

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年7月3日 (03.07.2003)

PCT

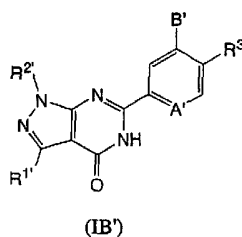
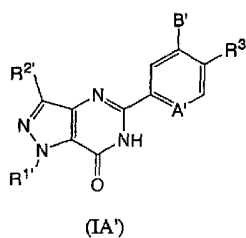
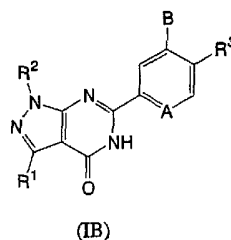
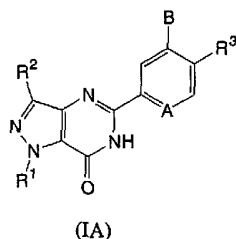
(10) 国際公開番号
WO 03/053975 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K 31/519, 31/5377, 31/551, A61P 1/04, 1/16, 1/18, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 17/00, 17/02, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/13083
- (22) 国際出願日: 2002年12月13日 (13.12.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2001-380483
2001年12月13日 (13.12.2001) JP
- (71) 出願人 (日本についてのみ): サントリー株式会社 (SUNTORY LIMITED) [JP/JP]; 〒530-8203 大阪府 大阪市 北区 堂島浜 2丁目 1番 40号 Osaka (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 第一サントリー生物医学研究所 (DAIICHI SUNTORY BIOMEDICAL RESEARCH LTD.) [JP/JP]; 〒618-8503 大阪府 三島郡 島本町 若山台 1丁目 1番 1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井上 英和 (INOUE, Hidekazu) [JP/JP]; 〒618-0015 大阪府 三島郡 島本町 青葉 1-1 8-5-207 Osaka (JP). 村藤 秀宣 (MURAFUJI, Hidenobu) [JP/JP]; 〒567-0851 大阪府 茨木市 真砂 2-9-1 4-3 03 Osaka (JP). 林 靖浩 (HAYASHI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒618-0001 大阪府 三島郡 島本町 山崎 1-9-5-803 Osaka (JP).
- (71) 出願人 (日本, 米国を除く全ての指定国について): 第一サントリーファーマ株式会社 (DAIICHI SUNTORY PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒102-0083 東京都千代田区 麴町五丁目7番地2 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区 大手町二丁目2番1号 新大手町ビル 206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: PYRAZOLOPYRIMIDINONE DERIVATIVES HAVING PDE7-INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: PDE7阻害作用を有するピラゾロピリミジノン誘導体



(57) Abstract: Pyrazolopyrimidinone derivatives represented by the general formula (IA) or (IB): (IA) (IB) or the general formula (IA') or (IB'): (IA') (IB') (wherein each symbol is as defined in the description). The compounds can enhance the intracellular cAMP level by virtue of their selective inhibitory activity against PDE7, and are useful in the prevention and treatment of various allergic diseases and inflammatory and immunologic diseases through their inhibiting the activation of T cells.

[続葉有]



WO 03/053975 A1



(81) 指定国 (国内): BR, CA, CN, HU, JP, KR, US.

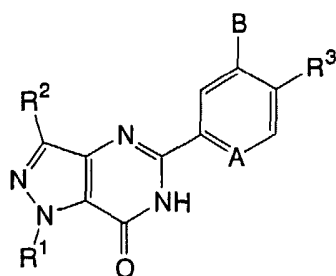
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

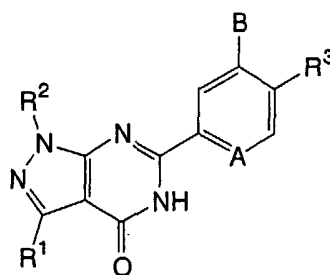
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

下記の式、(IA) または (IB) :

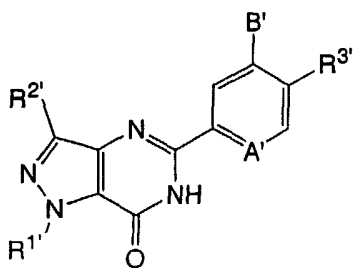


(IA)

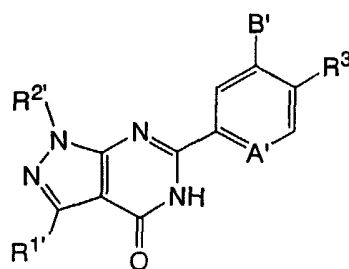


(IB)

及び、一般式 (IA') 又は (IB') :



(IA')



(IB')

(式中の記号は、明細書に開示の通りである) で表されるピラゾロピリジミノン誘導体を目的化合物として提供する。

これらの化合物は、PDE7 を選択的に阻害する作用を有し、これによって、細胞内 cAMP レベルが高まり、さらには T 細胞の活性化を阻害することによって様々なアレルギー疾患、炎症・免疫疾患の予防および治療に有用である。

明 細 書

PDE7 阻害作用を有するピラゾロピリミジノン誘導体

5 [技術分野]

本発明は、選択的な PDE7 (VII型ホスホジエステラーゼ) 阻害作用を有するピラゾロピリミジノン誘導体、その塩またはその溶媒和物並びにそれらを有効成分として含有する PDE7 阻害剤等に関する。これらの化合物はアレルギー疾患や炎症・免疫疾患を含む様々な治療分野に有効である。

10 [背景技術]

