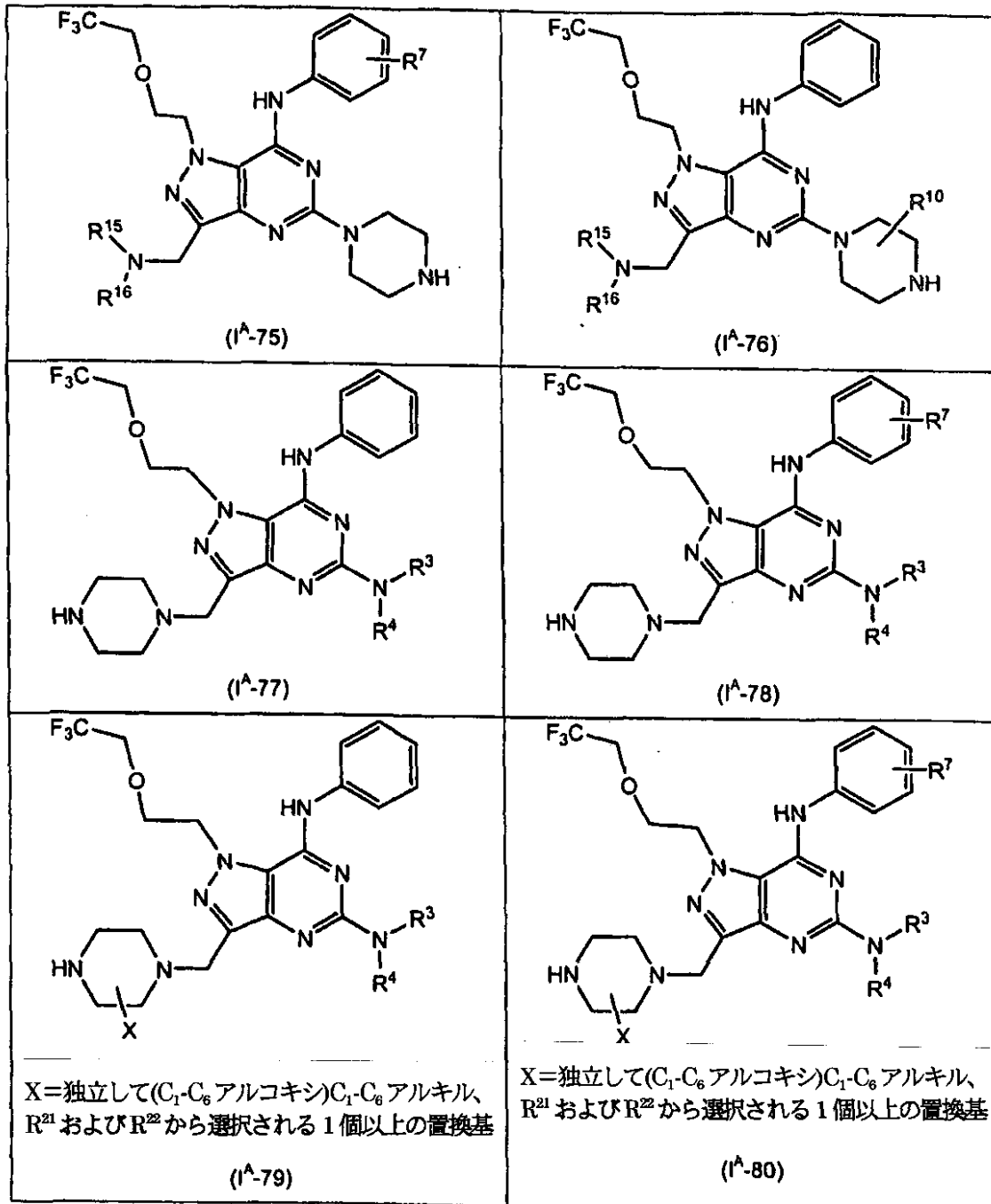
10

20

30

40

【表 1 - 12】



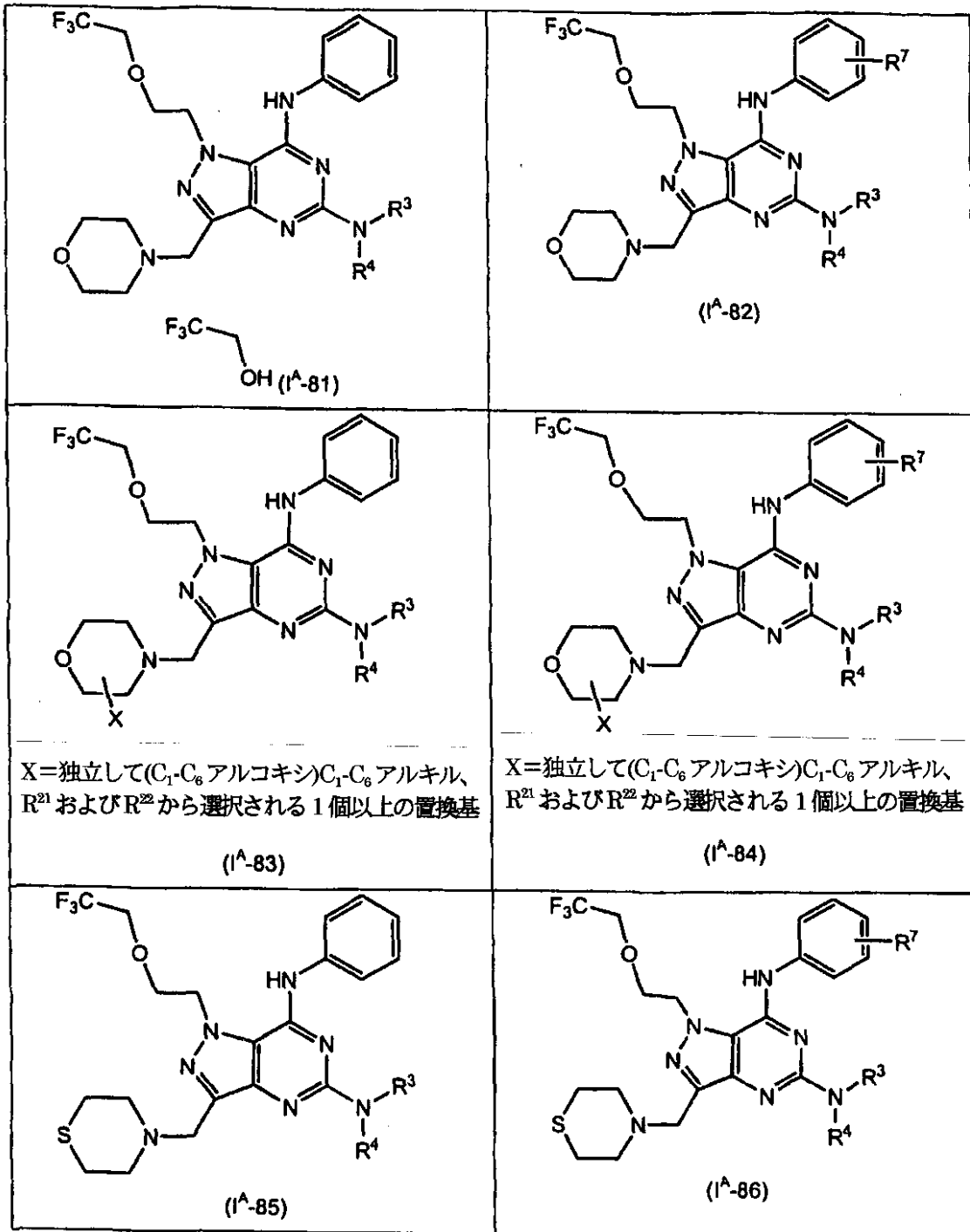
10

20

30

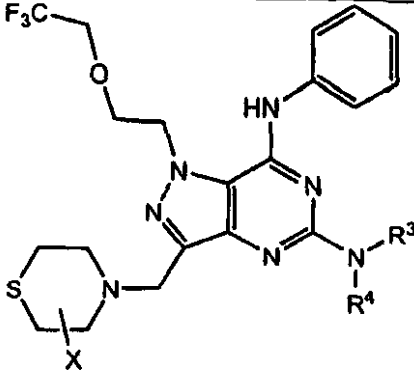
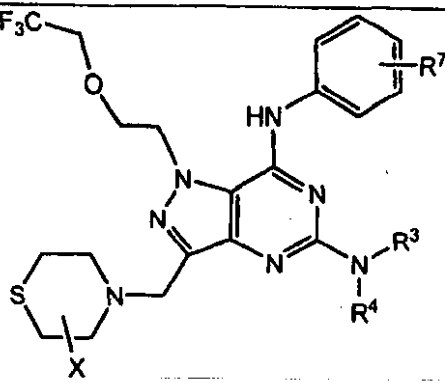
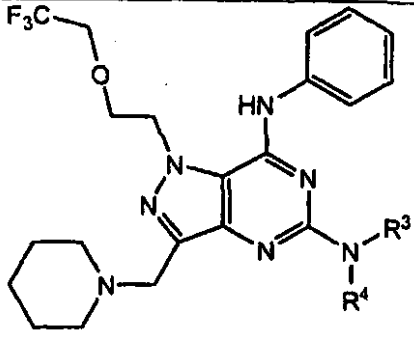
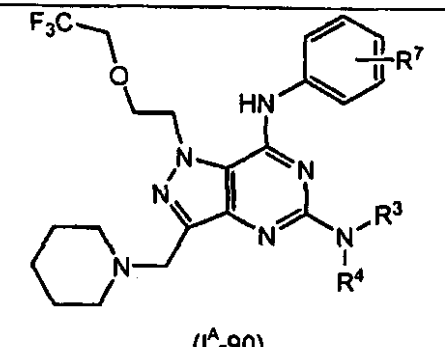
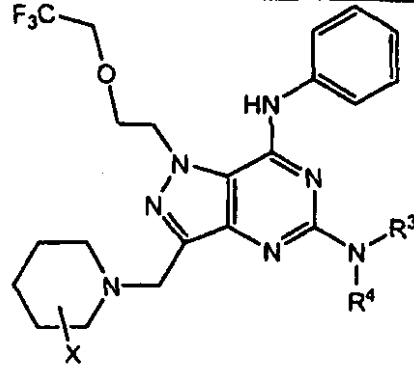
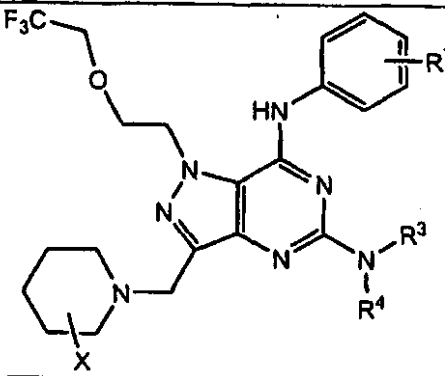
【 0 0 8 2 】

【表 1 - 13】



【0083】

【表 1 - 1 4】

 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-87)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-88)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-89)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-90)</p>
 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-91)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-92)</p>

10

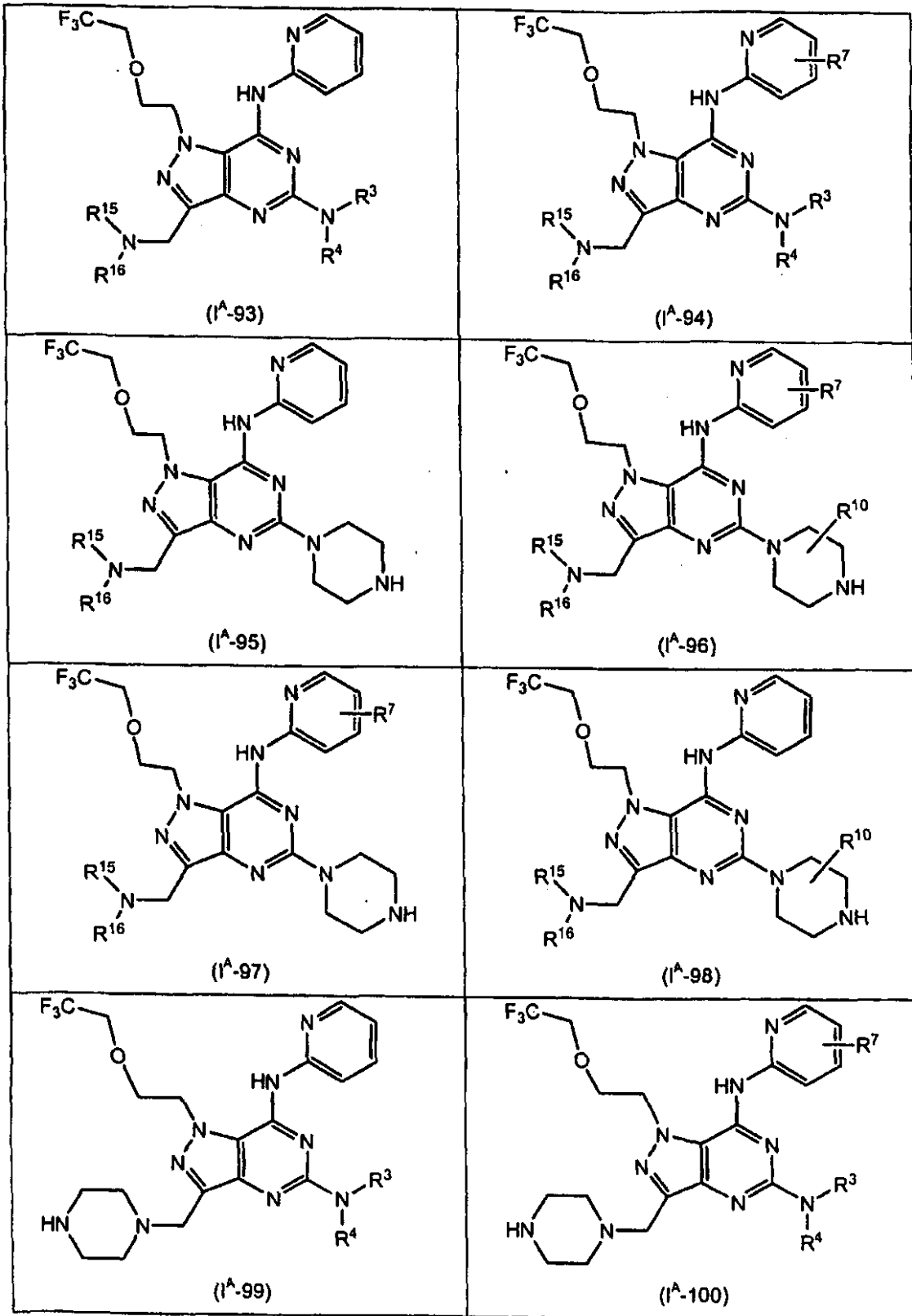
20

30

40

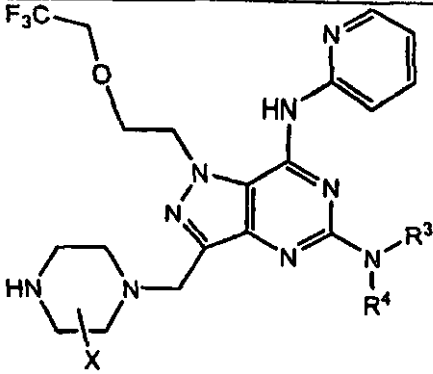
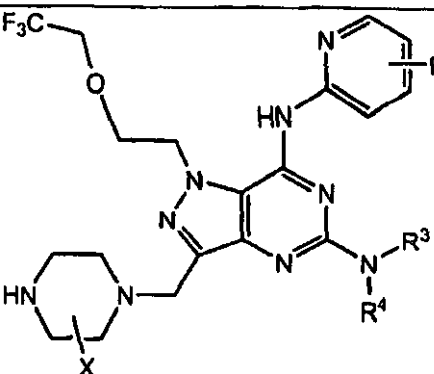
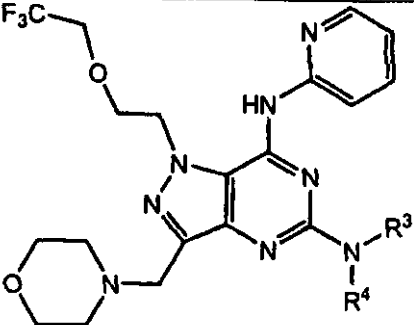
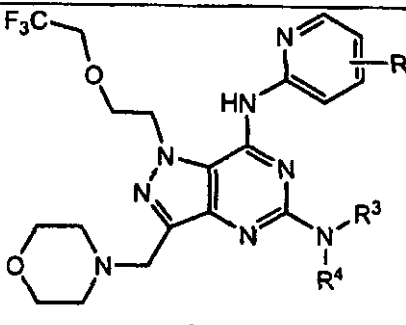
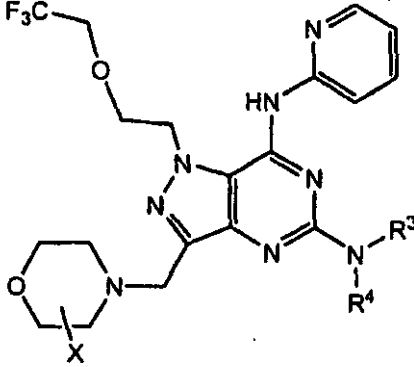
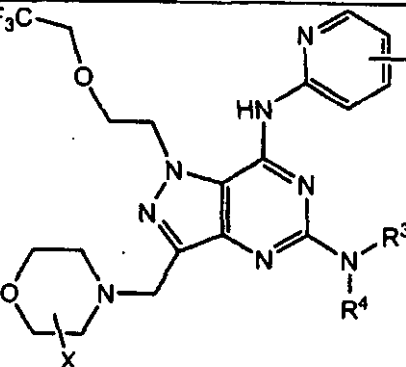
【 0 0 8 4 】

【表 1 - 15】



【 0 0 8 5 】

【表 1 - 16】

 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-101)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-102)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-103)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-104)</p>
 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-105)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> から選択される 1 個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-106)</p>

10

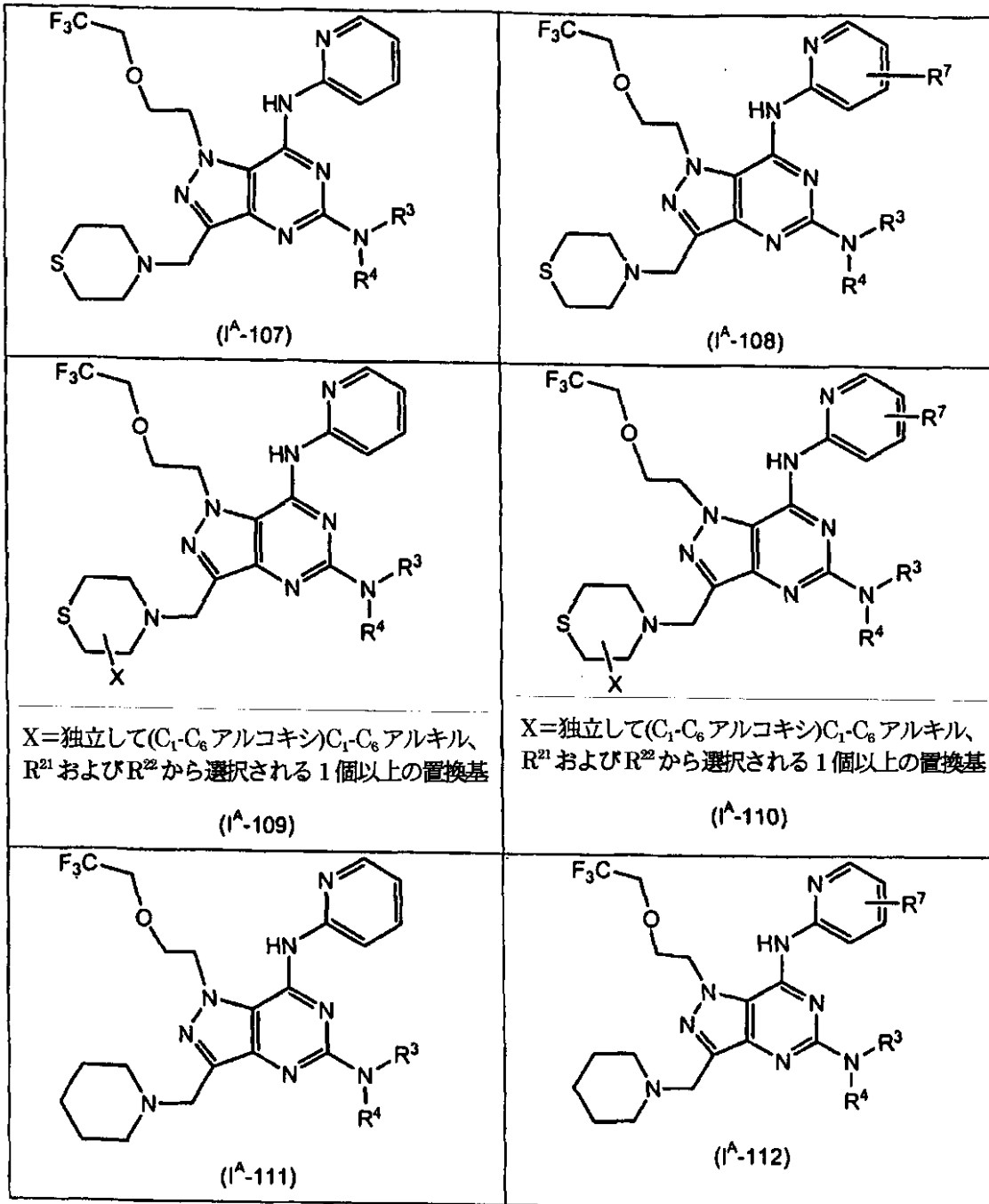
20

30

40

【 0 0 8 6 】

【表 1 - 17】



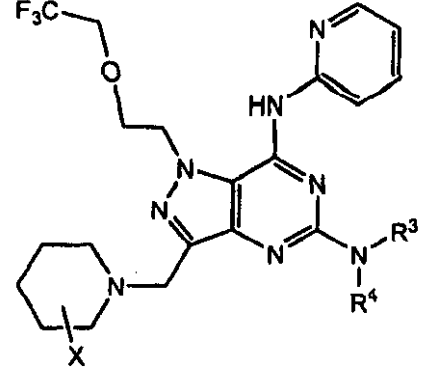
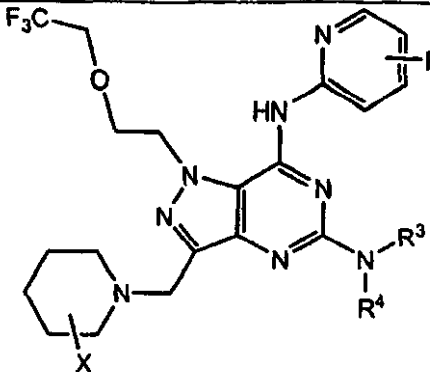
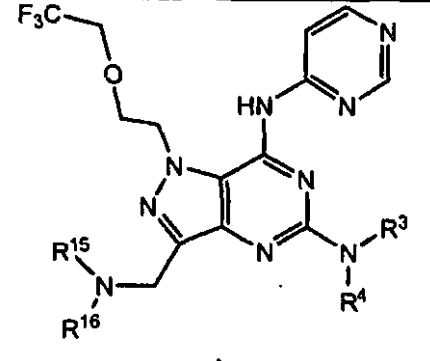
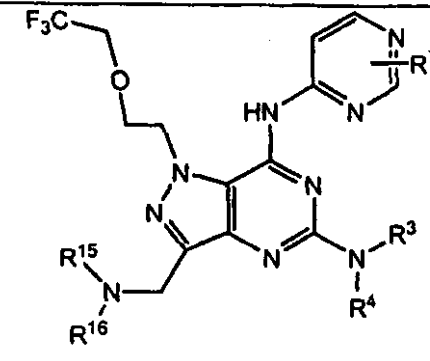
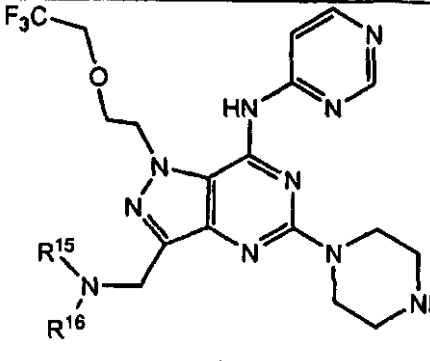
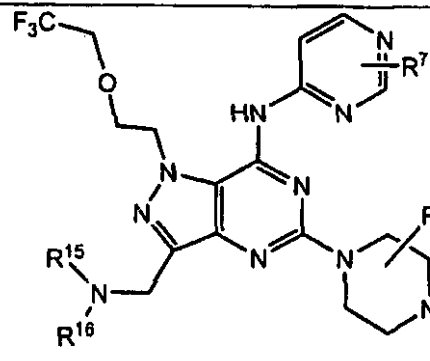
10

20

30

【 0 0 8 7 】

【表 1 - 18】

 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-113)</p>	 <p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-114)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-115)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-116)</p>
 <p>(I<sup>A</sup>-117)</p>	 <p>(I<sup>A</sup>-118)</p>

10

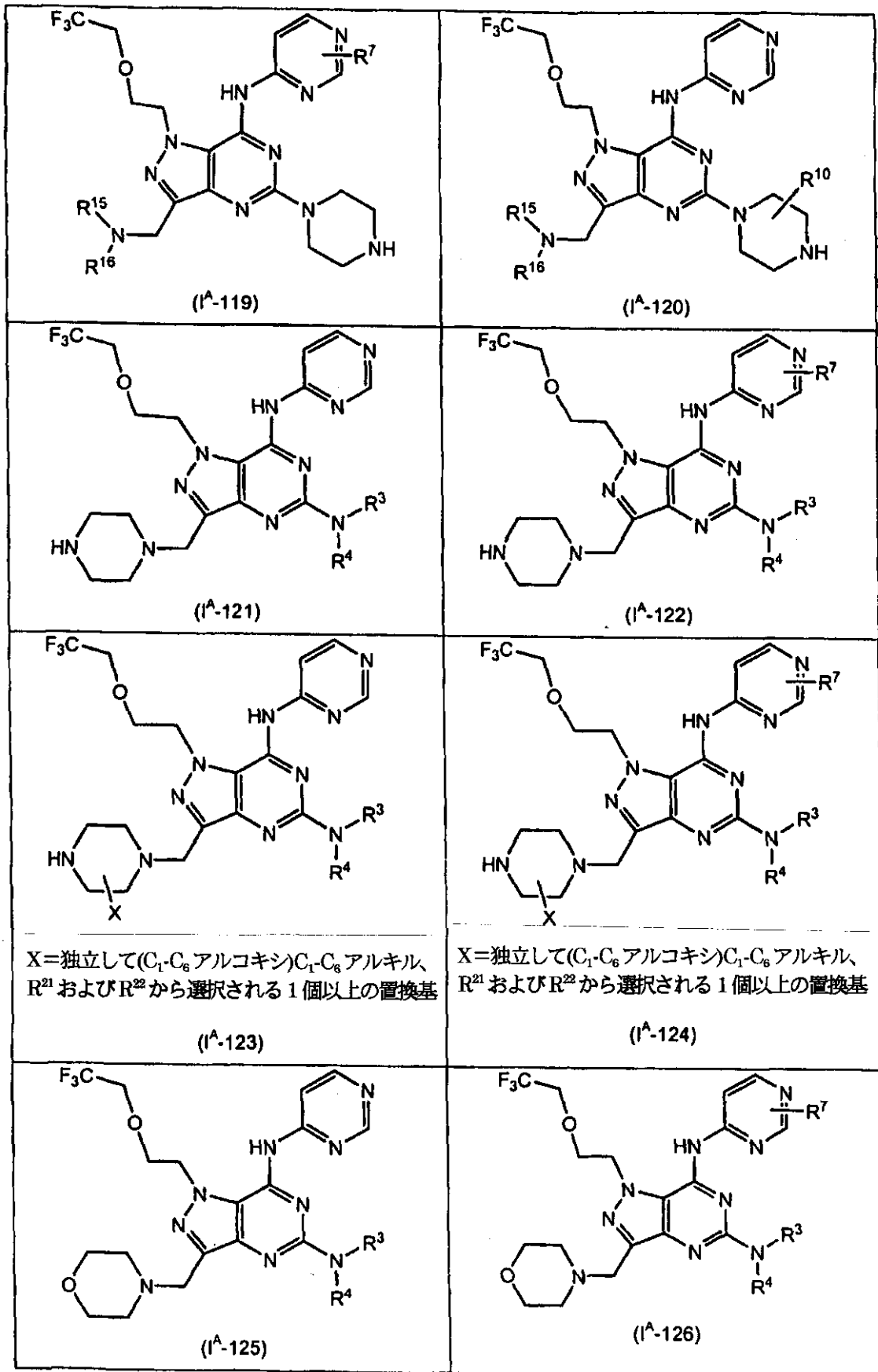
20

30

【 0 0 8 8 】



【表 1 - 19】



10

20

30

40

【表 1 - 20】

<p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-127)</p>	<p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-128)</p>
<p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-131)</p>	<p>X=独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、 R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>から選択される1個以上の置換基</p> <p>(I<sup>A</sup>-132)</p>

10

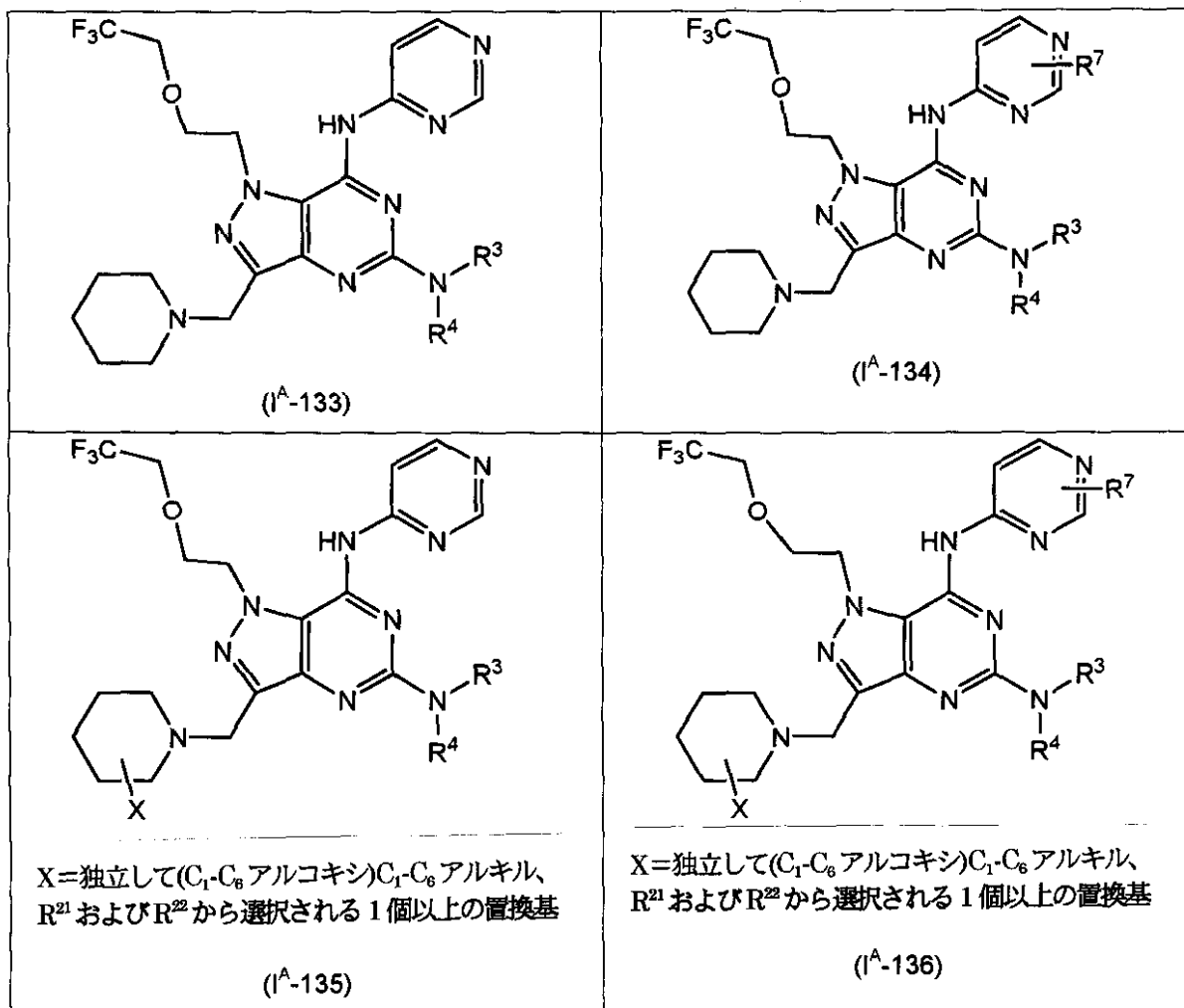
20

30

40

【0090】

【表 1 - 2 1】



10

20

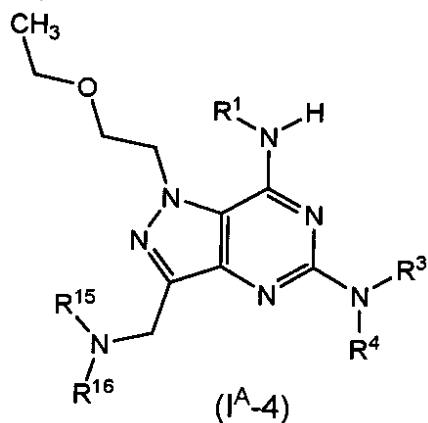
## 【0091】

前記の式 (I<sup>A</sup>-5) ~ (I<sup>A</sup>-136) において、R<sup>7</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれ 1 以上の R<sup>7</sup> または R<sup>10</sup> 置換基を表す。 30

ある態様において、式 (I<sup>A</sup>-2) の化合物の構造は式 (I<sup>A</sup>-4)

## 【0092】

## 【化 6】



40

## 【0093】

その互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形に対応する：

式中：

50

$R^1$ は、環式基 $R^D$ であり、これは1個以上の $C_1$ - $C_3$ アルキル基で置換されているもよく；  
 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、水素または $C_1$ - $C_3$ アルキル(OHおよび $OCH_3$ から選択される基で置換されているもよい)であり；

$R^{15}$ は、 $R^{17}$ 、 $R^{17}C(O)$ および $R^{18}SO_2$ から選択され；

$R^{16}$ は、水素および $C_1$ - $C_3$ アルキルから選択され；

あるいは、 $-NR^{15}R^{16}$ は5-または6-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、メチル、メトキシおよびメトキシメチルから選択される基で置換されているもよく；

$R^{17}$ は、 $C_1$ - $C_3$ アルキルから選択され、これはヒドロキシ、メトキシおよびジメチルアミノから選択される基で置換されているもよく；

10

$R^{18}$ は、 $C_1$ - $C_3$ アルキルから選択され、これはヒドロキシ、メトキシおよびジメチルアミノから選択される基で置換されているもよく；

$R^D$ は、1または2個の窒素原子を含む6-員ヘテロ芳香族環である。

【0094】

式(1<sup>A</sup>-4)の化合物において：

$R^1$ は、好ましくは環式基 $R^A$ であり、これはメチル基で置換されているもよい。

$R^A$ は、好ましくはピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルである。

【0095】

好ましくは、 $R^3$ はOHおよび $OCH_3$ から選択される基で置換されているもよい $C_1$ - $C_3$ アルキルであり、 $R^4$ は水素または $C_1$ - $C_3$ アルキルである。

20

$R^3$ は、より好ましくは2-位においてOHおよび $OCH_3$ から選択される基で置換されているもよいメチルまたはエチルである。

【0096】

$R^4$ は、より好ましくは水素またはメチルである。

好ましい1態様において、 $R^{15}$ は $R^{17}$ 、 $R^{17}C(O)$ および $R^{18}SO_2$ から選択され、 $R^{16}$ は、水素および $C_1$ - $C_3$ アルキルから選択される。

【0097】

より好ましい1態様において、 $R^{15}$ は $R^{17}$ であり、 $R^{17}$ は $C_1$ - $C_3$ アルキルまたは2-メトキシエチルである。

より好ましい他の態様において、 $R^{15}$ は $R^{17}C(O)$ であり、 $R^{17}$ はメチル、エチル、ヒドロキシメチルおよびジメチルアミノメチルから選択される。

30

【0098】

より好ましい他の態様において、 $R^{15}$ は $R^{18}SO_2$ であり、 $R^{18}$ はメチルである。

他の好ましい他の態様において、 $-NR^{15}R^{16}$ は5-または6-員飽和環を構成し、これはさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、メチル、メトキシおよびメトキシメチルから選択される基で置換されているもよい。

【0099】

より好ましくは、 $-NR^{15}R^{16}$ はピロリジン、モルホリンまたはピペラジン環を構成し、これらはメチル、メトキシおよびメトキシメチルから選択される基で置換されているもよい。

40

【0100】

1態様において、好ましい化合物は実施例1~107からの化合物である。

他の態様において、好ましい化合物は下記のものである：

2-ジメチルアミノ-N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]アセトアミド、

N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]メタンスルホンアミド、

N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-2-ヒドロキシアセトアミド、

N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-

50

ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]アセトアミド、

N-[1-(2-エトキシエチル)-5-エチルアミノ-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]アセトアミド、

N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]プロピオンアミド、

N-[1-(2-エトキシエチル)-5-エチルアミノ-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]プロピオンアミド、

N-[1-(2-エトキシエチル)-5-エチルアミノ-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-N-メチルアセトアミド、

1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-N<sup>7</sup>-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン、

1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-3-[(4-モルホリノ)メチル]-N<sup>7</sup>-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン、および

1-(2-エトキシエチル)-3-(エチルアミノメチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-N<sup>7</sup>-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

ならびにその互変異性体、ならびに該化合物または互変異性体の医薬的に許容できる塩類、溶媒和物および多形。

#### 【0101】

式(1)の化合物の医薬的に許容できる塩類には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。

適切な酸付加塩は、無毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、硫酸水素塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/クロリド、臭化水素酸塩/プロミド、ヨウ化水素酸塩/ヨージド、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロット酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

#### 【0102】

適切な塩基塩は、無毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛の塩類が含まれる。

#### 【0103】

適切な塩類に関する概説については、"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" Stahl and Wermuth編(Wiley-VCH, ドイツ、ワインハイム, 2002)を参照。

#### 【0104】

式(1)の化合物の医薬的に許容できる塩類は、式(1)の化合物の溶液と目的の酸または塩基の溶液を適宜混合することによって容易に製造できる。塩類は、溶液から沈殿して濾過により採集でき、あるいは溶媒の蒸発により回収できる。塩類のイオン化度は、完全イオン化からほぼ非イオン化までに及ぶ可能性がある。

#### 【0105】

本発明化合物は、非溶媒和形でも溶媒和形でも存在する可能性がある。本明細書中で用いる用語'溶媒和物'は、本発明化合物と1種類以上の医薬的に許容できる溶媒分子、たとえばエタノールを含む、分子複合体を表わす。溶媒が水である場合、用語'水和物'を用いる。

#### 【0106】

包接化合物、すなわち薬物-ホスト封入体などの複合体も本発明の範囲に含まれる。こ

10

20

30

40

50

れらの場合、前記の溶媒和物と異なり、薬物とホストが化学量論的量または非-化学量論的量で存在する。2種類以上の有機および/または無機化合物を含有する薬物複合体も含まれ、これらは化学量論的量または非-化学量論的量で存在することができる。得られる複合体はイオン化、部分イオン化または非イオン化のいずれであってもよい。そのような複合体の概説については、J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (1975年8月)を参照。

#### 【0107】

以下において式(1)の化合物というすべての表現に、その塩類、溶媒和物および複合体、ならびにその塩類の溶媒和物および複合体という表現が含まれる。

本発明化合物は、前記に定めた式(1)の化合物、後記に定めるその多形、プロドラッグおよび異性体(光学、幾何および互変異性体を含む)、ならびに同位体標識した式(1)の化合物を含む。

10

#### 【0108】

上記のように、本発明は前記に定めた式(1)の化合物のすべての多形を含む。

本発明には、式(1)の化合物のいわゆる'プロドラッグ'も含まれる。たとえばそれ自体ではほとんどまたは全く薬理活性をもたない場合がある、式(1)の化合物の特定の誘導体が、体内または身体上に投与した際に、たとえば加水分解開裂により目的活性をもつ式(1)の化合物に変換されることができる。そのような誘導体を'プロドラッグ'と呼ぶ。プロドラッグの使用に関する詳細な情報は、'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella)、および'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (編者E B Roche, American Pharmaceutical Association)にある。

20

#### 【0109】

本発明によるプロドラッグは、たとえば式(1)の化合物中にある適切な官能基を、'プロ部分'として当業者に既知の特定部分で置換することにより製造できる:たとえば"Design of Prodrugs", H Bundgaard (Elsevier, 1985)に記載。

#### 【0110】

本発明によるプロドラッグの若干例には、下記のものが含まれる:

(i)式(1)の化合物がカルボン酸官能基(-COOH)を含む場合、そのエステル、たとえば水素を(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルで置換;

30

(ii)式(1)の化合物がアルコール官能基(-OH)を含む場合、そのエステル、たとえば水素を(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチルで置換;および

(iii)式(1)の化合物が第一級または第二級アミノ官能基(-NH<sub>2</sub>または-NHR; ここでR H)を含む場合、そのアミド、たとえば一方または両方の水素を(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルカノイルで置換。

#### 【0111】

上記の例による置換基の他の例および他のプロドラッグタイプの例は、前記の参考文献中にある。

さらに、特定の式(1)の化合物自体が他の式(1)の化合物のプロドラッグとして作用する場合もある。

40

#### 【0112】

1以上の不斉炭素原子を含む式(1)の化合物は、2以上の立体異性体として存在する可能性がある。式(1)の化合物がアルケニル基またはアルキニル基を含む場合、シス/トランス(またはZ/E)幾何異性体の可能性がある。化合物がたとえばケトもしくはオキシム基または芳香族部分を含む場合、互変異性(tautomeric isomerism ('tautomerism'))が起きる可能性がある。したがって、単一化合物が1より多いタイプの異性を示す場合がある。

#### 【0113】

本発明の範囲には、すべての立体異性体、幾何異性体および互変異性体の形の式(1)の化合物が含まれ、これには1より多いタイプの異性を示す化合物、およびその1以上の

50

混合物も含まれる。対イオンが光学活性である酸付加塩または塩基塩、たとえばD-乳酸塩もしくはL-リシン塩、またはラセミ体、たとえばDL-酒石酸塩もしくはDL-アルギニン塩も含まれる。

**【0114】**

シス/トランス異性体は、当業者に周知の常法、たとえばクロマトグラフィーおよび分別結晶化により分離できる。

個々の鏡像異性体を製造/分離するための常法には、光学的に純粋な適切な前駆体からのキラル合成、またはたとえばキラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるラセミ体 (または塩類もしくは誘導体のラセミ体) 分割が含まれる。

**【0115】**

あるいは、ラセミ体 (またはラセミ前駆体) を適切な光学活性化合物、たとえばアルコール類と反応させるか、または式 (1) の化合物が酸性もしくは塩基性部分を含む場合は酸もしくは塩基、たとえば酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミンと反応させることができる。得られたジアステレオマー混合物をクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化により分離し、一方または両方のジアステレオ異性体を当業者に周知の方法で対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。

**【0116】**

本発明のキラル化合物 (およびそのキラル前駆体) は、不斉樹脂上で、0~50% (一般に2~20%) のイソプロパノールおよび0~5% のアルキルアミン (一般に0.1% のジエチルアミン) を含有する炭化水素 (一般にヘプタンまたはヘキサン) からなる移動相を用いるクロマトグラフィー (一般にHPLC) により、鏡像異性体富化した形で得ることができる。溶出液を濃縮すると、富化した混合物が得られる。

**【0117】**

立体異性体集合体は当業者に既知の常法により分離できる - たとえば下記を参照: " Stereochemistry of Organic Compounds ", E L Eliel (Wiley, ニューヨーク, 1994)。

本発明は、同位体標識した医薬的に許容できる式 (1) の化合物すべてを含む: これらにおいては、1以上の原子が、同一原子番号をもつけれども自然界で通常みられる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数をもつ原子で交換されている。

**【0118】**

本発明化合物に含有させるのに適切な同位体の例には、水素、たとえば<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>H、炭素、たとえば<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>C、塩素、たとえば<sup>36</sup>Cl、フッ素、たとえば<sup>18</sup>F、ヨウ素、たとえば<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>I、窒素、たとえば<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>N、酸素、たとえば<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>O、リン、たとえば<sup>32</sup>P、ならびに硫黄、たとえば<sup>35</sup>Sが含まれる。

**【0119】**

同位体標識した特定の式 (1) の化合物、たとえば放射性同位体を取り込ませたものは、薬物および/または基質の組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち<sup>3</sup>H、および炭素-14、すなわち<sup>14</sup>Cは、それらの取り込ませやすさおよび検出手段の容易さからみて、この目的に特に有用である。

**【0120】**

より重い同位体、たとえば重水素、すなわち<sup>2</sup>Hは、代謝安定性がより大きいことから生じる療法上のある利点、たとえばインビボ半減期の延長または投与必要量の減少をもたらす、したがって状況によっては好ましいであろう。

**【0121】**

陽電子放出同位体、たとえば<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>Oおよび<sup>13</sup>Nによる置換は、基質の受容体占有率を調べるための陽電子放射形断層撮影 (PET) 試験に有用であろう。

同位体標識した特定の式 (1) の化合物は、一般に当業者に既知の常法により、または後記の実施例および製造例に記載する方法により、従来用いられている同位体標識していない試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて製造できる。

**【0122】**

本発明による医薬的に許容できる溶媒和物には、結晶化溶媒を同位体置換したもの、た

10

20

30

40

50

たとえばD<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-アセトン、d<sub>6</sub>-DMSOも含まれる。