細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP もしくは cGMP は、ホスホジエステラーゼ (PDE1~11) によって分解され、不活化される。このうちの PDE7 は選択的に cAMP を分解するものであり、同じく cAMP を分解する PDE4 の選択的阻害剤であるロリプラムによって阻害されない酵素として特徴付けられる。PDE7 は T 細胞の活性化に重要な役割を果たしていることが示唆されており (Beavo ら、Science 283 (1999) 848)、また、T 細胞の活性化が様々なアレルギー疾患や炎症・免疫疾患、例えば、気管支喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、結膜炎、変形性関節症、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸炎、肝炎、膵炎、脳脊髄炎、敗血症、クローン病、移植における拒絶反応、GVH 病、血管形成術後の再狭窄などに対する疾患における病態の増悪化に関与していることが知られている (J Allergy Clin Immunol 2000 Nov;106 (5 Suppl):S221-6、Am J Respir Crit Care Med 1996 Feb;153 (2):629-32、Am J Respir Crit Care Med 1999 Nov;160 (5 Pt 2):S33-7、Clin Exp Allergy 2000 Feb;30 (2):242-54、Hosp Med 1998 Jul;59 (7):530-3、Int Arch Allergy Immunol 1998 Mar;115 (3):179-90、J Immunol 1991 Feb 15;146 (4):1169-74、Osteoarthritis Cartilage 1999 Jul;7 (4):401-2、Rheum Dis Clin North Am 2001 May;27 (2):317-34、J Autoimmun 2001 May;16 (3):187-92、Curr Rheumatol Rep 2000 Feb;2 (1):24-31、Trends Immunol 2001 Jan;22 (1):21-6、

Curr Opin Immunol 2000 Aug;12 (4) :403-8、Diabetes Care 2001 Sep;24 (9) :1661-7、
J Neuroimmunol 2000 Nov 1;111(1-2):224-8、Curr Opin Immunol 1997
Dec;9 (6) :793-9、JAMA 1999 Sep 15;282 (11) :1076-82、Semin Cancer Biol 1996
Apr;7 (2) :57-64、J Interferon Cytokine Res 2001 Apr;21 (4) :219-21)。従って、
5 PDE7 阻害剤はT細胞の関与する様々なアレルギー疾患や炎症・免疫疾患に有用で
あると考えられる。

当該酵素の選択的阻害剤として公開されている化合物としてはイミダゾピリジ
ン誘導体 (WO 01/34601)、ジヒドロプリン誘導体 (WO 00/68203)、ピロール誘
導体 (WO 01/32618)、ベンゾチオピラノイミダゾロン誘導体 (DE19950647) があ
10 るが、これらの阻害活性、他 PDE との選択性は不明である。阻害活性の公開され
ている化合物としては、グアニン誘導体 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001)
1081)、ベンゾチアジアジン、ベンゾチエノチアジアジン誘導体 (J. Med. Chem.
43 (2000) 683) (Eur. J. Med. Chem. 36 (2001) 333) があるが、これらの阻害活
性は弱いうえ、他 PDE との選択性も低く、PDE7 阻害薬としての実用性は不十分で
15 ある。

一方、ピラゾロピリミジノン骨格を有する化合物としては、ヨーロッパ特許出
願第 EP463756 号、ヨーロッパ特許出願第 EP526004 号、ヨーロッパ特許出願第
EP349239 号、ヨーロッパ特許出願第 EP636626 号、ヨーロッパ特許出願第 EP995751
号、特開平 8-25384 に記載されている化合物が、cGMP 特異的 PDE5 阻害剤として
20 知られているが、PDE7 阻害活性については何ら示唆されていない。

[発明の開示]

本発明は PDE7 阻害活性を有する新たな化合物及び当該化合物を有効成分とす
る PDE7 阻害剤等を提供することを目的とする。

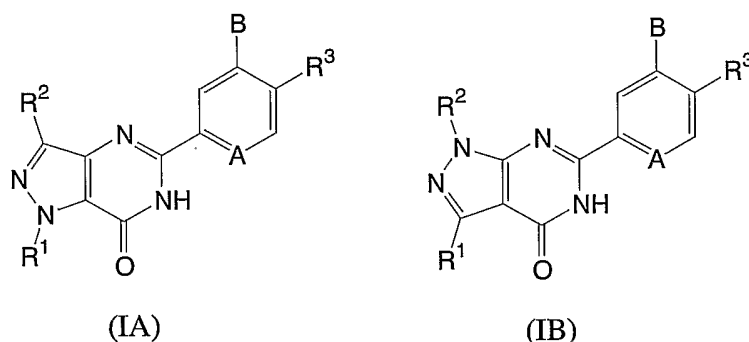
本発明の化合物は、PDE7 を選択的に阻害することにより、細胞内 cAMP レベルが
25 高まり、さらにはT細胞の活性化を阻害することによって様々なアレルギー疾患、
炎症・免疫疾患に有用である。即ち、気管支喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺
疾患、アレルギー性鼻炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、結膜炎、変形性関節症、慢
性関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸炎、肝炎、

膵炎、脳脊髄炎、敗血症、クローン病、移植における拒絶反応、GVH 病、血管形成術後の再狭窄などに対する疾患の予防または治療剤として有用である。

本発明者らは優れた PDE7 阻害作用を有する化合物を開発すべく、鋭意研究を進めた結果、後記一般式 (I A)、(I B)、(I A') および (I B') で示される
5 ピラゾロピリミジノン骨格を有する化合物において、強力な PDE7 阻害作用及び優れた PDE7 阻害選択性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[発明を実施するための形態]

本発明に従えば、下記一般式 (I A) 又は (I B) :



10

(式中、AはNまたはC R⁴を示し、Bは水素またはハロゲン原子を示し、R¹は置換されてもよいC_{3~7}シクロアルキルまたは、tert-ブチルを示し、R²は水素、メチルまたはエチルを示し、

R³は水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子、NR⁵R⁶、C(=X)R⁷、SO₂
15 NR⁵R⁶、OR⁸、NR⁸CONR⁵R⁶、NR⁸SO₂R⁹、ヘテロアリアル基、置換されてもよいC_{1~3}アルキルを示し、

R⁴は水素、必要に応じて1つ以上のフッ素で置換されたC_{1~3}のアルコキシを示し、

R⁵、R⁶は同一または異なって、水素原子、置換されてもよいC_{1~6}アルキル、
20 置換されてもよいアシル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニルを形成し、ここで、これらの基は場合によって、置換されてもよいC_{1~4}アルキル、OH、C_{1~3}アルコキシ、CO₂H、NR⁵R⁶で置換

されてもよい。

R^7 は置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、OH、 OR^8 または NR^5R^6 を示し、

R^8 は水素または置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル基を示し、

R^9 は置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル基を示し、

5 XはO、SまたはNHを示す。)

で表されるピラゾロピリミジノン誘導体、その塩またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物並びにPDE7阻害剤を提供することができる。

本明細書中の「 $C_{O\sim O}$ 」で示される記述は、炭素数OからO個を示す。例えば $C_{1\sim6}$ は炭素数1から6個を示す。

- 10 本発明において「置換されていてもよい」で表される置換基の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、シクロヘキシルなどの置換されてもよい直鎖状、分岐状、または環状のアルキル基、水酸基、シアノ基、メトキシ、エトキシなどのアルコキシ基、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなどの置換されてもよいアミノ基、アセチル、プロピオニルなどの置換されてもよいアシル基、カルボキシル基、フェニル、ナフチルなどの置換されてもよいアリール基、ピリジニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラジルなどの置換されてもよいヘテロアリール基、ピペラジニル、モルホニルなどの置換されてもよい飽和又は不飽和のヘテロシクロアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアミド基、塩素、フッ素、臭素などのハロゲン原子、ニトロ基、置換されてもよいスルホン基、置換されてもよいスルホニルアミド基、オキソ基、ウレア基、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなどの置換されてもよい直鎖状、分岐状、または環状のアルケニル基などが挙げられる。

- 25 本発明の一般式(I A)および(I B)において、 R^1 で示される置換されてもよい $C_{3\sim7}$ シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを挙げることができる。好ましい例としてはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルのような $C_{5\sim7}$ シクロアルキルであり、特に好ましくはシクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。

R²の具体例としては水素、メチルまたはエチルであり、特に好ましい例は、メチルが挙げられる。

R³としては水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子、NR⁵R⁶、C(=X)R⁷、SO₂NR⁵R⁶、OR⁸、NR⁸CONR⁵R⁶、NR⁸SO₂R⁹、ヘテロアリアル基、又は置換されてもよいC_{1~3}アルキルであり、特に好ましい例は、シアノ、NR⁵R⁶、C(=X)R⁷、SO₂NR⁵R⁶、OR⁸、NR⁸CONR⁵R⁶、NR⁸SO₂R⁹、ヘテロアリアル基、又は置換されてもよいC_{1~3}アルキルが挙げられる。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を示す。

R³のヘテロアリアル基の好ましい例は、炭素数が2ないし8個であり、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子からなるヘテロ原子を1個ないし4個含有する5ないし7員環からなる単環もしくはそれら同一又は異なる2以上の単環が融合した多環のヘテロアリアル基、例えばピロール、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジル、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリルなどが挙げられる。

Aとしては、NまたはCR⁴が挙げられ、好ましい例としては、CR⁴が挙げられる。

Bの好ましい例は、水素またはハロゲン原子が挙げられ、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を示す。Bの特に好ましい例は、水素、フッ素が挙げられる。

R⁴の好ましい例としては、水素、必要に応じて1つ以上のフッ素で置換されていてもよいメトキシ、エトキシ、プロピルオキシなどのC_{1~3}のアルコキシが挙げられ、特に好ましい例としては、メトキシ、エトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ基が挙げられる。

R⁵およびR⁶の例としては、それぞれ同一または異なっており、水素原子、置換されてもよいC_{1~6}アルキル、置換されてもよいアシル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニルを形成することもできる。ここでこれらの基は場合によってはさらに、置換されてもよいC_{1~4}アルキル、O

H、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 CO_2H 、 NR^5R^6 で置換されていてもよい。特に好ましい例としては、水酸基、アルコキシ基及び置換されてもよいアミノ基で置換された $C_{2\sim4}$ アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、
 5 置換されてもよいメチル、メトキシ、OH、 CO_2H 、 NR^5R^6 で置換されていてもよい。

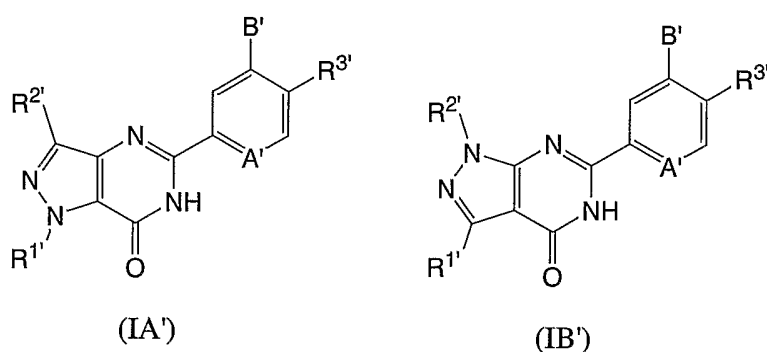
R^7 の例としては、置換されてもよい直鎖状または分岐状の $C_{1\sim6}$ アルキル、OH、 OR^8 または NR^5R^6 が挙げられる。ここで R^5 及び R^6 は前に説明した通りである。特に好ましい例としては、OHまたは NR^5R^6 が挙げられる。