医薬として使用するための本発明化合物は、結晶質または非晶質の生成物として投与できる。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥または蒸発乾燥などの方法で、たとえば固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波乾燥または高周波乾燥をこの目的に使用できる。

#### 【0123】

本発明は、式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形、および医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物を提供する。

本発明は、式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形、および下記のものから選択される第2医薬を含む、医薬組成物をも提供する：アスピリン、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト(たとえばロサルタン(losartan)、カンデサルタン(candesartan)、テルミサルタン(telmisartan)、バルサルタン(valsartan)、イルベサルタン(irbesartan)およびエプロサルタン(eprosartan))、カルシウムチャンネル遮断薬(たとえばアムロジピン(amlodipine))、 $\alpha$ -遮断薬(すなわち $\alpha$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、たとえばソタロール(sotalol)、プロプラノロール(propranolol)、チモロール(timolol)、アテノロール(atenolol)、カルベジロール(carvedilol)およびメトプロロール(metoprolol))、CI1027、CCR5受容体アンタゴニスト、イミダゾリン類、sGCa(可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬)、抗高血圧症薬、利尿薬(たとえばヒドロクロロチアジド(hydrochlorothiazide)、トルセミド(torsemide)、クロロチアジド(chlorothiazide)、クロルタリドン(chlorthalidone)およびアミロリド(amiloride))、 $\beta$ -アドレナリンアンタゴニスト(たとえばドキサゾシン(doxazosin))、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬(たとえばキナプリル(quinapril)、エナラプリル(enalapril)、ラミプリル(ramipril)およびリシノプリル(lisinopril))、アルドステロン受容体アンタゴニスト(たとえばエプレレノン(eplerenone)およびスピロノラクトン(spironolactone))、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、抗糖尿病薬(たとえばインスリン、スルホニル尿素類(たとえばグリブリド(glyburide)、グリピジド(glipizide)およびグリメピリド(glimepiride))、グリタゾン類(たとえばロシグリタゾン(rosiglitazone)およびピオグリタゾン(pioglitazone))ならびにメトホルミン(metformin))、コレステロール低下薬(たとえばアトルバスタチン(atorvastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、シンバスタチン(simvastatin)、クロフィブラート(clofibrate)およびロスバスタチン(rosuvastatin))、ならびに $\alpha$ -2-デルタリガンド(たとえばガバペンチン(gabapentin))、プレガバリン(pregabalin)、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸および(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸)。

#### 【0124】

式(1)の化合物は、PDE5阻害薬である。したがって、他の態様において本発明は、医薬としての、特にPDE5の阻害が有益な効果をもたらすことが知られているか、またはそれを示すことができる状態を処置するための療法薬としての、式(1)の化合物、またはその互変異性体、塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

#### 【0125】

用語"処置"には、対症処置、治癒処置および予防処置が含まれる。

本発明化合物による処置に適切な状態には、下記のものが含まれる：高血圧症(本態性高血圧症、肺高血圧症、続発性高血圧症、孤立性収縮期高血圧症、糖尿病関連の高血圧症、アテローム性硬化症関連の高血圧症および腎血管性高血圧症を含む)、うっ血性心不全、狭心症(安定、不安定および異型(Prinzmetal)狭心症を含む)、卒中、冠動脈疾患、うっ血性心不全、血管開存性低下状態(たとえば経皮冠動脈形成術後)、末梢血管疾患、ア



テローム性硬化症、硝酸誘発耐性、硝酸耐性、糖尿病、グルコース耐性障害、メタボリックシンドローム、肥満症、性的機能障害（雄性勃起障害、インポテンス、雌性性的刺激障害、陰核機能障害、雌性性的欲求減退障害、雌性性交疼痛障害、雌性性的オルガスム機能障害、および脊髄損傷による性的機能障害を含む）、早産、子癇前症、月経困難症、多嚢胞卵巣症候群、良性前立腺肥大症、膀胱出口閉塞、失禁、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、腸運動障害（過敏性腸症候群を含む）、川崎症候群、多発硬化症、アルツハイマー病、乾癬、皮膚壊死、瘢痕化、線維症、痛み（特に神経障害性疼痛）、癌、転移、脱毛症、ナツククラッカー食道、痔瘻および痔疾。

【0126】

本発明は、哺乳動物に療法有効量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形を投与することにより、哺乳動物においてPDE5の阻害が有益な効果をもたらすことが知られているか、またはそれを示すことができる障害または状態を処置する方法を提供する。

【0127】

本発明は、哺乳動物に療法有効量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形を投与することにより、哺乳動物において前記に挙げた状態を処置する方法をも提供する。

【0128】

本発明は、哺乳動物に療法有効量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形を投与することにより、哺乳動物において本態性高血圧症、肺高血圧症、続発性高血圧症、孤立性収縮期高血圧症、糖尿病関連の高血圧症、アテローム性硬化症関連の高血圧症および腎血管性高血圧症を処置する方法を提供する。

【0129】

本発明は、哺乳動物に療法有効量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形を投与することにより、哺乳動物において糖尿病を処置する方法を提供する。

【0130】

本発明は、哺乳動物に療法有効量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形、および下記のものから選択される第2医薬を投与することにより、哺乳動物において前記に挙げた状態を処置する方法をも提供する：アスピリン、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト（たとえばロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、イルベサルタンおよびエプロサルタン）、カルシウムチャンネル遮断薬（たとえばアムロジピン）、 $\alpha$ -遮断薬（すなわち $\alpha$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、たとえばソタロール、プロプラノロール、チモロール、アテノロール、カルベジロールおよびメトプロロール）、CI1027、CCR5受容体アンタゴニスト、イミダゾリン類、sGCa（可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬）、抗高血圧症薬、利尿薬（たとえばヒドロクロロチアジド、トルセミド、クロロチアジド、クロルタリドンおよびアミロリド）、 $\beta$ -アドレナリンアンタゴニスト（たとえばドキサゾシン）、ACE（アンギオテンシン変換酵素）阻害薬（たとえばキナプリル、エナラプリル、ラミプリルおよびリシノプリル）、アルドステロン受容体アンタゴニスト（たとえばエプレレノンおよびスピロノラクトン）、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、抗糖尿病薬（たとえばインスリン、スルホニル尿素類（たとえばグリブライド、グリピジドおよびグリメピリド）、グリタゾン類（たとえばロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）ならびにメトホルミン）、コレステロール低下薬（たとえばアトルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、クロフィブラートおよびロスバスタチン）、ならびに $\mu$ -2-デルタリガンド（たとえばガバペンチン、プレガバリン、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[

10

20

30

40

50

3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸および(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸)。

【0131】

本発明は、PDE5の阻害が有益な効果をもたらすことが知られているか、またはそれを示すことができる障害または状態を処置のするための医薬の製造における、式(1)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物または多形の使用を提供する。

【0132】

他の態様において本発明は、下記を処置する医薬の製造のための、式(1)の化合物、またはその互変異性体、塩もしくは溶媒和物の使用を提供する：高血圧症(本態性高血圧症、肺高血圧症、続発性高血圧症、孤立性収縮期高血圧症、糖尿病関連の高血圧症、アテローム性硬化症関連の高血圧症および腎血管性高血圧症を含む)、うっ血性心不全、狭心症(安定、不安定および異型(Prinzmetal)狭心症を含む)、卒中、冠動脈疾患、うっ血性心不全、血管開存性低下状態(たとえば経皮冠動脈形成術後)、末梢血管疾患、アテローム性硬化症、硝酸誘発耐性、硝酸耐性、糖尿病、グルコース耐性障害、メタボリックシンドローム、肥満症、性的機能障害(雄性勃起障害、インポテンス、雌性性的刺激障害、陰核機能障害、雌性性的欲求減退障害、雌性性交疼痛障害、雌性性的オルガスム機能障害、および脊髄損傷による性的機能障害を含む)、早産、子癩前症、月経困難症、多嚢胞卵巣症候群、良性前立腺肥大症、膀胱出口閉塞、失禁、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、腸運動障害(過敏性腸症候群を含む)、川崎症候群、多発硬化症、アルツハイマー病、乾癬、皮膚壊死、癬痕化、線維症、痛み(特に神経障害性疼痛)、癌、転移、脱毛症、ナツククラッカー食道、痔瘻および痔疾。

【0133】

ある態様において本発明は、本態性高血圧症、肺高血圧症、続発性高血圧症、孤立性収縮期高血圧症、糖尿病関連の高血圧症、アテローム性硬化症関連の高血圧症および腎血管性高血圧症を処置するための医薬の製造における、式(1)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形の使用を提供する。

【0134】

ある態様において本発明は、糖尿病を処置するための医薬の製造における、式(1)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物もしくは多形の使用を提供する。

本発明化合物は、単独で、または他の療法薬と組み合わせて使用できる。他の療法薬と組み合わせて使用する場合、それら2種類の医薬を同時または逐次投与することができる。同時投与には、両医薬を含有する単一剤形を投与すること、および別個の剤形中における2種類の医薬を実質的に同時に投与することが含まれる。逐次投与には2種類の医薬を異なる方式に従って投与することが含まれ、ただし、処置を施す期間には重なりがある。式(1)の化合物と共投与しうる適切な医薬には、下記のものが含まれる：アスピリン、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト(たとえばロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、イルベサルタンおよびエプロサルタン)、カルシウムチャンネル遮断薬(たとえばアムロジピン)、 $\alpha$ -遮断薬(すなわち $\alpha$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、たとえばソタロール、プロプラノロール、チモロール、アテノロール、カルベジロールおよびメトプロロール)、CI1027、CCR5受容体アンタゴニスト、イミダゾリン類、sGCa(可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬)、抗高血圧症薬、利尿薬(たとえばヒドロクロロチアジド、トルセミド、クロロチアジド、クロルタリドンおよびアミロリド)、 $\alpha$ -アドレナリンアンタゴニスト(たとえばドキサゾシン)、ACE(アンギオテンシン変換酵素)阻害薬(たとえばキナプリル、エナラプリル、ラミプリルおよびリシノプリル)、アルドステロン受容体アンタゴニスト(たとえばエプレレノンおよびスピロラクトン)、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、抗糖尿病薬(たとえばインスリン、スルホニル尿素類(たとえばグリブリド、グリピジドおよびグリメピリド)、グリタゾン類(たとえばロシグリタゾンおよびピオグリタゾン)ならびにメトホルミン)、コレステロール低下薬(た

たとえばアトルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、クロフィブラートおよびロスバスタチン)、ならびに -2-デルタリガンド(たとえばガバペンチン、プレガバリン、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸および(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸)。

## 【0135】

式(1)の化合物は、単独で、または1種類以上の他の本発明化合物と組み合わせ、または1種類以上の他の医薬(またはそのいずれかの組合せ)と組み合わせ使用できる。一般に、それらは医薬的に許容できる1種類以上の賦形剤と共に配合物として投与されるであろう。用語"賦形剤"は、本明細書中で本発明化合物以外の他のいずれかの成分を記載するために用いられる。賦形剤の選択は、個々の投与様式、賦形剤が溶解度および安定性に及ぼす影響、ならびに剤形の性質などの要因に大幅に依存するであろう。

10

## 【0136】

本発明化合物の送達に適切な医薬組成物、およびそれらの製造方法は、当業者に自明であろう。そのような組成物およびそれらの製造方法は、たとえば'Remington's Pharmaceutical Sciences', 第19版(Mack Publishing Company, 1995)にある。

20

## 【0137】

本発明化合物は経口投与できる。経口投与は嚥下を伴うものであってもよく、これにより化合物は消化管に入る。あるいは口腔または舌下投与を採用でき、これによれば化合物は口腔から血流中へ直接入る。

## 【0138】

経口投与に適切な配合物には、固体配合物、たとえば錠剤、カプセル剤(粒子、液体または粉末を収容したもの)、トローチ剤(液体充填したものを含む)、咀嚼剤、マルチ粒子およびナノ粒子、ゲル剤、固溶体、リポソーム、フィルム(粘着性のものを含む)、卵形錠、スプレー剤、ならびに液体配合物が含まれる。

## 【0139】

液体配合物には、懸濁液剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。それらの配合物は軟および硬カプセルの充填物として使用でき、一般にキャリアー、たとえば水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロースまたは適切な油、ならびに1種類以上の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体配合物は、たとえばサッシェからの固体を再構成することによっても調製できる。

30

## 【0140】

本発明化合物を、たとえばExpert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen(2001)に記載される即溶性、即時崩壊性の剤形でも使用できる。

錠剤としての剤形について、用量に応じて薬物は剤形の1~80重量%を構成し、より一般的には剤形の5~60重量%を構成することができる。錠剤は、薬物のほかに一般に崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、グリコール酸デンプンナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、プレゲル化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般に崩壊剤は、剤形の1~25重量%、好ましくは5~20重量%を構成するであろう。

40

## 【0141】

錠剤配合物に凝着性を付与するために、一般に結合剤が用いられる。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖類、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、プレゲル化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースならびに

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤は、希釈剤、たとえば乳糖（1水和物、噴霧乾燥した1水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプンおよび二塩基性リン酸カルシウム2水和物をも含有することができる。

【0142】

錠剤は、場合により界面活性剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80、ならびに流動促進剤、たとえば二酸化ケイ素およびタルクを含んでもよい。界面活性剤が存在する場合、それらは錠剤の0.2~5重量%を構成し、流動促進剤は錠剤の0.2~1重量%を構成することができる。

【0143】

錠剤は、一般に滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物を含有する。滑沢剤は一般に錠剤の0.25~10重量%、好ましくは0.5~3重量%を構成する。

【0144】

可能性のある他の成分には、酸化防止剤、着色剤、着香剤、保存剤および味覚隠蔽剤が含まれる。

錠剤の一例は、最高約80%の薬物、約10~約90重量%の結合剤、約0~約85重量%の希釈剤、約2~約10重量%の崩壊剤、および約0.25~約10重量%の滑沢剤を含有する。

【0145】

錠剤用ブレンドを直接またはローラーにより圧縮して、錠剤を成形することができる。あるいは、錠剤製造の前に、錠剤用ブレンドまたは一部のブレンドを湿式、乾式もしくは溶融造粒し、溶融凝固し、または押出すことができる。最終配合物は1以上の層を含むことができ、コーティングされてもよく、コーティングされなくてもよい；カプセル封入すら可能である。

【0146】

錠剤の配合については、"Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, ニューヨーク州ニューヨーク, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)に述べられている。

【0147】

経口投与用の固体配合物を、即時放出および/または改変放出するように配合することができる。改変放出配合物には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、ターゲティング放出およびプログラム放出が含まれる。

【0148】

本発明の目的に適切な改変放出配合物は、U.S.P. No. 6,106,864に記載されている。他の適切な放出技術、たとえば高エネルギー分散液ならびに浸透圧粒子およびコーティング粒子についての詳細は、Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)にある。制御放出を達成するためのチューインガムの使用がWO 00/35298に記載されている。

【0149】

本発明化合物は、血流、筋肉、または内臓中へ直接投与することもできる。非経口投与に適切な手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、クモ膜下、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下が含まれる。非経口投与に適切な器具には、針（マイクロニードルを含む）注射器、無針注射器および注入法が含まれる。

【0150】

非経口配合物は、一般に塩類、炭水化物および緩衝剤（好ましくはpH 3~9にする）を含有する水性液剤であるが、それらを無菌の非水性液剤として、または適切なピヒクル、たとえば発熱物質を含有しない無菌水と組み合わせて使用するための乾燥剤形として配合するのがより適切な場合がある。

【0151】

10

20

30

40

50

無菌条件下で、たとえば凍結乾燥による非経口配合物の調製は、当業者に周知の医薬標準法を用いて容易に達成できる。

非経口液剤の調製に用いる式(1)の化合物の溶解度を、適切な配合法の採用、たとえば溶解促進剤の装入によって高めることができる。

#### 【0152】

非経口投与用の配合物を、即時放出および/または改変放出するように配合することができる。改変放出配合物には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、ターゲティング放出およびプログラム放出が含まれる。たとえば、本発明化合物は有効化合物を改変放出する埋込みデポ剤として投与するための、固体、半固体、またはチキソトロピー液として配合できる。そのような配合物の例には、薬物コーティングしたステントおよびPGAマイクロスフェアが含まれる。

10

#### 【0153】

本発明化合物を局所的に皮膚または粘膜に、すなわち皮膚投与または経皮投与することもできる。この目的のための代表的配合物には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散粉剤、包帯剤、フォーム剤、フィルム、皮膚パッチ、カシエ剤、埋込み剤、スポンジ、繊維、包帯およびマイクロエマルジョンが含まれる。リポソームも使用できる。代表的キャリアーには、アルコール類、水、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールが含まれる。透過促進剤を装入してもよい - たとえば *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, Finnin and Morgan (1999年10月)を参照。

20

#### 【0154】

局所投与のための他の手段には、エレクトロポレーション、イオントフォレーゼ、フォノフォレーゼ、ソノフォレーゼおよびマイクロニードル注射または無針注射(たとえば Powderject(商標)、Bioject(商標)など)が含まれる。

#### 【0155】

局所投与のための配合物を、即時放出および/または改変放出するように配合することができる。改変放出配合物には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、ターゲティング放出およびプログラム放出が含まれる。

#### 【0156】

本発明化合物を、鼻内に、または吸入により、一般に乾燥粉末の形で(単独で、混合物としてたとえば乳糖との乾燥ブレンド中に、または混合成分粒子としてたとえばホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合して)乾燥粉末吸入器から、あるいはエアゾルスプレー剤として加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー(好ましくは微細ミストを発生させるために電気流体力学を利用したアトマイザー)、またはネブライザーから、適切な噴射剤、たとえば1,1,1,2-テトラフルオロエタンもしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンを使用して、または使用せずに、投与することもできる。鼻内用として、粉末は生体接着剤、たとえばキトサンまたはシクロデキストリンを含むことができる。

30

#### 【0157】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーに、本発明化合物の液剤または懸濁液剤を収容する。これらは、たとえばエタノール、水性エタノール、または有効成分の分散、可溶化もしくは放出延長に適切な他の物質、溶剤としての噴射剤、および任意の界面活性剤、たとえばトリオレイン酸ソルピタン、オレイン酸もしくはオリゴ乳酸を含む。

40

#### 【0158】

乾燥粉末または懸濁配合物中に使用する前に、薬物を吸入による送達に適切なサイズ(一般に5ミクロン未満)に微細化する。これは、適切な粉碎法、たとえばらせんジェットミリング、流動床ジェットミリング、ナノ粒子形成のための超臨界流体加工、高圧ホモジナイゼーション、または噴霧乾燥により達成できる。

#### 【0159】

吸入器または吹入器に使用するためのカプセル(たとえばゼラチンまたはHPMCで作成)

50

、プリスターおよびカートリッジは、本発明化合物、適切な粉末基剤、たとえば乳糖またはデンプン、および性能改善剤、たとえばL-ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウムの粉末ミックスを収容するように調製できる。乳糖は無水物または1水和物の形であってよく、後者が好ましい。他の適切な賦形剤には、デキストラン、ブドウ糖、マルトース、ソルビトール、キシリトール、果糖、ショ糖およびトレハロースが含まれる。

#### 【0160】

微細ミストを発生させるために電気流体力学を利用したアトマイザー内に用いるのに適切な液剤配合物は、作動当たり $1\mu\text{g}\sim 10\text{mg}$ の本発明化合物を含有することができ、作動容量は $1\sim 100\mu\text{l}$ に及ぶことができる。代表的な配合物は、式(1)の化合物、プロピレングリコール、無菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含むことができる。プロピレングリコールの代わりに使用できる他の溶剤には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

10

#### 【0161】

適切な着香剤、たとえばメントールおよびレボメントール、または甘味剤、たとえばサッカリンもしくはサッカリンナトリウムを、吸入/鼻内投与用の本発明配合物に添加してもよい。

#### 【0162】

吸入/鼻内投与用の配合物を、たとえばポリ(DL-乳酸-co-グリコール酸)(PGLA)の使用により、即時放出および/または改変放出するように配合することができる。改変放出配合物には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、ターゲティング放出およびプログラム放出が含まれる。

20

#### 【0163】

粉末吸入器およびエアゾル剤の場合、投与単位は、計量された量を送達する弁により決定される。本発明による単位は、一般に $1\mu\text{g}\sim 20\text{mg}$ の式(1)の化合物を含有する計量された量または"一吹き"を投与するように調整される。全1日量は一般に $1\mu\text{g}\sim 80\text{mg}$ であり、これを1回量で、またはより普通にはその日全体で分割量として投与できる。

#### 【0164】

本発明化合物を、たとえば坐剤、膣坐剤または浣腸剤の形で直腸または膣に投与できる。カカオ脂は伝統的な坐剤基剤であるが、多様な代替品を適宜使用できる。

30

直腸/膣投与用の配合物を、即時放出および/または改変放出するように配合することができる。改変放出配合物には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、ターゲティング放出およびプログラム放出が含まれる。

#### 【0165】

本発明化合物を、一般にpH調整した無菌の等張食塩水中における微細な懸濁液または溶液の滴剤の形で、眼または耳に直接投与することもできる。眼および耳に投与するための他の適切な配合物には、軟膏剤、生分解性(たとえば吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン)および非吸収性(たとえばシリコーン)埋込み剤、カシェ剤、レンズ、および粒状または小胞状の系、たとえばニオソームもしくはリポソームが含まれる。ポリマー、たとえば架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、たとえばゲランゴムを、保存剤、たとえば塩化ベンザルコニウムと一緒に装入することができる。そのような配合物をイオントフォーゼにより送達することもできる。

40

#### 【0166】

眼/耳投与用の配合物を、即時放出および/または改変放出するように配合することができる。改変放出配合物には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、ターゲティング放出およびプログラム放出が含まれる。

#### 【0167】

前記のいずれかの投与様式に用いる本発明化合物の溶解度、溶解速度、味覚隠蔽、生物

50

学的利用能および/または安定性を改善するために、本発明化合物を可溶性高分子物質、たとえばシクロデキストリンおよびその適切な誘導体、またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組み合わせることもできる。

【0168】

たとえば薬物-シクロデキストリン複合体は、大部分の剤形および投与経路に全般的に有用なことが認められている。包接複合体および非包接複合体をいずれも使用できる。シクロデキストリンを薬物との直接複合体形成の代わりに補助添加剤として、すなわちキャリアー、希釈剤または可溶化剤としても使用できる。これらの目的に最も一般的に用いられるものは、 $\alpha$ -、 $\beta$ -および $\gamma$ -シクロデキストリンであり、その例は国際特許出願WO 91/11172、WO 94/02518およびWO 98/55148にある。

10

【0169】

たとえば特定の疾患または状態を処置するために有効化合物の組合わせを投与することが望ましい場合、2以上の医薬組成物（少なくとも1つは本発明化合物を含有する）をそれらの組成物の共投与に適切なキットの形で組み合わせることが好都合であり、これは本発明の範囲に含まれる。

【0170】

たとえば本発明のキットは、2以上の別個の医薬組成物（少なくとも1つは本発明による式の化合物を含有する）、およびそれらの組成物を別個に保持する手段、たとえば容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルパッケージを含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に慣用されるプリスターパックである。

20

【0171】

本発明のキットは、異なる剤形、たとえば経口剤形と非経口剤形を投与するために、別個の組成物を異なる投与間隔で投与するために、または別個の組成物を相互に力価判定するために、特に適切である。コンプライアンスを助成するために、キットは一般に投与のための指示を含み、いわゆるメモリーエイドを備えていてもよい。

【0172】

ヒト患者への投与について、本発明組成物の全1日量は一般に0.1~500 mgであり、もちろん投与様式に依存する。たとえば経口投与には0.1~500 mgの全1日量が必要であり、一方、静脈内用量は0.01~50 mgを必要とするにすぎないであろう。全1日量を1回量で、または分割量で投与することができる。

30

【0173】

これらの投与量は、約65~70 kgの体重をもつ平均的なヒト対象に基づく。体重がこの範囲外にある対象、たとえば小児および高齢者についての用量は、医師が容易に決定できるであろう。

【0174】

本発明化合物は、既知の方法で多様な様式により製造できる。下記の反応経路および以下において、別途記載しない限り、 $R^1 \sim R^{18}$ は第1観点に定めたものである。これらの方法は本発明の他の観点を形成する。

【0175】

a)式(1<sup>C</sup>)の化合物、すなわち式(1)において $R^{15}$ が $R^{17}C(0)$ である化合物は、反応経路1に示すように、対応する式(1<sup>D</sup>)の化合物、すなわち式(1)において $R^{15}$ が水素である化合物のアシル化により製造できる。

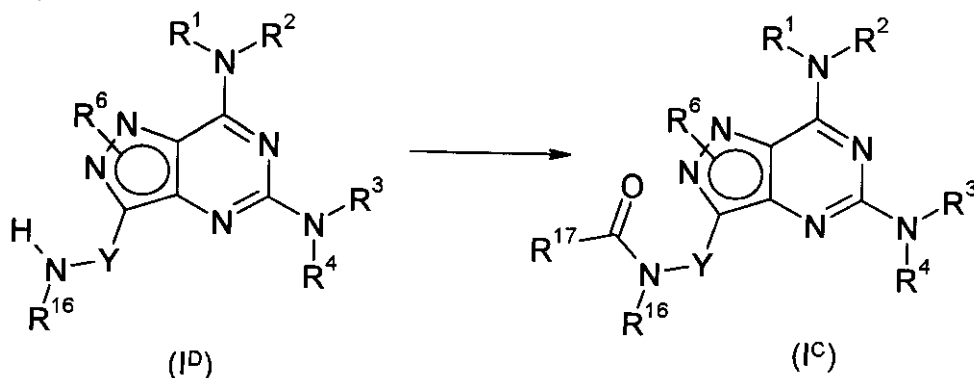
40

【0176】

反応経路 1

【0177】

## 【化7】



10

## 【0178】

式(1<sup>D</sup>)の化合物を、1~2当量のアシル化剤、たとえば塩化アシルR<sup>17</sup>C(O)Clまたは酸無水物(R<sup>17</sup>C(O))<sub>2</sub>Oにより、適切な溶媒中で、第三級アミン塩基、たとえばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンまたはピリジンの存在下に処理する。適切な溶媒には、ジクロロメタンおよびジメチルホルムアミドが含まれる。好ましくは、式(1<sup>D</sup>)の化合物を約1.3当量の塩化アシルおよび約1.3当量のトリエチルアミンにより、ジクロロメタン中で18時間処理する。

## 【0179】

あるいは、適切な溶媒中の式(1<sup>D</sup>)の化合物と酸R<sup>17</sup>COOHの混合物を、縮合剤により、所望により1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(または1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT))、および第三級アミン塩基、たとえばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンまたは4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在下に、0 と溶媒の沸点の間の温度で処理する。適切な溶媒には、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフランおよびその混合物が含まれる。適切な縮合剤には下記のものが含まれる：1,1'-カルボニルジイミダゾール、カルボジイミド類、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド(WSCDI)；ウロニウム塩、たとえばヘキサフルオロリン酸0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HBTU)およびヘキサフルオロリン酸0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HATU)；ホスホニウム塩、たとえばヘキサフルオロリン酸1-ベンゾトリアゾリルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム(BOP)およびヘキサフルオロリン酸1-ベンゾトリアゾリルオキシ-トリス(ピロリジノ)ホスホニウム(PyBOP)；ジフェニルホスフィン酸クロリド(Dpp-Cl)およびビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(BOP-Cl)。好ましくは、ジクロロメタン中の式(1<sup>D</sup>)の化合物と前記酸の等モル溶液を、約1.1当量のHATUおよび約1.5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、室温で18時間処理する。

20

30

## 【0180】

この反応を効果的に進行させるために、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>中のいずれかの官能基、特に第一級および第二級アミン基を保護することが必要な場合のあることは、自明であろう。そのような場合、後続の脱保護工程が必要であろう。

40

## 【0181】

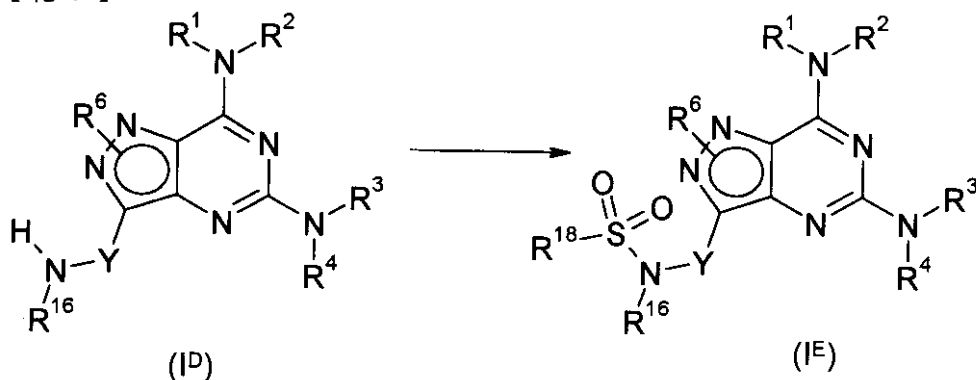
b)式(1<sup>E</sup>)の化合物、すなわち式(1)においてR<sup>15</sup>がR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>である化合物は、反応経路2に示すように、対応する式(1<sup>D</sup>)の化合物のスルホニル化により製造できる。

反応経路2

## 【0182】



【化8】



10

【0183】

式(I<sup>D</sup>)の化合物を、1~2当量の塩化スルホニルR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>Clにより、適切な溶媒中で、第三級アミン塩基、たとえばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンまたはピリジンの存在下に処理する。適切な溶媒には、ジクロロメタンおよびジメチルホルムアミドが含まれる。好ましくは、式(I<sup>D</sup>)の化合物を約1.1当量の塩化スルホニルおよび約1.5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、ジクロロメタン中で18時間処理する。

【0184】

この場合も、反応を効果的に進行させるために、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>中のいずれかの官能基、特に第一級および第二級アミン基を保護することが必要な場合がある。

20

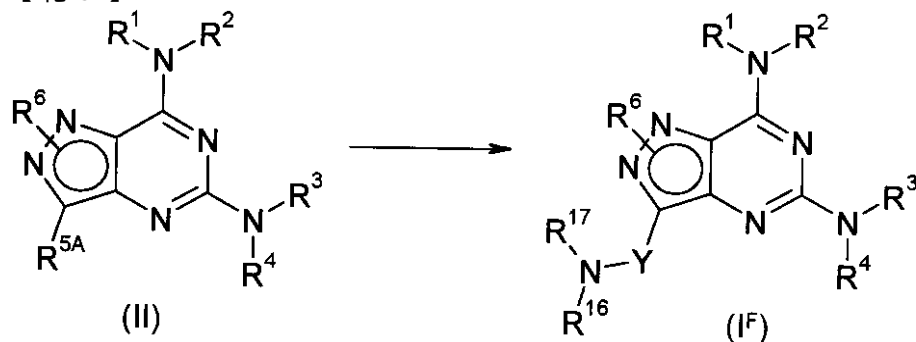
c)式(I<sup>F</sup>)の化合物、すなわち式(I)においてR<sup>15</sup>がR<sup>17</sup>である化合物は、反応経路3に示すように、式(II)の前駆物質のC<sup>3</sup>-置換基R<sup>5A</sup>を処理することにより製造できる。

【0185】

反応経路3

【0186】

【化9】



30

【0187】

R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>のうち少なくとも一方が水素であり、したがってR<sup>5</sup>のアミン官能基が第一級または第二級アミンである場合、基R<sup>5A</sup>は、アミンをt-ブチルオキシカルボニル(BOC)、フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)またはベンジルオキシカルボニル(Z、時にはCbzと呼ばれる)基などの保護基で保護したR<sup>5</sup>と同一であってよい。そのような場合、反応経路1の変換は用いた保護基に適切な脱保護工程である：たとえばBOC基の除去のためには酸(たとえばジオキサン中のHCl、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸)、Fmoc基の除去のためには塩基(たとえばピペリジン)、またはZ基の除去のためには接触水素添加分解。保護された他の官能基を同一工程で脱保護することができ、あるいはオルト保護基を選択した場合は脱保護を段階的に行うことができる。

40

【0188】

R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>がいずれも水素でなく、したがってR<sup>5</sup>のアミン官能基が第三級アミンである場合、保護基を用いる可能性はない。

反応経路3は、式(II)の化合物の製造に必要な反応条件にいつそう適合しやすい官能基から1以上の工程でR<sup>5</sup>のアミン基を得る方法をも提供する。置換反応、イミン還元反応お

50

よび転位反応を含むそのような反応の例を、反応経路 3 A ~ 3 J に示す。それらにおいて  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および  $R^d$  は、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリール基である。

【0189】

置換反応

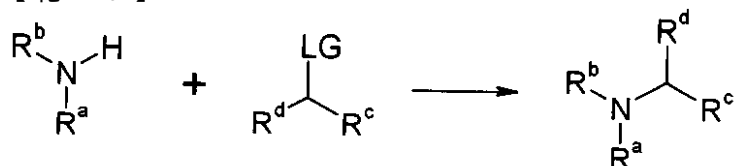
第一級、第二級および第三級アミンは、反応経路 3 A に示すように、アルキル化剤と、それぞれアンモニア、第一級または第二級アミンの反応により製造できる。LG はハロゲン原子、たとえば塩素、臭素もしくはヨウ素原子、またはスルホナート基、たとえばメタンスルホナート、トルエンスルホナートまたはトリフルオロメタンスルホナート基である。

【0190】

反応経路 3 A

【0191】

【化10】



10

【0192】

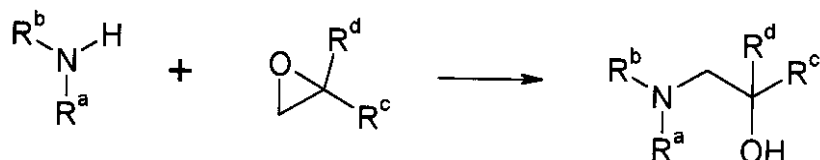
この反応の変法を反応経路 3 B に示す。この場合、アルキル化剤はエポキシドである。

反応経路 3 B

20

【0193】

【化11】



【0194】

生成物アミンがアルキル化剤と反応しやすく、その結果、複雑な混合物が生成することにより、これらの反応の有用性が時には制限される。この問題は、それ以上反応し得ない生成物を与えるアミン均等物の使用により克服できる。反応経路 3 C は、アミン均等物としてのアルカリ金属アジドまたはフタルイミドの使用を示す。

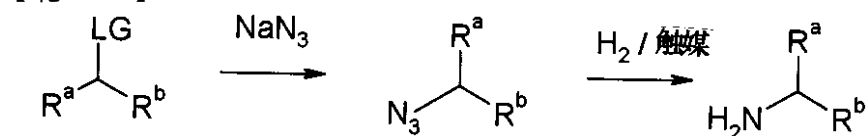
30

【0195】

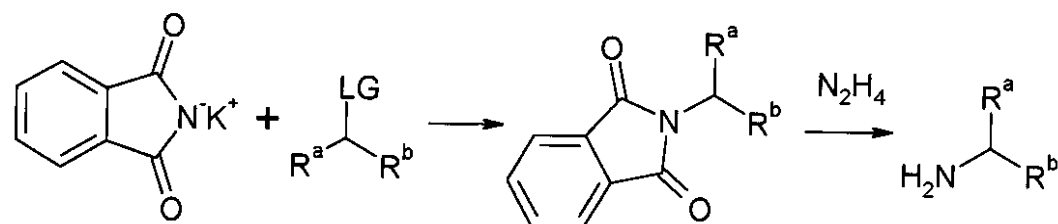
反応経路 3 C

【0196】

【化12】



40



【0197】

イミン還元反応

炭素-窒素二重結合を含む化合物は還元されやすく、対応するアミンを生成する。反応

50

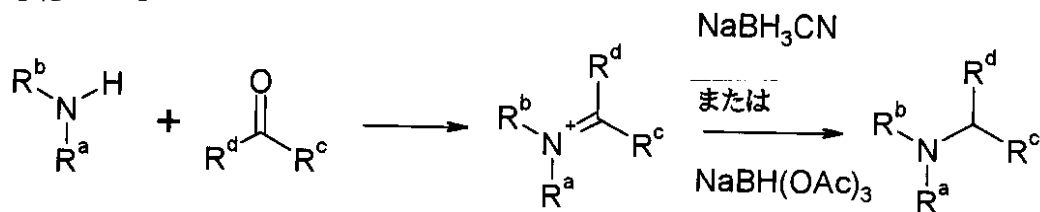
経路 3 D は、アルデヒドまたはケトンの還元アミノ化を示す。この場合、反応性中間体としてイミニウム種が生成する。

【 0 1 9 8 】

反応経路 3 D

【 0 1 9 9 】

【 化 1 3 】



10

【 0 2 0 0 】

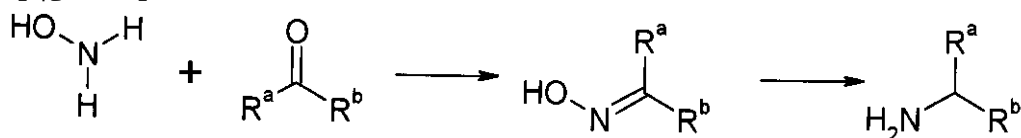
この方法は、一般に第二級および第三級アミンの合成に適用できる。これは第一級アミン（すなわち  $\text{R}^a$  と  $\text{R}^b$  の両方が水素である場合）の合成にはそれほど適さない。この場合、反応経路 3 E に示すように、ヒドロキシルアミンの使用の方が実用性のある経路を提供する。

【 0 2 0 1 】

反応経路 3 E

【 0 2 0 2 】

【 化 1 4 】



20

【 0 2 0 3 】

反応経路 3 F に示すように、ニトリルの炭素-窒素三重結合も還元されやすく、第一級アミンを生成する。このニトリルは、アルカリ金属シアン化物と適切なアルキル化剤の反応により得ることができる。

30

【 0 2 0 4 】

反応経路 3 F

【 0 2 0 5 】

【 化 1 5 】



【 0 2 0 6 】

アミド還元反応

反応経路 3 G に示すように、アミド官能基を含む化合物を水素化アルミニウムリチウムなどの試薬により還元して、対応するアミンにすることができる。これらのアミドは、一般に対応する酸とアミンから製造できる。

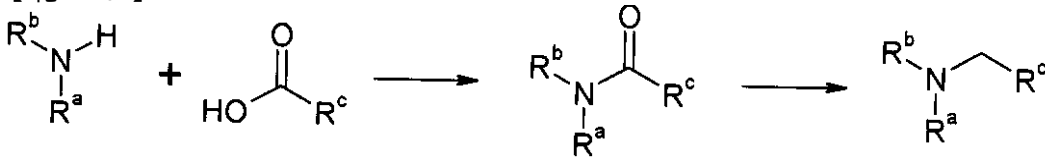
40

【 0 2 0 7 】

反応経路 3 G

【 0 2 0 8 】

【化16】



【0209】

カルバメートエステルは、同様な方法で還元されて、対応するN-メチルアミンになる。

転位反応

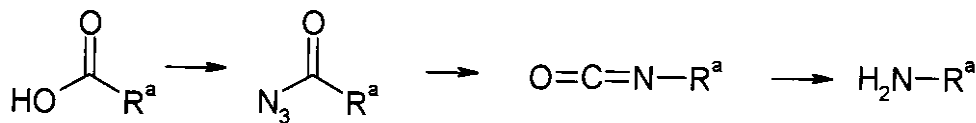
転位を伴う多数の周知の反応が、アミンの製造に有用である。反応経路3Hに示す一例はクルチウス反応であり、この反応ではカルボン酸が対応するアシルアジドに変換され、次いでアシルニトレンに変換され、これが転位してイソシアナートになる。加水分解によりアミンが得られる。

【0210】

反応経路3H

【0211】

【化17】



【0212】

ロッセン(Lossen)転位は同等な方法を提供し、この場合はヒドロキサム酸からアシルニトレンが生成する。シュミット(Schmidt)反応およびホフマン(Hofmann)反応は、他の同等な方法である。

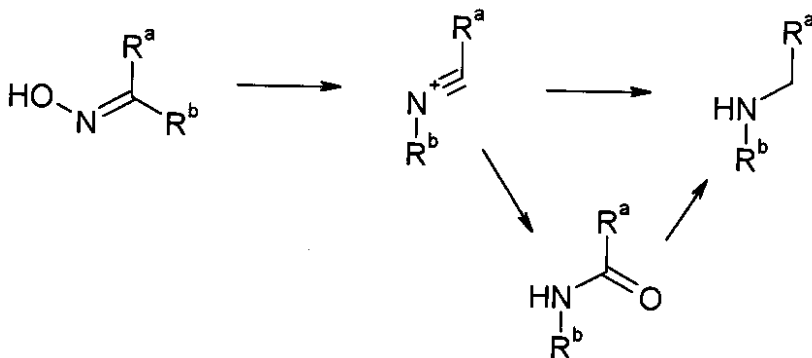
【0213】

反応経路3Jに示すベックマン転位は、オキシムから第二級アミンを生成する。

反応経路3J

【0214】

【化18】



【0215】

中間体ニトリリウムイオンをその場で還元してアミンを直接生成することができ、あるいは水で急冷してアミドを生成し、これを別個の工程で還元してアミンにすることができる。

【0216】

基-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>を導入するための好ましい方法は、反応経路3Aの置換反応および反応経路3Dの還元アミノ化である。特に好ましい変法を反応経路3Kおよび3Lに示す(-W-は共有結合またはアルキレニル基であり、したがって-W-CH<sub>2</sub>-は-Y-を形成する)。

【0217】

反応経路3K

10

20

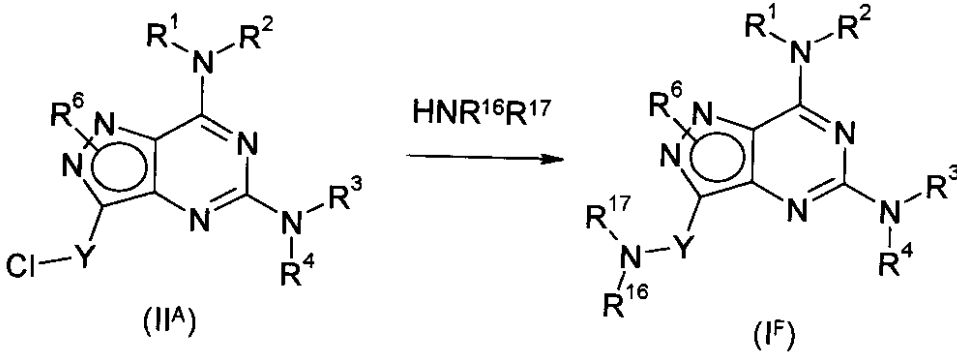
30

40

50

【0218】

【化19】



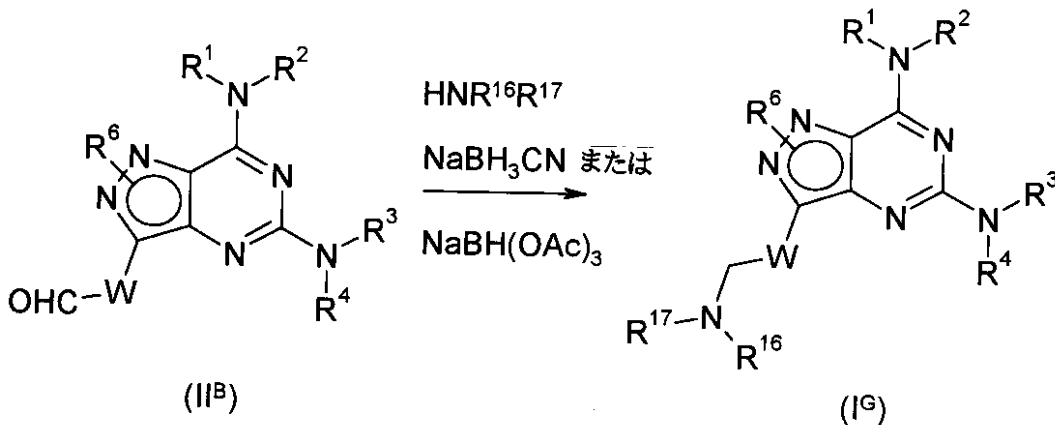
10

【0219】

反応経路 3 L

【0220】

【化20】



20

【0221】

以上の考察からみて、R<sup>5A</sup>はたとえば -W-CO<sub>2</sub>H、-Y-CO<sub>2</sub>H、-W-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-Y-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-W-CHO、-W-CN、-Y-OH、-Y-LGまたは-Y-NHPGであってよく、これらにおいて-Wは共有結合またはアルキレニル基であり、したがって-W-CH<sub>2</sub>-は-Y-を形成し、R<sup>A</sup>はメチル、エチル、t-ブチルまたはベンジル基であり、LGは前記に定めた脱離基であり、PGはアミン保護基であり、Yは一般式(I)について定めたものであることは認識されるであろう。これらのうち、より反応性の低い基、たとえば -W-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-Y-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-W-CN、-Y-OHおよび-Y-NHPGの方が、全合成経路に要求される条件に適合しやすい。式(II<sup>A</sup>)および(II<sup>B</sup>)中に存在する基-Y-Clおよび-W-CHOは、これらの化合物を得るために要求される条件に適合しにくい。しかし、両基とも、より活性の高い基、たとえば -W-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>から容易に製造される。これらの変換を後記パートo)~z)に、より詳細に記載する。

30

【0222】

さらに、R<sup>5</sup>のアミン基の形成は、そのアミン(所望により保護された形)が後続の化学変換に適合しうる限り、必ずしも合成経路の最終工程である必要はなく、経路の任意の時点で実施できることは自明であろう。特に、下記パートd)に記載するように、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>基の導入前にR<sup>5</sup>を形成するのが有利な可能性のあることが見いだされた。R<sup>5</sup>のアミン基を合成の早期に形成する場合、後続の操作を通してそれを保持するためには、適切な保護基の使用が必要であろう。