10 R^8 としては、水素または置換されてもよい直鎖状または分岐状の $C_{1\sim6}$ アルキル基が挙げられる。好ましくは、水素および置換されてもよい $C_{1\sim3}$ アルキルが挙げられる。

R^9 としては、置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル基、好ましくは置換されてもよい $C_{1\sim3}$ アルキル基が挙げられる。特に好ましい例としては、置換されてもよいメチル及び置換されてもよいエチルが挙げられる。
 15

Xの例としては、O、SまたはNHが挙げられる。特に好ましい例としては、Oが挙げられる。

本発明に従えば、下記一般式 (IA') 又は (IB') :



20 (式中、 A' はNまたは CR^4 を示し、 B' は水素またはハロゲン原子を示し、 R^1 は置換されてもよい $C_{3\sim7}$ シクロアルキルまたは、tert-ブチルを示し、 R^2 は水素、メチルまたはエチルを示し、 R^3 は、 NR^5R^6 、 $C(=O)R^7$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 OR^8 、 NR^8CONR^5

$R^{6'}$ 、 $NR^{8'}CO_2R^{9'}$ 、 $NR^{8'}SO_2R^{9'}$ 、置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルケニル及び置換されてもよい飽和又は不飽和のヘテロシクロアルキルを示し、

5 $R^{4'}$ は水素、必要に応じて1つ以上のフッ素で置換された $C_{1\sim3}$ のアルコキシを示し、

$R^{5'}R^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニルを形成し、この際この基はさらに $NR^{9'}C(=O)R^{7'}$ 、
10 オキソ基、 $C(=O)R^{7'}$ で置換されている。

$R^{7'}$ は水素、置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、OH、 $OR^{8'}$ または $NR^{5'}R^{6'}$ を示し、

$R^{8'}$ は水素または置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル基及び置換されてもよいヘテロシクロアルキルを示し、

15 $R^{9'}$ は置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル基を示す。)

で表されるピラゾロピリミジノン誘導体、その塩またはその溶媒和物を提供することができる。

本発明の一般式 (IA') および (IB') において、 $R^{1'}$ で示される置換されてもよい $C_{3\sim7}$ シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、
20 シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを挙げることができる。好ましい例としてはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルのような $C_{5\sim7}$ シクロアルキルであり、特に好ましくはシクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。

$R^{2'}$ の具体例としては水素、メチルまたはエチルであり、特に好ましい例は、メ
25 チルが挙げられる。

$R^{3'}$ としては $NR^{5'}R^{6'}$ 、 $C(=O)R^{7'}$ 、 $SO_2NR^{5'}R^{6'}$ 、 $OR^{8'}$ 、 $NR^{8'}CONR^{5'}R^{6'}$ 、 $NR^{8'}CO_2R^{9'}$ 、 $NR^{8'}SO_2R^{9'}$ 、置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されてもよい $C_{1\sim6}$ アルケニル及び置換されてもよい飽和又は不飽和のヘテ

ロシクロアルキルであり、好ましい例は、 $\text{NR}^{5'}\text{R}^{6'}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{5'}\text{R}^{6'}$ 、 $\text{OR}^{8'}$ 、 $\text{NR}^{8'}\text{CONR}^{5'}\text{R}^{6'}$ 、 $\text{NR}^{8'}\text{SO}_2\text{R}^{9'}$ 、置換されてもよい $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、置換されてもよい $\text{C}_{1\sim6}$ アルケニル及び置換されてもよい飽和又は不飽和のヘテロシクロアルキルが挙げられる。

- 5 $\text{R}^{3'}$ の置換されてもよい飽和又は不飽和のヘテロシクロアルキルの好ましい例は、炭素数が2ないし8個であり、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子からなるヘテロ原子を1個ないし4個含有する4ないし7員環からなる単環もしくはそれら同一又は異なる2以上の単環が融合した多環の飽和又は不飽和のヘテロシクロアルキル基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリノ、
- 10 ピペラジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニルなどが挙げられる。 A' としては、 N または $\text{CR}^{4'}$ が挙げられ、好ましい例としては、 $\text{CR}^{4'}$ が挙げられる。

- B' の好ましい例は、水素またはハロゲン原子が挙げられ、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を示す。 B' の特に好ましい例は、水素、フッ素が
- 15 挙げられる。

$\text{R}^{4'}$ の好ましい例としては、水素、必要に応じて1つ以上のフッ素で置換されていても良いメトキシ、エトキシ、プロピルオキシなどの $\text{C}_{1\sim3}$ のアルコキシが挙げられ、特に好ましい例としては、メトキシ、エトキシ基が挙げられる。

- $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ の好ましい例としては、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニルを形成し、この際この基はさらに $\text{NR}^{9'}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{7'}$ 、オキソ基、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{7'}$ で置換されている。特に好
- 20 ましい例は、水素原子、メチル、エチル、ピペリジニル、ピロリジニルなどの置換されてもよいヘテロシクロアルキル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニルを形成し、この際この基はさらに $\text{NR}^{9'}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{7'}$ 、オキソ基、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{7'}$ で置換されている。
- 25

R^{7'}の例としては、水素原子、置換されてもよい直鎖状または分岐状のC_{1~6}アルキル、OH、OR^{8'}またはNR^{5'}R^{6'}が挙げられる。ここでR^{5'}及びR^{6'}は前に説明した通りである。特に好ましい例としては、OHまたはNR^{5'}R^{6'}が挙げられる。

R^{8'}としては、水素、置換されてもよい直鎖状または分岐状のC_{1~6}アルキル基
5 および置換されてもよいヘテロシクロアルキルが挙げられる。置換されてもよい直鎖状または分岐状のC_{1~6}アルキル基の具体例としてはカルボキシメチル基、シアノメチル基、ヘテロアリールメチル基などが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの好ましい例は、炭素数が2ないし8個であり、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子からなるヘテロ原子を1個ないし4個含有する4ないし7員環からなる
10 単環もしくはそれら同一又は異なる2以上の単環が融合した多環の飽和又は不飽和のヘテロシクロアルキル基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニルなどが挙げられる。