40

【0223】

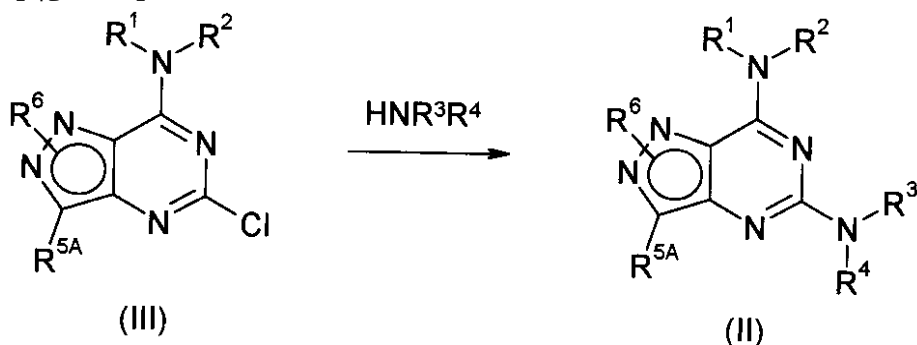
d)式(II)の化合物は、反応経路4に示すように、対応する式(III)のモノクロリドから、HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>との反応により製造できる。

反応経路 4

50

【0224】

【化21】



10

【0225】

適切な双極性非プロトン溶媒中のモノクロリド(III)およびアミン $\text{HNR}^3\text{R}^4$ の溶液を、高められた温度で1~24時間攪拌する。適切な溶媒には、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリジノンが含まれる。過剰の第三級アミン、たとえばN-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンを、所望により含有させてもよい。特にアミン $\text{HNR}^3\text{R}^4$ または溶媒が揮発性である場合、時には、高められた圧力で密閉容器内において反応を行うことが必要である。

【0226】

好ましくは、前記モノクロリドを、1~5当量のアミン $\text{HNR}^3\text{R}^4$ および所望により3~5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、ジメチルスルホキシドまたはN-メチルピロリジノン中において100~125℃で12~18時間、密閉容器内で処理する。

20

【0227】

この反応を効果的に進行させるために、 $\text{HNR}^3\text{R}^4$ 中のいずれかの官能基、特に第一級または第二級アミン基を保護するのが必要な場合があることは、自明であろう。そのような場合、パートc)に記載したように、後続の脱保護工程が必要であろう。保護基は、 $\text{R}^5$ 中のアミンの保護基(そのような保護基がある場合)と同時に除去できるように選択することができる。あるいは、それらの保護基を逐次除去するのが好ましい場合がある。

【0228】

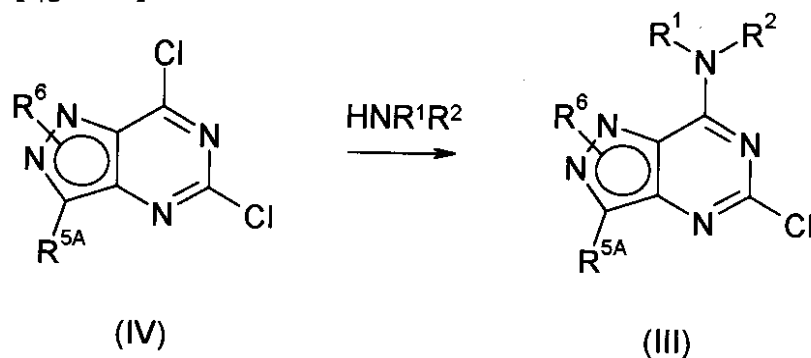
e)式(III)の化合物は、反応経路5に示すように、対応する式(IV)のジクロリドから、 $\text{HNR}^1\text{R}^2$ との反応により製造できる。

30

反応経路5

【0229】

【化22】



40

【0230】

適切な双極性非プロトン溶媒中のジクロリド(IV)、アミン $\text{HNR}^1\text{R}^2$ および過剰の第三級アミン、たとえばN-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンの溶液を、周囲温度または高められた温度で1~24時間攪拌する。適切な溶媒には、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリジノンが含まれる。この反応を効果的に進行させるために、 $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 中のいずれかの官能基、特に第一級または

50

第二級アミン基を保護するのが必要な場合があることは、自明であろう。好ましくは、前記のモノクロリドを2~5当量のアミン $\text{HNR}^1\text{R}^2$ および所望により2~5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、ジメチルスルホキシド中またはジメチルスルホキシドとN-メチルピロリジノンの混合物中において、30~90 で1~18時間、処理する。

【0231】

あるいは、適切な溶媒中のアミン $\text{HNR}^1\text{R}^2$ の溶液を、ブチルリチウムまたはナトリウムヘキサメチルジシラジドにより、低温で処理し、得られた溶液に前記のジクロリドを添加する。適切な溶媒には、テトラヒドロフランおよびジオキサンが含まれる。

【0232】

パートd)に述べたように、この反応について満足すべき結果を得るためには、 $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 中の反応性官能基を保護するのが必要な場合がある。

$\text{R}^{5A}$ がピラゾロピリミジン核に直接結合したエステル基、たとえば $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ である場合、式(IV)の化合物と反応性がより低いアミン $\text{HNR}^1\text{R}^2$ との反応は低収率の可能性がある。そのような場合、後記のz)に述べるように、時には別法を用いるのが有利である。

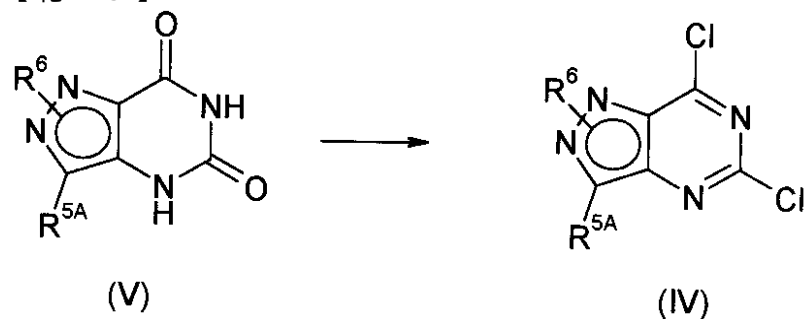
【0233】

f)式(IV)の化合物は、反応経路6に示すように、対応する式(V)のピラゾロピリミジンジオンから製造できる。

反応経路6

【0234】

【化23】



【0235】

上記ジオンを大過剰の適切な塩素化試薬、たとえばオキシ塩化リン( $\text{POCl}_3$ )またはフェニルホスホニルジクロリド( $\text{PhP}(\text{O})\text{Cl}_2$ )により、第三級アミン、たとえばN-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミンもしくはN,N-ジメチルアニリンまたはテトラエチルアンモニウムクロリドの存在下に、高められた温度で8~48時間処理する。所望により、ジメチルホルムアミドを触媒として添加できる。この反応は、溶媒の不存在下で実施できる。溶媒を用いる場合、適切な溶媒にはアセトニトリルおよびプロピオニトリルが含まれる。好ましくは、ジオンを10~30当量の $\text{POCl}_3$ および3当量のN-エチルジイソプロピルアミンまたは3~5当量のテトラエチルアンモニウムクロリドにより、アセトニトリルまたはプロピオニトリル中で18時間、還流下に処理する。

【0236】

g)式(V)の化合物は、反応経路7に示すように、対応する式(VI)のアミノアミドから製造できる。

反応経路7

【0237】

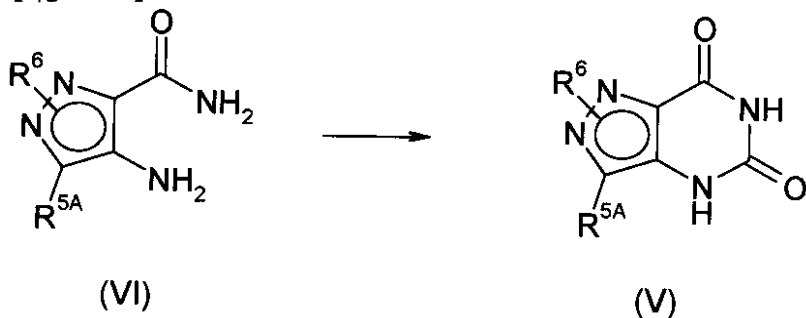
10

20

30

40

【化24】



10

【0238】

双極性非プロトン溶媒中のピラゾールカルボキサミド(VI)およびホスゲンまたはその均等物、たとえばカルボニルジイミダゾール、クロロギ酸トリクロロメチルもしくは炭酸ビス(トリクロロメチル)の溶液を、周囲温度と溶媒の沸点の間の温度で、所望により高められた圧力において、2~18時間、攪拌する。好ましくは、ジメチルホルムアミド中の前記ジオンおよび1~2当量のカルボニルジイミダゾールの溶液を、70~90 で18時間攪拌する。

【0239】

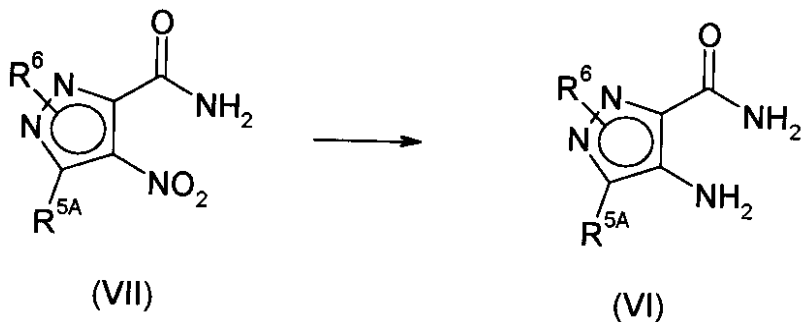
h)式(VI)の化合物は、反応経路8に示すように、対応する式(VII)のニトロアミドから製造できる。

20

反応経路8

【0240】

【化25】



30

【0241】

ニトロ基の還元は、たとえば移動水素化もしくは接触水素化により、または溶解性金属還元により達成できる。

移動水素化のためには、上記ニトロ化合物と、適切な水素供与体、たとえばギ酸アンモニウムまたはシクロヘキセンを、極性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン、メタノールまたはエタノール中において、遷移金属触媒または遷移金属塩触媒、たとえばパラジウムまたは水酸化パラジウム(II)の存在下に、所望により高められた温度および圧力で反応させる。

40

【0242】

接触水酸化のためには、極性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン、メタノールまたはエタノール中の前記ニトロ化合物の溶液を、水素雰囲気下で、遷移金属触媒または遷移金属塩触媒、たとえばパラジウムまたは水酸化パラジウム(II)の存在下に、所望により高められた圧力で攪拌する。触媒は溶液状(均一触媒)または懸濁液状(不均一)であってよい。

【0243】

溶性金属還元のためには、前記ニトロ化合物を、適切な反応性金属、たとえば亜鉛またはスズにより、酸、たとえば酢酸または塩酸の存在下で処理する。他の還元剤、たとえば塩化スズ(II)も使用できる。

50



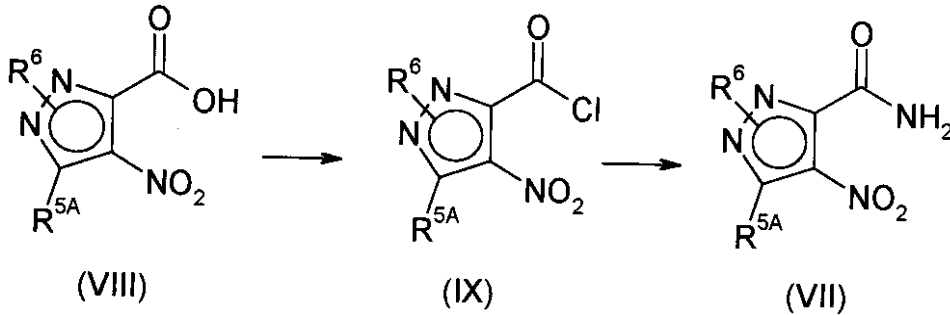
【0244】

i) 式(VII)の化合物は、反応経路9に示すように、対応する式(VIII)のニトロ酸から製造できる。

反応経路9

【0245】

【化26】



10

【0246】

上記の酸(VIII)を、塩化オキサリルおよびジメチルスルホキシドにより、適切な溶媒、たとえばジクロロメタン中で、または塩化チオニルにより、対応する酸塩化物(IX)に変換する。次いで、適切な溶媒、たとえばジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはジオキササン中の酸塩化物の溶液を、アンモニアガスまたはアンモニア水で処理して、式(VII)のアミドを得る。

20

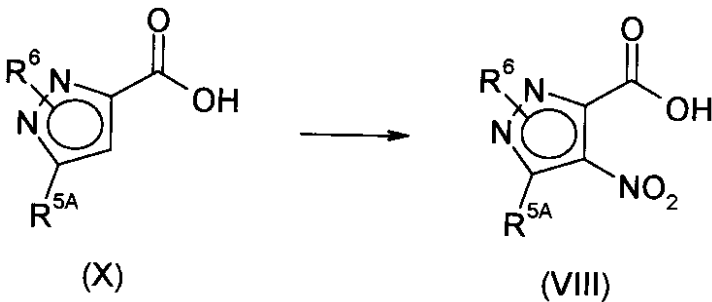
【0247】

j) 式(VIII)の化合物は、反応経路10に示すように、対応する式(X)の酸から製造できる。

反応経路10

【0248】

【化27】



30

【0249】

ピラゾール類のニトロ化は周知である。式(X)の化合物を硝酸または硝酸と硫酸の混合物で処理して、式(VIII)の化合物を得る。

k) ある種の式(X)の化合物は市販されている。市販でない式(X)の化合物は、反応経路11~13に示すように、対応するメチルエステル(XI)から製造できる。

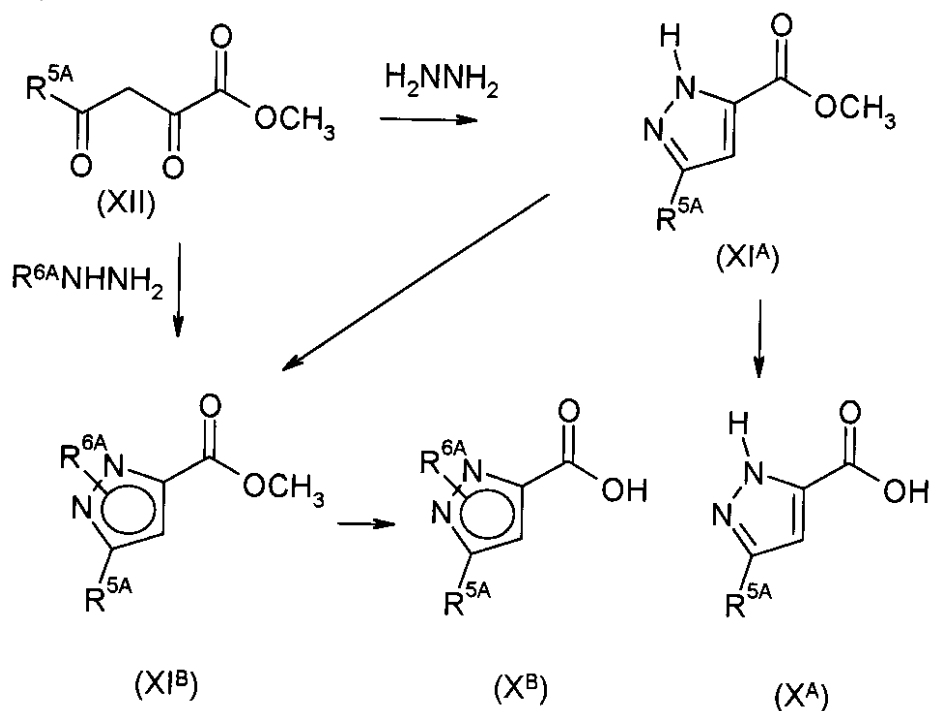
40

【0250】

反応経路11

【0251】

## 【化 2 8】



10

20

## 【0 2 5 2】

反応経路 9 はクノル (Knorr) ピラゾール合成法である。式 (XII) の 1,3-ジケトンと、ヒドラジンと反応させて式 (XIA) のピラゾールにするか、あるいは置換ヒドラジン  $\text{R}^{6\text{A}}\text{-NHNH}_2$  (式中の  $\text{R}^{6\text{A}}$  は、水素以外の  $\text{R}^6$  基である) と反応させて式 (XI<sup>B</sup>) のピラゾールにする。

## 【0 2 5 3】

式 (XI<sup>B</sup>) のピラゾールは、対応する式 (XIA) のピラゾールの N-アルキル化により得ることもできる。式 (XIA) のピラゾールを、塩基、たとえばアルカリ金属の炭酸塩もしくは炭酸水素塩、たとえば炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム、または第三級アミン、たとえばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジン、および適切な塩化物 ( $\text{R}^{6\text{A}}\text{-Cl}$ )、臭化物 ( $\text{R}^{6\text{A}}\text{-Br}$ )、ヨウ化物 ( $\text{R}^{6\text{A}}\text{-I}$ )、メシラート ( $\text{R}^{6\text{A}}\text{-OSO}_2\text{CH}_3$ ) またはトシラート ( $\text{R}^{6\text{A}}\text{-OSO}_2\text{Tol}$ ) により、適切な溶媒中において  $-70 \sim 100$  の温度で処理する。適切な溶媒には、アルコール類、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールおよびブタノール、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランおよびジオキサン、ジメチルホルムアミドおよびアセチニトリルが含まれる。この反応により  $\text{N}^1$ -アルキル化物と  $\text{N}^2$ -アルキル化物の混合物が得られる場合、これらを常法により分離できる。

30

40

## 【0 2 5 4】

式 (XIA) および (XI<sup>B</sup>) のメチルエステルを、アルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムで適切な溶媒中において処理することにより加水分解して、対応する式 (XA) および (X<sup>B</sup>) の酸を得ることができる。適切な溶媒には、低級アルコール、たとえばメタノールおよびエタノール、ならびに水とジオキサンまたはテトラヒドロフランとの混合物が含まれる。

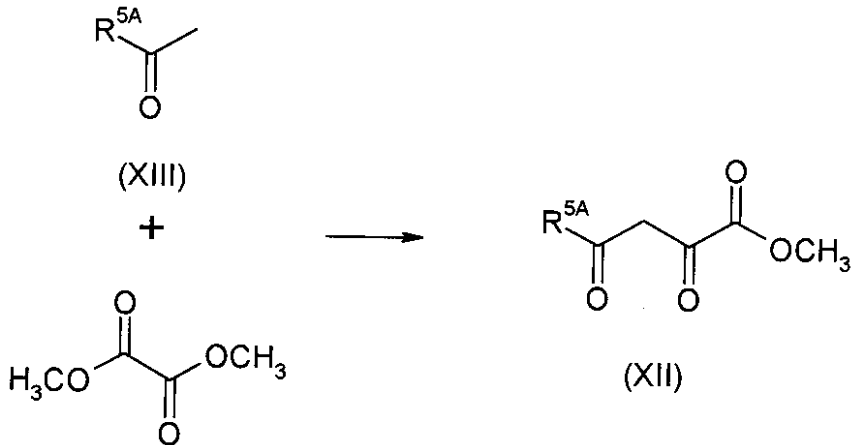
## 【0 2 5 5】

式 (XII) の化合物は、反応経路 12 に示す交差クライゼン縮合により、対応する式 (XIII) のメチルケトンから製造できる。

反応経路 1 2

## 【0 2 5 6】

【化29】



10

【0257】

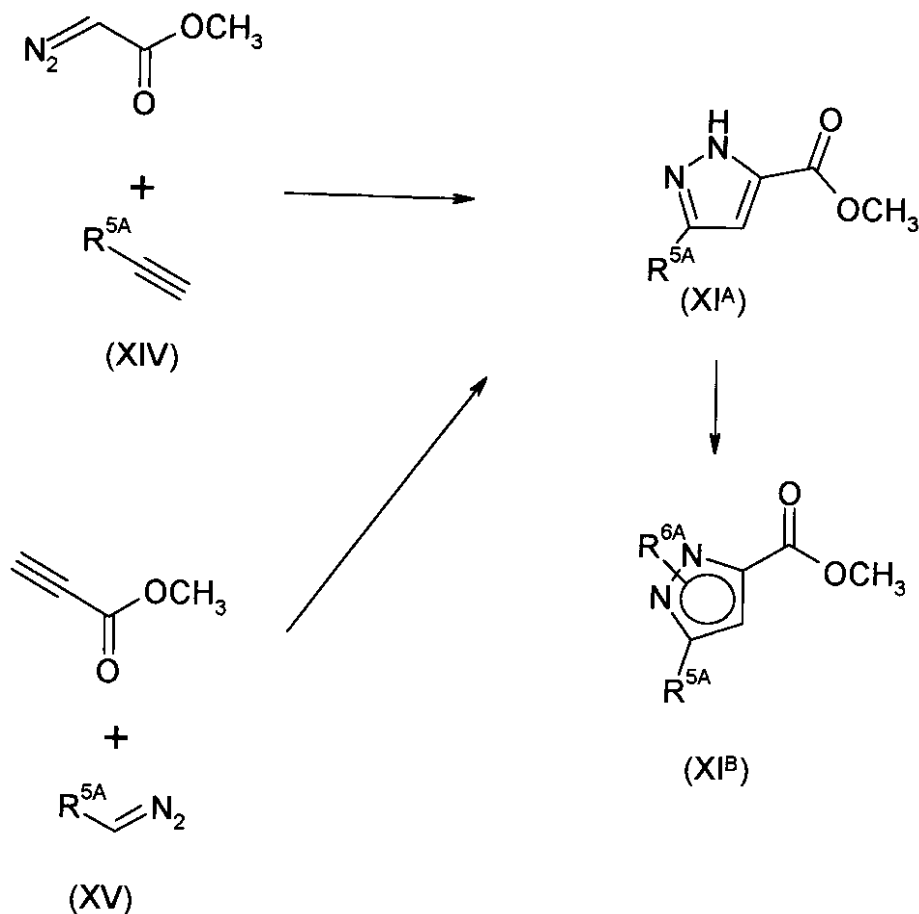
式(XIII)のメチルケトンとシュウ酸ジメチルを、適切な溶媒中で適切な塩基の存在下に反応させる。適切な溶媒には、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランが含まれる。適切な塩基には、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシドおよびリチウムジイソプロピルアミドが含まれる。あるいは、R<sup>5A</sup>が反応性官能基を含まない限り、塩基としてナトリウムメトキシド、溶媒としてメタノールを使用できる。

【0258】

反応経路13

【0259】

【化30】



30

40

【0260】

反応経路13に示す方法は、ペヒマン(Pechmann)ピラゾール合成法である。ジアゾ化合物とアセチレン類を結合させて、式(XI<sup>A</sup>)のピラゾールを製造する。R<sup>5A</sup>が-COOCH<sub>3</sub>以外

50

である場合、この方法の2つの変法を考慮できる。式(XIV)のアセチレンをジアゾ酢酸メチルと結合させ、または式(XV)のジアゾ化合物をプロピオール酸メチルと結合させることができる。初期反応生成物(XI<sup>A</sup>)を前記に従ってN-アルキル化して、式(XI<sup>B</sup>)のピラゾールにする。

【0261】

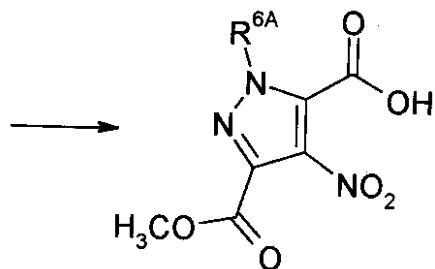
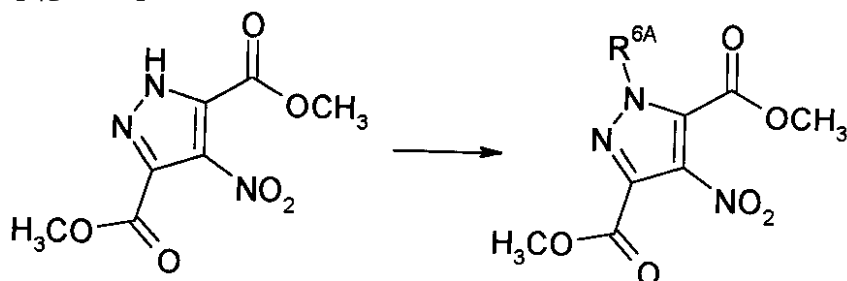
l)特に有用な化合物は、R<sup>5A</sup>が-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である化合物である。それらの製造を反応経路14に示す。

反応経路14

【0262】

【化31】

10



(VIII A)

20

【0263】

30

4-ニトロピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジメチルは国際特許出願公開W0 00/24745 (48頁2節を参照)に記載された方法に従って容易に製造され、これを前記パートk)に記載した方法に従ってN-アルキル化することができる。ピラゾールの2つの窒素原子は同等であるので、単一のアルキル化物が得られる。このジエステルを、Chambers et al. (J. Org. Chem. 50, 4736-4738, 1985)の方法に従って1当量のアルカリ金属水酸化物で加水分解すると、置換されている窒素に隣接するエステルが開裂して、式(VIII<sup>A</sup>)のモノ酸、すなわち式(VIII)においてR<sup>5A</sup>が-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、R<sup>6A</sup>が遊離カルボン酸基に隣接する窒素原子に結合した化合物が得られる。

【0264】

m)ある態様の式(1)の化合物において、基R<sup>6</sup>が以上の合成方法に適合しない場合がある。これらの状況の別法は、反応経路15に示すように、R<sup>6</sup>基を後段階で導入するものである。

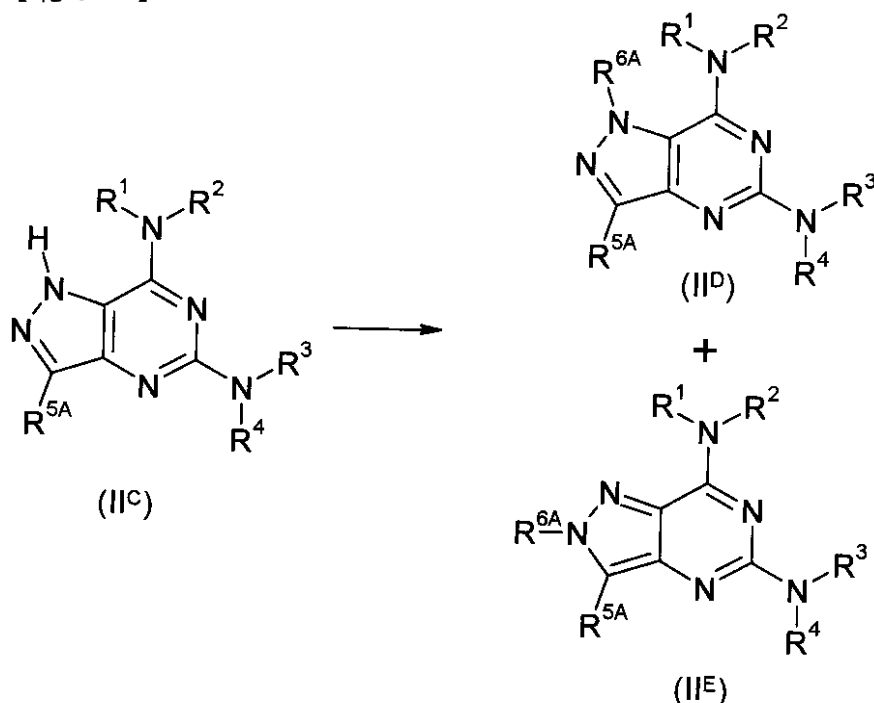
40

【0265】

反応経路15

【0266】

## 【化32】



10

20

## 【0267】

式(II<sup>c</sup>)の化合物、すなわち式(II)においてR<sup>6</sup>が水素である化合物を、前記パートk)に記載した方法でアルキル化することができる。この反応により、一般にN<sup>1</sup>-アルキル化合物(II<sup>D</sup>)とN<sup>2</sup>-異性体(II<sup>E</sup>)の混合物が得られるであろう。これらは常法により分離および精製することができる。より反応性のアルキル化剤を用いると、N<sup>2</sup>位におけるアルキル化が促進される傾向にある。

## 【0268】

R<sup>6A</sup>を導入するためのアルキル化反応をこの合成経路の他の段階でも実施できることは自明であろう。

n)式(I<sup>f</sup>)においてYが共有結合である化合物は、前記パートc)~f)に記載した方法により、式(V<sup>A</sup>)の化合物、すなわち式(V)においてR<sup>5A</sup>が-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>である化合物から出発して製造できる。ただし、不適合官能基があれば適切に保護する。必要な式(V<sup>A</sup>)の化合物は、反応経路16に示す方法により、対応する式(V<sup>B</sup>)の化合物、すなわち式(V)においてR<sup>5A</sup>が水素である化合物から製造できる。

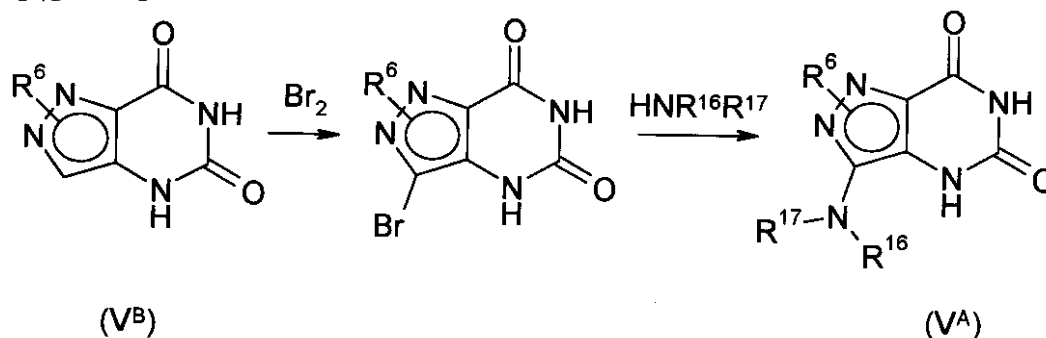
30

## 【0269】

## 反応経路16

## 【0270】

## 【化33】



40

## 【0271】

式(V<sup>B</sup>)のピラゾロピリミジンジオンを臭素で処理することにより臭素化できる。アミンHNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>で処理すると、このアミノ基がC<sup>3</sup>-位に導入される。式(V<sup>B</sup>)の化合物を塩素で処

50

理して3-クロロピラゾロピリミジンジオンにし、これを同様な方法で反応させて式(V<sup>A</sup>)の化合物を得ることができる。

【0272】

式(V<sup>B</sup>)の化合物は、ピラゾール-3-カルボン酸から、前記パートk)に記載したようにN-アルキル化し(R<sup>6</sup>が水素以外である場合)、続いて前記パートj)、i)、h)およびg)の記載に従って操作することにより製造できる。

【0273】

前記パートc)に記載したように、式(II)および(III)においてR<sup>5A</sup>が-W-CO<sub>2</sub>H、-Y-CO<sub>2</sub>H、-W-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-Y-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-W-CHO、-W-CN、-Y-OHまたは-Y-LGである化合物は、R<sup>5</sup>中のアミン基を形成した化合物への特に有用な前駆物質である。これらの基のうちあるものは、より入手しやすい出発物質を操作することによって導入するのが必要または好都合であろう。これらの一般的な官能基の相互変換は、当技術分野で周知である。代表的な幾つかの操作法を以下に記載する。考察する合成変換法を前駆化合物、たとえば式(XI)のピラゾールの製造にも使用できることは、自明であろう。

【0274】

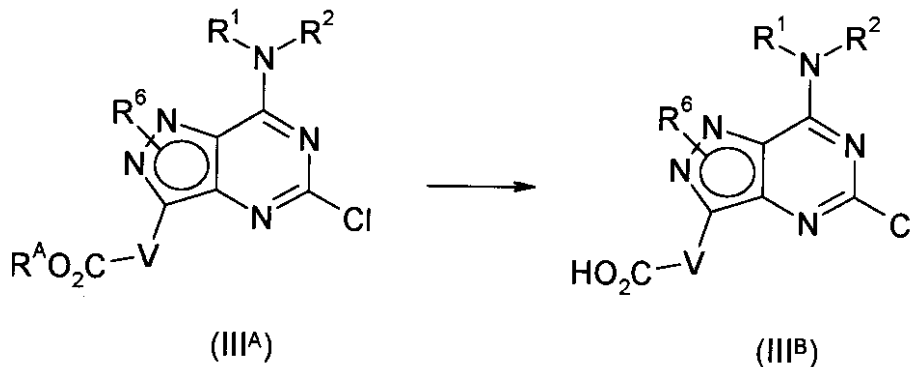
o)式(III<sup>A</sup>)において-V-が-W-または-Y-を表わすエステル、すなわち式(III)においてR<sup>5</sup>が-V-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>である化合物、および対応する式(III<sup>B</sup>)の化合物、すなわち式(III)においてR<sup>5A</sup>が-V-CO<sub>2</sub>Hである化合物は、反応経路\* 17Aおよび\* 17Bに示すように相互変換できる。

【0275】

反応経路 17A

【0276】

【化34】



【0277】

R<sup>A</sup>がメチルまたはエチルである場合、この変換は式(III<sup>A</sup>)の化合物をアルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムにより、適切な溶媒中において約10 と溶媒の沸点の間の温度で処理することによって好都合に達成できる。適切な溶媒には、水、メタノール、エタノール、ならびに水とメタノール、エタノール、テトラヒドロフランおよびジオキサンとの混合物が含まれる。R<sup>A</sup>がt-ブチルである場合、この変換は式(III<sup>A</sup>)の化合物を酸、たとえば塩化水素またはトリフルオロ酢酸により、適切な溶媒中において0 と周囲温度の間の温度で処理することによって達成できる。適切な溶媒には、ジオキサンおよびジクロロメタンが含まれる。R<sup>A</sup>がベンジルである場合、この変換は式(III<sup>A</sup>)の化合物を前記に従ってアルカリ金属水酸化物で処理することにより、または水素分子もしくは適切な水素供与体、たとえばギ酸アンモニウムを用いて、遷移金属触媒または遷移金属塩触媒、たとえばカーボン上パラジウムの存在下に、適切な溶媒、たとえばメタノール中で、水素添加分解することによって好都合に達成できる。

【0278】

反応経路 17B

【0279】

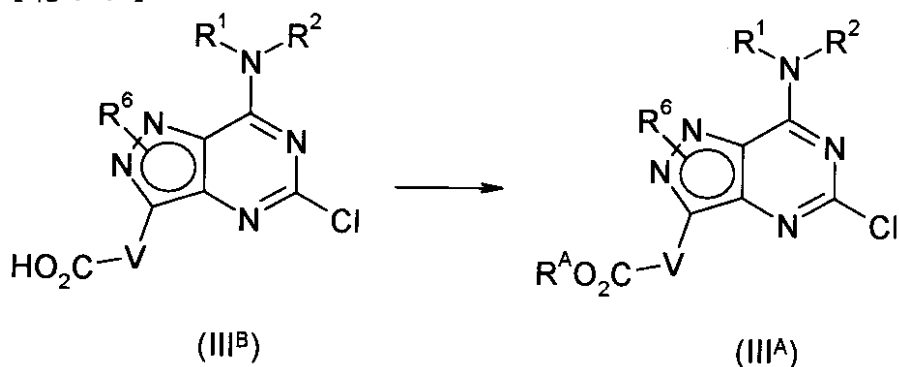
10

20

30

40

【化35】



10

【0280】

この変換は、式(III<sup>B</sup>)の酸とアルコールR<sup>A</sup>-OHの混合物を、適切な溶媒中で、縮合剤、たとえばカルボジイミド、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミドまたはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドにより、所望により4-ジメチルアミノピリジンの存在下に、0 と溶媒の沸点の間の温度で処理することによって好都合に達成できる。適切な溶媒には、ジクロロメタンおよびジメチルホルムアミドが含まれる。あるいは、式(III<sup>B</sup>)の酸を塩化チオニルまたは塩化オキサリルにより対応する酸塩化物に変換し、次いでアルコールR<sup>A</sup>-OHで処理してもよい。

【0281】

p)式(III<sup>C</sup>)の化合物、すなわち式(III<sup>A</sup>)においてVがCH<sub>2</sub>である化合物は、対応する式(III<sup>D</sup>)の化合物、すなわち式(III<sup>B</sup>)においてVが共有結合である化合物から、1炭素相同体形成法、たとえば反応経路18に示すアールト-アイステルト(Arndt-Eistert)反応により製造できる。

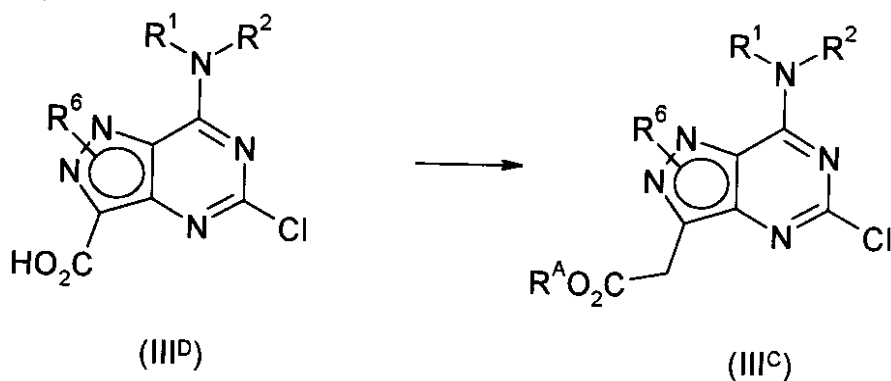
20

【0282】

反応経路18

【0283】

【化36】



30

【0284】

上記カルボン酸を反応性中間体、たとえば酸塩化物(塩化オキサリルとの反応による)または混合酸無水物(クロロギ酸イソブチルとの反応による)に変換する。この中間体をジアゾメタンと反応させて、-ジアゾケトンにする。これを酸化銀により、R<sup>A</sup>-OHの存在下で処理して、式(III<sup>C</sup>)の相同体化エステルを得る。

40

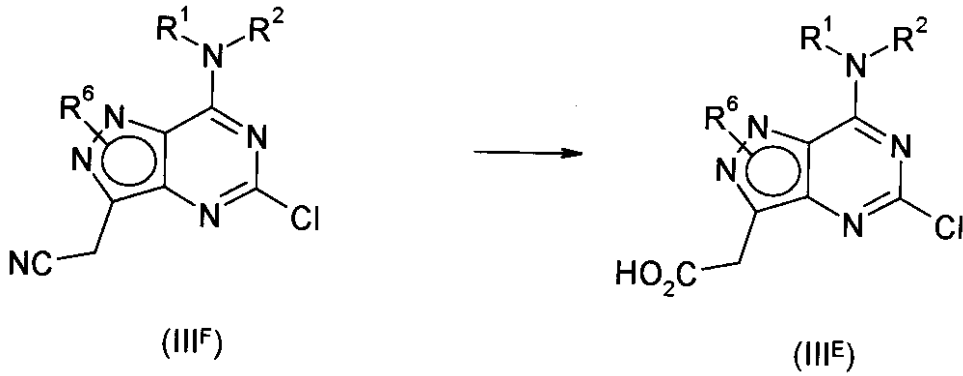
【0285】

q)式(III<sup>E</sup>)の化合物、すなわち式(III<sup>B</sup>)においてVがCH<sub>2</sub>である化合物は、反応経路19に示す方法により、対応する式(III<sup>F</sup>)のニトリルから製造できる。

反応経路19

【0286】

【化37】



10

【0287】

上記ニトリル基を、たとえば水性鉱酸、たとえば塩酸で処理することにより、加水分解できる。

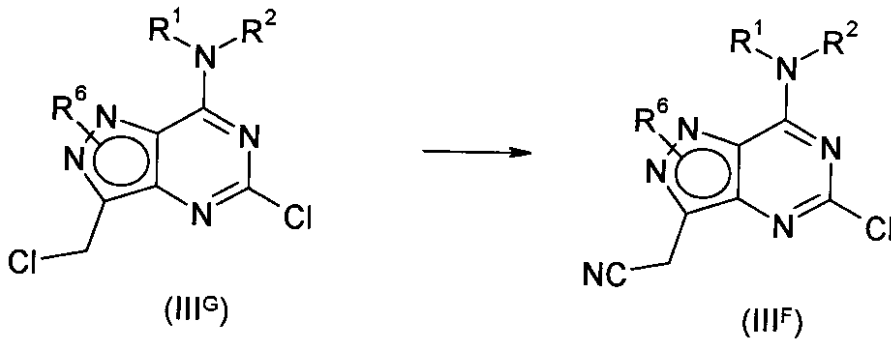
r)式(III<sup>F</sup>)の化合物は、反応経路20に示す方法により、対応する式(III<sup>G</sup>)のクロリドから製造できる。

【0288】

反応経路20

【0289】

【化38】



20

【0290】

上記クロリドを金属シアン化物、たとえばシアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムにより、適切な溶媒、たとえばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはエタノール中で処理する。

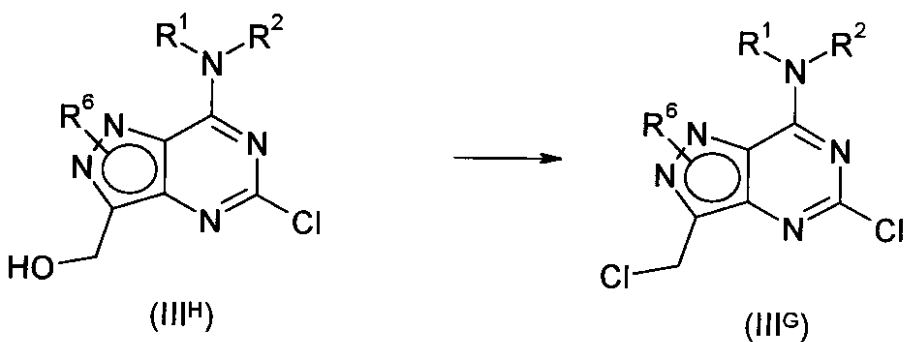
【0291】

s)式(III<sup>G</sup>)の化合物は、反応経路21に示す方法により、対応する式(III<sup>H</sup>)のアルコールから製造できる。

反応経路21

【0292】

【化39】



40

【0293】

50



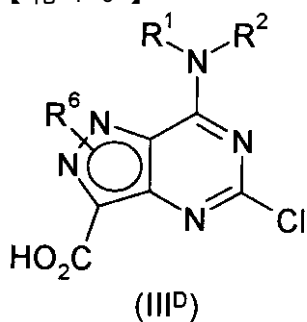
t) 式(III<sup>H</sup>)の化合物は、対応する式(III<sup>J</sup>)のエステル、すなわち式(III<sup>A</sup>)においてVが共有結合である化合物から、または対応する式(III<sup>D</sup>)の酸から、反応経路22に示すにより製造できる。

【0294】

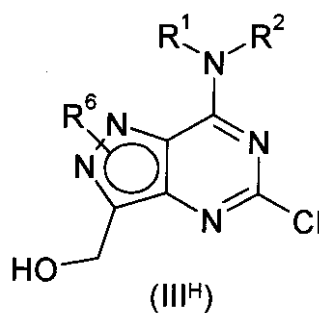
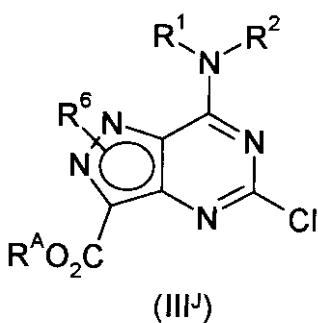
反応経路22

【0295】

【化40】



10



20

【0296】

式(III<sup>D</sup>)の酸および式(III<sup>J</sup>)のエステルを、水素化アルミニウムリチウムにより、適切な溶媒中において0 と溶媒の沸点の間の温度で処理することによって還元して、式(III<sup>H</sup>)のアルコールにすることができる。適切な溶媒には、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランが含まれる。前記の酸は、クロロギ酸イソブチルおよび第三級アミン塩素で処理して混合酸無水物にし、続いて水素化ホウ素ナトリウムと反応させることにより還元することもできる。前記エステルは、水素化ジイソブチルアルミニウムまたは水素化ホウ素リチウムで処理することにより還元することもできる。

30

【0297】

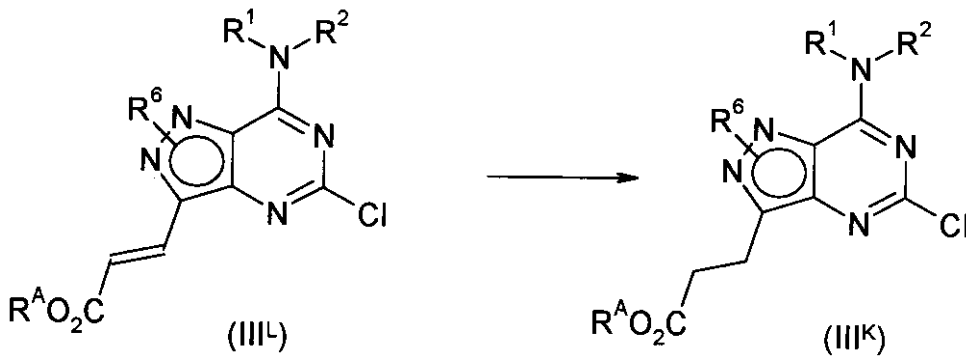
u) 式(III<sup>K</sup>)の化合物、すなわち式(III<sup>A</sup>)においてVがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>である化合物は、反応経路23に示す方法により、対応する式(III<sup>L</sup>)のアクリル酸エステルから製造できる。

反応経路23

【0298】

40

## 【化41】



10

## 【0299】

(III<sup>L</sup>)の炭素-炭素二重結合を還元して式(III<sup>K</sup>)の化合物にする反応は、水素分子を用い、遷移金属触媒、たとえばパラジウム、白金またはニッケルの存在下での接触水素化により達成できる。R<sup>A</sup>がベンジルである場合、二重結合のみが還元されるように条件を選択でき、あるいは還元に伴ってエステルの水素添加開裂が起きてカルボン酸が得られる。

## 【0300】

式(III<sup>L</sup>)のアクリル酸エステルをアルキル銅試薬で処理して、式(III<sup>K</sup>)の化合物においてアルキル置換基がピラゾロピリミジン環系に隣接する炭素上に導入された類似体を得ることができ、あるいはスルホニウムイリドまたはカルベン均等物で処理して2-(ピラゾロピリミジニル)-シクロプロパン-1-カルボキシレート誘導体を得ることができる。

20

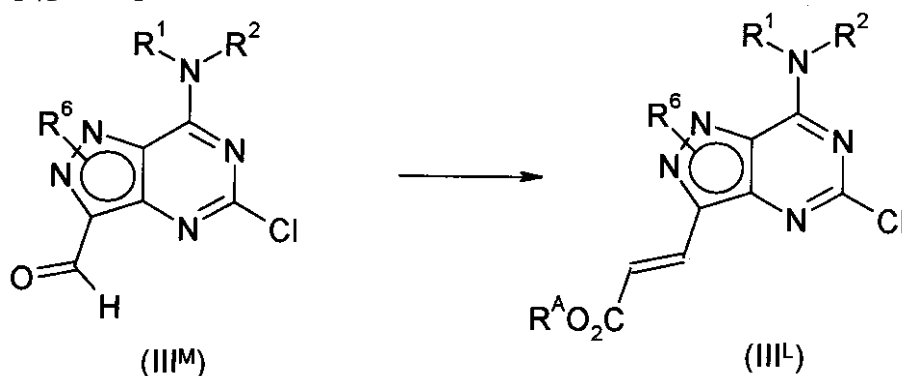
## 【0301】

v)式(III<sup>L</sup>)の化合物は、反応経路24に示す方法により、対応する式(III<sup>M</sup>)のアルデヒドから製造できる。

## 反応経路24

## 【0302】

## 【化42】



30

## 【0303】

式(III<sup>M</sup>)のアルデヒドをウィッティヒ(Wittig)、ホーナー(Horner)またはワズワース-ホーナー-エモンズ(Wadsworth-Horner-Emmons)反応のプロトコルに従ってリン試薬と反応させることにより、式(III<sup>L</sup>)のアクリル酸エステルに変換できる。この試薬は、トリフェニルホスホニウム塩Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>.X<sup>-</sup>(ウィッティヒ)、ホスフィンオキシドPh<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>(ホーナー)またはホスホナート(EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>(ワズワース-ホーナー-エモンズ)を、塩基、たとえばブチルリチウム、リチウムジアルキルアミドまたはアルカリ金属アルコキシドにより、適切な溶媒、たとえばテトラヒドロフラン中で処理することによって調製される。

40

## 【0304】

この方法は -非置換アクリル酸エステルの製造に限定されない。アルキル置換リン試薬、たとえばPh<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH(R)CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>.X<sup>-</sup>または均等物ホスフィンもしくはホスホナート(式中のRがアルキルである)を用いると、対応する -アルキルアクリル酸エステル誘導体が得ら

50

れる。

【0305】

式(III<sup>M</sup>)のアルデヒドから式(III<sup>L</sup>)のアクリル酸エステルへの変換は、クネベナーゲル(Knoevenagel)縮合法に従ってマロネート誘導体と反応させることによっても達成できる。

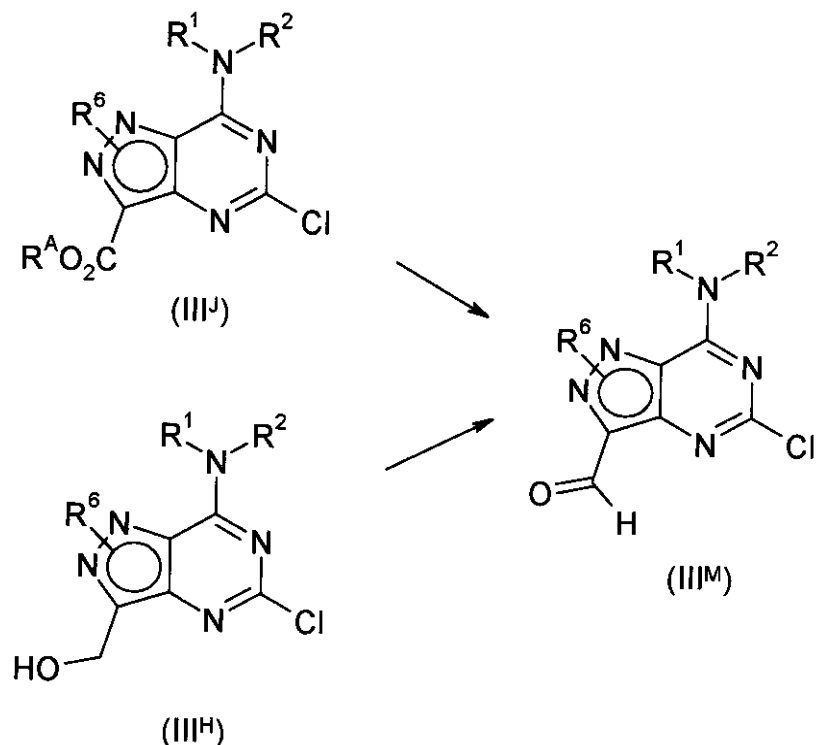
【0306】

w)式(III<sup>M</sup>)の化合物は、反応経路25に示す方法により、式(III<sup>J</sup>)のエステルから、またはより好ましくは対応する式(III<sup>H</sup>)のアルコールから製造できる。

反応経路25

【0307】

【化43】



10

20

30

【0308】

式(III<sup>J</sup>)のエステルの還元は、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)を用い、適切な溶媒中において、0より低い温度、好ましくは-60より低い温度で達成できる。適切な溶媒には、炭化水素、たとえばペンタン、ヘキサンおよびトルエン、エーテル類、たとえばテトラヒドロフラン、およびその混合物が含まれる。

【0309】

式(III<sup>H</sup>)のアルコールの酸化は、クロム(VI)試薬、たとえばクロロクロム酸ピリジニウム、過原子価ヨウ素試薬、たとえばデス-マーチン-ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)、または過ルテニウム酸テトラ-n-プロピルアンモニウムとN-メチルモルホリン-N-オキシドの組み合わせを用い、適切な溶媒中において0と周囲温度の間の温度で達成できる。適切な溶媒にはジクロロメタンが含まれる。

40

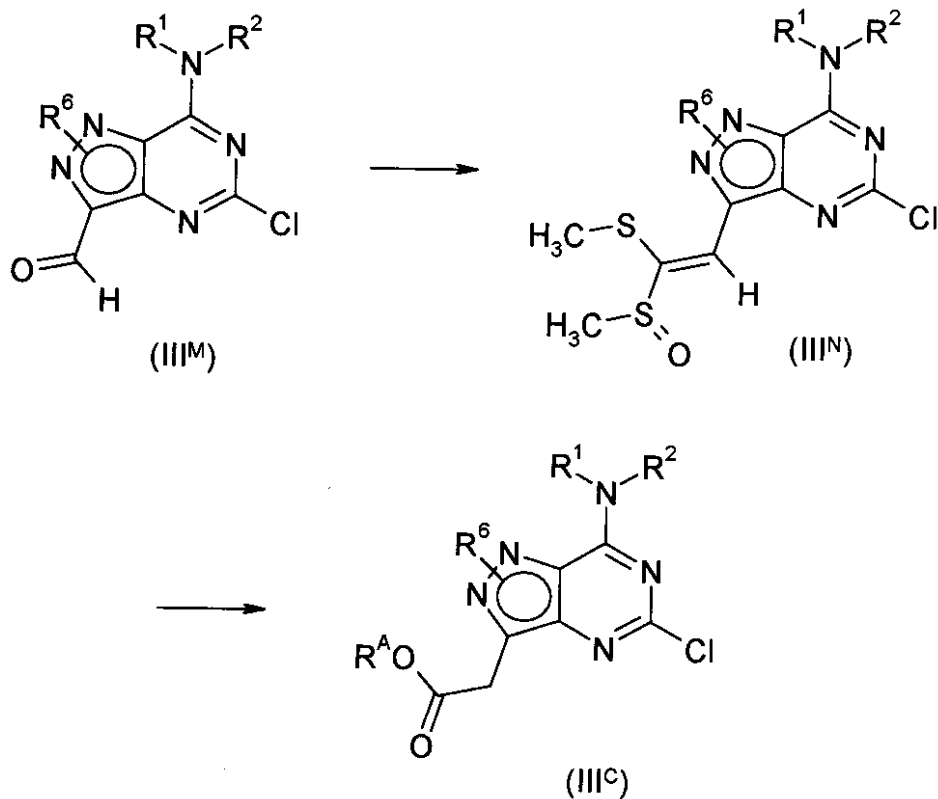
【0310】

x)式(III<sup>M</sup>)のアルデヒドを、反応経路26に示すように、式(III<sup>C</sup>)のエステルに変換できる。

反応経路26

【0311】

【化 4 4】



10

20

【 0 3 1 2】

上記アルデヒドを、メチルメチルメルカプトメチルスルホキシド(CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub>)およびトリトンBによりテトラヒドロフラン中で処理して中間体(III<sup>N</sup>)にし、これを適切なアルコール類R<sup>A</sup>OHおよび塩化アセチルで処理して、式(III<sup>C</sup>)のエステルを得る。この方法は、R<sup>A</sup>がメチルである場合に特に有用である。

【 0 3 1 3】

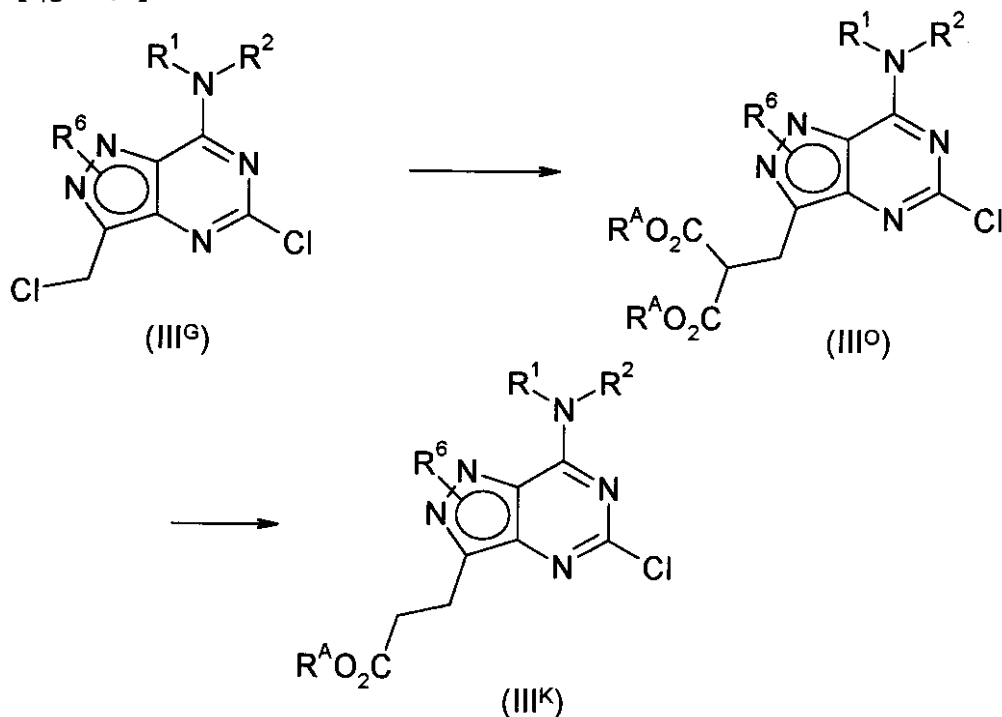
y)式(III<sup>K</sup>)の化合物は、反応経路 2 7 に示す方法により、対応する式(III<sup>G</sup>)のクロリドから製造することもできる。

30

反応経路 2 7

【 0 3 1 4】

## 【化 4 5】



10

20

## 【0315】

式(III<sup>G</sup>)のクロリドと、マロン酸ジアルキル(R<sup>A</sup>O<sub>2</sub>C)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>および塩基を、適切な溶媒中で反応させる。一般に、塩基はアルカリ金属アルコキシド、たとえばナトリウムエトキシドまたはカリウムt-ブトキシドであり、溶媒はアルコール類、たとえばエタノール、またはエーテル類、たとえばテトラヒドロフランである。好ましくは、塩基および溶媒はマロン酸エステル試薬と中間体(III<sup>O</sup>)のエステル交換を最小限に抑えるように選択される。たとえば試薬がマロン酸ジエチルである場合、塩基は好ましくはナトリウムエトキシドであり、溶媒はエタノールである。次いで中間体(III<sup>O</sup>)を脱カルボキシルして、生成物(III<sup>K</sup>)を得る。これは、1当量のアルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化ナトリウムを用いる選択的加水分解、続いて酸性化により、または当技術分野で既知の他のいずれかの方法により達成できる。

30

## 【0316】

この方法是对称的马ロン酸エステルに限定されない。たとえばマロン酸メチルt-ブチルを用いると、一方のR<sup>A</sup>がメチル、他方がt-ブチルである中間体(III<sup>O</sup>)が得られるであろう。次いで適切な条件の選択により脱カルボキシルを制御して、R<sup>A</sup>がt-ブチルまたはメチルである生成物(III<sup>K</sup>)を得る。

## 【0317】

この方法は置換マロン酸エステル(R<sup>A</sup>O<sub>2</sub>C)<sub>2</sub>CHR(Rはアルキル基である)に拡張できる。これにより、RがR<sup>A</sup>O<sub>2</sub>C基に隣接する炭素上の置換基である(III<sup>K</sup>)類似化合物が得られる。これらの化合物は、中間体(III<sup>O</sup>)をR-BrまたはR-Iによりアルカリ金属アルコキシド塩基の存在下でアルキル化することによっても製造できる。

40

## 【0318】

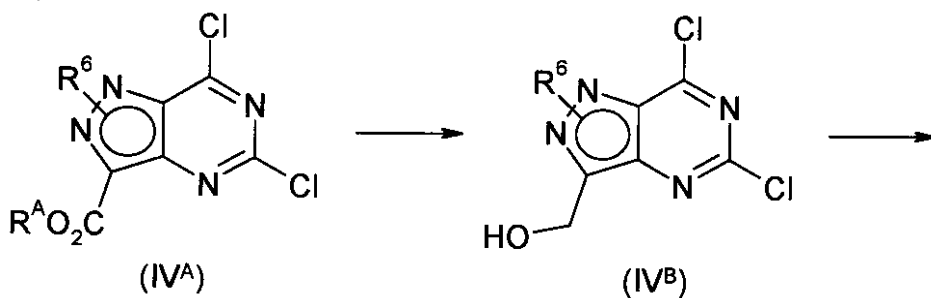
z)前記パートe)に述べたように、式(IV<sup>A</sup>)の化合物、すなわち式(IV)においてR<sup>5A</sup>が-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>である化合物と求核性が弱いアミンHNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>の反応は、高収率でない場合がある。別経路を反応経路28Aおよび28Bに示す。

## 【0319】

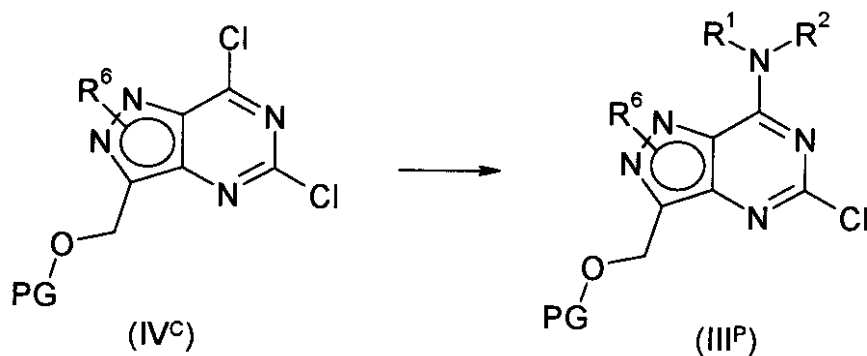
反応経路28A

## 【0320】

## 【化46】



10



20

## 【0321】

式(IV<sup>A</sup>)のエステルを前記パートt)に記載した方法に従って還元して、式(IV<sup>B</sup>)のアルコールにすることができる。好ましい方法は、水素化ジイソブチルアルミニウムによる-20~0の温度での還元である。次いでこの第一級アルコールを保護して、式(IV<sup>C</sup>)の化合物(PGはアルコール保護基である)を得る。好ましい保護基は、トリアルキルシリル基、特にt-ブチルジメチルシリル基である。次いで式(IV<sup>C</sup>)の化合物を前記パートe)に記載した方法に従ってアミンHNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>と反応させて、式(III<sup>P</sup>)の化合物を得る。

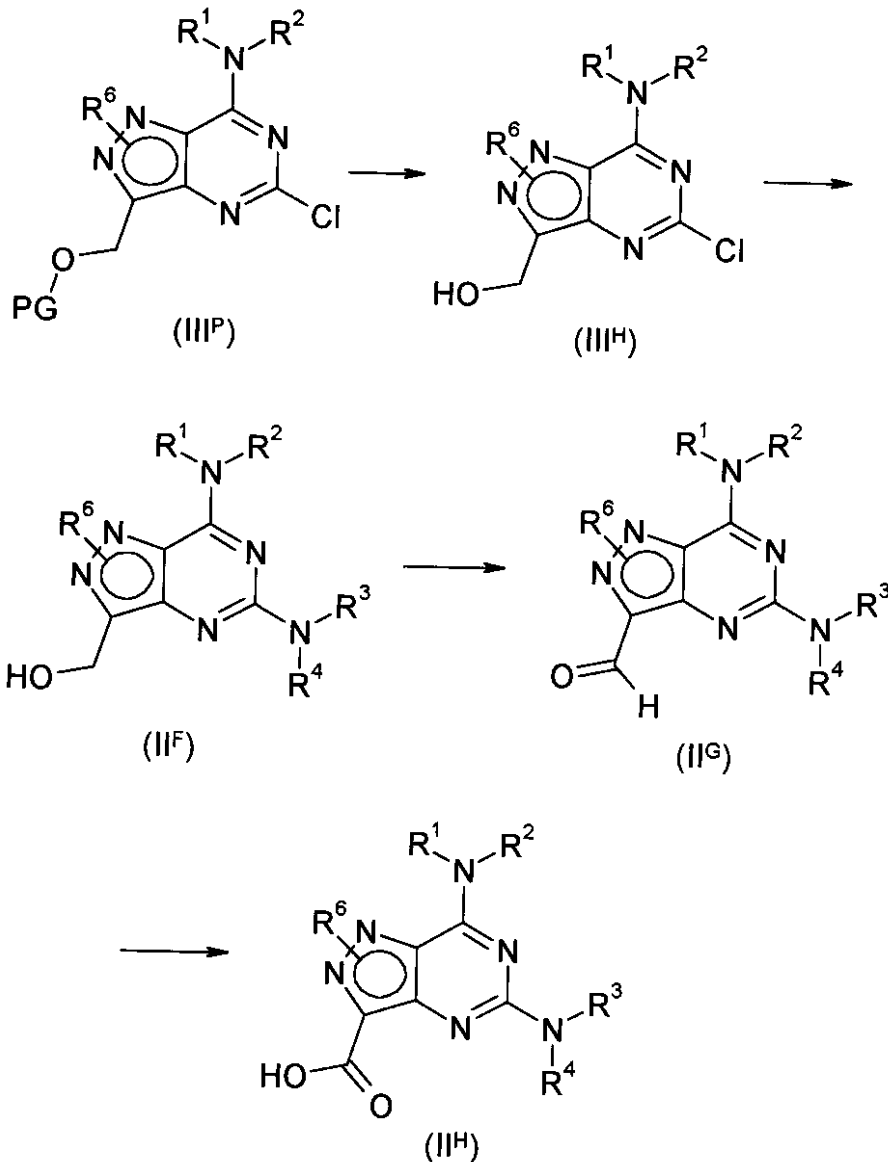
## 【0322】

反応経路28B

## 【0323】

30

## 【化47】



10

20

30

## 【0324】

式(III<sup>P</sup>)の化合物を適切な条件で脱保護して、式(III<sup>H</sup>)の第一級アルコールにする。PGがトリアルキルシリル基である場合、これはフルオリド塩、たとえばフッ化テトラブチルアンモニウムで、または塩酸で処理することにより除去できる。次いで式(III<sup>H</sup>)のアルコールを、前記に述べたようにさらに修飾することができる。たとえば前記パートd)に記載した方法に従って-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>基を導入して、式(III<sup>F</sup>)の化合物を得ることができる。次いでこの第一級アルコールを前記パートw)の記載に従って酸化して、式(II<sup>G</sup>)のアルデヒドを得る。好ましい酸化剤はデス-マーチン-ペルヨージナンである。最後に、カルボン酸を目的とする場合は式(II<sup>G</sup>)のアルデヒドを酸化して、式(III<sup>H</sup>)の酸を得ることができる。適切な酸化剤には、過マンガン酸カリウム、ジョーンズ試薬(Jones' reagent)および亜塩素酸ナトリウムが含まれる。好ましい方法は、前記アルデヒドを亜塩素酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムおよび2-メチル-2-ブテンにより、t-ブタノール中において室温で約1時間処理するものである。

40

## 【0325】

式(I<sup>A</sup>-4)の化合物は、反応経路29~41に従って製造することもできる：

aa)式(I<sup>A</sup>)の化合物、すなわち式(I<sup>A</sup>-4)においてR<sup>15</sup>がR<sup>17</sup>C(O)である化合物は、反応経路29に示すように、対応する式(II)の化合物をアシル化することにより製造できる。

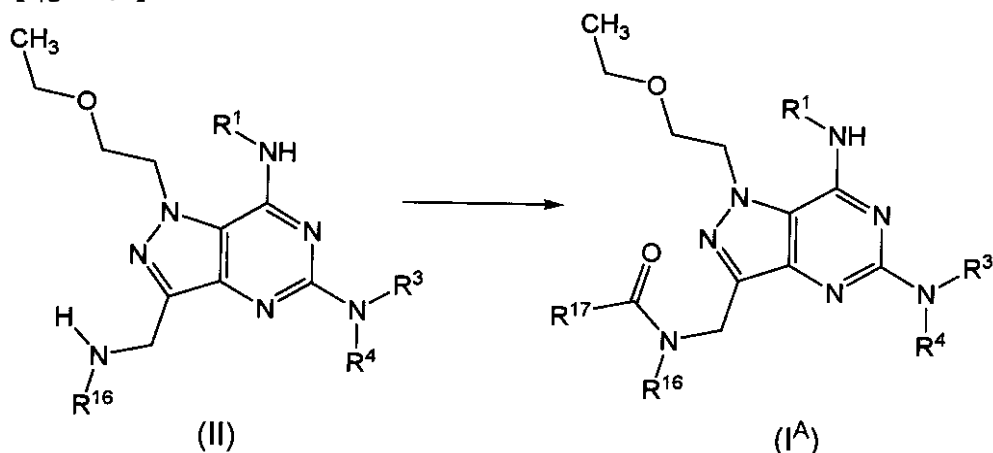
## 【0326】

50

## 反応経路 2 9

【 0 3 2 7 】

【 化 4 8 】



10

【 0 3 2 8 】

式(II)の化合物を1~2当量のアシル化剤、たとえば塩化アシル $R^{17}C(O)Cl$ または酸無水物 $(R^{17}C(O))_2O$ により、適切な溶媒中において、第三級アミン塩基、たとえばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンまたはピリジンの存在下で処理する。適切な溶媒には、ジクロロメタンおよびジメチルホルムアミドが含まれる。好ましくは、式(II)の化合物を約1.3当量の塩化アシルおよび約1.3当量のトリエチルアミンにより、ジクロロメタン中で18時間処理する。

20

【 0 3 2 9 】

あるいは、適切な溶媒中の式(II)の化合物と酸 $R^{17}COOH$ の混合物を、縮合剤により、所望により1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT) (または1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT))、および第三級アミン塩基、たとえばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンまたは4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在下に、0 と溶媒の沸点の間の温度で処理する。適切な溶媒には、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、およびその混合物が含まれる。適切な縮合剤には下記のものが含まれる：1,1'-カルボニルジイミダゾール、カルボジイミド類、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド(WSCDI)；ウロニウム塩、たとえばヘキサフルオロリン酸0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HBTU)およびヘキサフルオロリン酸0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HATU)；ホスホニウム塩、たとえばヘキサフルオロリン酸1-ベンゾトリアゾリルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム(BOP)およびヘキサフルオロリン酸1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム(PyBOP)；ジフェニルホスフィン酸クロリド(Dpp-Cl)およびビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(BOP-Cl)。好ましくは、ジクロロメタン中の式(II)の化合物と前記酸の等モル溶液を、約1.1当量のHATUおよび約1.5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、室温で18時間処理する。

30

40

【 0 3 3 0 】

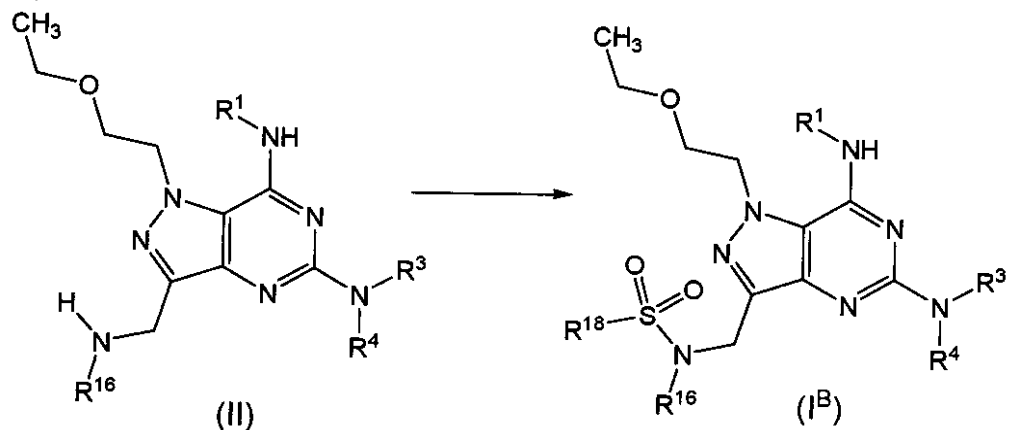
bb)式(I<sup>B</sup>)の化合物、すなわち式(I<sup>A</sup>-4)において $R^{15}$ が $R^{18}SO_2$ である化合物は、反応経路30に示すように、対応する式(II)の化合物をスルホニル化することにより製造できる。

## 反応経路 3 0

【 0 3 3 1 】



【化 4 9】



10

【0332】

式(II)の化合物を1~2当量の塩化スルホニル $R^{18}SO_2Cl$ により、適切な溶媒中において、第三級アミン塩基、たとえばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンまたはピリジンの存在下で処理する。適切な溶媒には、ジクロロメタンおよびジメチルホルムアミドが含まれる。好ましくは、式(II)の化合物を約1.1当量の塩化スルホニルおよび約1.5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、ジクロロメタン中で18時間処理する。

【0333】

cc)式(I<sup>c</sup>)の化合物、すなわち式(I<sup>A</sup>-4)において $R^{15}$ が $R^{17}$ である化合物、および式(II)の化合物は、反応経路31に示すように、式(III)のアルデヒドを、それぞれアミン $HNR^{16}$ 、 $R^{17}$ または $R^{16}NH_2$ で還元アミノ化することにより製造できる。

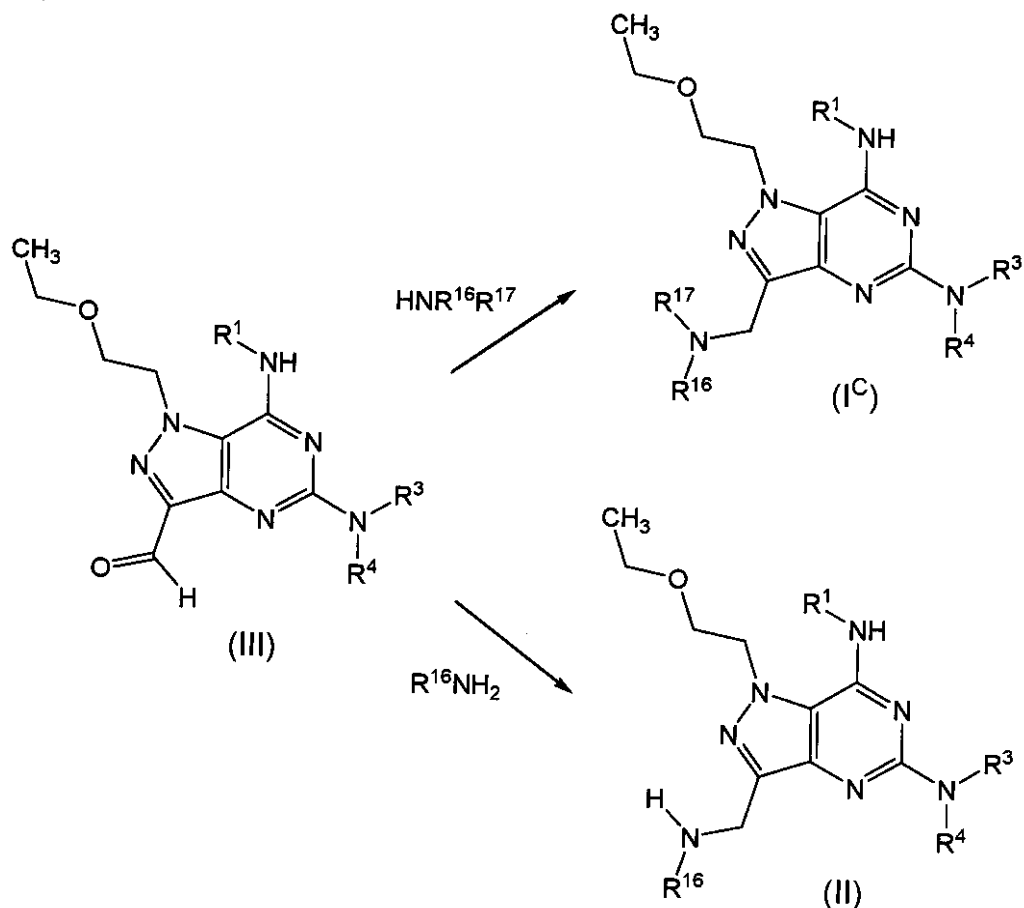
20

【0334】

反応経路 3 1

【0335】

【化50】



10

20

【0336】

適切な溶媒中の上記アミンおよび上記アルデヒドの溶液を、還元剤、たとえばナトリウムシアノボロヒドリド ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) またはナトリウムトリ(アセトキシ)ボロヒドリド ( $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ ) により、所望により酢酸の存在下に、0 と溶媒の沸点の間の温度で1~24時間処理する。適切な溶媒には、アルコール類、特にメタノールおよびエタノールが含まれる。

30

【0337】

この方法は、式(I)において  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  が飽和環を形成している化合物の製造にも適切である。適切なアミン  $\text{HNR}^{15}\text{R}^{16}$  をアミン  $\text{HNR}^{18}\text{R}^{17}$  の代わりに用いる。

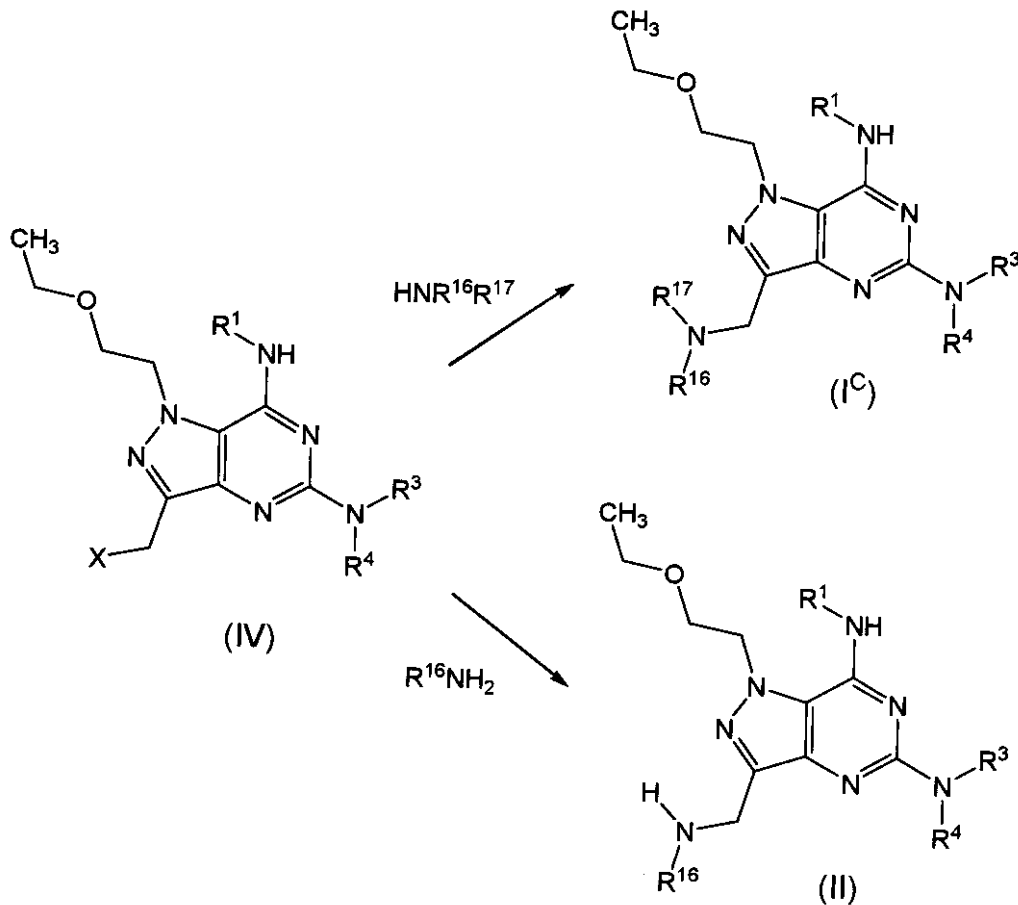
dd) 式(I<sup>c</sup>)の化合物および式(II)の化合物は、反応経路32に示すように、式(IV)のクロリドまたはプロミド(式中のXは脱離基、たとえばCl、Brまたは  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ -である)を、それぞれアミン  $\text{HNR}^{16}\text{R}^{17}$  または  $\text{R}^{16}\text{NH}_2$  と反応させることによって製造できる。

【0338】

反応経路32

【0339】

## 【化51】



## 【0340】

適切な溶媒中の上記アミンおよび式(IV)の化合物の溶液を、所望により塩基、たとえば第三級アミン(たとえばN-エチルジイソプロピルアミン)またはアルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸カリウム)の存在下に、0 と溶媒の沸点の間の温度で1~24時間攪拌する。適切な溶媒には、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドが含まれる。好ましくは、脱離基XはBrまたはClであり、より好ましくはClである。

30

## 【0341】

この方法は、式(I)において-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>が飽和環を形成している化合物の製造にも適切である。適切なアミンHNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>をアミンHNR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>の代わりに用いる。

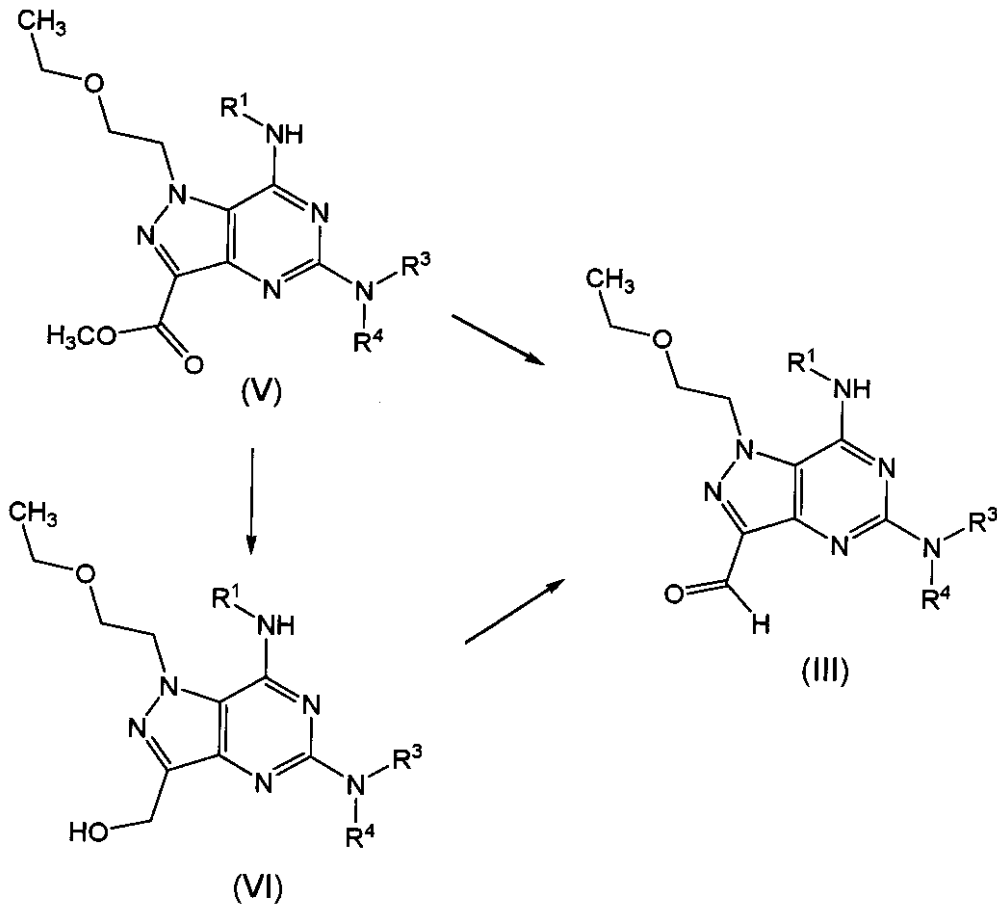
ee)式(III)の化合物は、反応経路33に示すように、式(V)のエステルから直接に、またはより好ましくは対応する式(VI)のアルコールを経て製造できる。

## 【0342】

反応経路33

## 【0343】

## 【化 5 2】



10

20

## 【0344】

式(V)のエステルを還元して式(III)のアルデヒドにする反応は、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)を用い、適切な溶媒中において、0より低い温度、好ましくは-60より低い温度で達成できる。適切な溶媒には、炭化水素、たとえばペンタン、ヘキサンおよびトルエン、エーテル類、たとえばテトラヒドロフラン、およびその混合物が含まれる。過剰のDIBALまたはより高い温度を用いると、一般に式(VI)のアルコールが製造される。これらのアルコールは、他の還元剤、たとえば水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ホウ素リチウムを用いて製造することもできる。

30

## 【0345】

式(VI)のアルコールの酸化は、クロム(VI)試薬、たとえばクロロクロム酸ピリジニウム、過原子価ヨウ素試薬、たとえばデス-マーチン-ペルヨージナン、または過ルテニウム酸テトラ-n-プロピルアンモニウムとN-メチルモルホリン-N-オキシドの組み合わせを用い、適切な溶媒中において0と周囲温度の間の温度で達成できる。適切な溶媒にはジクロロメタンが含まれる。デス-マーチン-ペルヨージナンの使用が好ましい。

40

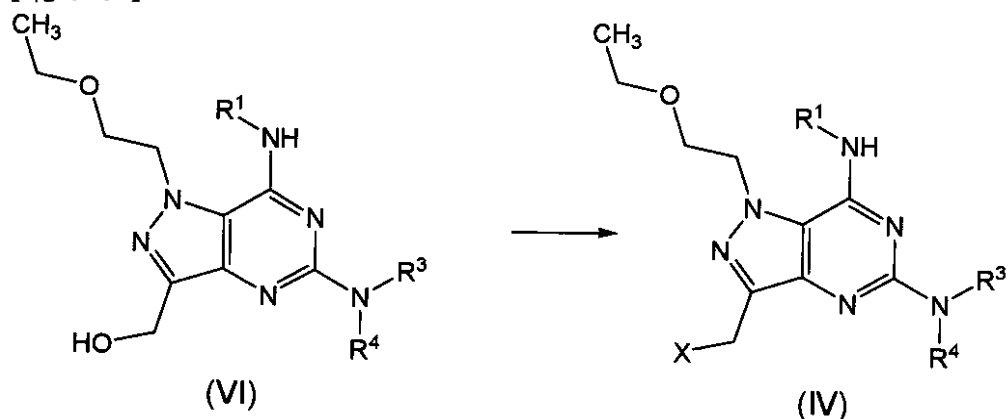
## 【0346】

ff)式(IV)の化合物は、反応経路34に示す方法により、対応する式(VI)のアルコールから製造できる。

反応経路34

## 【0347】

【化53】



10

【0348】

XがClである式(IV)の化合物は、式(VI)のアルコールを、トリフェニルホスフィンおよびN-クロロスクシンイミドもしくはテトラクロロメタンの混合物で、または塩化チオニルで処理することにより製造できる。適切な溶媒には、ジクロロメタンおよびテトラヒドロフランが含まれる。XがBrである類似化合物は、トリフェニルホスフィンおよびN-クロロスクシンイミド、臭素またはテトラプロモメタンの混合物との反応により製造できる。

【0349】

Xがアルキルスルホナート、たとえば $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ -である式(IV)の化合物は、前記アルコールを対応するアルキルスルホニルクロリドにより第三級アミン塩基の存在下で処理することによって製造できる。

20

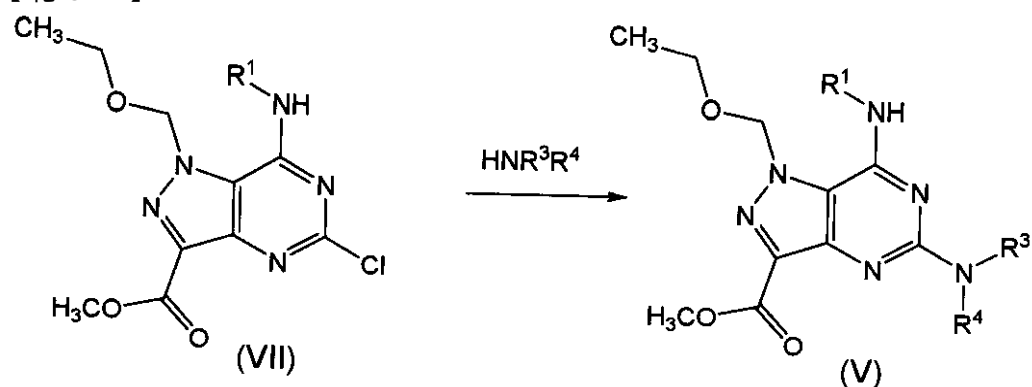
【0350】

gg)式(V)の化合物は、反応経路35に示すように、対応する式(VII)のモノクロリドから $\text{HNR}^3\text{R}^4$ との反応により製造できる。

反応経路35

【0351】

【化54】



30

【0352】

適切な双極性非プロトン溶媒中のモノクロリド(VII)およびアミン $\text{HNR}^3\text{R}^4$ の溶液を、高められた温度で1~24時間攪拌する。適切な溶媒には、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリジノンが含まれる。過剰の第三級アミン、たとえばN-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンを含有させてもよい。特にアミン $\text{HNR}^3\text{R}^4$ または溶媒が揮発性である場合、時には、高められた圧力で密閉容器内において反応を行うことが必要である。

40

【0353】

好ましくは、前記モノクロリドを、1~5当量のアミン $\text{HNR}^3\text{R}^4$ および所望により3~5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、ジメチルスルホキシドまたはN-メチルピロリジ

50

ノン中において100～125 で12～18時間、密閉容器内で処理する。

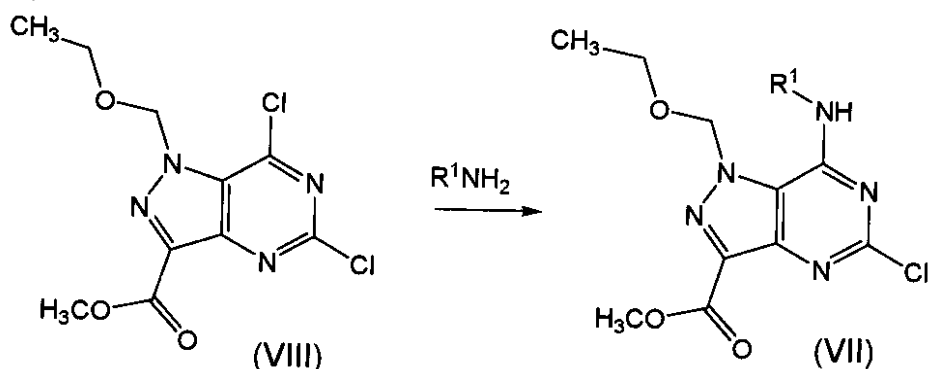
【0354】

hh)式(VII)の化合物は、反応経路36に示すように、式(VIII)のジクロリドから $R^1NH_2$ との反応により製造できる。

反応経路36

【0355】

【化55】



10

【0356】

適切な双極性非プロトン溶媒中の、ジクロリド(VIII)、アミン $R^1NH_2$ 、および過剰の第三級アミン、たとえばN-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンの溶液を、周囲温度または高められた温度で1～24時間攪拌する。適切な溶媒には、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリジノンが含まれる。好ましくは、前記モノクロリドを2～5当量のアミン $R^1NH_2$ 、および所望により2～5当量のN-エチルジイソプロピルアミンにより、ジメチルスルホキシド中、またはジメチルスルホキシドとN-メチルピロリジノンの混合物中において、30～90 で1～18時間処理する。

20

【0357】

あるいは、適切な溶媒中のアミン $R^1NH_2$ の溶液をブチルリチウムまたはナトリウムヘキサメチルジシラジドによって低温で処理し、得られた溶液に前記ジクロリドを添加する。適切な溶媒にはテトラヒドロフランおよびジオキサンが含まれる。