R^{9'}としては、置換されてもよいC_{1~6}アルキル基、好ましくは置換されてもよいC_{1~3}アルキル基が挙げられる。特に好ましい例としては、置換されてもよいメチル及び置換されてもよいエチルが挙げられる。

15

一般式 (I A)、(I B)、(I A') および (I B') の化合物は互変異性体の形で存在してもよく、個々の互変異性体及び、個々の互変異性体の混合物として存在しても良い。

20 さらに、一般式 (I A)、(I B)、(I A') および (I B') の化合物の化合物の放射能標識した誘導體も、本発明に含まれる。

本発明化合物は、1個ないし複数個の不斉炭素原子を有するものも含み、これに基づく(R)体、(S)体の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマーなどが存在する。また、置換基の種類によっては二重結合を有するので、(Z)体、(E)体などの幾何異性体も存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたもの
25 あるいは混合物のいずれの場合も包含する。

本発明化合物は、酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸や、ギ酸、

酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機酸との酸付加塩が挙げられる。

- 5 本発明化合物はさらに、金属、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属と共に医療用として許容しうる金属塩を形成することができる。例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などがある。さらに本発明化合物は、水和物、エタノール、イソプロパノールなどの溶媒和物や結晶多形の物質も含まれる。

本発明の一般式 (I A)、(I B)、(I A') および (I B') 記載のピラゾロ
10 ピリミジノン誘導体の特に好ましい具体例としては、以下のものが挙げられる。

- 1-シクロヘキシル-3-メチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 5-(4-アミノフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; N-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]アセタミド ; 1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-3-メチル-5-(2-ピリジニル)-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-3-メチル-5-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 5-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; N-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-
- 15
20
25

-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]アセタミド ; 5-(5-
 アミノ-2-ピリジニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒ
 ドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; N-[6-(1-シ
 クロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジ
 5 ン-5-イル)-3-ピリジニル]アセタミド ; 1-シクロヘキシル-5-(2-
 エトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-
 d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[4-(4-ヒドロ
 キシ-1-ペラジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピ
 ラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 5-(4-ブromo-2-メトキシ
 10 シフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラ
 ズロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[2-
 メトキシ-4-(4-メチル-1-ペラジニル)フェニル]-3-メチル-1,
 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 5-(4-
 クロロ-2-ピリジニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒ
 15 ドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシ
 ル-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒ
 ドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; トランス-5-(2-
 メトキシフェニル)-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-1,
 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; シス-5
 20 -(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)
 -1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; ト
 ランス-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-5-[4-(4-メ
 チル-1-ペラジニル)フェニル]-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,
 3-d]ピリミジン-7-オン ; シス-3-メチル-1-(4-メチルシク
 25 ロヘキシル)-5-[4-(4-メチル-1-ペラジニル)フェニル]-1,
 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 3-シ
 クロヘキシル-1-メチル-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
 [3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-(2-メ

- トキシフェニ) - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 6 - (2 - ピリジニル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 6 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - シクロヘキシル -
- 5 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカ - 8 - イル) - 2 - メトキシフェニル]
- 10] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) - 2 - メトキシフェニル] - 1 - メチル -
- 15 - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 6 - [4 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] - 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d]
- 20 ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メトキシフェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6
- 25 - {2 - メトキシ - 4 - [(3S) - テトラヒドロ - 3 - フラニロキシ] フェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6 - {2 - メトキシ - 4 - [(3R) - テトラヒドロ - 3 - フラニロキシ] フェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ

- 4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; メチル [4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェノキシ] アセテート ; [4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェノキシ] 酢酸 ; 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] フェニル}-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 6-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; N-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル] アセタミド ; N-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-2-メトキシアセタミド ; 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(メチルアミノ) フェニル]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド ; 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル) スルホニル] フェニル}-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-モルホリニル) スルホニル] フェニル]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) スルホニル]-2-メトキシフェニル}-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d]

ピリミジン-4-オン ; エチル 1- { [4- (3-シクロヘキシル-1-
 メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミ
 ジン-6-イル) -3-メトキシフェニル] スルホニル} -4-ピペリジンカル
 ボキシラート ; 1- { [4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキ
 5 ソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)
 -3-メトキシフェニル] スルホニル} -4-ピペリジンカルボン酸 ; 4-
 (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピ
 ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -N- [2- (ジメチルアミノ)
 エチル] -3-メトキシベンゼンスルホナミド ; 4- (3-シクロヘキシル
 10 -1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d]
 ピリミジン-6-イル) -3-メトキシ-N- (2-メトキシエチル) ベンゼン
 スルホナミド ; 4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,
 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -N- (2
 -ヒドロキシエチル) -3-メトキシベンゼンスルホナミド ; 3-シクロヘ
 15 キシル-6- [2-メトキシ-4- (4-モルホリニル) フェニル] -1-メチ
 ル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ;
 3-シクロヘキシル-6- [2-メトキシ-4- (1-ピペラジニル) フェニル]
 -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
 4-オン ; 3-シクロヘキシル-6- [2-メトキシ-4- (4-メトキシ
 20 -1-ピペリジニル) フェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラ
 ゴロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 6- (4-ブロモ-2-メトキシ
 フェニル) -3-シクロヘプチル-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピ
 ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘプチル-6- [2
 -メトキシ-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] -1-メチル-
 25 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 4
 - (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-
 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシ安息香酸 ; 3
 -シクロヘキシル-6- {2-メトキシ-4- [(4-メチル-1-ピペラジニ