30

【0358】

反応性がより低いアミン $R^1NH_2$ については、この反応は低収率の可能性がある。そのような場合、後記パートI)に述べるように別法を用いるのが時には有利である。

式(VIII)のジクロリドの製造は実施例中に詳述されている。

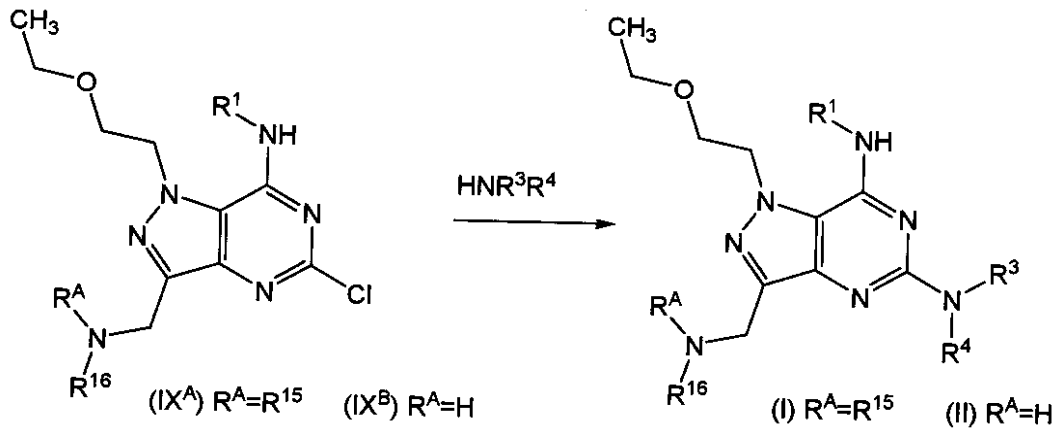
【0359】

ii)前記方法の変法においては、反応経路37に示すように、式(I)および(II)の化合物を、それぞれ式( $IX^A$ )および( $IX^B$ )のモノクロリドから製造できる。

反応経路37

【0360】

【化56】



10

【0361】

この変換は前記パートgg)の記載に従って達成できる。

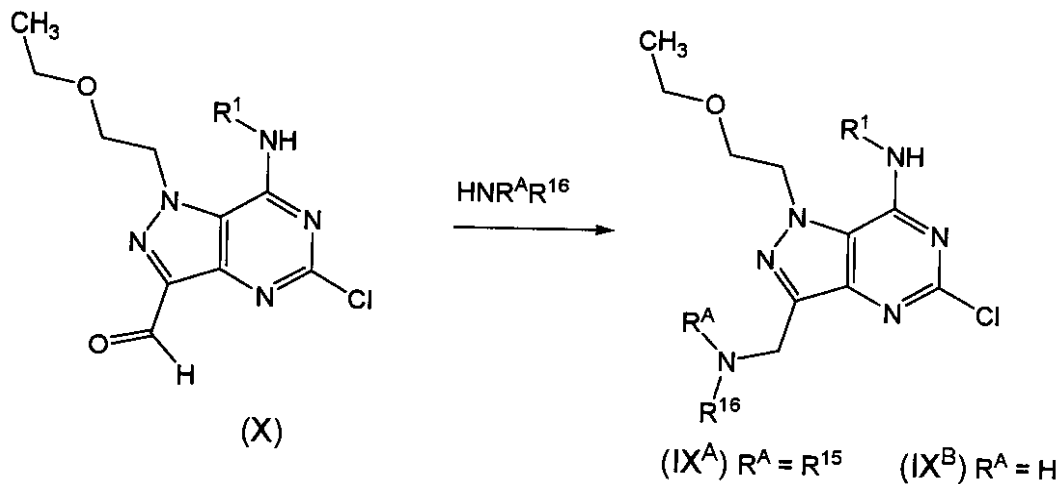
jj)式(IX<sup>A</sup>)および(IX<sup>B</sup>)の化合物は、反応経路38Aおよび38Bに示す方法により、それぞれ対応する式(X)のアルデヒドまたは式(XI)のアルキル化剤から製造できる。

【0362】

反応経路38A

【0363】

【化57】



30

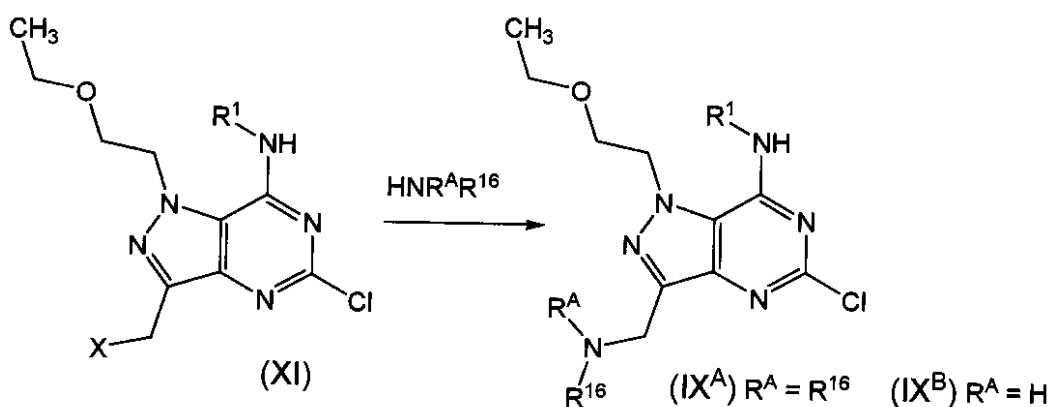
【0364】

この変換は前記パートcc)の記載に従って達成できる。

反応経路38B

【0365】

【化58】



40

50

【0366】

この変換は前記パートdd)の記載に従って達成できる。

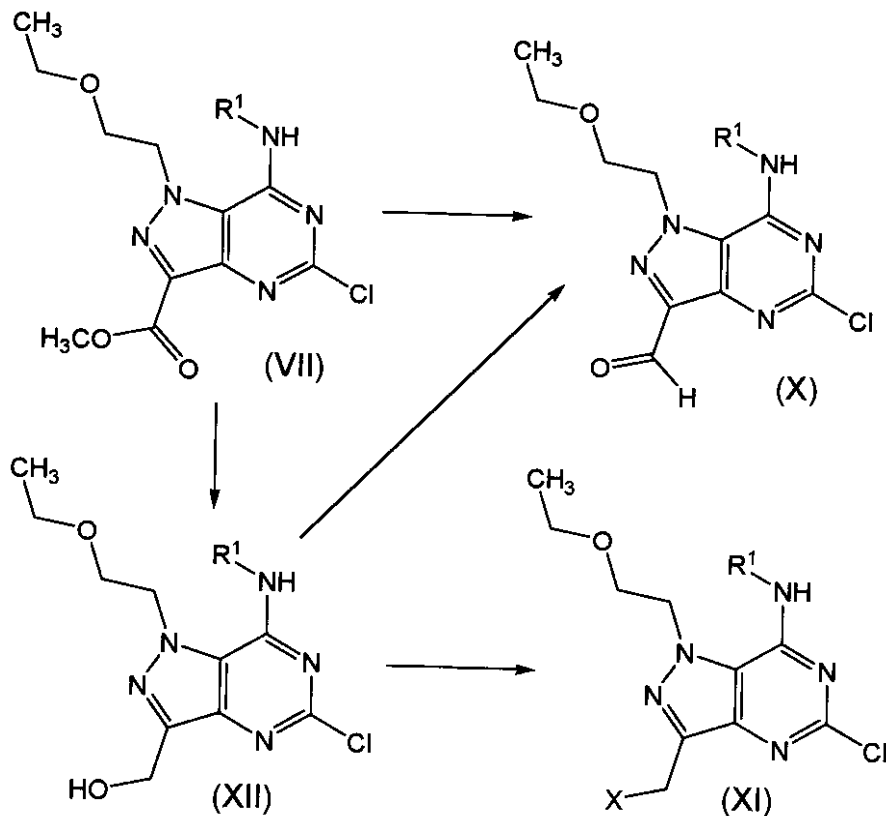
kk)式(X)および(XI)の化合物は、反応経路39に示すように、式(VII)のエステルから製造できる。

【0367】

反応経路39

【0368】

【化59】



10

20

30

【0369】

式(X)のアルデヒドは、前記パートee)に記載した方法を用いて、エステル基の限定還元により、または間接的に式(XII)のアルコールを経て製造できる。式(XI)の化合物は、式(XII)のアルコールから、前記パートff)に記載した方法を用いて製造できる。

【0370】

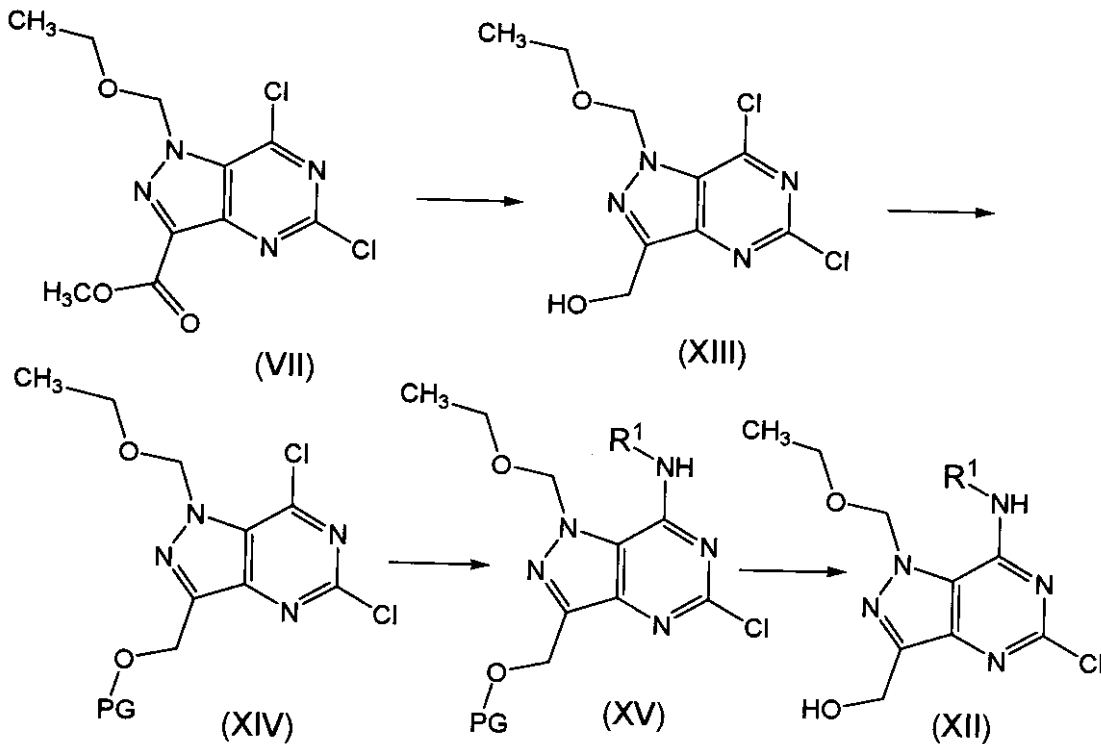
ll)前記のパートhh)に述べたように、式(VIII)の化合物と求核性が弱いアミン $R^1NH_2$ の反応は、高収率でない場合がある。別経路を反応経路40に示す。

反応経路40

【0371】



【化60】



10

20

【0372】

式(VII)のエステルの還元は実施例に詳述されている。次いで第一級アルコール(XIII)を保護して式(XIV)の化合物にする；式中のPGはアルコール保護基である。好ましい保護基は、トリアルキルシリル基、特にt-ブチルジメチルシリル基である。次いで式(XIV)の化合物を前記のパートhh)に記載した方法に従ってアミン $R^1NH_2$ と反応させて、式(XV)の化合物にする。最後に、式(XV)の化合物を適切な条件で脱保護して、式(XII)の化合物を得る。PGがトリアルキルシリル基である場合、フルオリド塩、たとえばフッ化テトラブチルアンモニウムで、または塩酸で処理することにより除去できる。次いで、式(XII)のアルコールを前記パートkk)、jj)およびii)の記載に従ってさらに処理することができる。

30

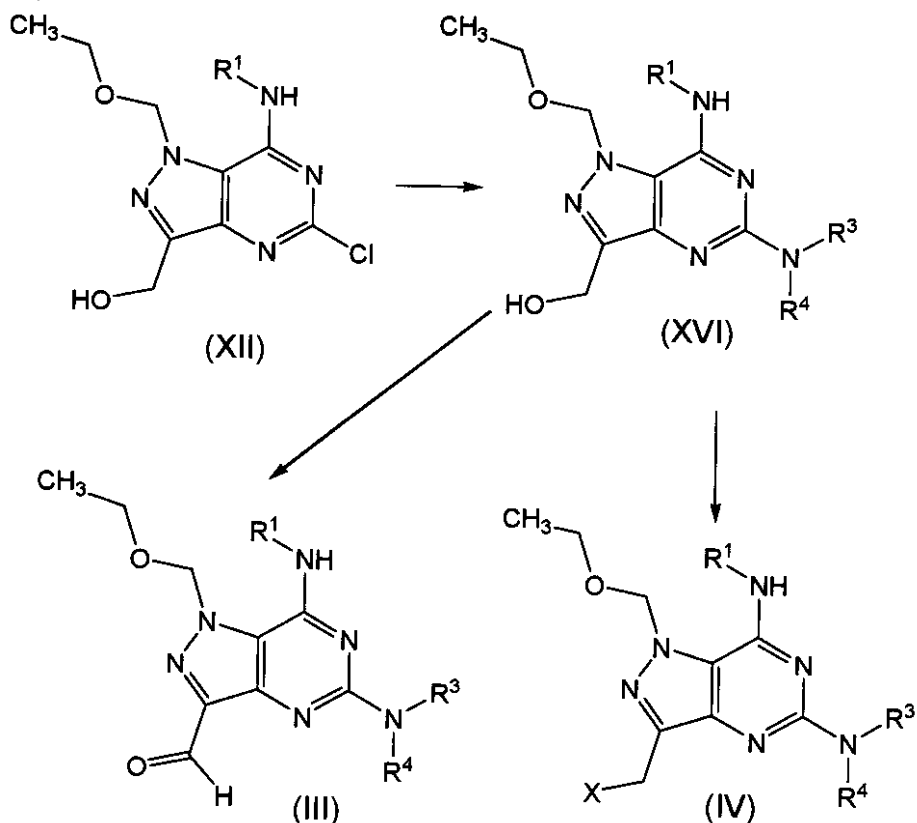
【0373】

mm)他の変法においては、式(XII)のアルコールを反応経路41に示す経路に従って処理することができる。

反応経路41

【0374】

【化61】



10

20

【0375】

前記パートggに記載した方法に従って-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>基を導入して、式(XVI)の化合物を得ることができる。次いで第一級アルコール基を酸化して式(III)の化合物を得るか、あるいは前記パートff)の記載に従って誘導體化して式(IV)の化合物を得る。

【0376】

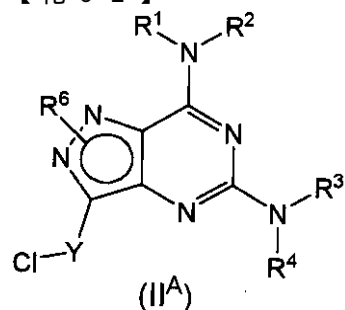
以下の化合物は本発明の他の観点を形成する：

式(II<sup>A</sup>)の化合物：

30

【0377】

【化62】



40

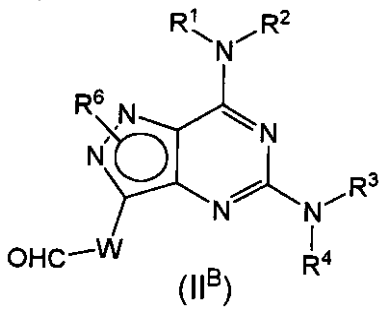
【0378】

式中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>およびYは、式(I)の化合物についての考察に際して前記に定めたものである。好ましくは、R<sup>6</sup>はN<sup>1</sup>に結合している。好ましくは、Yは-CH<sub>2</sub>-である。

式(II<sup>B</sup>)の化合物：

【0379】

【化 6 3】



【0380】

式中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>は、式(1)の化合物についての考察において前記に定めたものであり、Wはたとえば反応経路3Jおよび3Lならびにそれらの反応経路に伴う考察において前記に定めたものである。好ましくは、R<sup>6</sup>はN<sup>1</sup>に結合している。好ましくは、Wは共有結合である。

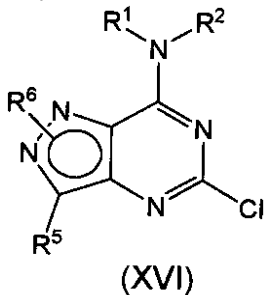
10

【0381】

式(XVI)の化合物：

【0382】

【化 6 4】



20

【0383】

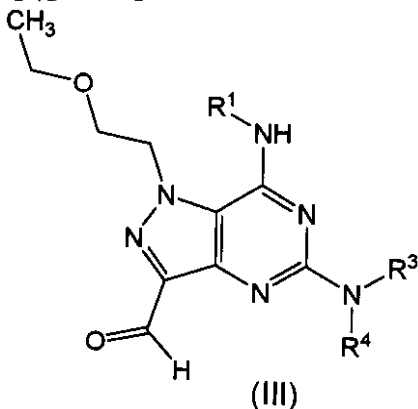
式中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、式(1)の化合物についての考察において前記に定めたものである。好ましくは、R<sup>6</sup>はN<sup>1</sup>に結合している。

式(III)の化合物：

30

【0384】

【化 6 5】



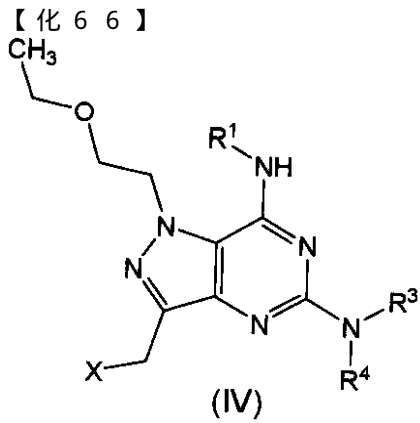
40

【0385】

式中：R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式(1<sup>A</sup>-4)の化合物についての考察において前記に定めたものである。

式(IV)の化合物：

【0386】



10

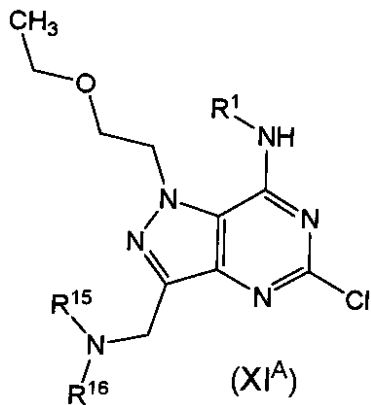
【 0 3 8 7 】

式中： $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式(1<sup>A</sup>-4)の化合物についての考察において前記に定めたものであり、 $X$ はCl、Brまたは $CH_3SO_2O-$ である。

式(XI<sup>A</sup>)の化合物：

【 0 3 8 8 】

【化 6 7】



20

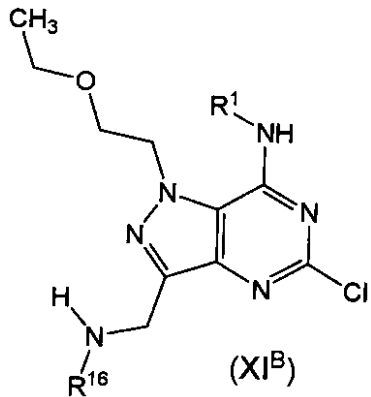
【 0 3 8 9 】

式中： $R^1$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、式(1<sup>A</sup>-4)の化合物についての考察において前記に定めたものである。

式(XI<sup>B</sup>)の化合物：

【 0 3 9 0 】

【化 6 8】



40

【 0 3 9 1 】

式中： $R^1$ および $R^{16}$ は、式(1<sup>A</sup>-4)の化合物についての考察において前記に定めたものである。

本発明を限定ではない下記の実施例によりさらに説明する。融点はGallenkamp融点測定

50

装置によりガラス毛细管を用いて測定されたものであり、補正されていない。別途指示しない限り、すべての反応を窒素雰囲気下で、市販の無水溶媒を用いて実施した。'0.88アンモニア'は、比重約0.88の市販のアンモニア水溶液を表わす。薄層クロマトグラフィーは、ガラス支持したプレコートメルク(Merck)シリカゲル(60 F254)プレート上で実施され、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは40~63 μmシリカゲル(Merckシリカゲル60)を用いて実施された。イオン交換クロマトグラフィーは、脱イオン水で予備洗浄した指定のイオン交換樹脂を用いて実施された。プロトンNMRスペクトルは、Varian Inova 300、Varian Inova 400またはVarian Mercury 400分光計により、指定の溶媒中で測定された。NMRスペクトルには、溶媒ピークから識別された非交換性プロトンのみを報告する。低分解能質量スペクトルは、Fisons Trio 1000によりサーモスプレー陽イオン化を用いて、または Finnigan Navigatorによりエレクトロスプレー陽もしくは陰イオン化を用いて記録された。高分解能質量スペクトルは、Bruker Apex II FT-MSによりエレクトロスプレー陽イオン化を用いて記録された。燃焼分析はExeter Analytical UK, Ltd.(ミドルセックス州アクスブリッジ)により行われた。光学旋光度は、25 °CでPerkin Elmer 341旋光計により、指定の溶媒および濃度を用いて測定された。(+)または(-)光学異性体と表示した化合物例は、適切な溶媒中で測定した際の光学旋光度の符号に基づいて帰属された。

10

## 【0392】

略号、定義および用語解説

- AcOH 酢酸
- Amberlyst(登録商標)15 イオン交換樹脂、Aldrich Chemical Companyから入手 20
- APCI 大気圧化学イオン化
- Arbocel(商標) 濾材、J. Rettenmaier & Sohne(ドイツ)から
- atm 気圧(1 atm = 760トル = 101.3 kPa)
- Biotage(商標) Flash 75シリカゲルカートリッジ(英国、Biotageから)を用いて実施したクロマトグラフィー
- BOC t-ブトキシカルボニル
- br 幅広い
- c 光学旋光度の測定に用いた濃度、g/100ml(1 mg/mlはc 0.10)
- cat 触媒(接触)
- CBz ベンジルオキシカルボニル 30
- CDI N,N'-カルボニルジイミダゾール
- d 二重線
- DCC N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
- DCM ジクロロメタン
- dd 二重の二重線
- DEAD アゾジカルボン酸ジエチル
- Degussa(登録商標)101 活性炭上10重量%パラジウム、DegussaタイプE101、Aldrich Chemical Companyから入手
- デス-マーチン-ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane) 1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン 40
- Develosil Combi-RP C<sub>30</sub> HPLCカラム Phenomenexにより供給 - Nomura Chemical Co.により製造。表面にC30鎖が化学結合した球状シリカ粒子(サイズ5 μmまたは10 μm)からなる。これらの粒子を内径2cm、長さ25cmの寸法のステンレス鋼カラムに充填
- DIAD アゾジカルボン酸ジイソプロピル
- DIBAL 水素化ジイソブチルアルミニウム
- DMAP 4-ジメチルアミノピリジン
- DMF N,N-ジメチルホルムアミド
- DMSO ジメチルスルホキシド
- Dowex(登録商標) イオン交換樹脂、Aldrich Chemical Companyから
- ee 鏡像異性体過剰率 50

Et <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HOAT	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HRMS	高分解能質量分析(エレクトロスプレーイオン化ポジティブ走査)	
ヒューニツヒ塩基 (Huenig's base)	N-エチルジイソプロピルアミン	
Hyflo(商標)	Hyflo supercel(登録商標)、Aldrich Chemical Companyから	
KHMDS	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
liq	液体	10
LRMS	低分解能質量分析(エレクトロスプレーまたはサーモスプレーイオン化ポジティブ走査)	
LRMS(ES <sup>-</sup> )	低分解能質量分析(エレクトロスプレーイオン化ネガティブ走査)	
m	多重線	
m/z	質量スペクトルピーク	
MCI(商標)ゲル	高多孔質ポリマー、CHP20P 75-150 m、三菱化学社から	
MeOH	メタノール	
ムカイヤマ試薬	2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド	
NaHMDS	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
NMM	N-メチルモルホリン	20
NMO	4-メチルモルホリンN-オキシド	
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン	
Phenomenex Luna C18 HPLCカラム	Phenomenexにより供給。表面にC30鎖が化学結合した球状シリカ粒子(サイズ5μmまたは10μm)からなる。これらの粒子を内径2.1cm、長さ25cmの寸法のステンレス鋼カラムに充填	
psi	ポンド/in <sup>2</sup> (1 psi = 6.9 kPa)	
PyBOP(登録商標)	ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム	
PyBrOP(登録商標)	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	
q	四重線	30
R <sub>f</sub>	TLC上での保持係数	
s	一重線	
Sep-Pak(登録商標)	逆相C <sub>18</sub> シリカゲルカートリッジ、Waters Corporation	
t	三重線	
TBDMS-Cl	t-ブチルジメチルクロロシラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMS-Cl	クロロトリメチルシラン	
WSCDI	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	40
	化学シフト。	

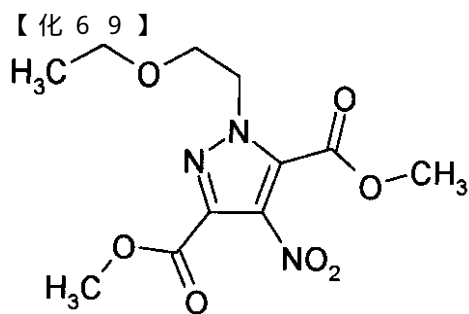
## 【0393】

下記の例は、式(1)の化合物の製造を説明する。

## 製造例 1

1-(2-エトキシエチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジメチル

## 【0394】



【0395】

10

炭酸カリウム(1.32g, 9.57mmol)および2-エトキシエチルブロミド(1.18mL, 9.57mmol)を、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジメチル(EP 1241170, p. 50, 製造10)(2g, 9.57mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド(35mL)中における溶液に添加し、反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を酢酸エチル(200mL)と水(100mL)の間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上、ペンタン：酢酸エチル100:0 - 70:30(10%ずつ漸増)で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物1.63gを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.07 (t, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.76 (t, 2H). MS APCI+  $m/z$  302  $[\text{MH}]^+$ .

【0396】

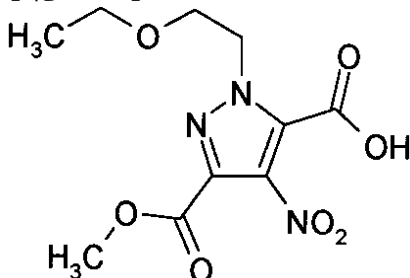
20

製造例2

1-(2-エトキシエチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸3-メチルエステル

【0397】

【化70】



30

【0398】

製造例1のジエステル(1.63g, 5.4mmol)を、水酸化カリウム(300mg, 5.9mmol)の、メタノール(20mL)中における溶液に添加し、反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を水(100mL)に溶解し、エーテルで洗浄した。水相を2M塩酸で酸性にし、ジクロロメタン(3回, 100mL)で抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して表題生成物1.34gを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.07 (t, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.77 (t, 2H). MS APCI+  $m/z$  288  $[\text{MH}]^+$ .

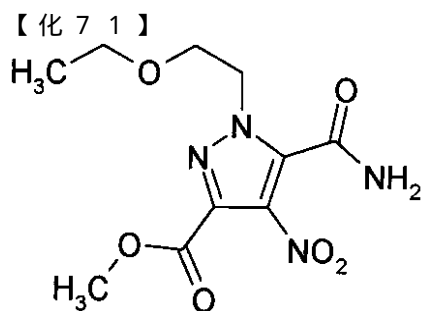
40

【0399】

製造例3

5-カルバモイル-1-(2-エトキシエチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

【0400】



## 【0401】

10

塩化オキサリル(15.7mL, 190mmol)を、製造例2のカルボン酸(17.1g, 59.5mmol)の、ジクロロメタン(300mL)中における溶液に、一様に添加した。次いでN,N-ジメチルホルムアミド(46μL, 6mmol)を添加し、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をジクロロメタン(3回, 200mL)と共沸させた。生成物をテトラヒドロフラン(300mL)に溶解し、溶液を氷冷し、0.88アンモニア(200mL)で処理し、室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を水(200mL)と酢酸エチルの間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮すると粗生成物が得られた。これをエーテルで摩砕処理して、表題生成物8.2gを得た；

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz) : 1.03 (t, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.36 (t, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.46 (m, 1H). MS APCI+ m/z 287 [MH] $^+$ .

20

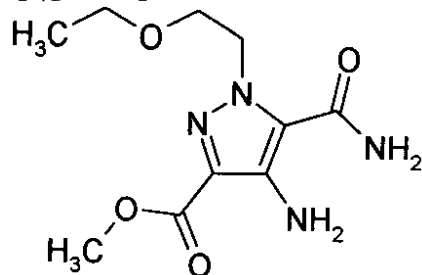
## 【0402】

製造例4

4-アミノ-5-カルバモイル-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

## 【0403】

## 【化72】



30

## 【0404】

カーボン上の水酸化パラジウム(II)(1g)を、製造例3のニトロ化合物(8.2g, 28.6 mmol)の、メタノール(300mL)中における溶液に添加した。ギ酸アンモニウム(8.8g, 0.14 mol)を20分間かけて少量ずつ反応混合物に添加し、次いで2時間、還流攪拌した。反応物を室温に冷却し、濾過して触媒を除去した。濾液を真空濃縮し、トルエンと共沸させて、表題生成物7.3gを得た；

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz) : 1.04 (t, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.12 (m, 2H), 7.50 (m, 2H). MS APCI+ m/z 257 [MH] $^+$ .

40

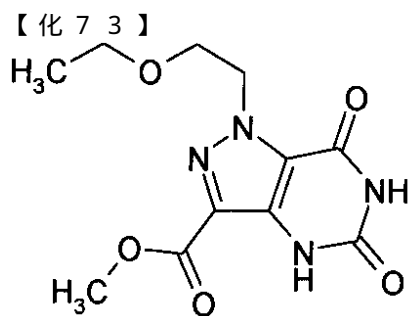
## 【0405】

製造例5

1-(2-エトキシエチル)-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチル

## 【0406】





【0407】

N,N'-カルボニルジイミダゾール(5.54g, 34.2mmol)を、製造例4のアミド(7.3g, 28.5mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド(250mL)中における溶液に添加し、反応混合物を室温で1時間、次いで90℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温にまで放冷し、真空濃縮した。残留物をアセトン(200mL)中で音波処理し、生成した固体を濾別し、真空乾燥して、表題生成物5.3gを得た；

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz) : 0.99 (t, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.64 (t, 2H). MS ES- m/z 281 [M-H] $^-$ .

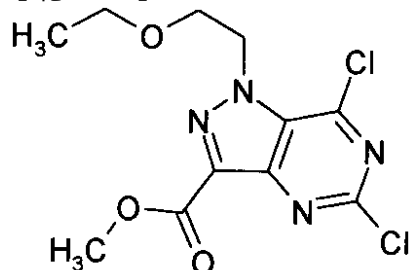
【0408】

製造例6

5,7-ジクロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチル

【0409】

【化74】



【0410】

オキシ塩化リン(6.5mL, 70mmol)およびテトラエチルアンモニウムクロリド(3.47g, 21mmol)を、製造例5のジオン(1.97g, 7mmol)の、プロピオニトリル(28mL)中における溶液に添加し、反応混合物を4時間、加熱還流した。さらにオキシ塩化リン(2.5mL, 26.9mmol)を添加し、次いで反応混合物を18時間、還流撹拌した。次いで反応混合物を真空濃縮し、残留物をジクロロメタン(300mL)と水(50mL)の間で分配した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上、酢酸エチル：ペンタン0:100 - 25:75で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物1.98gを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.03 (t, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.98 (t, 2H). MS APCI+ m/z 319 [MH] $^+$ .

【0411】

製造例7

5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチル

【0412】

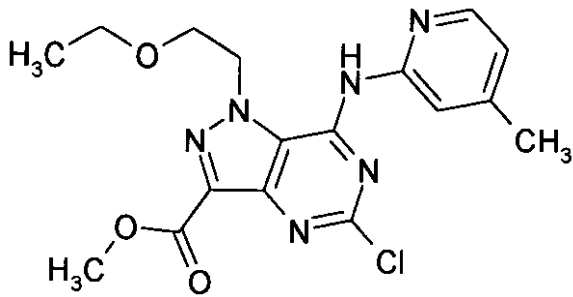
10

20

30

40

【化 7 5】



【0 4 1 3】

2-アミノ-4-メチルピリジン (1.34g, 12.4mmol) を、製造例 6 のジクロロ化合物 (1.98g, 6.2mmol) の、ジメチルスルホキシド (10mL) 中における溶液に添加し、反応物を 35 で 5 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (300mL) と水 (500mL) の間で分配した。有機相を分離し、水 (3回, 100mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上、ジクロロメタン : アセトニトリル 98:2 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分を合わせて真空濃縮し、エーテル (50mL) で摩砕処理し、濾過し、固体を乾燥させて、表題生成物 1.2g を得た ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.06 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.05 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.50 (m, 1H).

MS APCI+  $m/z$  391  $[\text{MH}]^+$ .

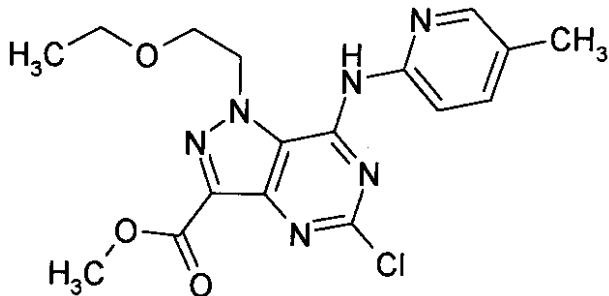
【0 4 1 4】

製造例 8

5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチル

【0 4 1 5】

【化 7 6】



【0 4 1 6】

製造例 7 について記載したものと同様な方法により、製造例 6 のジクロロ化合物および 2-アミノ-5-メチルピリジンを用いて、表題生成物を製造した ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) : 1.01 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.20 (m, 1H).

MS APCI+  $m/z$  391  $[\text{MH}]^+$ .

【0 4 1 7】

製造例 9

[5,7-ジクロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル]メタノール

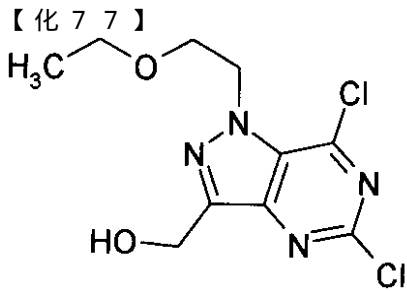
【0 4 1 8】

10

20

30

40



## 【0419】

製造例6のジクロロ化合物(2.4g, 7.52mmol)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶解し、反応混合物を-78℃に冷却した。テトラヒドロフラン中の1M水素化ジイソブチルアルミニウム溶液(37.6mL, 37.6mmol)を10分間かけて滴加し、反応混合物を-78℃で10分間、次いで-10℃で1時間、撹拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、塩化アンモニウム溶液(25mL)で反応停止し、室温に戻した。反応混合物をジクロロメタン(200mL)および水(100mL)で希釈し、この溶液をArbocel(登録商標)で濾過し、ジクロロメタン(3回, 100mL)で十分に洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール99:1で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物1.67gを得た;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1.08 (t, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 5.10 (s, 2H). MS APCI+ m/z 291 [MH]<sup>+</sup>.

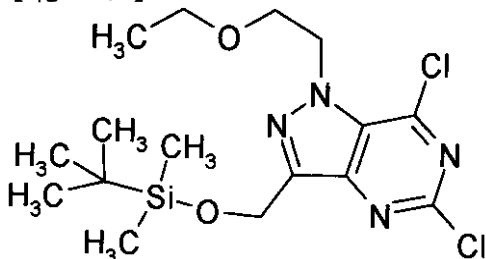
## 【0420】

## 製造例10

3-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5,7-ジクロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン

## 【0421】

## 【化78】



## 【0422】

製造例9のアルコール(1.32g, 4.53mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶解し、この溶液をイミダゾール(339mg, 4.98mmol)、次いでt-ブチルジメチルシリルクロリド(750mg, 4.98mmol)で処理した。反応混合物を室温で18時間撹拌し、ジクロロメタン(200mL)で希釈し、10%炭酸カリウム溶液(100mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール99:1で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物1.56gを得た;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 0.93 (t, 3H), 3.29 (q, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.94 (s, 2H). MS APCI+ m/z 405 [MH]<sup>+</sup>.

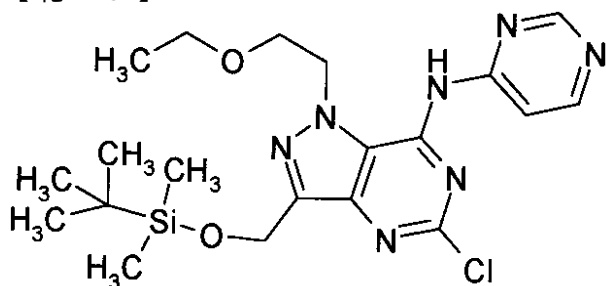
## 【0423】

## 製造例11

N-[3-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ピリミジン-4-イルアミン

## 【0424】

## 【化79】



## 【0425】

10

ピリミジン-4-イルアミン(1.10g, 11.55mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、この溶液をナトリウムヘキサメチルジシラジド(2.12g, 11.55mmol)で処理し、室温で20時間攪拌した。溶液を製造例10のジクロロ化合物(1.56g, 3.85mmol)の、テトラヒドロフラン(10mL)中における溶液で処理し、反応混合物を室温で90分間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液(100mL)で反応停止し、ジクロロメタン(200mL)で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール97：3で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物830mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.00 (s, 6H), 0.77 (s, 9H), 1.08 (t, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.77 (s, 1H). MS APCI+  $m/z$  464  $[\text{MH}]^+$ .

20

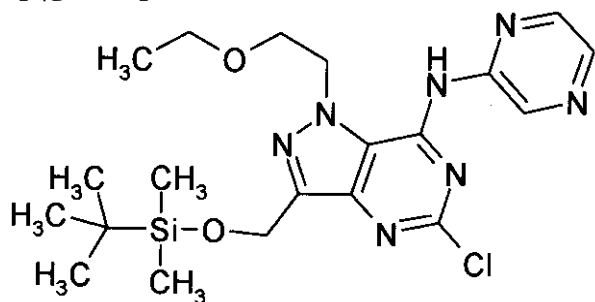
## 【0426】

## 製造例12

N-[3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル]ピラジン-2-イルアミン

## 【0427】

## 【化80】



30

## 【0428】

製造例11について記載したものと同様な方法により、製造例10のジクロロ化合物およびアミノピラジンを用いて、表題化合物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.18 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 9.77 (m, 1H), 10.17 (m, 1H).

40

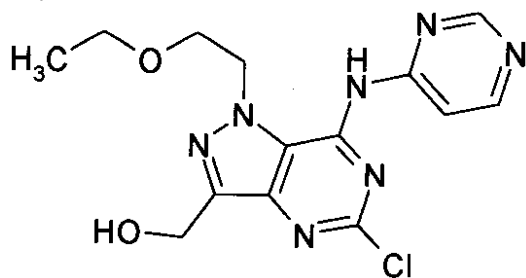
## 【0429】

## 製造例13

[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-*d*]ピリミジン-3-イル]メタノール

## 【0430】

## 【化 8 1】



## 【0 4 3 1】

10

製造例 1 1 の保護したアルコール (2.0g, 1.76mmol) をテトラヒドロフラン (40mL) に溶解し、この溶液をテトラヒドロフラン中の 1M テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (8.63mL, 8.63mmol) で処理した。反応混合物を室温で 90 分間攪拌し、次いでさらにテトラヒドロフラン中の テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (4.32mL, 4.32mmol) で処理し、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50mL) で希釈し、この水溶液を酢酸エチル (3回, 50mL) で抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上、ジクロロメタン : メタノール 99:1 - 95:5 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 1.25g を得た ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.26 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

20

MS APCI+ m/z 350  $[\text{MH}]^+$ .

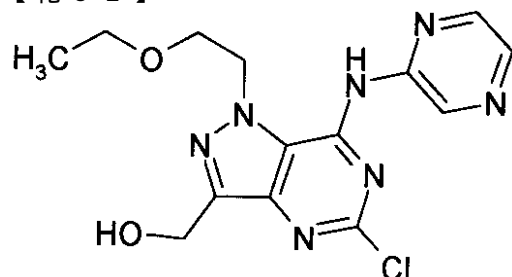
## 【0 4 3 2】

## 製造例 1 4

[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル]メタノール

## 【0 4 3 3】

## 【化 8 2】



30

## 【0 4 3 4】

製造例 1 3 について記載したものと同様な方法により、製造例 1 2 の保護したアルコールを用いて、表題化合物を製造した ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) d: 1.22 (t, 3H), 3.66 (m, 2H) 3.98 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 8.34 (m, 2H), 9.80 (m, 1H), 10.22 (m, 1H).

40

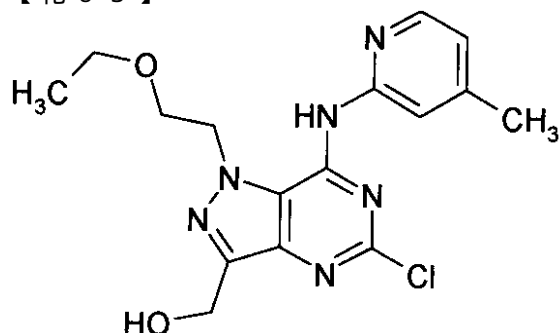
## 【0 4 3 5】

## 製造例 1 5

[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル]メタノール

## 【0 4 3 6】

## 【化 8 3】



10

## 【0 4 3 7】

製造例 7 のエステル (1.89g, 4.84mmol) をテトラヒドロフラン (450mL) に懸濁し、反応混合物を -78 に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (39mL, トルエン中の 1M 溶液, 39mmol) を添加し、反応混合物を -5 にまで昇温させた。反応混合物を -5 で 15 分間攪拌した後、-78 に再冷却し、塩化アンモニウム水溶液 (10mL) で反応停止した。反応混合物を室温にまで昇温させ、ジクロロメタン (200mL) と水 (200mL) の間で分配した。混合物を Ar bocel (登録商標) により濾過し、有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物を酢酸エチルで摩砕処理し、固体を濾別して表題生成物を得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.11 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.48 (m, 1H).

20

MS APCI+  $m/z$  363  $[\text{MH}]^+$ .

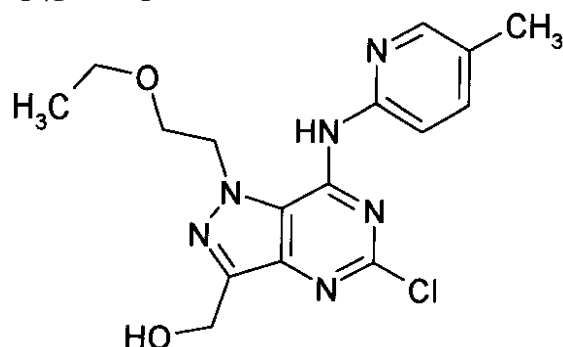
## 【0 4 3 8】

## 製造例 1 6

5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル]メタノール

## 【0 4 3 9】

## 【化 8 4】



30

## 【0 4 4 0】

製造例 1 5 について記載したものと同様な方法により、製造例 8 のエステルを用いて、表題化合物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.12 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.36 (d, 1H).

40

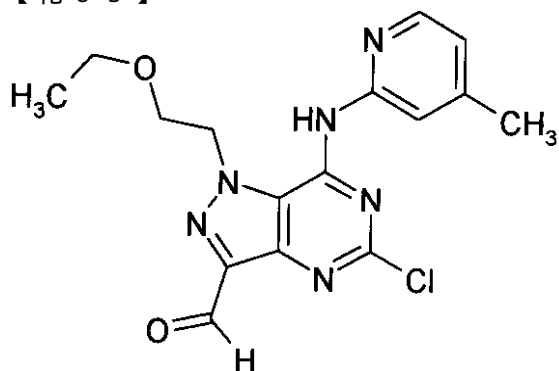
## 【0 4 4 1】

## 製造例 1 7

5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボアルデヒド

## 【0 4 4 2】

## 【化 8 5】



10

## 【 0 4 4 3】

製造例 15 のアルコール (90mg, 0.25mmol) をジクロロメタン (15.5mL) に溶解し、この溶液を 0 に冷却し、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン (112mg, 0.93mmol) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (13mL)、炭酸水素ナトリウム溶液 (13mL) およびエーテル (13mL) で処理した。混合物を 15 分間放置した後、ジクロロメタン (3x100mL) 中へ抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール 100:0 - 98:2 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 53mg を得た；

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.10 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.35 (m, 1H)。

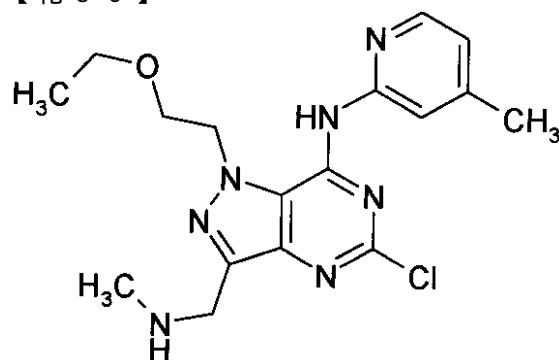
## 【 0 4 4 4】

## 製造例 18

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-3-メチルアミノメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]-4-メチルピリジン-2-イルアミン

## 【 0 4 4 5】

## 【化 8 6】



30

## 【 0 4 4 6】

製造例 17 のアルデヒド (53mg, 0.15mmol) をジクロロメタン (2mL) に溶解し、この溶液をメチルアミン塩酸塩 (11mg, 0.17mmol) およびトリエチルアミン (22  $\mu\text{L}$ , 0.17mmol) で処理した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いでさらにメチルアミン塩酸塩 (11mg, 0.17mmol) およびトリエチルアミン (22  $\mu\text{L}$ , 0.17mmol) で処理し、さらに 30 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (48mg, 0.22mmol) を混合物に添加し、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウム溶液 (100mL) とジクロロメタン (100mL) の間で分配した。水相をジクロロメタン (3回, 10mL) で抽出し、有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア 95:5:0 - 90:10:1 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 19mg を得た；

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.10 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.58 (q,

50

2H), 3.90 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.85 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 376 [MH]<sup>+</sup>.