ル) カルボニル] フェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
 [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-[2-メト
 キシ-4-(4-モルホリニルカルボニル) フェニル]-1-メチル-1, 5-ジ
 ヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロ
 5 ヘキシル-6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) カルボニル]-
 2-メトキシフェニル}-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ
 -4-[(4-メトキシ-1-ピペリジニル) カルボニル]フェニル}-1-メチ
 ル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ;
 10 { [4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-
 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシベンゾイ
 ル] アミノ} 酢酸エチルエステル ; {[4-(3-シクロヘキシル-1-メチ
 ル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d]ピリミジン-
 6-イル) -3-メトキシベンゾイル]アミノ} 酢酸 ; 3-シクロヘキシル-
 15 6-{2-メトキシ-4-[(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ] フェニ
 ル}-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-(5-フルオロ-2-メトキシフ
 ェニル) -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリ
 ミジン-4-オン ; エチル 1-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-
 20 4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6
 -イル) -3-メトキシフェニル] -4-ピペラジンカルボキシレート ; 1
 -[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1
 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) 3-メトキシフェニル] -
 4-ピペラジンカルボン酸 ; 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4
 25 - (1-ピペラジニル) フェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピ
 ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; ベンジル 1-[4-(3-シ
 クロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-6-イル) -2-フルオロ-5-メトキシフェニル] -1

-ピペラジンカルボキシレート ; 3-シクロヘキシル-6-[5-フルオロ
 -2-メトキシ-4-(1-ピペラジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-
 ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-シク
 ロヘキシル-6-[5-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-メチル-1-ピペ
 5 ラジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,
 4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-(2-メトキシ
 -4-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)-1-メチ
 ル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ;
 6-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)3-シクロヘキシル-1-メチル-
 10 1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3
 -シクロヘキシル-6-[2-エトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)
 フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
 リミジン-4-オン ; ベンジル 1-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチ
 ル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
 15 -6-イル)-3-エトキシフェニル]-4-ピペリジニル(メチル)カルバメ
 ート ; 3-シクロヘキシル-6-{2-エトキシ-4-[4-(メチルアミ
 ノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-
 ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; ベンジル 1-[4-(1-
 シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ
 20 [4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-4-ピペリ
 ジニル(メチル)カルバメート ; 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ
 -4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-3-メチル-
 1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; ベ
 25 ンジル 1-[4-(3-シクロヘプチル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジ
 ヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシ
 フェニル]-4-ピペリジニル(メチル)カルバメート ; 3-シクロヘプチ
 ル-6-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フ
 ェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリ

ミジン-4-オン ; ベンジル 1-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル
 -4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
 6-イル)-3-メトキシフェニル]-4-ピペリジニル(エチル)カルバメー
 ト ; 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[4-(エチルアミノ)
 5 -1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラ
 ゴロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; ベンジル 1-[4-(1-シク
 ロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,
 3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-4-ピペリジニル
 (エチル)カルバメート ; 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-
 10 [4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-3-メチル-1,6
 -ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シ
 クロヘキシル-5-[4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-1-
 シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]
 ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-(4-ヒドロキシ-2-
 15 メトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3
 -d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-
 4-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)-3-メチル
 -1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1
 -シクロヘキシル-5-{4-[(3R) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジニ
 20 ル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾ
 ロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{4-
 [(3S) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル]-2-メトキシフェニル}
 -3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-
 7-オン ; 5-{4-[[2-(ベンジルオキシ)エチル](メチル)アミ
 25 ノ]-2-メトキシフェニル}-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジ
 ヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シク
 ロヘキシル-5-{4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-2-メ
 トキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-

- d] ピリミジン-7-オン ; 5-(4-{4-[(ベンジルオキシ) メチル] -1-ピペリジニル} -2-メトキシフェニル) -1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{4-[4-(ヒドロキシメチル) -1-ピペリジニル] -2-メトキシフェニル} -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-{メチル [3-(メチルアミノ) プロピル] アミノ} フェニル) -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル] -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-{4-[[2-(ベンジルオキシ) エチル] (エチル) アミノ] -2-メトキシフェニル} -1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{4-[(2-ヒドロキシエチル) (エチル) アミノ] -2-メトキシフェニル} -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-(4-ブromo-2-エトキシフェニル-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 3-シクロヘキシル-6-{2-エトキシ-4-[(2-メトキシエチル) アミノ] フェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -3-メトキシフェニル] -4-ピペリジニル(メチル)ホルムアミド ; N-{1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -3-メトキシフェニル] -4-ピペリジニル} -N-メチルアセタミド ; ベンジル 1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -3-エトキシフェニル] -4

-ピペリジニル (メチル) カルバメート ; 1-シクロヘキシル-5- {2-
 エトキシ-4- [4- (メチルアミノ) -1-ピペリジニル] フェニル} -3-
 メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オ
 ン ; 1-シクロヘキシル-5- [4- (4-ヒドロキシ-1-メチル-4-
 5 ピペリジニル) -2-メトキシフェニル] -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7
 H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-
 5- [2-メトキシ-4- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-
 ピリジニル) フェニル] -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4,
 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5- [2-メトキシ
 10 -4- (1-メチル-4-ピペリジニル) フェニル] -3-メチル-1, 6-ジ
 ヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロ
 ヘキシル-5- [4- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -2-メトキシフェニル]
 -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-
 7-オン ; 5- [4- (4-アセチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -2
 15 -メトキシフェニル] -1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-
 7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル
 -5- [4- (4-エチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -2-メトキシフェ
 ニル] -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミ
 ジン-7-オン ; ベンジル 1- [4- (1-シクロヘキシル-3-メチル-
 20 7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5
 -イル) -2-フルオロ-5-メトキシフェニル] -4-ピペリジニル (メチル)
 カルバメート ; 1-シクロヘキシル-5- {5-フルオロ-2-メトキシ-
 4- [4- (メチルアミノ) -1-ピペリジニル] フェニル} -3-メチル-1,
 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-
 25 シクロヘキシル-5- [4- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -2
 -エトキシフェニル] -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4,
 3-d] ピリミジン-7-オン ; 3-シクロヘキシル-6- {4- [[2-
 (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] -2-メトキシフェニル} -1

-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-
 オン ; 3-シクロヘキシル-6-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)
 -2-メトキシフェニル]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ
 5 -4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル]-1-メチル
 -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 6
 -[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-3-シクロヘキシル
 -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
 4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-
 10 (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ
 -4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; N-[4-(3-
 シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ
 [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル] ウレア ; N
 -[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-
 15 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]
 -N-(メチルスルホニル) メタンスルホンアミド ; N-[4-(3-シク
 ロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル] メタンスルホンアミ
 ド ; 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(2-オキソ-1, 3
 20 -オキサゾリジン-3-イル) フェニル]-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4
 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-
 6-[2-メトキシ-4-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル) フェニル]-
 1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4
 -オン ; エチル 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,
 25 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-3-メ
 トキシフェニルカルバメート ; N-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチ
 ル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン
 -6-イル)-3-メトキシフェニル]-N-メチルアセトアミド ; N-[4

(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-N-メチルメタンスルホンアミド ; N-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-4-モルホリンカルボキサミド ; 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; N'-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルウレア ; 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-{4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-メトキシフェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-[4-(1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド ; 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド ; 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド ; 3-シクロヘキシル-6-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジ

ヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロ
 ヘキシル-6- {2-メトキシ-4- [(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1
 -イル) スルホニル] フェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラ
 5 - [(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) スルホニル] -2-メトキシフェニ
 ル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6- [2-メトキシ-4- (4-チオ
 モルホリニルスルホニル) フェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-
 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-
 10 [4- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イルスルホニル)
 -2-メトキシフェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6- {2-メトキシ
 -4- [(4-オキソ-1-ピペリジニル) スルホニル] フェニル} -1-メチ
 ル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ;
 15 3-シクロヘキシル-6- (2-メトキシ-4- { [4- (メチルアミノ) -1
 -ピペリジニル] スルホニル} フェニル) -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4
 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; ベンジル 1- { [4-
 (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピ
 ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシフェニル] スルホ
 20 ニル} -3-ピロリジニルカルバメート ; 6- {4- [(3-アミノ-1-
 ピロリジニル) スルホニル] -2-メトキシフェニル} -3-シクロヘキシル-
 1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4
 -オン ; ベンジル 1- { [4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オ
 キソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)
 25 -3-メトキシフェニル] スルホニル} -4-ピペリジニルカルバメート ; 6
 - {4- [(4-アミノ-1-ピペリジニル) スルホニル] -2-メトキシフェ
 ニル} -3-シクロヘキシル-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
 [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6- [2-メ

- トキシ-4-(4-チオモルホリニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 6-(4-ブ
 ロモフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-
 5 ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-1-
 メチル-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1,5-ジ
 ヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 6-(4-
 アミノフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 4-(3-シクロヘキシ
 10 ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホニルクロリド ; 3-シクロヘキシル
 -6-{4-[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェニル}
 -1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
 4-オン ; 6-{4-[4-(ベンジルアミノ)-1-ピペリジニル]-2
 -メトキシフェニル}-3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-
 15 4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 6-[4-(4-ア
 ミノ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-3-シクロヘキシル-1
 -メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-
 オン ; 3-シクロヘキシル-1-メチル-6-{4-[4-(4-メチル-1,
 4-ジアゼパン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1,5-ジヒドロ-4H
 20 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; ベンジル 1-[4-(3
 -シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾ
 ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-4-ピペリジニル(メチ
 ル)カルバメート ; 3-シクロヘキシル-1-メチル-6-{4-[4-(メ
 チルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1,5-ジヒドロ-4H-ピラ
 25 ゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-6-[4
 -(1,4-ジアゼパン-1-イルスルホニル)フェニル]-1-メチル-1,
 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ; 3-
 シクロヘキシル-6-{4-[4-(1,1-ジオキソド-4-チオモルホリニル)

- スルホニル] - 2 - メトキシフェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H
 - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 6
 - [4 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) - 2 - メトキシフェニ
 5 ル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジ
 ン - 4 - オン ; 6 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - シクロヘ
 キシル - 1 - エチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - オン ; 3 - シクロヘキシル - 1 - エチル - 6 - [2 - メトキシ -
 4 - (4 - メチル - 1 - ピペリジニル) フェニル] - 1, 5 - ジヒドロ - 4H -
 10 ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; ベンジル 1 - [4 - (3 -
 シクロヘキシル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ
 [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メトキシフェニル] - 4 - ピペリ
 ジニル (メチル) カルバメート ; 3 - シクロヘキシル - 1 - エチル - 6 - {2
 - メトキシ - 4 - [4 - (メチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] フェニル} - 1,
 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン ; 4 -
 15 (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピ
 ラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシベンゼンスルホニ
 ル クロリド ; 1 - シクロヘキシル - 5 - {2 - メトキシ - 4 - [(4 - メチ
 ル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) スルホニル] フェニル} - 3 - メチル - 1,
 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 -
 20 シクロヘキシル - 5 - {4 - [(4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) スルホニ
 ル] - 2 - メトキシフェニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾ
 ロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 4 - (1 - シクロヘキシル - 3 -
 メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミ
 ジン - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシベンゼンスル
 25 ホンアミド ; 4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7
 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メト
 キシ - N - メチルベンゼンスルホンアミド ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [4
 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - メトキシフェニル] - 3