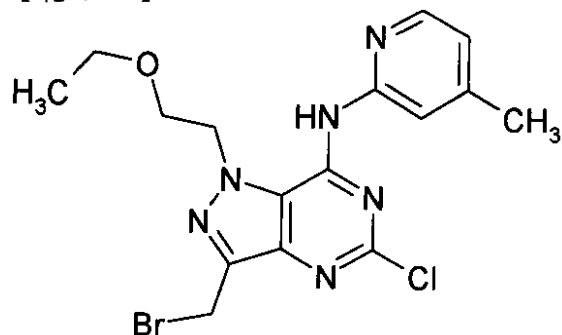
【0447】

製造例 19

N-[3-プロモメチル-5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]-4-メチルピリジン-2-イルアミン

【0448】

【化87】



10

【0449】

製造例 15 のアルコール (560mg, 1.54mmol) をジクロロメタン (15mL) に溶解し、この溶解をテトラプロモメタン (614mg, 1.85mmol) で処理し、氷浴内で 0 に冷却した。混合物を、トリフェニルホスフィン (567mg, 2.16mmol) の、ジクロロメタン (5mL) 中における溶液で滴加処理し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール 100:0 - 98:2 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 457mg を得た；

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1.13 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.98 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

MS ES+ m/z 425 [MH]<sup>+</sup>.

【0450】

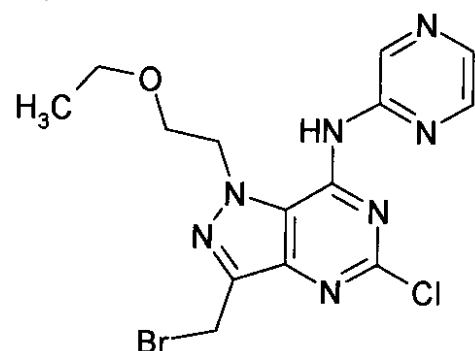
製造例 20

N-[3-プロモメチル-5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ピラジン-2-イルアミン

30

【0451】

【化88】



40

【0452】

製造例 19 について記載したものと同様な方法により、製造例 14 のアルコールを用いて、表題化合物を製造した；

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1.12 (t, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.98 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.46 (d, 1H).

【0453】

50

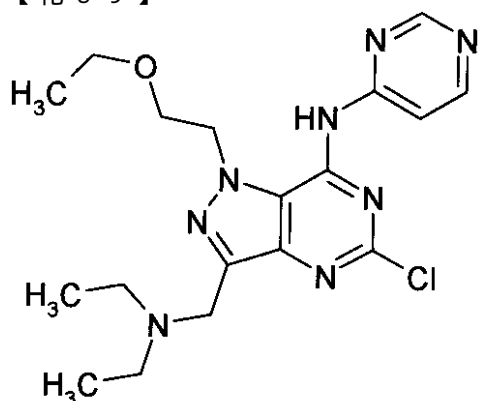


製造例 2 1

N-[5-クロロ-(3-ジエチルアミノメチル)-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ピリミジン-4-イルアミン

【0454】

【化89】



10

【0455】

製造例 1 3 のアルコール (446mg, 1.28mmol) をジクロロメタン (30mL) に溶解し、この溶液をテトラプロモメタン (507mg, 1.53mmol) およびトリフェニルホスフィン (401mg, 1.53mmol) で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、さらにテトラプロモメタン (85mg, 0.26mmol) およびトリフェニルホスフィン (67mg, 0.26mmol) を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカゲル上、ペンタン：酢酸エチル 80:20 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。粗生成物をさらにシリカゲル上、トルエン：ジエチルアミン 95:5 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより再度精製して、表題生成物 196mg を得た；

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.19 (t, 3H), 1.14 (t, 6H), 2.99 (m, 4H), 3.67 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.79 (t, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

MS ES+ m/z 405 [MH] $^+$ .

【0456】

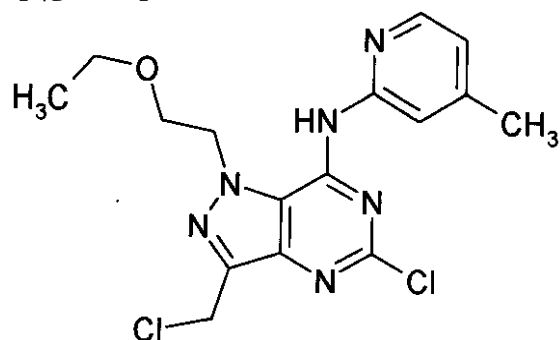
30

製造例 2 2

N-[5-クロロ-3-クロロメチル-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]-4-メチルピリジン-2-イルアミン

【0457】

【化90】



40

【0458】

製造例 1 5 のアルコール (1.80g, 5.00mmol) をジクロロメタン (15mL) に溶解し、この溶液を塩化チオニル (1.50mL, 17mmol) で処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空濃縮し、残留物をトルエンと共沸させ、次いで真空乾燥した。粗生成物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール 100:0 - 95:5 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 980mg を得た；

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.92 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.20 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.97 (m, 1H).

MS APCI+ m/z 381  $[\text{MH}]^+$ .

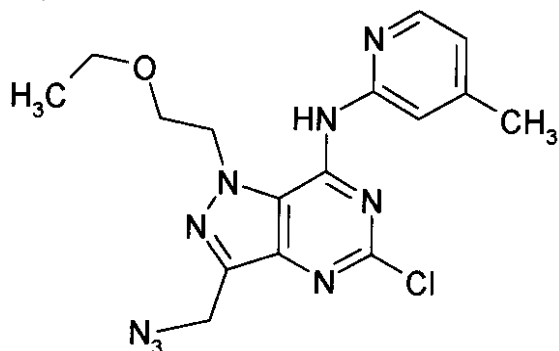
【0459】

製造例 2 3

N-[3-アジドメチル-5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]-4-メチルピリジン-2-イルアミン

【0460】

【化91】



10

【0461】

製造例 2 2 のクロロ化合物 (700mg, 1.80mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10mL) に溶解し、この溶液をナトリウムアジド (129mg, 1.98mmol) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで室温でさらに 18 時間放置した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を水 (100mL) に装入し、エーテル (4 回, 20mL) で洗浄した。エーテル洗液を合わせて水 (20mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して、表題生成物 600mg を得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.20 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.80 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 388  $[\text{MH}]^+$ .

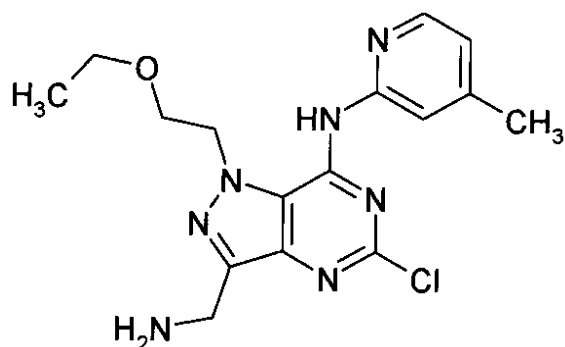
【0462】

製造例 2 4

N-[3-アミノメチル-5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]-4-メチルピリジン-2-イルアミン

【0463】

【化92】



40

【0464】

製造例 2 3 のアジド (130mg, 0.34mmol) をテトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、この溶液をトリフェニルホスフィン (92mg, 0.35mmol) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (5mL) で希釈し、さらに 18 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をブラインに装入し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン相を硫酸マグネシウムで乾燥

50

させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム95:5:0.5で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物70mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.23 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.78 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). MS AP CI+ m/z 362  $[\text{MH}]^+$ .

【0465】

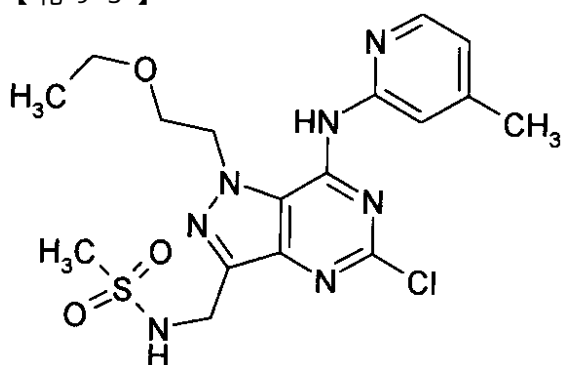
製造例 2 5

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]メタンスルホンアミド

10

【0466】

【化93】



20

【0467】

製造例 2 4 のアミン (150mg, 0.40mmol) をジクロロメタン (5mL) に溶解し、この溶液を N-エチルジイソプロピルアミン (108  $\mu\text{L}$ , 0.62mmol) およびメタンスルホニルクロリド (34  $\mu\text{L}$ , 0.44mmol) で処理した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール 100:0 - 98:2 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 110mg を得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.10 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.70 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

30

MS AP CI+ m/z 438  $[\text{M-H}]^-$ .

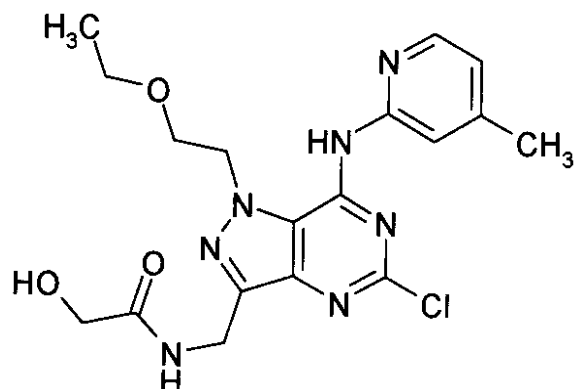
【0468】

製造例 2 6

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-2-ヒドロキシアセトアミド

【0469】

【化94】



40

【0470】

50

製造例 2 4 のアミン (50mg, 0.14mmol) をジクロロメタン (5mL) に溶解し、この溶液をグリコール酸 (11mg, 0.14mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン (36  $\mu$ L, 0.21mmol) およびヘキサフルオロリン酸 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (57mg, 0.15mmol) で処理した。次いで反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20mL) で希釈し、水 (10mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール 98:2 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 50mg を得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.20 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.80 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 10.10 (m, 1H). MS APCI+ m/z 420 [MH] $^+$ .

10

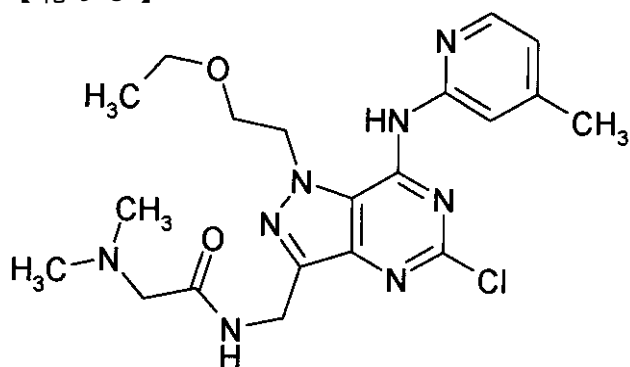
【 0 4 7 1 】

製造例 2 7

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド

【 0 4 7 2 】

【 化 9 5 】



20

【 0 4 7 3 】

製造例 2 6 について記載したものと同様な方法により、N,N-ジメチルアミノ酢酸および製造例 2 4 のアミンを用いて、表題生成物を製造した。粗生成物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム 98:2:0.5 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した；

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.20 (t, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.80 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 10.00 (m, 1H). MS APCI+ m/z 447 [MH] $^+$ .

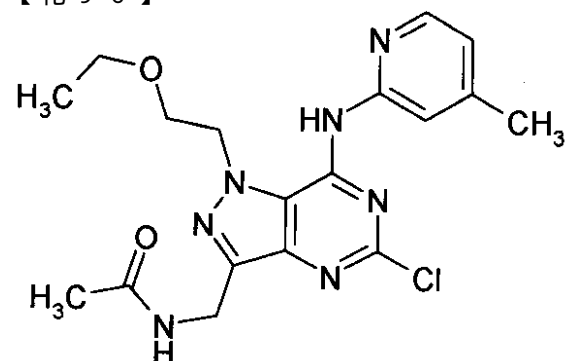
【 0 4 7 4 】

製造例 2 8

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]アセトアミド

【 0 4 7 5 】

【 化 9 6 】



40

50

## 【0476】

製造例24のアミン(70mg, 0.19mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、この溶液を塩化アセチル(16 $\mu$ L, 0.23mmol)およびN-エチルジイソプロピルアミン(40 $\mu$ L, 0.23mmol)で処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をメタノールに装入し、固体が溶解するまでジクロロメタンで滴加処理した。この溶液を2M水酸化ナトリウム溶液(500 $\mu$ L)で処理し、次いで室温で30分間攪拌した。溶液を真空濃縮し、残留物を水(5mL)に装入し、ジクロロメタン(3回, 10mL)で洗浄した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール98:2で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物50mgを得た;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.18 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.00 (s, 1H). MS APCI+ m/z 404 [MH] $^+$ .

10

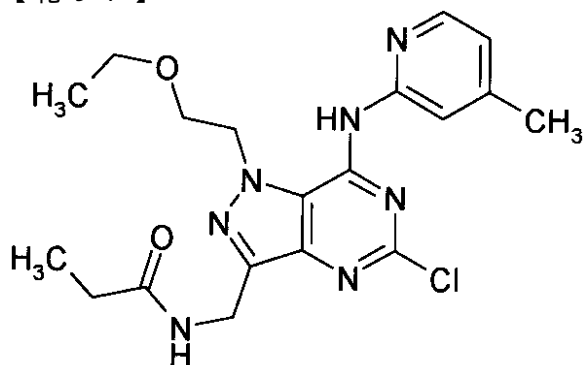
## 【0477】

製造例29

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]プロピオンアミド

## 【0478】

## 【化97】



20

## 【0479】

製造例28について記載したものと同様な方法により、塩化プロピオニルおよび製造例24のアミンを用いて、表題生成物を製造した;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.20 (t, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 4.80 (d, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.10 (s, 1H). MS ES+ m/z 418 [MH] $^+$ .

30

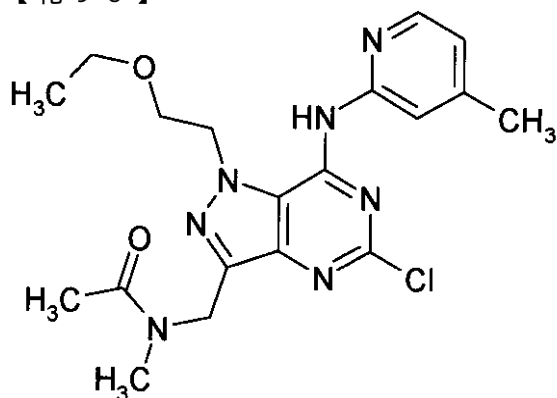
## 【0480】

製造例30

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-N-メチルアセトアミド

## 【0481】

【化98】



10

【0482】

製造例28について記載したものと同様な方法により、製造例18のアミンおよび塩化アセチルを用いて、表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 回転異性体 1.20 (t, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.05, 3.15 (2x s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.70 (t, 2H), 4.80 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.85 (t, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

MS ES+ m/z 418  $[\text{MH}]^+$ .

20

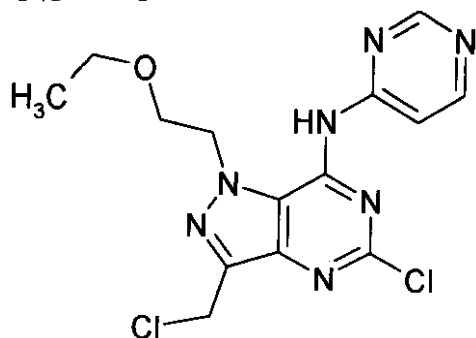
【0483】

製造例31

N-[5-クロロ-3-クロロメチル-1-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ピリミジン-4-イルアミン

【0484】

【化99】



30

【0485】

製造例13のアルコール(1.35g, 3.86mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、この溶液を塩化チオニル(1.13mL, 15.44mmol)で滴加処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をトルエンと共沸させて、表題生成物1.44gを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.24 (t, 3H), 3.72 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 4.99 (s, 2H), 8.68 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 9.22 (m, 1H). MS APCI+ m/z 368  $[\text{MH}]^+$ .

40

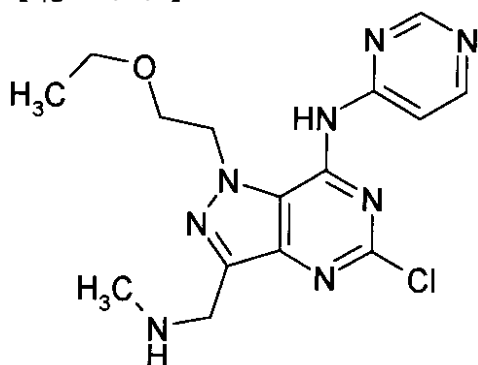
【0486】

製造例32

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-3-メチルアミノメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ピリミジン-4-イルアミン

【0487】

【化100】



10

【0488】

製造例31のクロロ化合物(770mg, 2.09mmol)およびN-エチルジイソプロピルアミン(400 $\mu$ L, 2.30mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、この溶液をエタノール中の33%メチルアミン溶液(6mL, 42.0mmol)で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア95：5：0 - 95：5：0.5 - 90：10：1で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物560mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.17 (t, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.87 (m, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.84 (s, 1H).

20

MS APCI+ m/z 363  $[\text{MH}]^+$ .

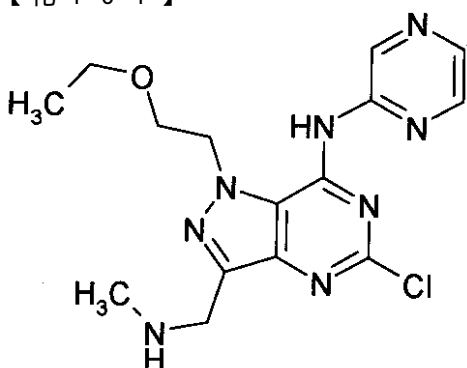
【0489】

製造例33

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-3-メチルアミノメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ピラジン-2-イルアミン

【0490】

【化101】



30

【0491】

製造例20のプロモ化合物(109mg, 0.26mmol)およびエタノール中の33%メチルアミン溶液(490 $\mu$ L, 5.2mmol)を1-メチル-2-ピロリジノン(1mL)に添加し、反応混合物を35 に 1 時間加熱した。反応混合物を真空濃縮して表題生成物を得た；

40

MS APCI+ m/z 363  $[\text{MH}]^+$ .

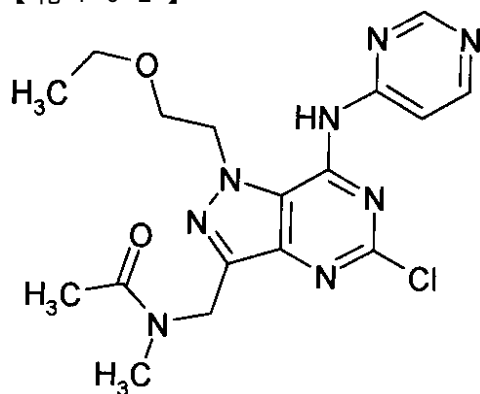
【0492】

製造例34

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-N-メチルアセトアミド

【0493】

## 【化102】



10

## 【0494】

製造例32のアミン(530mg, 1.45mmol)およびN-エチルジイソプロピルアミン(280 $\mu$ L, 1.59mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、この溶液を塩化アセチル(114 $\mu$ L, 1.59mmol)で処理した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をメタノール(15mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム溶液(5mL)で処理し、室温で1時間放置した。混合物を真空濃縮し、残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール100:0-96:4で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物495mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 回転異性体 1.20 (t, 3H), 2.16, 2.38 (2x s, 3H), 2.99, 3.18 (2x s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.95 (q, 2H), 4.75-4.91 (m, 4H), 8.43 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.86 (s, 1H). MS APCI+ m/z 405 [MH] $^+$ .

20

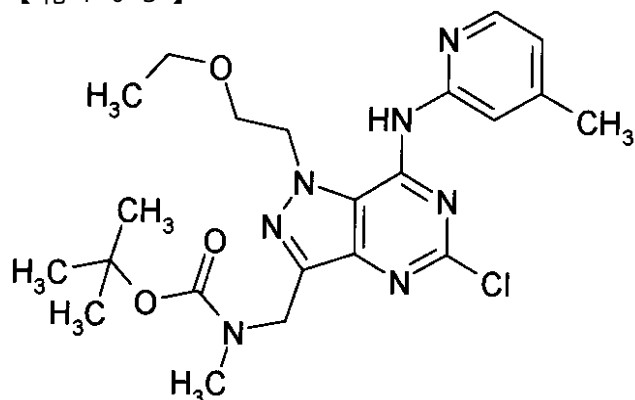
## 【0495】

製造例35

N-[5-クロロ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチル

## 【0496】

## 【化103】



30

## 【0497】

製造例18のアミン(157mg, 0.42mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、この溶液をジ炭酸ジ-t-ブチル(129mg, 0.59mmol)で処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、真空濃縮して、表題生成物200mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.10 (t, 3H), 1.52 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.36 (m, 1H). MS APCI+ m/z 476 [MH] $^+$ .

40

## 【0498】

製造例36

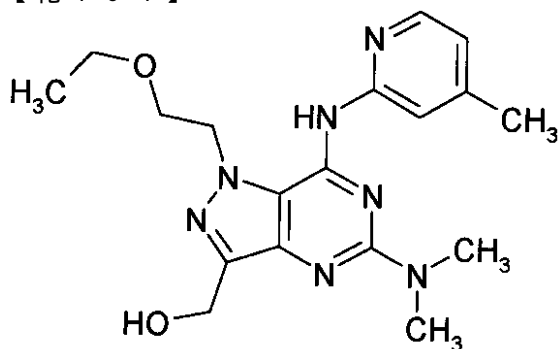
[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル]メタノール

50



【 0 4 9 9 】

【 化 1 0 4 】



10

【 0 5 0 0 】

製造例 15 のクロロ化合物 (780mg, 2.15mmol) および N-エチルジイソプロピルアミン (1.125mL, 6.46mmol) をジメチルスルホキシド (6mL) に溶解し、混合物をエタノール中の 5.6M ジメチルアミン溶液 (1.15mL, 6.46mmol) で処理し、密閉容器内で 120 に 18 時間加熱した。反応混合物をジクロロメタン (100mL) と水 (100mL) の間で分配し、有機相を分離し、水 (3 回, 200mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン : メタノール 100:0 - 98:2 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物をエーテルで摩砕処理して、表題生成物 230mg を得た ;

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.07 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 372  $[\text{MH}]^+$ .

【 0 5 0 1 】

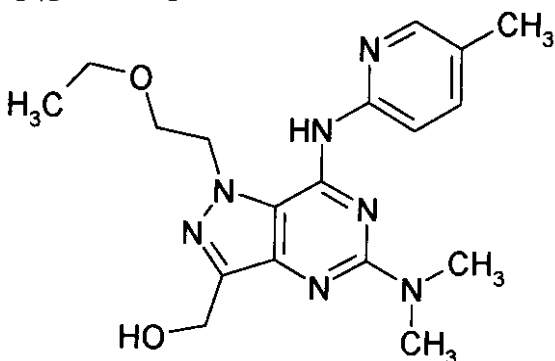
製造例 37

[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル]メタノール

【 0 5 0 2 】

【 化 1 0 5 】

30



40

【 0 5 0 3 】

製造例 36 について記載したものと同様な方法により、製造例 16 のクロロ化合物を用いて、表題生成物を製造した ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.12 (t, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.38 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 372  $[\text{MH}]^+$ .

【 0 5 0 4 】

製造例 38

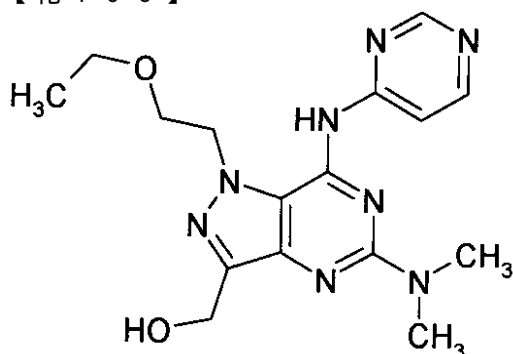
[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ

50

[4,3-d]ピリミジン-3-イル]メタノール

【0505】

【化106】



10

【0506】

製造例36について記載したものと同様な方法により、製造例1のクロロ化合物を用いて、表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.21 (t, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.66 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.79 (s, 1H).

MS APCL+ m/z 359 [MH] $^+$ .

【0507】

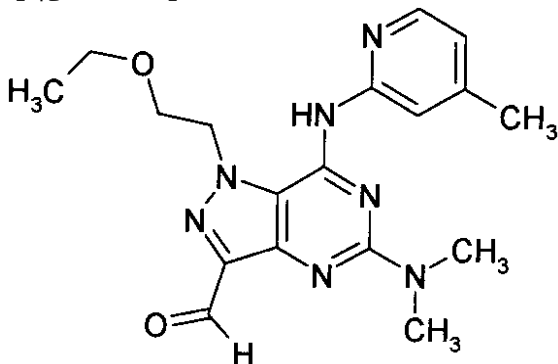
20

製造例39

5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボアルデヒド

【0508】

【化107】



30

【0509】

製造例36のアルコール(330mg, 0.89mmol)をジクロロメタン(15.5mL)に溶解し、この溶液を0 に冷却し、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン(394mg, 0.93mmol)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(13mL)、炭酸水素ナトリウム溶液(13mL)およびエーテル(13mL)で処理した。混合物を15分間放置した後、ジクロロメタン(3回, 100mL)中へ抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール100:0 - 98:2で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物300mgを得た；

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.10 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.62 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.35 (s, 1H). MS APCL+ m/z 370 [MH] $^+$ .

【0510】

製造例40

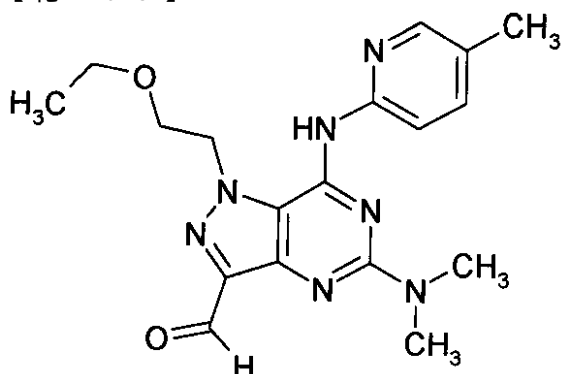
5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピ

50

ラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボアルデヒド

【0511】

【化108】



10

【0512】

製造例39について記載したものと同様な方法により、製造例37のアルコールを用いて、表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.11 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.61 (q, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.10 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 370 [MH] $^+$ .

20

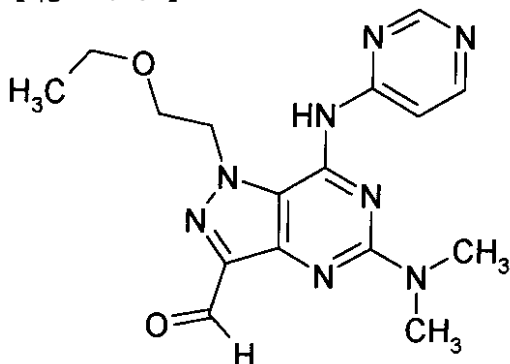
【0513】

製造例41

5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボアルデヒド

【0514】

【化109】



30

【0515】

製造例39について記載したものと同様な方法により、製造例38のアルコールを用いて、表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.21 (t, 3H), 3.25 (s, 6H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.83 (t, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.82 (s, 1H). MS APCI+ m/z 357 [MH] $^+$ .

40

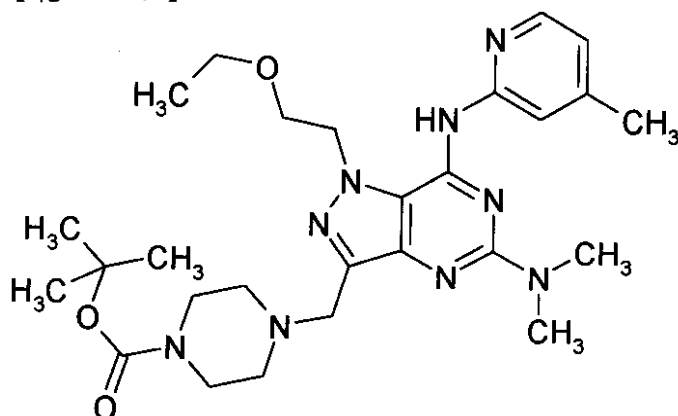
【0516】

製造例42

4-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

【0517】

## 【化 1 1 0】



10

## 【0 5 1 8】

製造例 3 9 のアルデヒド (75mg, 0.20mmol) をジクロロメタン (5mL) に溶解し、この溶液をナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (52mg, 0.24mmol) およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (45mg, 0.24mmol) で処理した。反応混合物を ReactiVial (商標) 内で 2 時間、室温で振とうし、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (8mL) で処理した。混合物をジクロロメタン (3 回, 15mL) 中へ抽出し、有機相を合わせて真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール 100:0 - 97.5:2.5 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 80mg を得た；

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.10 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 3.20 (s, 6H), 3.40 (m, 4H), 3.58 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 538  $[\text{MH}]^+$ .

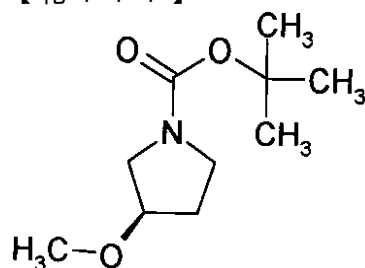
## 【0 5 1 9】

## 製造例 4 3

## (3R)-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

## 【0 5 2 0】

## 【化 1 1 1】



30

## 【0 5 2 1】

(3R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (12.5g, 66.70mmol) をテトラヒドロフラン (334mL) に溶解し、反応混合物を氷浴内で 0 に冷却した。反応混合物を鉱油中の 80% 水素化ナトリウム (2.20g, 73.3mmol) で処理し、室温に戻るまで攪拌した。次いで反応混合物をヨウ化メチル (14.5g, 100.0mmol) で処理し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (100mL) で希釈し、水相だけが残るまで真空濃縮した。この水溶液を酢酸エチル (750mL) で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して、表題生成物を褐色の油 12.48g として得た；

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.41 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.86 (m, 1H).

## 【0 5 2 2】

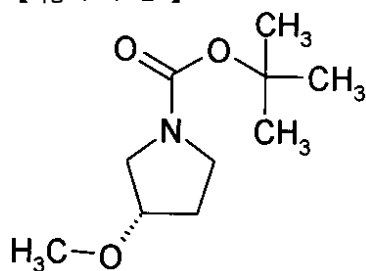
## 製造例 4 4

## (3S)-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

50

【 0 5 2 3 】

【 化 1 1 2 】



10

【 0 5 2 4 】

製造例 4 3 について記載したものと同様な方法により、(3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用いて、表題生成物を製造した；

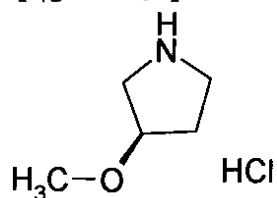
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.41 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.86 (m, 1H)。

【 0 5 2 5 】

製造例 4 5(3R)-3-メトキシピロリジン塩酸塩

【 0 5 2 6 】

【 化 1 1 3 】



20

【 0 5 2 7 】

塩化水素ガスを、製造例 4 3 の化合物 (6.02g, 30.0mmol) の、ジクロロメタン (30mL) 中における氷冷溶液に吹き込み、次いで反応物を室温にまで昇温させ、48時間攪拌した。この溶液を減圧濃縮し、残留物をエーテルで摩砕処理した。生成した結晶を濾別し、真空乾燥して表題化合物を得た；

30

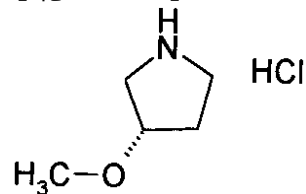
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 2.06 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 7H), 4.17 (m, 1H)。

【 0 5 2 8 】

製造例 4 6(3S)-3-メトキシピロリジン塩酸塩

【 0 5 2 9 】

【 化 1 1 4 】



40

【 0 5 3 0 】

製造例 4 5 に記載したものと同様な方法に従って、製造例 4 4 の化合物から表題化合物を得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.24-3.44 (m, 7H), 4.18 (m, 1H)。

【 0 5 3 1 】

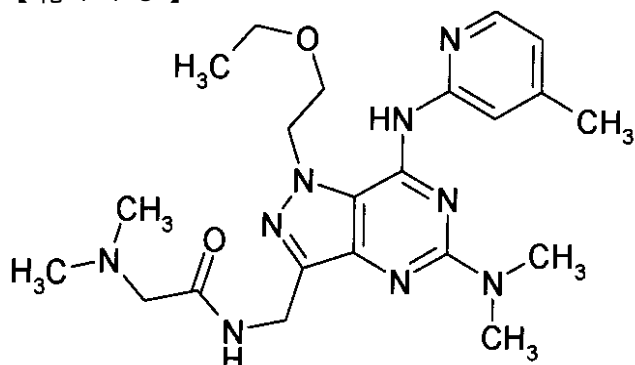
50

実施例 1

2-(ジメチルアミノ)-N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]アセトアミド

【0532】

【化115】



10

【0533】

製造例 27 のクロロ化合物 (50mg, 0.11mmol) をジメチルスルホキシド (2mL) に溶解し、この溶液を N-エチルジイソプロピルアミン (22 $\mu$ L, 0.12mmol) およびエタノール中の 33% ジメチルアミン溶液 (160 $\mu$ L, 1.10mmol) で処理した。反応混合物を ReactiVial (商標) 内で 100 に 18 時間加熱し、次いで水 (20mL) と酢酸エチル (20mL) の間で分配し、水相を酢酸エチル (2回, 20mL) で洗浄した。有機相を合わせて水 (10mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン : メタノール : 水酸化アンモニウム 98:2:0.5 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 32mg を得た ;

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.10 (t, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.70 (m, 4H), 6.90 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.40 (s, 1H). MS APCI+ m/z 456 [MH] $^+$ .

【0534】

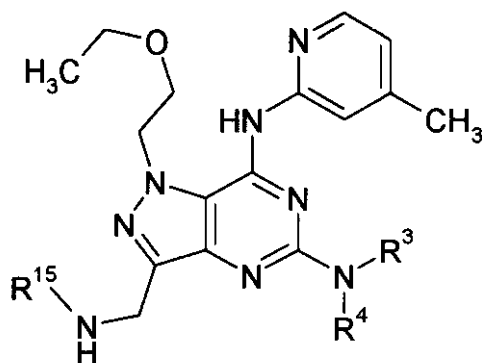
実施例 2 ~ 15

実施例 1 について記載したものと同様な方法により、製造例 18、25、26、28、29 および 30 の適切なクロロ化合物と適切な  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  アミンを用いて、下記に示す一般式をもつ以下の化合物を製造した。

30

【0535】

【表 2 - 1】



10

No.	-NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	R <sup>15</sup>	データ
2	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.70 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H). MS APCI+ m/z 449 [MH] <sup>+</sup>
3	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.10 (d, 1H). MS APCI+ m/z 449 [MH] <sup>+</sup>
4	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HOCH <sub>2</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.70 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H). MS APCI+ m/z 429 [MH] <sup>+</sup>
5	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.60 (s, 4H), 6.90 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.45 (s, 1H). MS ES+ m/z 429 [MH] <sup>+</sup>
6	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.80 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.70 (s, 1H). MS ES+ m/z 413 [MH] <sup>+</sup>

20

30

40

【 0 5 3 6 】

【表 2 - 2】

7	-NHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.75 (s, 1H). MS ES+ m/z 399.8 [MH] <sup>+</sup>
8	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.75 (d, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.75 (s, 1H). MS ES+ m/z 413 [MH] <sup>+</sup>
9	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.30 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.80 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.70 (m, 1H). MS ES+ m/z 427 [MH] <sup>+</sup>
10	-NHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 1.95 (t, 3H), 2.20 (t, 3H), 2.30 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (d, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.75 (d, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.75 (s, 1H). MS ES+ m/z 413 [MH] <sup>+</sup>
11	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.30 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.75 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.70 (s, 1H). MS ES+ m/z 427 [MH] <sup>+</sup>
12	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 3.63 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). MS APCI+ m/z 385 [MH] <sup>+</sup>

10

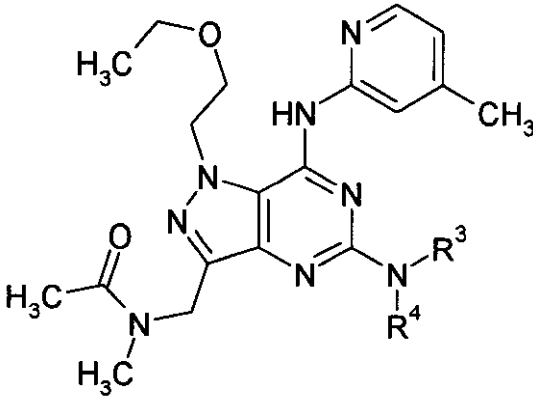
20

30

【 0 5 3 7 】



【表 2 - 3】



No.	-NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	データ
13	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 回転異性体 1.20 (t, 3H), 2.15 (s, 0.5H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (s, 2.5H), 3.00 (s, 2.5H), 3.10 (s, 0.5H), 3.20 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60 (s, 1.5H, t, 2H), 4.80 (s, 0.5H), 6.80 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H). MS ES+ m/z 427 [MH] <sup>+</sup>
14	-NHCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 回転異性体 1.20 (t, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.75, 4.85 (2xs, 2H), 4.90 (q, 1H), 6.80 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25, 8.30 (2xs, 1H), 9.65, 9.70 (2xs, 1H). MS ES+ m/z 413 [MH] <sup>+</sup>
15	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 回転異性体 1.20 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.10, 2.45 (2xs, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.00, 3.10 (2xs, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.60, 4.85 (2xs, 4H), 4.80 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.25, 8.30 (2xs 1H), 9.60, 9.65 (2xs, 1H). MS ES+ m/z 427 [MH] <sup>+</sup>

10

20

30

## 【0538】

・実施例 3、5、8、11 および 15 には、HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>アミン源としてメタノール中の 2M エチルアミン溶液を用いた；

・実施例 2、4、6、9、12 および 13 には、HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>アミン源としてエタノール中の 33%ジメチルアミン溶液を用いた；

・実施例 7、10 および 14 には、HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>アミン源としてメタノール中の 2Mメチルアミン溶液を用いた。

## 【0539】

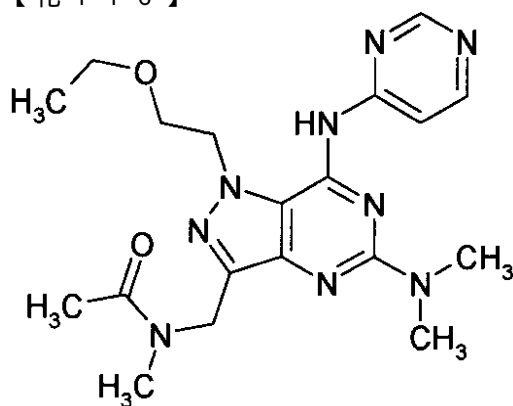
## 実施例 16

N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-N-メチルアセトアミド

40

## 【0540】

## 【化 1 1 6】



10

## 【0 5 4 1】

実施例 1 について記載したものと同様な方法により、製造例 3 4 のクロロ化合物およびエタノール中の 33%ジメチルアミン溶液を用いて表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 回転異性体 1.22 (t, 3H), 2.15, 2.47 ( $2 \times s$ , 3H), 2.97, 3.16 ( $2 \times s$ , 3H), 3.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.77, 4.84 ( $2 \times s$ , 2H), 8.37 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).

MS APCI+  $m/z$  414  $[\text{MH}]^+$ .

## 【0 5 4 2】

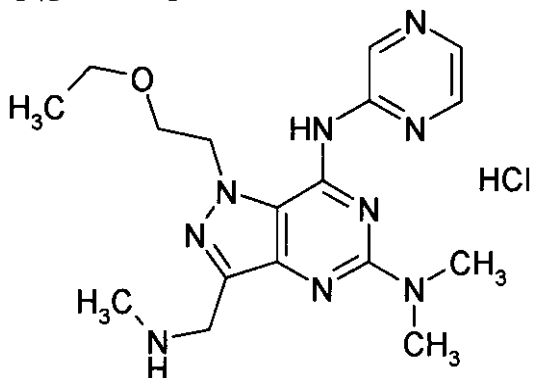
20

## 実施例 1 7

1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-N<sup>7</sup>-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン塩酸塩

## 【0 5 4 3】

## 【化 1 1 7】



30

## 【0 5 4 4】

製造例 3 3 のクロリド (109mg, 0.3mmol)、ジメチルアミン(エタノール中 33%, 0.27ml, 1.5mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.26ml, 1.5mmol)の、1-メチル-2-ピロリジノン(1mL)中における混合物を、ReactiVial(商標)内で120 に18時間加熱した。冷却した混合物を真空蒸発させ、残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム(98:2:0.2)を溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物をジクロロメタンに溶解し、エーテル中の2M塩化水素(0.037mL, 0.074mmol)を添加し、溶液を真空蒸発させて、表題化合物23mgを得た；

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.20 (t, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.66 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.73 (t, 2H), 7.04 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

MS APCI+  $m/z$  372  $[\text{MH}]^+$ .

## 【0 5 4 5】

## 実施例 1 8

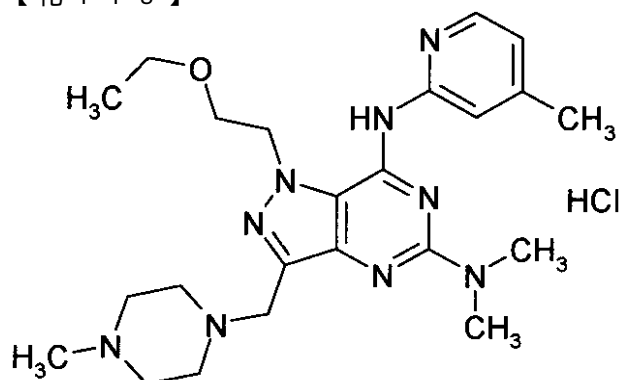
1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-N<sup>7</sup>-(

50

## 4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン塩酸塩

【0546】

【化118】



10

【0547】

製造例39のアルデヒド(75mg, 0.2mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(52mg, 0.24mmol)および1-メチルピペラジン(73mg, 0.73mmol)を、ジクロロメタン(15mL)に溶解した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで炭酸水素ナトリウム溶液(8mL)で処理し、ジクロロメタン(3回, 15mL)で抽出した。有機相を合わせて真空濃縮し、残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール100:0-90:10で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物をエーテル中の2M塩化水素(0.1mL)で処理し、混合物を濃縮し、生成物を真空乾燥して、表題化合物を黄色結晶29.6mgとして得た；

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) : 0.80 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (br m, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.00 (br m, 4H), 3.06 (s, 6H), 3.38 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 4.75 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.84 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 454  $[\text{MH}]^+$ .

【0548】

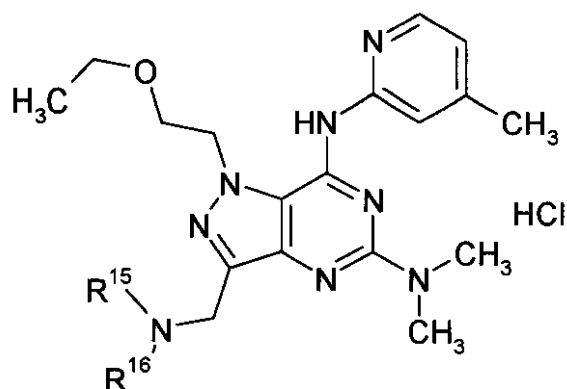
実施例19~27

実施例18について記載したものと同様な方法により、適切な $\text{HNR}^{15}\text{R}^{16}$ アミンおよび製造例39および40の適切なアルデヒドを用いて、下記に示す一般式をもつ以下の化合物を製造した。

30

【0549】

【表 3 - 1】



10

No.	NR <sup>15</sup> R <sup>16</sup>	データ
19		<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.75 (m, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.90 (d, 1H). MS APCI+ m/z 469 [MH] <sup>+</sup>
20		<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.70-2.08 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.47 (m, 6H), 3.77 (m, 3H), 4.40-4.70 (m, 5H), 6.62 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.90 (d, 1H). MS APCI+ m/z 469 [MH] <sup>+</sup>
21		<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 6H), 3.85 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.99 (d, 1H). MS APCI+ m/z 455 [MH] <sup>+</sup>
22		<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 6H), 3.80 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.99 (d, 1H). MS APCI+ m/z 455 [MH] <sup>+</sup>
23	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH-	<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) δ: 0.83 (t, 3H), 1.27 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.41 (m, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.93 (d, 1H). MS APCI+ m/z 427 [MH] <sup>+</sup>

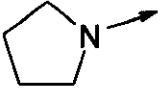
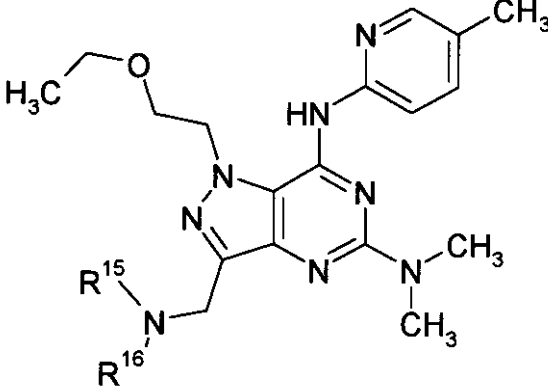
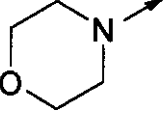
20

30

40

【 0 5 5 0 】

【表 3 - 2】

24	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) δ: 0.83 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.40 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.70 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.93 (d, 1H). MS APCI+ m/z 413 [MH] <sup>+</sup>
25		<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 2.02 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.15 (s, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.81 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.96 (d, 1H). MS APCI+ m/z 425 [MH] <sup>+</sup>
		
26	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.84 (q, 2H), 3.21 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.71 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.37 (m, 1H). MS APCI+ m/z 399 [MH] <sup>+</sup>
27		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 3.21 (s, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.37 (d, 1H). MS APCI+ m/z 441 [MH] <sup>+</sup>

10

20

30

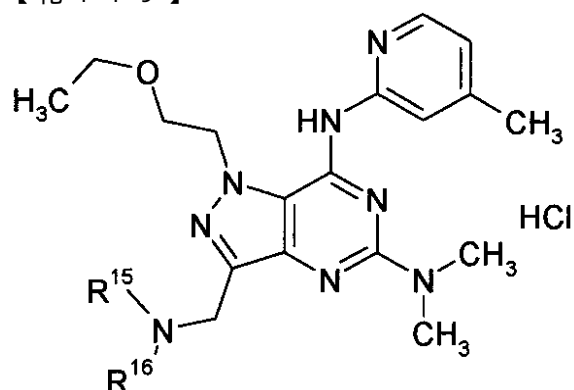
## 【0551】

- ・実施例 21 - HNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>アミンとして製造例 46 の生成物を用いた；
- ・実施例 22 - HNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>アミンとして製造例 45 の生成物を用いた。

## 実施例 28 ~ 31

## 【0552】

## 【化 119】



40

50

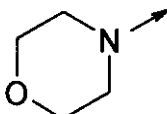
## 【0553】

製造例19のプロモ化合物(76mg, 0.18mmol)を1-メチル-2-ピロリジノン(150 $\mu$ L)に溶解し、この溶液を適切なHNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>アミン(1.78mmol)で処理した。反応混合物を60 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌し、次いで真空濃縮して低体積にした。エタノール中の33%ジメチルアミン溶液(0.18mmol)を添加し、反応混合物をReactiVial(商標)内に密閉し、120 $^{\circ}$ Cに18時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をジクロロメタン(1mL)と飽和炭酸水素ナトリウム溶液(1mL)の間で分配した。有機相を分離し、シリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア100:0:0-90:10:1で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。残留物をエーテル中の2M塩化水素(30 $\mu$ L)で処理し、混合物を真空蒸発させて表題化合物を得た。

10

## 【0554】

## 【表4】

No	NR <sup>15</sup> R <sup>16</sup>	データ
28	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) $\delta$ : 0.80 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 3.04 (s, 6H), 3.40 (q, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.96 (d, 1H). MS APCI+ m/z 399 [MH] <sup>+</sup>
29	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) $\delta$ : 0.85 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.11 (m, 6H), 3.23 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.79 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (d, 1H). MS APCI+ m/z 429 [MH] <sup>+</sup>
30		<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O, 400MHz) $\delta$ : 0.82 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (m, 6H), 3.14 (m, 4H), 3.41 (q, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.37 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 (d, 1H). MS APCI+ m/z 441 [MH] <sup>+</sup>
31	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH-	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) $\delta$ : 1.10 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.23 (q, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.78 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.38 (s, 1H). MS APCI+ m/z 399 [MH] <sup>+</sup>

20

30

## 【0555】

・実施例28 - HNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>アミン源としてエタノール中の33%ジメチルアミン溶液を用いた;

・実施例31 - HNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>アミン源としてメタノール中の2Mエチルアミン溶液を用いた。

## 【0556】

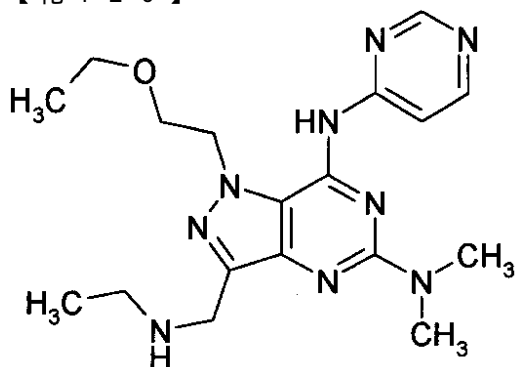
## 実施例32

1-(2-エトキシエチル)-3-(エチルアミノメチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-N<sup>7</sup>-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

40

## 【0557】

【化120】



10

【0558】

製造例41のアルデヒド(50mg, 0.14mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、この溶液をエチルアミン塩酸塩(13mg, 0.15mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(45mg, 0.21mmol)およびトリエチルアミン(20 $\mu$ L, 0.15mmol)で処理した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでさらにエチルアミン塩酸塩(13mg, 0.15mmol)およびトリエチルアミン(20 $\mu$ L, 0.15mmol)で処理し、さらに30分間攪拌した。次いで混合物をエタノール中の2Mエチルアミン溶液(160 $\mu$ L)およびテトラヒドロフラン(1mL)で処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20mL)とジクロロメタン(20mL)の間で分配し、水相をジクロロメタン(20mL)で抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア90:10:1で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物29mgを得た；

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.18 (m, 6H), 2.78 (q, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). MS APCI+ m/z 386 [MH] $^+$ .

【0559】

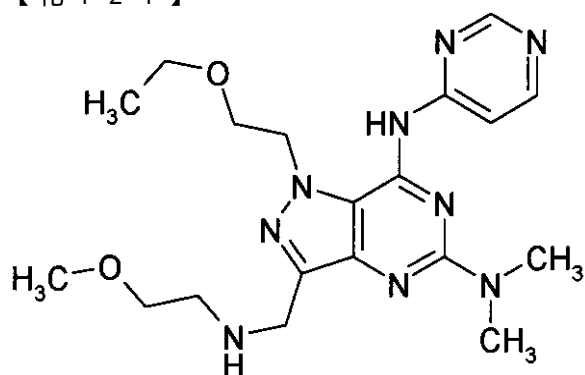
実施例33

1-(2-エトキシエチル)-3-[(2-メトキシエチルアミノ)メチル]- $\text{N}^5, \text{N}^5$ -ジメチル- $\text{N}^7$ -ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

30

【0560】

【化121】



40

【0561】

実施例32に記載したものと同様な方法により、2-メトキシエチルアミンおよび製造例41のアルデヒドを用いて表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.20 (t, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 8.38 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). MS APCI+ m/z 416 [MH] $^+$ .

【0562】

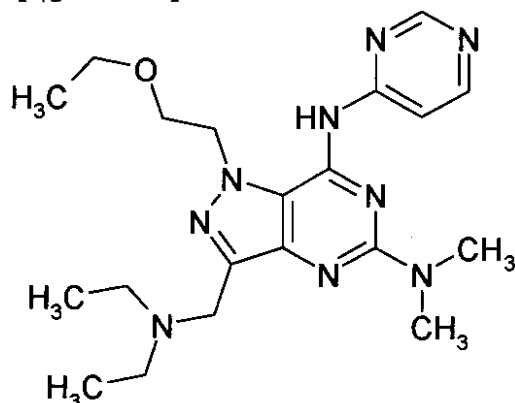
実施例34

50

3-(ジエチルアミノメチル)-1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-N<sup>7</sup>-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

【0563】

【化122】



10

【0564】

製造例 2 1 のクロロ化合物 (60mg, 0.15mmol) をジメチルスルホキシド (2mL) に溶解し、この溶液を N-エチルジイソプロピルアミン (129  $\mu$ L, 0.74mmol) およびエタノール中の 33% ジメチルアミン溶液 (133  $\mu$ L, 0.74mmol) で処理した。反応混合物を ReactiVial (商標) 内に密閉し、120 に 18 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配し、水相を酢酸エチル (3 回) で抽出した。有機相を合わせて水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン : メタノール 95:5 - 90:10 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 29mg を得た ;

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1.24 (t, 6H), 1.42 (t, 3H), 2.86 (q, 2H), 3.22 (s, 6H), 3.65 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.68 (t, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.86 (s, 1H). MS ES+ m/z 414 [MH]<sup>+</sup>.

【0565】

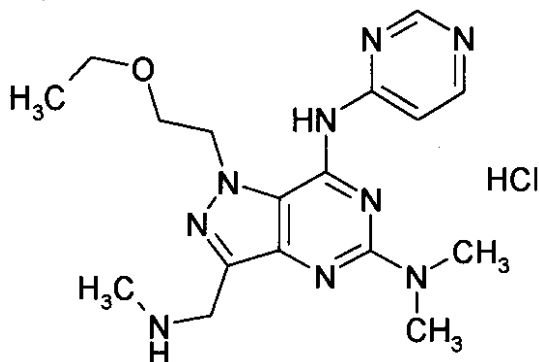
実施例 3 5

1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-N<sup>7</sup>-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン塩酸塩

30

【0566】

【化123】



40

【0567】

製造例 3 2 のクロロ化合物 (32mg, 0.09mmol) を、エタノール中の 33% ジメチルアミン溶液 (60  $\mu$ L, 0.45mmol) および N-エチルジイソプロピルアミン (80  $\mu$ L, 0.45mmol) の、1-メチル-2-ピロリジノン (1mL) 中における混合物に添加した。反応混合物を ReactiVial (商標) 内で 120 に 18 時間加熱し、次いで真空濃縮した。残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア 90:10:1 で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、エーテル性 2M 塩化水素で処理し、次いで真

50



空濃縮して、表題生成物9mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.21 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.64 (q, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 372  $[\text{MH}]^+$ .

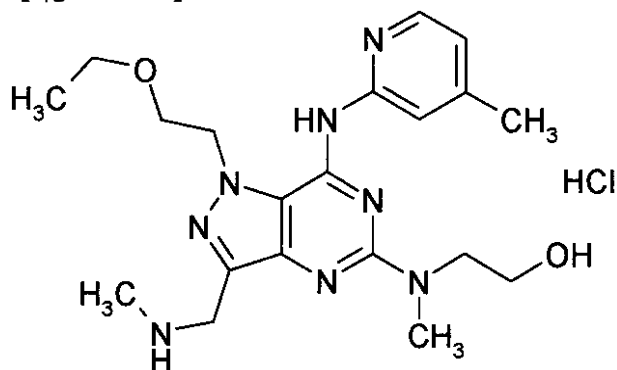
【0568】

実施例36

2-{[1-(2-エトキシエチル)-3-(メチルアミノメチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル}メチルアミノ}エタノール塩酸塩

【0569】

【化124】



10

20

【0570】

BOC保護した製造例35のアミン(66.5mg, 0.14mmol)をジメチルスルホキシド(1.5mL)に溶解し、この溶液を2-(メチルアミノ)エタノール(56 $\mu\text{L}$ , 0.70mmol)およびN-エチルジイソプロピルアミン(120 $\mu\text{L}$ , 0.70mmol)で処理した。反応混合物をReactiVial(商標)内に密閉し、120 $^{\circ}\text{C}$ に18時間加熱し、次いで真空濃縮した。残留物をジクロロメタン(5mL)に溶解し、この溶液をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、室温で1時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、残留物をジクロロメタン(10mL)と飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10mL)の間で分配した。有機層を分離し、シリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール100:0-97:3で分離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、

30

エーテル性2M塩化水素(100 $\mu\text{L}$ )で処理し、真空濃縮して、表題生成物30mgを得た；  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) : 0.85 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.80 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.95 (d, 1H). MS APCI+ m/z 415  $[\text{MH}]^+$ .

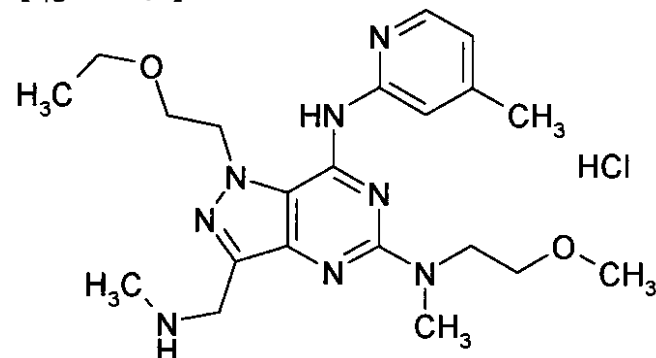
【0571】

実施例37

1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>5</sup>-メチル-3-(メチルアミノメチル)-N<sup>7</sup>-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン塩酸塩

【0572】

【化125】



40

50

## 【0573】

実施例36について記載したものと同様な方法により、N-(2-メトキシエチル)メチルアミンおよびBOC保護した製造例35のアミンを用いて表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) : 0.85 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.95 (d, 1H). MS APCI+ m/z 429  $[\text{MH}]^+$ .

## 【0574】

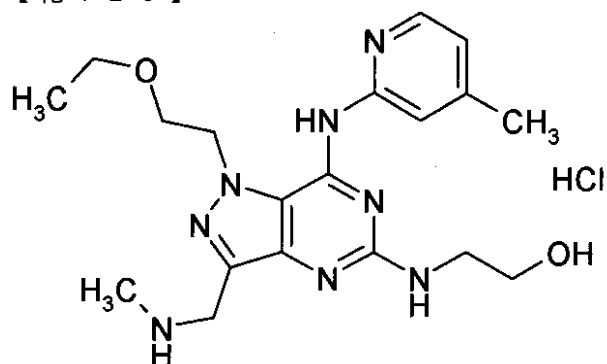
## 実施例38

2-[1-(2-エトキシエチル)-3-(メチルアミノメチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ]エタノール

10

## 【0575】

## 【化126】



20

## 【0576】

実施例36について記載したものと同様な方法により、エタノールアミンおよび保護した製造例35のアミンを用いて表題生成物を製造した；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) : 0.80 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.78 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.95 (d, 1H). MS APCI+ m/z 402  $[\text{MH}]^+$ .

## 【0577】

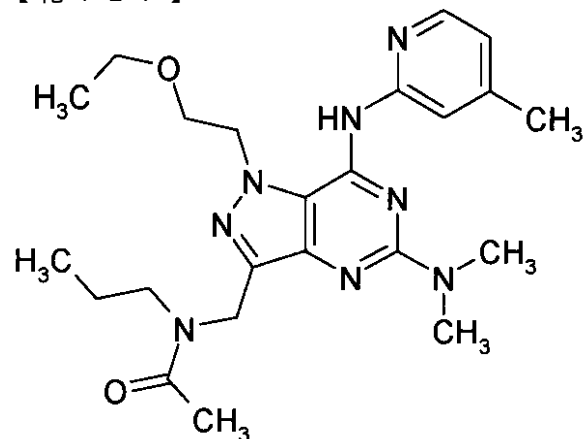
## 実施例39

N-[5-ジメチルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-7-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イルメチル]-N-プロピルアセトアミド

30

## 【0578】

## 【化127】



40

## 【0579】

実施例24の生成物(30mg, 0.07mmol)を、トリエチルアミン(10 $\mu\text{L}$ , 0.09mmol)の、ジクロロメタン(1mL)中における溶液に添加し、混合物を塩化アセチル(8 $\mu\text{L}$ , 0.09mmol)で

50

処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をメタノール (2mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム溶液(10mL)および水(10mL)で洗浄した。溶液を真空濃縮し、残留物を酢酸エチルと水の間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム 98:2:0.2で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物10mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.90 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.82 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.60 (s, 1H). MS APCI+ m/z 455  $[\text{MH}]^+$ .

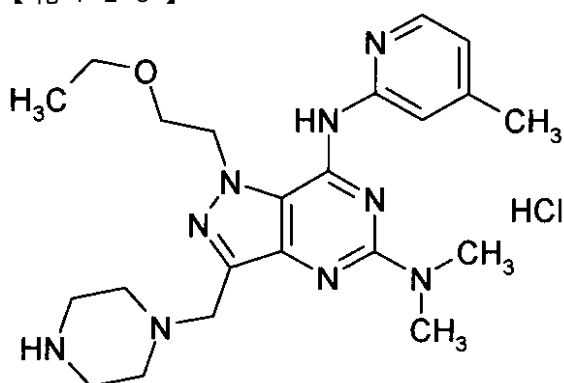
【0580】

実施例 4 0

1-(2-エトキシエチル)-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジメチル-N<sup>7</sup>-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン塩酸塩

【0581】

【化128】



【0582】

保護した製造例 4 2 のアミン (80mg, 0.15mmol) をジクロロメタン中の10%トリフルオロ酢酸溶液 (5mL) に溶解し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカゲル上、ジクロロメタン：メタノール100:0 - 90:10で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。粗生成物をエーテル中の2M塩化水素 (100  $\mu\text{L}$ ) で処理し、真空濃縮して、表題生成物33mgを得た；

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) : 0.70 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 2.80 (m, 4H), 3.30 (q, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.80 (m, 2H). MS APCI+ m/z 440  $[\text{MH}]^+$ .

【0583】

実施例 4 1

5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

【0584】

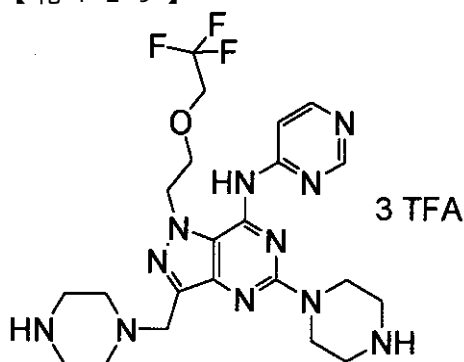
10

20

30

40

## 【化129】



10

## 【0585】

5-クロロ-3-(クロロメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン(100 mg, 0.24 mmol)、1-boc-ピペラジン(220 mg, 1.18 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(150 mg, 1.18 mmol)を、反応バイアル内でメチルスルホキシド(1 ml)中において混合した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで110 に18時間加熱した。反応混合物を逆相HPLCにより精製して、Boc保護された化合物(160mg)を得た。このBoc保護された化合物をトリフルオロ酢酸(6ml)により、室温で30分間処理した。反応混合物を逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥して、5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート(58mg)を得た；

20

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.13 (bs, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.71 (m, 2H), 8.69 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 4.80 (t, 2H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.66 (s, 2H), 3.89 (m, 8H), 3.47 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 3.16 (m, 4H).  $^{19}\text{F NMR}$  (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.55 (t, 3F,  $J=9.2\text{Hz}$ ). 厳密な質量計算値:  $M+H$  522.2660, 実測値: 522.2635.

## 【0586】

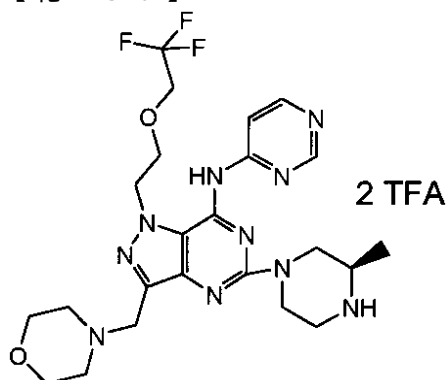
## 実施例42

5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

30

## 【0587】

## 【化130】



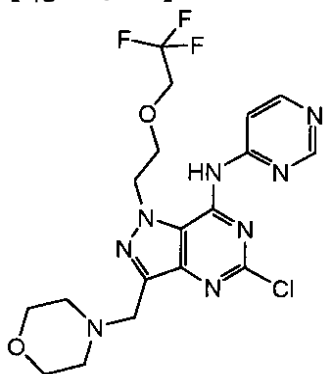
40

## 【0588】

工程1: 5-クロロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテートの製造

## 【0589】

## 【化131】



10

## 【0590】

5-クロロ-3-(クロロメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン(300 mg, 0.7 mmol)、モルホリン(185 mg, 2.1 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(270 mg, 2.1 mmol)を、反応バイアル内でメチルスルホキシド(2 ml)中において混合した。反応混合物を室温で18時間撹拌し、次いで逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥して5-クロロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート(350 mg)を得た；

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.15 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 4.91 (t, 2H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.70 (s, 2H), 3.80 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).  $^{19}\text{F NMR}$  (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.69 (t, 3F,  $J=9.78\text{Hz}$ ). 厳密な質量計算値 : M+H 473.1423, 実測値 : 473.1437.

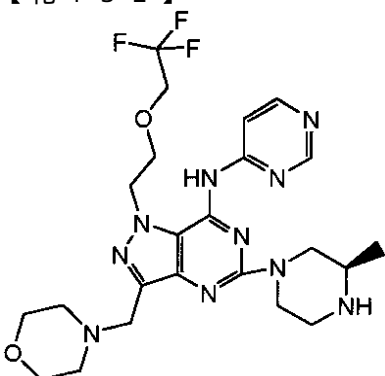
20

## 【0591】

工程2 : 5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテートの製造

## 【0592】

## 【化132】



30

## 【0593】

5-クロロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート(150 mg, 0.2 mmol)、(R)(-)-2-メチルピペラジン(86 mg, 0.85 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(140 mg, 1.0 mmol)を、反応バイアル内でメチルスルホキシド(1.0 ml)中において混合した。反応混合物を110 で18時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、トリフルオロ酢酸の添加により酸性条件にした。粗製反応混合物を逆相HPLC(0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水中の5% - 95%アセトニトリル)により精製し、凍結乾燥して、5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート(143 mg)を得た；

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.16 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.71 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 4.80 (t, 2H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.59 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.87 (m, 6H), 3.62 (m, 2H), 3.28 (m, 9H), 1.23 (d, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.53 (t, 3F,  $J=9.6\text{Hz}$ ). 厳密な質量計算値: M+H 537.2656, 実測値: 537.2647.

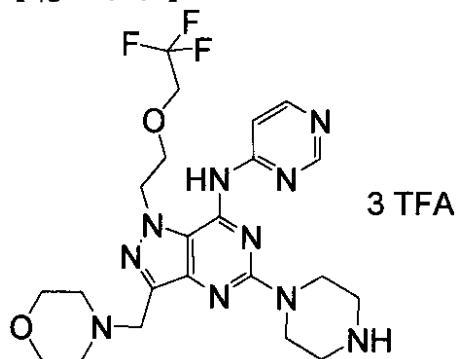
【0594】

実施例 4 3

3-(モルホリン-4-イルメチル)-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

【0595】

【化133】



10

20

【0596】

実施例 4 2 に記載したものと同様な方法により、工程 2 においてピペラジンを (R)(-)-2-メチルピペラジンの代わりに用いて、実施例 4 3 を製造した；

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 8.84 (bs, 3H), 8.60 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.82 (t, 2H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 4.53 (s, 2H), 4.03-3.88 (m, 10H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.17 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.56 (t, 3F,  $J=9.0\text{ Hz}$ ). 厳密な質量計算値: M+H 523.2500, 実測値: 523.2475.

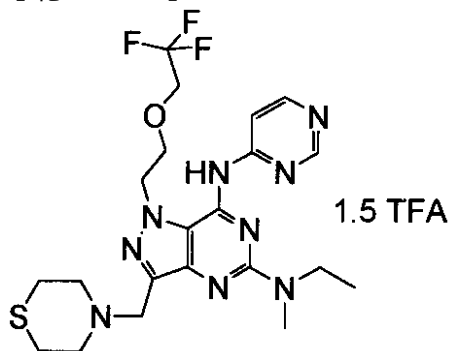
【0597】

実施例 4 4

$N^5$ -エチル- $N^5$ -メチル- $N^7$ -ピリミジン-4-イル-3-(チオモルホリン-4-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン トリフルオロアセテート

【0598】

【化134】



40

【0599】

実施例 4 2 に記載したものと同様な方法により、工程 1 においてチオモルホリンをモルホリンの代わりに用い、工程 2 において N-エチル-N-メチルアミンを (R)(-)-2-メチルピペラジンの代わりに用いて、実施例 4 4 を製造した；

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 8.83 (bs, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 4.79

50

(m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.89 (m, 4H), 1.10 (t, 3H, J=6.98 Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.53 (t, 3F, J=9.0 Hz). 厳密な質量計算値: M+H 512.2162, 実測値: 512.2154.

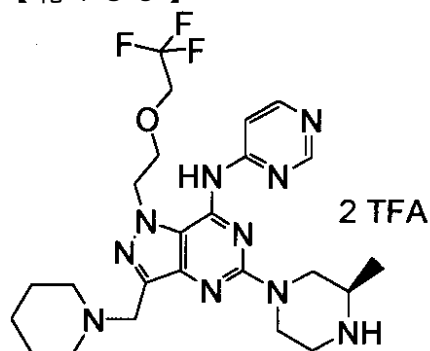
【0600】

実施例 4 5

5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

【0601】

【化135】



10

20

【0602】

実施例 4 2 に記載したものと同様な方法により、ピペリジンをモルホリンの代わりに用いて、実施例 4 5 を製造した;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.90 (bs, 1H), 9.13 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 8.63 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.84 (t, 2H, J=4.9 Hz), 4.51 (m, 4H), 4.05-3.94 (m, 4H), 3.48-3.24 (m, 5H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.57 (t, 3F, J=9.2 Hz). 厳密な質量計算値: M+H 535.2864, 実測値: 535.2827.

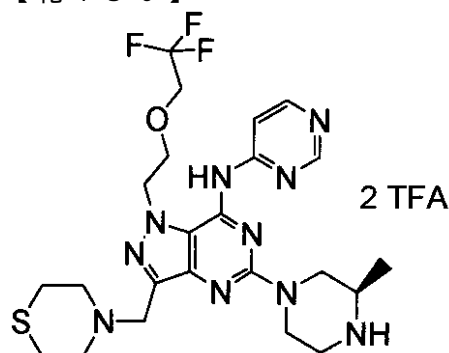
【0603】

実施例 4 6

5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-ピリミジン-4-イル-3-(チオモルホリン-4-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

【0604】

【化136】



40

【0605】

実施例 4 2 に記載したものと同様な方法により、工程 1 においてチオモルホリンをモルホリンの代わりに用いて、実施例 4 6 を製造した;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.10 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.53 (m, 4H), 4.05-3.94 (m, 4H), 3.75 (m, 2H)

50

), 3.40-2.9 (m, 11H), 1.26 (d, 3H, J=6.45 Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.53 (t, 3F, J=9.2 Hz). 厳密な質量計算値: M+H 553.2428, 実測値: 553.2410.

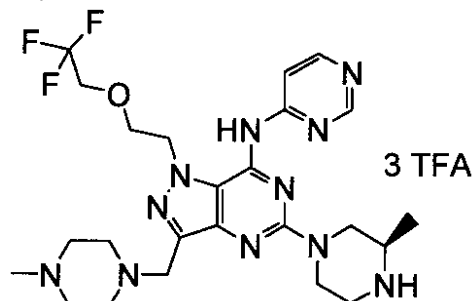
【0606】

実施例 4 7

5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

【0607】

【化137】



10

【0608】

実施例 4 2 に記載したものと同様な方法により、工程 1 において 1-メチルピペラジンをモルホリンの代わりに用いて、実施例 4 7 を製造した；

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.06 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.76 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.50 (m, 2H), 4.03-3.91 (m, 6H), 3.40-2.99 (m, 10H), 2.73 (s, 3H), 2.48-2.50 (m, 3H), 1.25 (d, 3H, J=6.4 Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.53 (t, 3F, J=9.2 Hz). 厳密な質量計算値: M+H 550.2973, 実測値: 550.2976.

【0609】

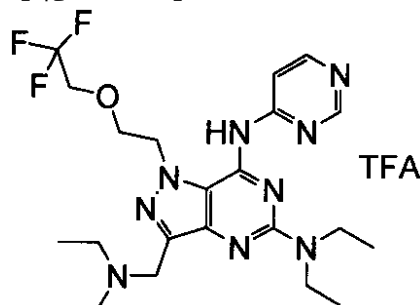
実施例 4 8

3-[(ジエチルアミノ)メチル]-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-ジエチル-N<sup>7</sup>-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン トリフルオロアセテート

30

【0610】

【化138】



40

【0611】

実施例 4 1 に記載したものと同様な方法により、工程 1 において N,N-ジエチルアミンを 1-Boc-ピペラジンの代わりに用い、工程 2 において N,N-ジエチルアミンを (R)-メチルピペラジンの代わりに用いて、実施例 4 8 を製造した；

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.66 (m, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 4.76 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.51 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.10-3.08 (m, 4H), 1.30 (t, 6H), 1.12 (t, 6H, J=7.0 Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.53 (t, 3F, J=9.6 Hz). 厳密な質量計算値: M+H 496.2755, 実測値: 496.2750.

【0612】

50

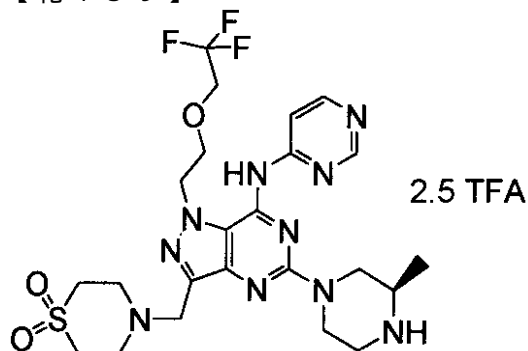


実施例 4 9

3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

【0613】

【化139】



10

【0614】

実施例 4 2 に記載したものと同様な方法により、工程 1 においてチオモルホリン 1,1-ジオキシドをモルホリンの代わりに用いて、実施例 4 9 を製造した；

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : 9.00 (m, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.77 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 4.51 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.0 (q, 2H,  $J=9.3$  Hz), 3.92 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 3.40-3.00 (m, 13H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : -73.53 (t, 3F,  $J=9.0$  Hz). 厳密な質量計算値: M+H 585.2326, 実測値: 585.2322.

20

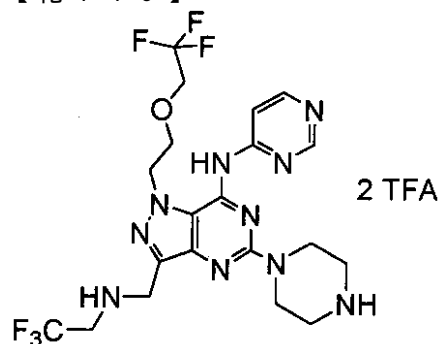
【0615】

実施例 5 0

1-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-3-((2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン トリフルオロアセテート

【0616】

【化140】



30

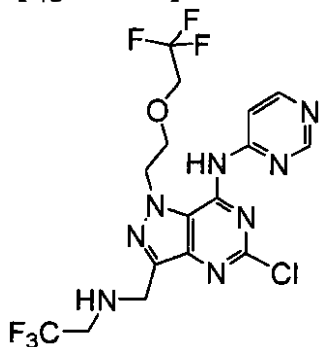
40

【0617】

工程 1 : 1-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-3-((2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)-5-クロロ-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミンの製造

【0618】

## 【化 1 4 1】



10

## 【0 6 1 9】

5-クロロ-3-(クロロメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン(610 mg, 1.5 mmol)、トリフルオロエチルアミン塩酸塩(390 mg, 2.9 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(410 mg, 3.2 mmol)と、テトラエチルアンモニウムブロミド(1 mg)およびテトラエチルアンモニウムヨードを、反応バイアル内でジメチルスルホキシド(10 ml)中において混合した。反応混合物を室温で2日間攪拌し、第2量のトリフルオロエチルアミン塩酸塩(390 mg, 2.9 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(410 mg, 3.2 mmol)を添加し、反応をさらに2日間進行させた。反応混合物を酢酸エチル(70 mLずつ)と水(2回, 25 mLずつ)の間で分配し、有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮すると油が得られ、これを放置すると凝固した。この中間体をさらに精製せずに使用した; MS ES+ [MH]<sup>+</sup> m/z (相対強度): 485.1(100), 486.1(10), 487.1(20)。

20

## 【0 6 2 0】

工程2: 工程1で製造した1-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-3-((2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)-5-クロロ-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン(213 mg, 0.41 mmol)およびピペラジン(152 mg, 1.8 mmol)を、反応バイアル内でジメチルスルホキシド(3.0 ml)中において混合した。反応混合物を120 に10時間加熱した。反応物を室温に冷却し、トリフルオロ酢酸の添加により酸性条件にした。粗製反応混合物を逆相HPLC (0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水中の5% - 95%アセトニトリル)により精製し、凍結乾燥して、表題化合物を暗黄色固体(70 mg)として得た;

30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) : 10.4 (bs, 1H), 8.87 (s, s 2H), 8.61 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.77 (t, 2H, J=4.9 Hz), 4.19 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.90 (m, 6H), 3.6 (m, 2H), 3.19 (bs, 4H). <sup>19</sup>F NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) : -73.57 (t, 3F, J=9.64 Hz), -74.88 (s). MS ES+ [MH]<sup>+</sup> m/z (相対強度): 535.2(100), 536.2(25)。

## 【0 6 2 1】

適切な試薬を選択し、反応経路1~41および実施例1~50の指針に従うことにより、実施例51~107を製造する。

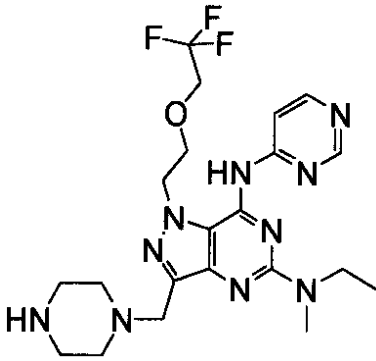
実施例 5 1

N<sup>5</sup>-エチル-N<sup>5</sup>-メチル-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-N<sup>7</sup>-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

40

## 【0 6 2 2】

【化 1 4 2】



10

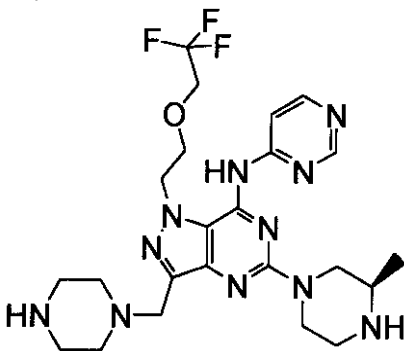
【 0 6 2 3】

実施例 5 2

5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【 0 6 2 4】

【化 1 4 3】



20

【 0 6 2 5】

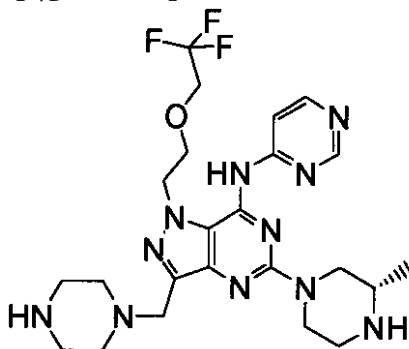
実施例 5 3

5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【 0 6 2 6】

【化 1 4 4】



40

【 0 6 2 7】

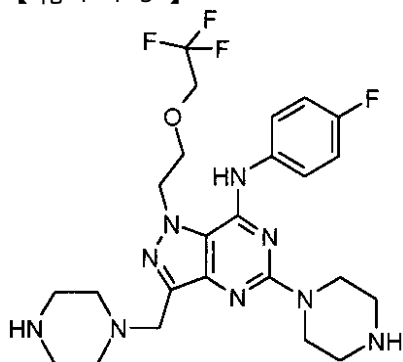
実施例 5 4

N-(4-フルオロフェニル)-5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【 0 6 2 8】

50

【化145】



10

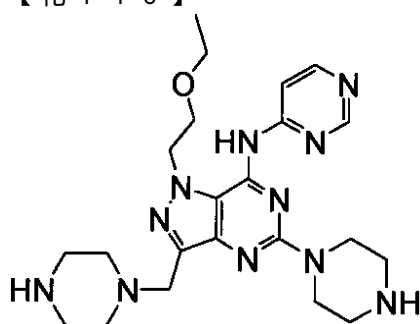
【0629】

実施例55

1-(2-エトキシエチル)-5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0630】

【化146】



20

【0631】

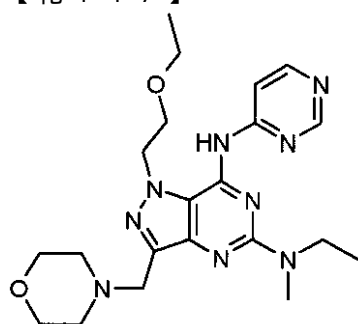
実施例56

1-(2-エトキシエチル)-N5-エチル-N5-メチル-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N7-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

30

【0632】

【化147】



40

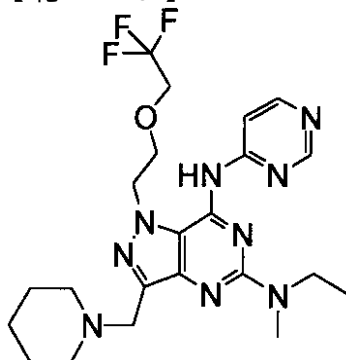
【0633】

実施例57

N5-エチル-N5-メチル-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-N7-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

【0634】

【化148】



10

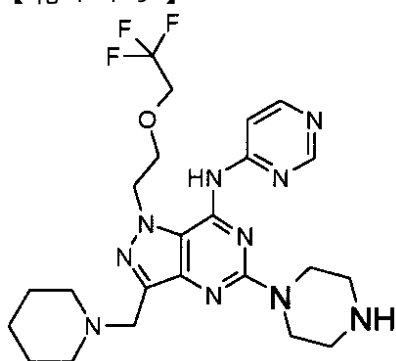
【0635】

実施例58

5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0636】

【化149】



20

【0637】

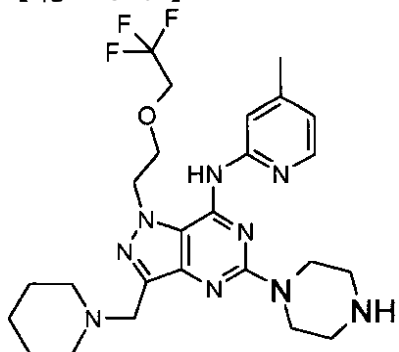
実施例59

N-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【0638】

【化150】



40

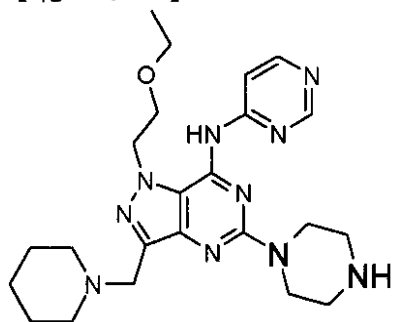
【0639】

実施例60

1-(2-エトキシエチル)-5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0640】

【化151】



10

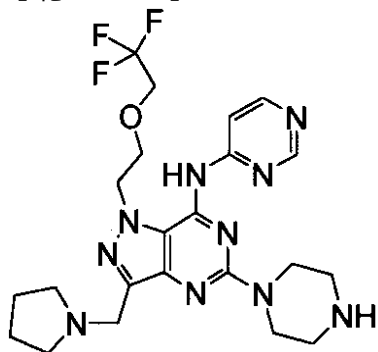
【0641】

実施例61

5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0642】

【化152】



20

【0643】

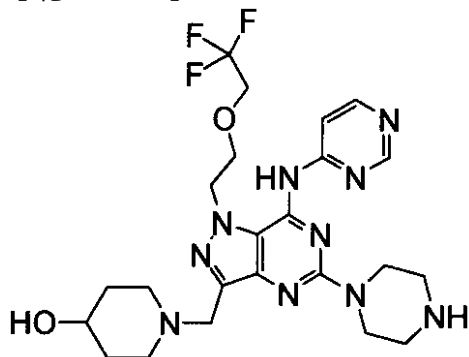
実施例62

1-({5-ピペラジン-1-イル-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-オール

30

【0644】

【化153】



40

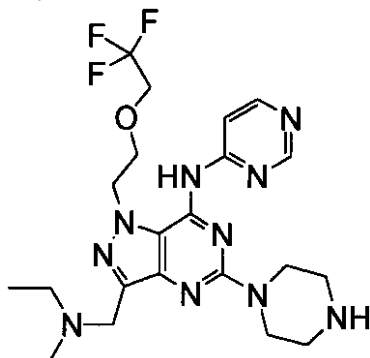
【0645】

実施例63

3-{[エチル(メチル)アミノ]メチル}-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0646】

【化 1 5 4】



10

【 0 6 4 7】

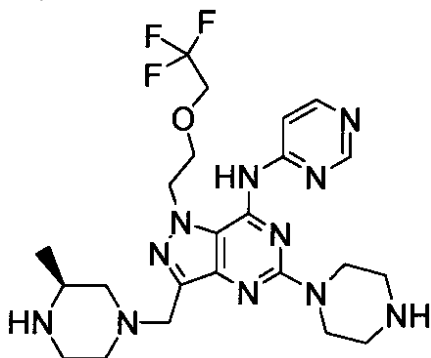
実施例 6 4

3-[[ (3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-ア

ミン

【 0 6 4 8】

【化 1 5 5】



20

【 0 6 4 9】

実施例 6 5

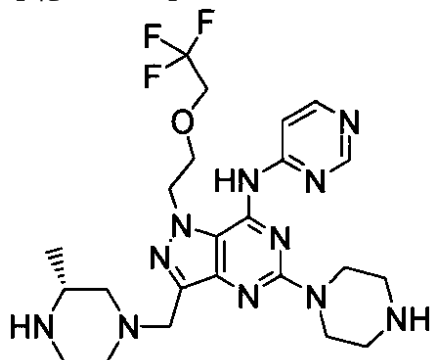
3-[[ (3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-ア

ミン

30

【 0 6 5 0】

【化 1 5 6】



40

【 0 6 5 1】

実施例 6 6

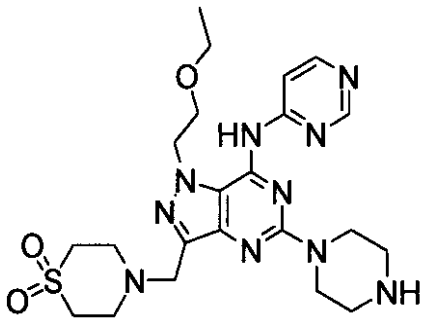
3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-1-(2-エトキシエチル)-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-ア

ミン

【 0 6 5 2】

50

【化 1 5 7】



10

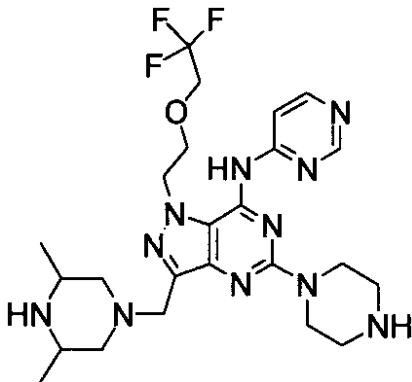
【 0 6 5 3】

実施例 6 7

3-[(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【 0 6 5 4】

【化 1 5 8】



20

【 0 6 5 5】

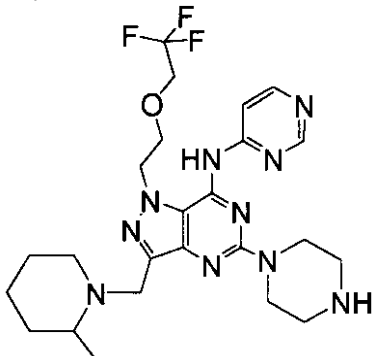
実施例 6 8

1-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-3-((2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【 0 6 5 6】

【化 1 5 9】



40

【 0 6 5 7】

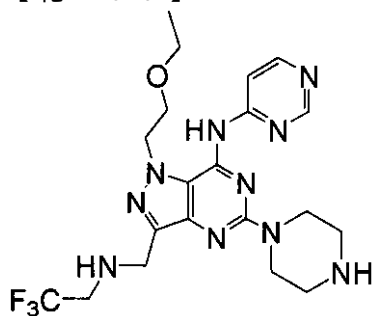
実施例 6 9

3-((2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)-1-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【 0 6 5 8】



【化160】



10

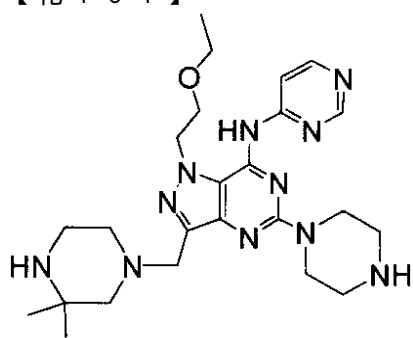
【0659】

実施例70

1-(2-エトキシエチル)-3-((3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0660】

【化161】



20

【0661】

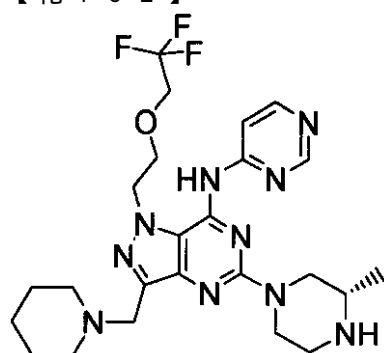
実施例71

5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【0662】

【化162】



40

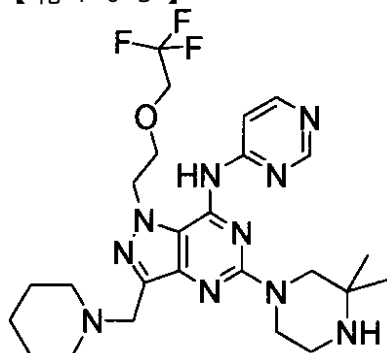
【0663】

実施例72

5-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0664】

【化 1 6 3】



10

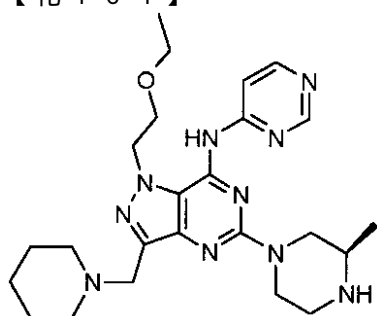
【 0 6 6 5】

実施例 7 3

1-(2-エトキシエチル)-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメ  
チル)-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【 0 6 6 6】

【化 1 6 4】



20

【 0 6 6 7】

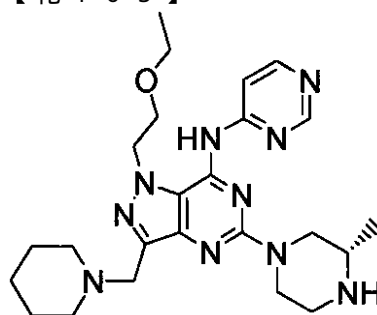
実施例 7 4

1-(2-エトキシエチル)-5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメ  
チル)-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【 0 6 6 8】

【化 1 6 5】



40

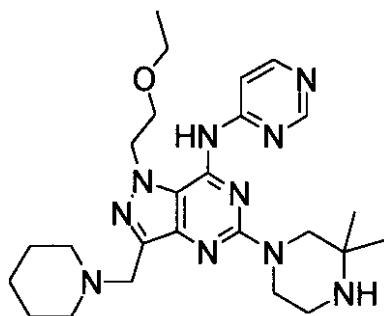
【 0 6 6 9】

実施例 7 5

5-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-1-(2-エトキシエチル)-3-(ピペリジン-1-イルメ  
チル)-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【 0 6 7 0】

【化166】



10

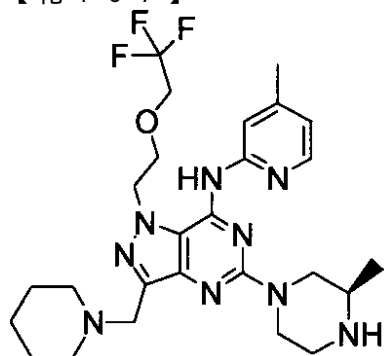
【0671】

実施例76

5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0672】

【化167】



20

【0673】

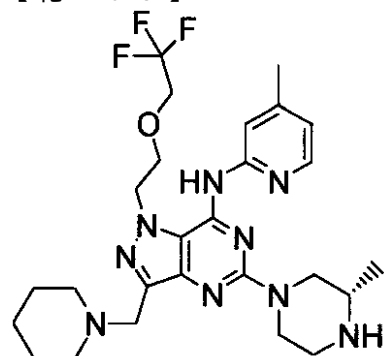
実施例77

5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【0674】

【化168】



40

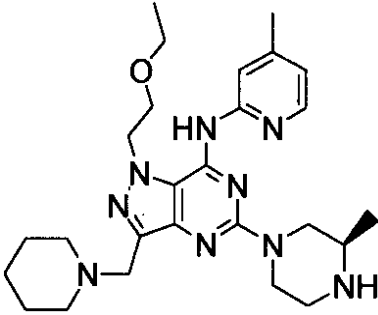
【0675】

実施例78

1-(2-エトキシエチル)-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0676】

【化169】



10

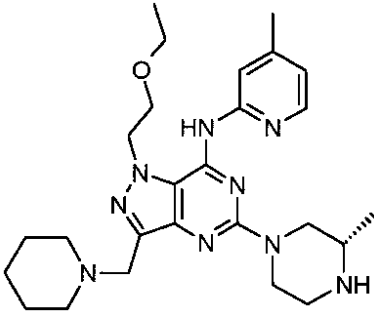
【0677】

実施例79

1-(2-エトキシエチル)-5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0678】

【化170】



20

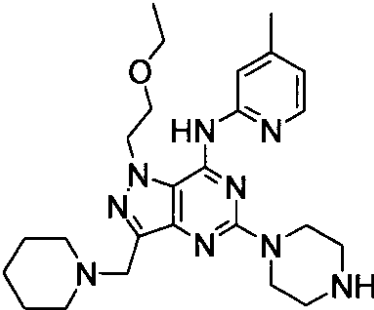
【0679】

実施例80

1-(2-エトキシエチル)-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0680】

【化171】



30

【0681】

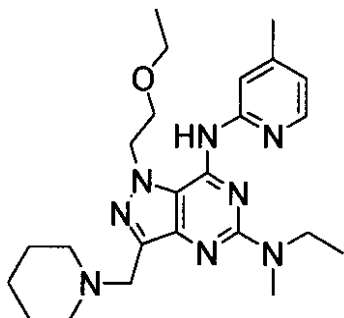
実施例81

1-(2-エトキシエチル)-N5-エチル-N5-メチル-N7-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

【0682】

40

【化172】



10

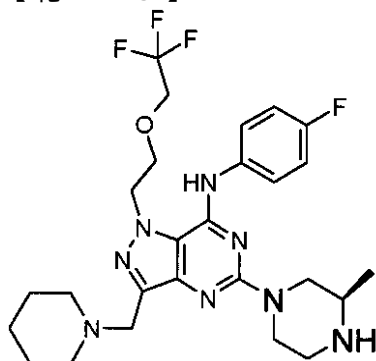
【0683】

実施例82

N-(4-フルオロフェニル)-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0684】

【化173】



20

【0685】

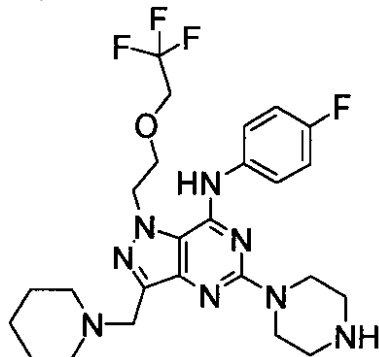
実施例83

N-(4-フルオロフェニル)-5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【0686】

【化174】



40

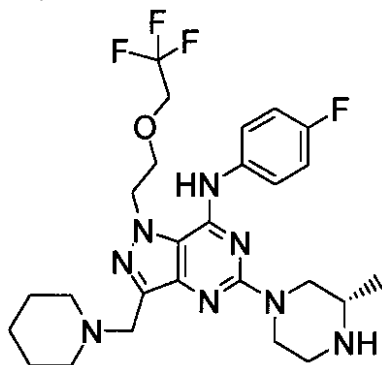
【0687】

実施例84

N-(4-フルオロフェニル)-5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0688】

【化175】



10

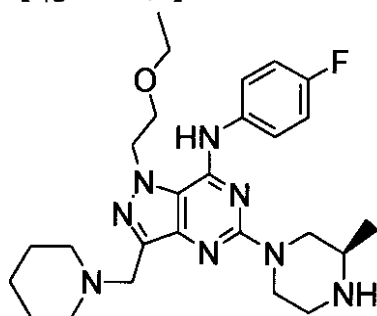
【0689】

実施例85

1-(2-エトキシエチル)-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0690】

【化176】



20

【0691】

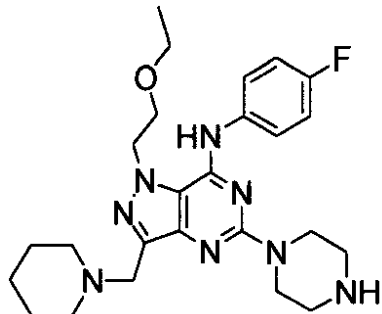
実施例86

1-(2-エトキシエチル)-N-(4-フルオロフェニル)-5-ピペラジン-1-イル-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【0692】

【化177】



40

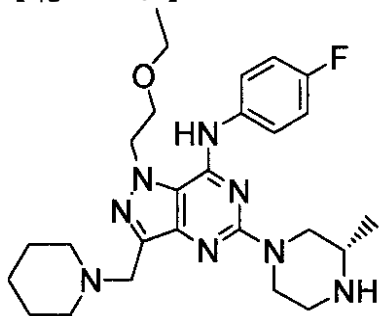
【0693】

実施例87

1-(2-エトキシエチル)-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0694】

【化178】



10

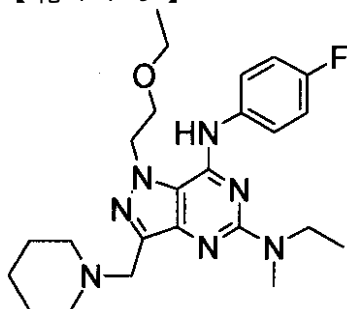
【0695】

実施例88

1-(2-エトキシエチル)-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0696】

【化179】



20

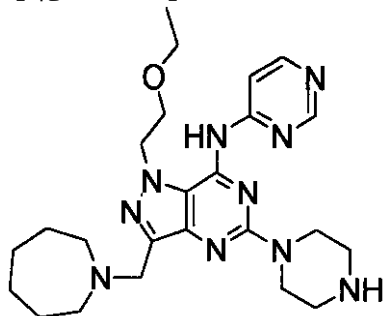
【0697】

実施例89

3-(アゼパン-1-イルメチル)-1-(2-エトキシエチル)-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0698】

【化180】



30

【0699】

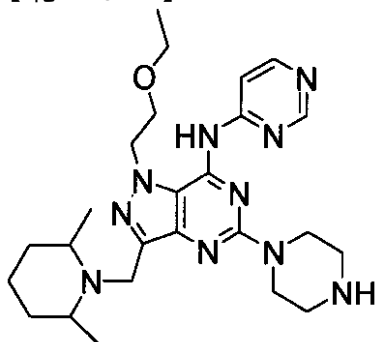
実施例90

3-[(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル]-1-(2-エトキシエチル)-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

40

【0700】

【化181】



10

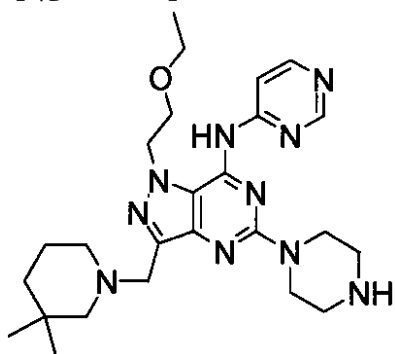
【0701】

実施例 9 1

3-[(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル]-1-(2-エトキシエチル)-5-ピペラジン-1-イル-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0702】

【化182】



20

【0703】

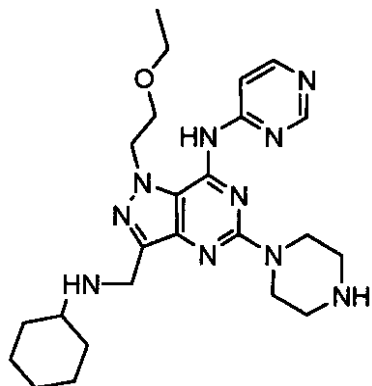
実施例 9 2

3-((シクロヘキシルアミノ)メチル)-1-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【0704】

【化183】



40

【0705】

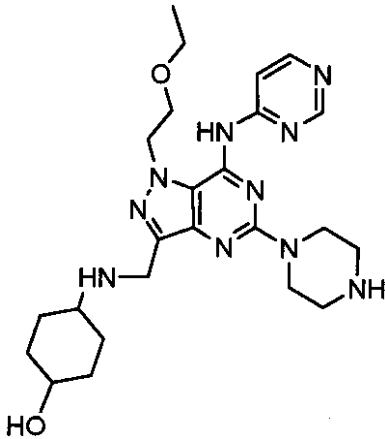
実施例 9 3

4-((1-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル)メチルアミノ)シクロヘキサノール

【0706】



【化184】



10

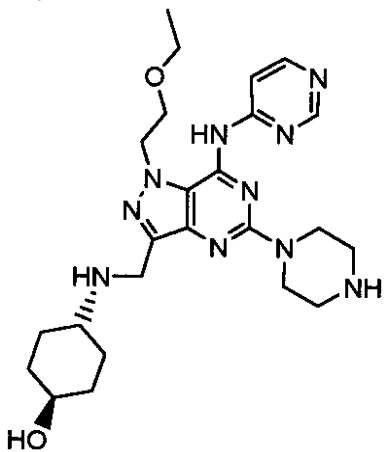
【0707】

実施例94

(1r,4r)-4-((1-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル)メチルアミノ)シクロヘキサノール

【0708】

【化185】



20

30

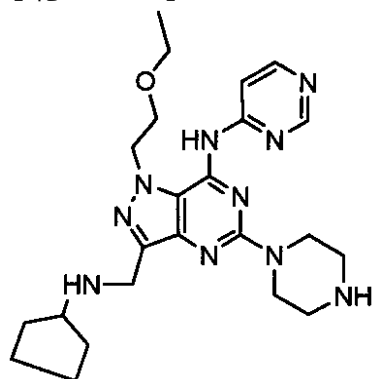
【0709】

実施例95

3-((シクロペンチルアミノ)メチル)-1-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0710】

【化186】



40

【0711】

実施例96

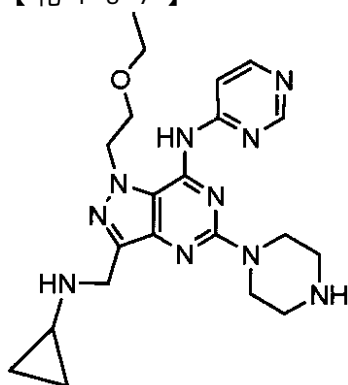
3-((シクロプロピルアミノ)メチル)-1-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-

50

(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0712】

【化187】



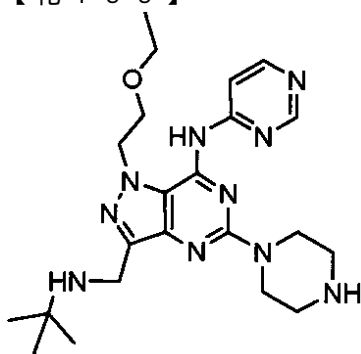
10

【0713】

実施例 973-((t-ブチルアミノ)メチル)-1-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0714】

【化188】



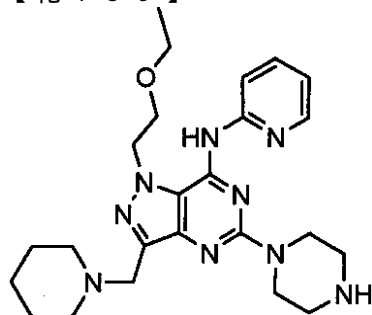
20

【0715】

実施例 981-(2-エトキシエチル)-5-(ピペラジン-1-イル)-3-((ピペリジン-1-イル)メチル)-N-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0716】

【化189】



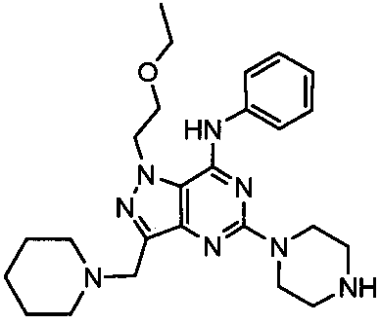
40

【0717】

実施例 991-(2-エトキシエチル)-N-フェニル-5-(ピペラジン-1-イル)-3-((ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0718】

【化190】



10

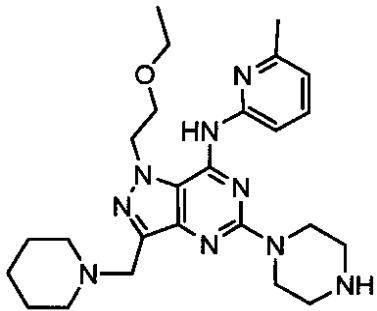
【0719】

実施例100

1-(2-エトキシエチル)-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-3-((ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0720】

【化191】



20

【0721】

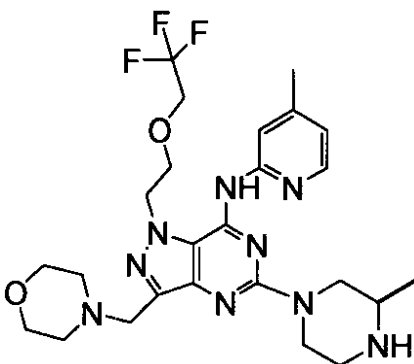
実施例101

5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

30

【0722】

【化192】



40

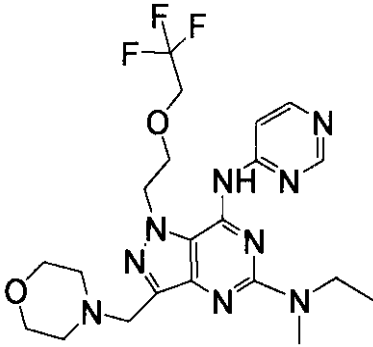
【0723】

実施例102

N<sup>5</sup>-エチル-N<sup>6</sup>-メチル-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N<sup>7</sup>-ピリミジン-4-イル-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

【0724】

【化193】



10

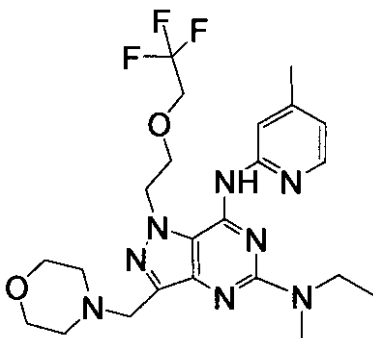
【0725】

実施例103

N<sup>5</sup>-エチル-N<sup>6</sup>-メチル-N<sup>7</sup>-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

【0726】

【化194】



20

【0727】

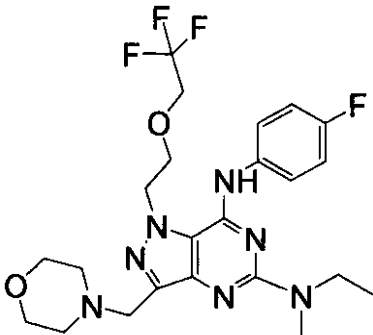
実施例104

N<sup>5</sup>-エチル-N<sup>7</sup>-(4-フルオロフェニル)-N<sup>6</sup>-メチル-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン

30

【0728】

【化195】



40

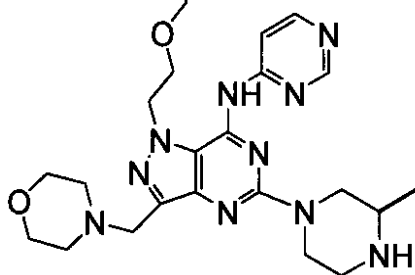
【0729】

実施例105

1-(2-エトキシエチル)-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(モルホリン-4-イルメチル)-N-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0730】

【化196】



10

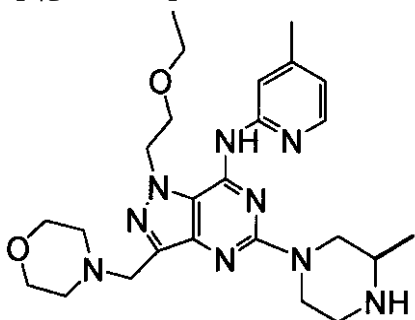
【0731】

実施例106

1-(2-エトキシエチル)-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0732】

【化197】



20

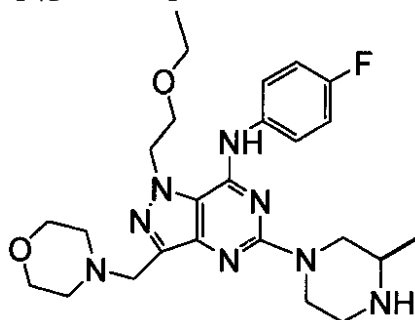
【0733】

実施例107

1-(2-エトキシエチル)-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-アミン

【0734】

【化198】



40

【0735】

アッセイ

本発明化合物は、サイクリックグアニレートリン酸(cGMP)特異的5型ホスホジエステラーゼの阻害薬(PDE-5阻害薬)である。本発明に従って使用するのに適切な好ましい化合物は、有効かつ選択的なPDE5阻害薬である。サイクリックグアノシン3',5'-リン酸(cGMP)ホスホジエステラーゼおよ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対するインビトロPDE阻害活性は、それらのIC<sub>50</sub>値(酵素活性を50%阻害するのに必要な化合物濃度)の測定により判定できる。

【0736】

必要なPDE酵素は、ヒト海綿体、ヒトおよびウサギ血小板、ヒト心室、ヒト骨格筋およ

50

びウシ網膜を含めた多様な供給源から、本質的にThompson, WJ et al.; Biochemistry 18 (23), 5228-5237, 1979の方法の改変によりBallard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998の記載に従って単離できる。特にcGMP特異的PDE5およびcGMP抑制型cAMP PDE 3は、ヒト海綿体組織、ヒト血小板またはウサギ血小板から得ることができ；cGMP刺激型PDE2はヒト海綿体から；カルシウム/カルモジュリン(Ca/CAM)依存性PDE1はヒト心室から；cAMP特異的PDE4はヒト骨格筋から；光受容器PDE6はウシ網膜から得られた。ホスホジエステラーゼ7~11は、SF9細胞内ヘトランスフェクションした全長ヒト組換えクローンから生成できる。

#### 【0737】

アッセイは、Thompson WJ and Appleman MM; Biochemistry 10(2),311-316, 1971の " バッチ " 法の改変により、本質的にBallard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998の記載に従って、またはAmersham plcが製品コードTRKQ7090/7100に記載したプロトコルの改変を用いる $[^3\text{H}]$ 標識AMP/GMPの直接検出のためのシンチレーション近接アッセイにより実施できる。要約すると、シンチレーション近接アッセイについては、変動濃度の阻害薬および $\text{IC}_{50} @ K_i$ となるような低濃度の基質(cGMPまたはcAMP、非標識-対- $[^3\text{H}]$ 標識の比率3:1、濃度約 $1/3 K_m$ 以下)の存在下で、固定量の酵素をアッセイすることにより、PDE阻害薬の効果を調べた。アッセイ緩衝液[20mM Tris-HCl pH 7.4, 5mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mg/ml ウシ血清アルブミン]により、最終アッセイ容量を100  $\mu\text{l}$ に調整した。酵素により反応を開始し、30 で30~60分間インキュベートして<30%の基質代謝回転率にし、50  $\mu\text{l}$ のケイ酸イットリウムSPAビーズ(PDE 9および11に対する各非標識サイクリックヌクレオチド3mMを含有)で停止した。プレートを再シールし、20分間振とうした後、暗所でビーズを30分間沈降させ、次いでTopCountプレートリーダー(Packard, コネチカット州メリディン)で計数した。放射能単位を非阻害対照(100%)に対する活性%に換算し、阻害薬濃度に対してプロットし、'Fit Curve' Microsoft Excelエクステンションを用いて阻害薬の $\text{IC}_{50}$ 値を求めた。

10

20

#### 【0738】

##### インビトロアッセイ

方法 A : PDE-5阻害シンチレーション近接アッセイ (SPA) - ヒト血小板

このアッセイは、ヒト血小板から単離したPDE5を使用するインビトロアッセイにおいて、被験化合物によるヒト血小板PDE5酵素活性の阻害を測定する。PDE5酵素は、本質的にThompson, WJ et al.; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979の方法の改変によりBallard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998の記載に従って、血小板から単離できる。PDE5は、 $[^3\text{H}]$ cGMPから5'ヌクレオチド $[^3\text{H}]$ GMPへの加水分解を触媒する。 $[^3\text{H}]$ GMPはケイ酸イットリウムSPAビーズに結合し、シンチレーション計数により検出される。要約すると、シンチレーション近接アッセイについては、変動濃度の被験化合物および $\text{IC}_{50} @ K_i$ となるような低濃度の基質(cGMPまたはcAMP、非標識-対- $[^3\text{H}]$ 標識の比率3:1、濃度約 $1/3 K_m$ 以下)の存在下で、固定量の酵素をアッセイすることにより、被験化合物の効果を調べた。阻害していない対照の全PDE5活性に対する酵素活性の阻害率を計算する。

30

#### 【0739】

PDE5  $\text{IC}_{50}$ アッセイ : 96-ウェルマイクロタイタープレート方式

40

##### 試薬

緩衝液A : 20 mM Tris-HCl, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , pH 7.4

緩衝液B : 緩衝液A中に2 mg/ml BSA (酵素緩衝液)

cGMP基質 : アッセイにおける最終濃度500 nM

$^3\text{H}$ -標識基質の添加量は $[^3\text{H}]$ cGMPの比放射能に依存し、アッセイにおける最終濃度が500 nMとなるように、緩衝液A中の10mM非標識cGMP原液で希釈する

PDE酵素 : 緩衝液B中に調製。希釈係数は酵素活性により決定される

SPAビーズ : 20 mg/ml懸濁液を $\text{dH}_2\text{O}$ 中に調製

#### 【0740】

## 【表5】

陽性対照	陰性対照	標準品／被験化合物
2 µl 100% DMSO	2 µl 100% DMSO	2 µl 標準品／被験化合物
25 µl 緩衝液 A	25 µl 緩衝液 A	25 µl 緩衝液 A
25 µl 酵素	25 µl 緩衝液 B	25 µl 酵素
50 µl 基質	50 µl 基質	50 µl 基質
50 µl SPA 停止用	50 µl SPA 停止用	50 µl SPA 停止用

## 【0741】

10

標準品および被験化合物の原液を、100% DMSO 中に5 mMで調製する。化合物を別個の希釈プレート内において10-ポイント1/2 log希釈方式で系列希釈する。2 µlの化合物希釈液をアッセイプレートに二重試験法で添加し；指定の対照ウェルに2 µlの100% DMSOを添加する。25 µlの緩衝液Aをすべてのウェルに添加する。25 µlの緩衝液Bを陰性対照ウェルに添加し、25 µlの酵素を残りのウェルに添加する。50 µlの基質を各ウェルに添加する。プレートをシールし、30 のプレートシェーカー上で60分間インキュベートする。50 µlのSPAビーズを添加して反応を停止する。プレートを再シールし、15分間振とうしてビーズにGMP生成物を結合させる。ビーズを30分間沈降させ、次いでNXT TopCountで読み取る。データをECADAアプリケーションで分析する。この分析において阻害率%を計算する：(平均最大 - 化合物値) / (平均最大 - 平均最小) × 100。酵素活性-対-化合物濃度のS状用量応答

20

## 【0742】

方法B：PDE-5阻害シンチレーション近接アッセイ(SPA) - ヒト血小板

この方法は方法Aの改変プロトコルである。

このアッセイは、ヒト血小板から単離したPDE5を使用するインビトロアッセイにおいて、被験化合物によるヒト血小板PDE5酵素活性の阻害を測定する。PDE5は、 $[^3\text{H}]$ cGMPから5'ヌクレオチド $[^3\text{H}]$ GMPへの加水分解を触媒する。 $[^3\text{H}]$ GMPはケイ酸イットリウムSPAビーズに結合し、シンチレーション計数により検出される。阻害していない対照の全PDE5活性に対する酵素活性の阻害率を計算する。

30

## 【0743】

PDE5 IC<sub>50</sub>アッセイ：96-ウェルマイクロタイタープレート方式

試薬

緩衝液A： 20 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4

緩衝液B： 緩衝液A中の2 mg/ml BSA (酵素緩衝液)

cGMP基質： アッセイにおける最終濃度50 nM

<sup>3</sup>H-標識基質の添加量は $[^3\text{H}]$ cGMPの比放射能に依存し、基質を緩衝液A中に希釈する

PDE酵素： 緩衝液B中に調製。希釈係数は酵素活性により決定される

SPAビーズ： 4 mg/ml懸濁液をdH<sub>2</sub>O中に調製

## 【0744】

## 【表6】

40

陽性対照	陰性対照	標準品／被験化合物
3 · l 100% DMSO	3 · l 100% DMSO	3 · l 標準品／被験化合物
27 · l 緩衝液 A	27 · l 緩衝液 A	27 · l 緩衝液 A
30 · l 酵素	30 · l 緩衝液 B	30 · l 酵素
30 · l 基質	30 · l 基質	30 · l 基質
30 · l SPA 停止用	30 · l SPA 停止用	30 · l SPA 停止用

## 【0745】

標準品および被験化合物の原液を、100% DMSO 中に2 mMで調製する。アッセイにおける

50

出発濃度が初回  $IC_{50}$  スクリーニングについて  $2 \mu M$  となるように、化合物を別個の希釈プレート内において 8-ポイント  $1/5$  log 希釈方式で系列希釈する。  $27 \mu l$  の緩衝液 A をアッセイプレートのウェルに添加する。希釈プレートから  $3 \mu l$  の希釈化合物を取り出して二重試験法で添加し、あるいは  $3 \mu l$  の 100% DMSO (陽性および陰性対照について) を添加する。  $30 \mu l$  の酵素を添加する。陰性対照ウェルについては、酵素の代わりに緩衝液 B を添加する。  $30 \mu l$  の標識基質をすべてのウェルに添加する。

#### 【0746】

室温で 60 分間インキュベートした後、  $30 \mu l$  のケイ酸イットリウムビーズの添加により反応を停止する。これらのビーズは高密度であり、プレートに添加する際に常に攪拌している必要がある。プレートをシールし、プレートシェーカーで 15 分間振とうしてビーズに GMP 生成物を結合させる。

10

#### 【0747】

ビーズを 30 分間沈降させた後、プレートを NXT TopCount で読み取り、データを Bioassay Solver アプリケーションで分析する。各プレートの 0% および 100% 対照の平均を用いて阻害率 % を計算する。次いで、各化合物についてのウェルレベル阻害率 % を用いて、ロジスチック S 状用量応答モデルの 4 パラメーターの推定値を計算する。これらの推定値を用いて、50% 阻害に対応する濃度を計算する。

#### 【0748】

##### ex vivo アッセイ

##### 方法 C : 大動脈輪アッセイ

20

このプロトコルは、被験化合物に曝露したラット大動脈輪の直接弛緩を測定する方法を記載する。このアッセイにおいては、安定外因性 NO 供与体 DETA-NO により誘発される cGMP 信号を増強することによって、PDE5 阻害化合物が大動脈輪の弛緩を誘発する。化合物誘発弛緩について、95% 信頼区間での  $EC_{50}$  を力価指数として計算する。

#### 【0749】

雄 Sprague-Dawley ラット (250 ~ 350g) を  $CO_2$  ガスで窒息させ、それらの胸部大動脈を慎重に切り出し、クレブス緩衝液に入れる。次いで大動脈から結合組織を慎重に切除し、それぞれ長さ 3 ~ 4mm の 8 切片に分割する。

#### 【0750】

水ジャケット付き (37 °C) の 15 mL 組織浴内で、平行ステンレスワイヤ間に、大動脈輪を静止張力 1 g で吊るす。張力を等尺性張力変換器で測定し、Ponemah 組織プラットフォームにより記録する。薬物試験の前に、各標本を少なくとも 60 分間、平衡化する。この期間中、組織を 200  $\mu M$  の L-NMMA と共にインキュベートし、15 ~ 20 分毎にインキュベーション媒質を交換する (各組織浴において 200  $\mu M$  の最終濃度を維持するために、それぞれの洗浄の後、L-NMMA を添加する)。

30

#### 【0751】

平衡化期間に続いて、各組織についてベースライン張力を記録する。フェニレフリン (phenylephrine) (1  $\mu M$ ) に対する血管収縮応答を評価し、フェニレフリンに対する応答が最大に達した時点で、その後アセチルコリン (1  $\mu M$ ) の攻撃により血管反応性を評価する。再度のウォッシュアウト期間に続いて、2 回目のベースライン値を記録し、血管収縮薬ノルアドレナリン (25 nM) をそれぞれの浴に添加し、安定張力に達するまでの期間 (約 15 分間)、組織をインキュベートする。安定 NO 供与体 DETA-NO を用いて、外因性 NO 誘発を供給する。ノルアドレナリン誘発による前収縮の約 5 ~ 15 % 弛緩に達する DETA-NO 濃度を判定する (半対数増分での累積)。1 つの輪において、一般に輪当たり 5 回の投与で、各添加間に 15 分間をおいて、累積濃度応答曲線を作成する。

40

#### 【0752】

##### 方法 D : 大動脈輪アッセイ

方法 C のプロトコルを改変して、大動脈輪データを求めるための別のプロトコルを得ることができる。改変プロトコルについては、輪の調製前に、血管内腔を指の間で穏やかに擦ることにより、まず内皮を除去する (表皮剥落輪)。静止張力を 2 g に設定し、最大濃度

50



のフェニレフリン(1 $\mu$ M)に対する血管収縮薬応答を評価し、続いて(ウォッシュアウト期間の後)300 nMのフェニレフリンにさらに2回曝露する。各組織において濃度範囲0.1~300 nMにわたってノルアドレナリンに対する濃度-応答関係を求める。再度のウォッシュアウトの後、化合物試験のために組織をEC<sub>50</sub>濃度のノルアドレナリンで収縮させる。

#### 【0753】

##### インビボアッセイ

方法E：Culex(商標)アッセイ

意識のある予備カニューレ挿入した自然発症高血圧症ラット(SHR)モデルを、被験化合物および他の抗高血圧症薬が全身系動脈血圧を降下させる有効性の評価のために用いる。自動採血(ABS)システムをこのモデルに組み込む。Culex(商標)ABSシステムは、ラップトップ型コンピューター、4つの制御ユニットおよび代謝ケージからなる。このシステムによれば、動物に過度のストレスを与えずに1匹のラットから複数の血液試料を採集できる。さらに、このシステムはバイオマーカーの同定に使用しうる可能性のある尿試料を採集できる。この方法で、化合物スクリーニング速度の加速、および血漿中の遊離薬物濃度または潜在バイオマーカーと薬理効果(平均動脈血圧の降下)の関係の判定と同時に、意識のある非拘束SHRラットにおいて有効性試験および標準PK試験を実施する。

10

#### 【0754】

14週令、体重約300gのSHRラットに、両側頸静脈および右頸動脈カニューレ挿入の外科処置を行う。外科処置の回復後、動物をCulex(商標)ケージに入れ、動物が動いた際にカテーテルが抜れるのを防ぐために、ケージの動きを制御するセンサーを備えた運動応答アームに繋ぐ。右頸静脈カテーテルと採血用Culex(商標)無菌チューブセットの間、または左頸静脈カテーテルと薬物投与用の延長チューブとの間、または右頸動脈カテーテルと血圧モニタリング用圧力変換器に接続した延長チューブとの間を接続する。カテーテルの開存性を維持するために、右頸静脈カニューレは12分毎または採血事象間にカテーテルを20 $\mu$ Lのヘパリン添加生理食塩水(10単位/mL)でフラッシュするCulex(商標)の"tend"機能により保守され、左頸静脈カニューレにはヘパリン添加生理食塩水(20単位/mL)を充填する。右頸動脈カニューレの開存性は、血圧が記録されない場合に延長チューブに直接に、または血圧モニタリングに際し圧力変換器を通して、ヘパリン添加生理食塩水を低速注入することにより保守される。動物をいずれかの化合物の評価に使用する前に少なくとも2時間、順化させる。動物に5日間の試験期間にわたって被験化合物を3回投与し、2つの連続被験化合物間に30~40時間のウォッシュアウト期間を置く。すべての被験化合物を静脈内投与または経口胃管投与することができる。採血プロトコル(採血の時間および容量)をCulex(商標)ソフトウェアによりプログラミングする。各動物から採取する血液の全量は、2週間で750 $\mu$ L/24時間および10 mL/kgを超えない。実験プロトコルに基づいて、全身動脈血圧を圧力変換器のデータ取得システム(PONEMAH)により6~24時間記録する。化合物の有効性を評価するために、平均動脈血圧(一次終末点)を分析する。血漿中の薬物濃度の測定および潜在バイオマーカーの評価のために、血液試料を分析する。

20

30

#### 【0755】

方法F：自然発症高血圧症ラットにおけるラジオトランスミッターの埋込みとテレメトリーによる後続の血圧スクリーニング

40

自然発症高血圧症ラット(SHR)を、イソフルラン(isoflurane)麻酔装置によりイソフルランガスで麻酔する；この装置は、酸素が装置の内部チャンパーを通過するのに伴ってイソフルランを一定範囲の%で送達するように目盛り定めされている。動物を誘導チャンパーに入れ、4~5%のイソフルランを投与して外科処置相の麻酔に到達させる。次いで外科処置期間中は、外科処置台上の小型イソフルラン麻酔装置によりイソフルランを送達しながら、動物をノーズコーン(nose cone)により1~2%に維持する。

#### 【0756】

麻酔薬投与に続いて、市販の無菌ラジオテレメトリーユニット(Data Sciences, International, 55113-1136 ミシガン州ローズビル)によりトランスミッターを無菌法でラットに埋め込む。外科処置前に外科処置領域を剃毛し、Dial(商標)銘柄の殺菌液(4%のクロル

50

ヘキシジングルコン酸塩および4%のイソプロピルアルコールを含有)で拭い、続いてヨウ素(10%)スプレー液を適用する。2.5~3.0 cmの開腹を行い、カテーテル先端を腹部大動脈に挿入した状態でラジオテレメトリーユニットを腹部に埋め込む。Baby Weitlaner開創器を用いて軟組織を保定する。腹部大動脈の1 cmセクションを部分切開し、そのセクションを短時間、交差クランピングし、21-ゲージの針で穿刺し、トランスミッターカテーテル先端を血管に導入し、隣接腰筋に繫いだ1本の4.0絹製縫合糸により固定する。次いでトランスミッター本体を腹腔に挿入し、同時に4.0絹製縫合糸で縫合閉鎖しながら腹筋壁に固定する。皮膚層を、真皮下連続4.0吸収性縫合糸により閉鎖する。マルカイン(marcaine)の皮下(s.c.)投与に続いて、縫合線内へ線に沿ってヨウ素を局所投与する(それぞれ閉鎖時に)。術後、意識回復前に、すべてのラットにブプレノルフィン(buprenorphine) 0.05mg/kgを皮下注射する。0.300kgのラットについて一般的な投与容量は0.050mlであろう。ブプレノルフィン投与前に、ラットを外科処置麻酔から完全に回復させなければならない。次いで、術後痛が解消したことを示さない限り、ラットに同用量を1日1回、連続2日間投与する。

10

#### 【0757】

外科処置後、ラットをそれらのケージに戻し、紙を敷いた中実床ケージに個別に収容する。実験プロトコルを開始する前に、回復のために7日間以上の期間を置く。ラットは外科処置後の数日間は一様に高血圧であり、外科処置後ほぼ7日目までに”正常血圧”レベルに戻ることが観察されている。実験タイムライン中、ラットに標準ラット固形飼料と水を任意に摂取させる。

20

#### 【0758】

被験化合物を、先を丸めたステンレス鋼製2 1/2インチ、18ゲージの胃管針を用いて胃管により胃内(i.g.)投与する。1日1回の投与について、目標容量は胃内3.33 ml/kgである。被験化合物を投与するビヒクルは化合物の溶解度に応じて異なるであろうが、水中のメチルセルロース(0.5%)が第1選択であろう。

#### 【0759】

血圧データはData Sciences Internationalのデータ取得プログラムにより得られる。血圧試料を、試験期間全体にわたって1日24時間、1.5~3分間隔で5秒間、記録する。このデータをData Scienceのデータ分析ソフトウェアにより処理して、目的時間間隔の平均値にする。他のすべてのデータリダクションをMicrosoft Excel(商標)スプレッドシートで行う。

30

#### 【0760】

方法G：SHRラット

この実験プロトコルは、被験化合物による血圧降下をスクリーニングするために設計されている。自然発症高血圧症ラット(SHR)の頸静脈および頸動脈にカニューレを挿入する：それぞれ、化合物の投与用に1つ、血圧の直接測定用に1つ。動物は外科処置後、完全に意識のある状態であり、すべての実験を1日の作業日内に行う。血圧降下は評価すべき第1パラメーターである。しかし、収縮期および弛緩期血圧ならびに心拍数のデータも収集する。ラットに漸増式または累積式で投与し、この方式に伴う応答を観察する。この方法で、同じ動物を用いて1種類より多い化合物または複数用量の化合物を1日でスクリーニングすることもできるであろう。

40

#### 【0761】

方法：

麻酔：ラットを5%イソフルランで効果が出るまで麻酔する。切開部位を剃毛し、外科処置のために無菌処置する。次いで、ヒーティングパッド、イソフルラン補給を備え、37に保持された外科処置台へラットを移し、外科処置期間全体を通してイソフルランの効果を維持する。

#### 【0762】

外科処置：動脈および静脈カニューレを、それぞれ頸静脈および頸動脈に埋め込む。カニューレを、皮下を通して頸部後方へ挿入し、ここで皮膚から出す。ステンレス鋼ステ

50

ープルを用いて各切開部位を閉鎖する。次いでカニューレをばね式繋ぎ具に通して旋回装置に繋ぎ、これにより動物が実験期間中にカニューレを噛むのを防ぐ。

【0763】

回復：繋ぎ具および旋回装置の重さを支える平衡バランスアーム付きの不透明なポリカーボネートケージ計測器にラットを入れる。ケージの床を覆うために紙の床敷き材料を用いる。この時点でラットを外科処置から回復させ、回復段階の初期に2mL容量を投与する。動物に飼料を与えない。図1に示すタイムラインは試験期間に用いた実験時間経過を示す。

【0764】

すべての本発明化合物がPDE-5に対して10,000nM未満の活性をもつ。方法Aにより化合物1～40についてみられた $IC_{50}$ 値を次表に挙げる。方法Bにより化合物41～50についてみられた $IC_{50}$ 値をも次表に挙げる。

10

【0765】

【表7】

実施例	$IC_{50}$ (nM)	実施例	$IC_{50}$ (nM)
1	1.12	26	3.4
2	1.25	27	N/A
3	1.1	28	6.9
4	0.77	29	3.3
5	0.58	30	1.06
6	0.39	31	3.40
7	9.0	32	>100
8	0.59	33	>100
9	0.33	34	23.6
10	2.5	35	>100
11	0.53	36	188
12	4.5	37	4.4
13	0.4	38	N/A
14	5.5	39	1.53
15	0.48	40	5.8
16	5.9	41	1.8
17	>100	42	0.32
18	2.30	43	0.21
19	4.3	44	0.79
20	2.1	45	1.25
21	2.0	46	0.14
22	3.2	47	0.47
23	9.5	48	7.39
24	5.8	49	0.58
25	5.2	50	1.06

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000891

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/18004 A (MERCK PATENT GMBH; JONAS, ROCHUS; EGGENWEILER, HANS-MICHAEL; SCHELLING) 15 March 2001 (2001-03-15) cited in the application the whole document	1-20
Y	WO 02/00660 A (MERCK PATENT GMBH; JONAS, ROCHUS; SCHELLING, PIERRE; CHRISTADLER, MARI) 3 January 2002 (2002-01-03) cited in the application the whole document	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *a* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 June 2005		21/06/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lauro, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/000891

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0118004	A	15-03-2001	DE 19942474 A1	15-03-2001
			AT 231866 T	15-02-2003
			AU 773878 B2	10-06-2004
			AU 7279300 A	10-04-2001
			BR 0013781 A	14-05-2002
			CA 2384037 A1	15-03-2001
			CN 1377357 A ,C	30-10-2002
			CZ 20020736 A3	15-05-2002
			DE 50001191 D1	06-03-2003
			DK 1210349 T3	19-05-2003
			WO 0118004 A2	15-03-2001
			EP 1210349 A2	05-06-2002
			ES 2189766 T3	16-07-2003
			HU 0202624 A2	28-12-2002
			JP 2003508534 T	04-03-2003
			MX PA02002383 A	02-09-2002
			NO 20021083 A	05-03-2002
			PL 353366 A1	17-11-2003
			PT 1210349 T	30-06-2003
			SI 1210349 T1	30-06-2003
			SK 3132002 A3	02-07-2002
			US 6777419 B1	17-08-2004
			ZA 200202653 A	22-07-2003
WO 0200660	A	03-01-2002	DE 10031584 A1	10-01-2002
			AU 7970001 A	08-01-2002
			BR 0111915 A	13-05-2003
			CA 2410399 A1	03-01-2002
			CN 1439011 A	27-08-2003
			CZ 20024054 A3	16-04-2003
			WO 0200660 A1	03-01-2002
			EP 1296986 A1	02-04-2003
			HU 0301587 A2	29-09-2003
			JP 2004501921 T	22-01-2004
			MX PA02012263 A	25-04-2003
			NO 20026247 A	27-12-2002
			PL 358551 A1	09-08-2004
			SK 17632002 A3	02-05-2003
			US 2004029900 A1	12-02-2004
			ZA 200209728 A	12-03-2004

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
	A 6 1 P 17/14	
	A 6 1 P 3/08	

(31) 優先権主張番号 60/572,024

(32) 優先日 平成16年5月18日(2004.5.18)

(33) 優先権主張国 米国(US)

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

(74) 代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72) 発明者 ベル, アンドリュウ・サイモン

イギリス国ケント シーティー 1 3 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 ブラウン, デーヴィッド・グラハム

イギリス国ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, フ

- 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 フォックス, デーヴィッド・ネイサン・エイブラハム  
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 ル, フワン - ファン  
アメリカ合衆国ミズーリ州 63017, チェスターフィールド, チェスターフィールド・パークウェイ・ウエスト 700, 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 マーシュ, イアン・ロジャー  
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
- (72)発明者 モーレル, アンドリュー・イアン  
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 オーウェン, ダフィド・ライズ  
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 パーマー, マイケル・ジョン  
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 ロジャース, トーマス・エドワード  
アメリカ合衆国ミズーリ州 63017, チェスターフィールド, チェスターフィールド・パークウェイ・ウエスト 700, 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 ウインズロー, キャロル・アン  
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
- F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 DD10 EE04 FF02 FF05 GG04 HH04  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA08 ZA16  
ZA34 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA59 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89  
ZA92 ZB13 ZB26 ZC20 ZC21 ZC35