-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-
 オン ; 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒ
 ドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシ-
 N-メチルベンゼンスルホンアミド ; 6-(4-アミノ-2-メトキシフェ
 5 ニル) -3-シクロヘキシル-1-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
 [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; 4-(3-シクロヘキシル-1-エ
 チル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン-6-イル) -3-メトキシベンゼンスルホニル クロリド ; 3-シクロヘ
 キシル-1-エチル-6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) スル
 10 ホニル] -2-メトキシフェニル} -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-4-オン ; 3-シクロヘキシル-1-エチル-6-{
 2-メトキシ-4-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) スルホニル]
 フェニル} -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4
 -オン ; 3-シクロヘキシル-6-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル
 15 スルホニル) -2-メトキシフェニル] -1-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H
 -ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン ; N-(2-アミノエチル)
 -4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1
 H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -3-メトキシ-N-メチ
 ルベンゼンスルホンアミド ; 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-
 20 オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イ
 ル) -3-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンア
 ミド ; 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒ
 ドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -N-[2-(ジ
 メチルアミノ) エチル] -3-メトキシベンゼンスルホンアミド ; 4-(1
 25 -シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾ
 ロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -3-メトキシ-N-メチル-N-[2
 -(メチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド ; 4-(1-シクロヘ
 キシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3

-d] ピリミジン-5-イル) -N-(2-ヒドロキシエチル) -3-メトキシ
 -N-メチルベンゼンスルホンアミド ; 1-シクロヘキシル-5-{2-メ
 トキシ-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル) スルホニル] フェニル} -3
 5 -メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-
 オン ; 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒ
 ドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -3-メトキシ-
 N-メチル-N-[3-(メチルアミノ) プロピル] ベンゼンスルホンアミド ;
 1-シクロヘキシル-5-(4-{ [4-(2-ヒドロキシエチル) -1-ピペ
 ラジニル] スルホニル} -2-メトキシフェニル) -3-メチル-1, 6-ジヒ
 10 ドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘ
 キシル-5-[2-メトキシ-4-(1-ピペラジニル) スルホニル] フェニル]
 -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-
 7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{4-[(4-エチル-1-ピペラジ
 ニル) スルホニル] -2-メトキシフェニル} -3-メチル-1, 6-ジヒドロ
 15 -7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; N-(1-ベンジ
 ル-4-ピペリジニル) -4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ
 -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -
 3-メトキシベンゼンスルホンアミド ; 4-(1-シクロヘキシル-3-メ
 チル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジ
 20 ン-5-イル) -3-メトキシ-N-(4-ピペリジニル) ベンゼンスルホンア
 ミド ; ベンジル 1-{ [4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキ
 ソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル)
 -3-メトキシフェニル] スルホニル} -4-ピペリジニル (メチル) カルバメ
 ート ; 1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-{ [4-(メチルア
 25 ミノ) -1-ピペリジニル] スルホニル} フェニル) -3-メチル-1, 6-ジ
 ヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-{4-
 [(1-ベンジル-4-ピペリジニル) アミノ] -2-メトキシフェニル} -1
 -シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-

d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(4-ピペリジニルアミノ)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ;

5 5-メチル(2E)-3-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-2-プロペネート ; (2E)-3-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-2-プロ

10 ペン酸 ; メチル 3-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]プロパネート ; 3-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]プロパン酸 ; 1-シクロヘキシル-5-(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-メトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 5-{4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)アミノ]-2-メトキシフェニル}-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-

15 -ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)アミノ]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド ; 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(4-モルホリニルメ

20 25

チル) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d]

 ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - { 4 - [(4 - ヒドロキシ - 1 -

 ピペリジニル) メチル] - 2 - メトキシフェニル} - 3 - メチル -

 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1

 5 - シクロヘキシル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ]

 メチル} フェニル) - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4,

 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; エチル 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル -

 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピ

 リミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシベンジル] - 4 - ピペリジンカルボキシレ

 10 - ート ; 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7

 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メト

 キシベンジル] - 4 - ピペリジンカルボン酸 ; ベンジル 1 - [4 - (1 - シ

 クロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,

 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシベンジル] - 4 - ピペリジニル

 15 (メチル) カルバメート ; 1 - シクロヘキシル - 5 - (2 - メトキシ - 4 -

 { [4 - (メチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フェニル) - 3 - メチ

 ル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

 1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン

 - 4 - イルアミノ) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾ

 20 ロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 -

 (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカ - 8 - イル) - 2 - メトキシ

 フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピ

 リミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (4

 - オキソ - 1 - ピペリジニル) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7

 25 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル -

 5 - { 4 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 2 - メトキシフェ

 ニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミ

 ジン - 7 - オン ; 5 - { 4 - [4 - (ベンジルアミノ) - 1 - ピペリジニル]

-2-メトキシフェニル} -1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[4-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル)-2-エトキシフェニル]-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[2-エトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジニル)フェニル]-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-エトキシフェニル}-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-{4-[4-(ベンジルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-エトキシフェニル}-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; ベンジル 1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル)-3-エトキシフェニル]-4-ピペリジニル (エチル) カルバメート ; 1-シクロヘキシル-5-{2-エトキシ-4-[4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-(4-アミノ-2-エトキシフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル)-3-エトキシベンゼンスルホニル クロリド ; 1-シクロヘキシル-5-{2-エトキシ-4-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)スルホニル]フェニル}-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{2-エトキシ-4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)

スルホニル} フェニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) - 2 - メトキシフェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; (2E)

5 - 3 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシフェニル] - 2 - プロペンニトリル ; 5 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 2 - エトキシフェニル] - 1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロ

10 - ヘキシル - 5 - [2 - エトキシ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 - エトキシフェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5

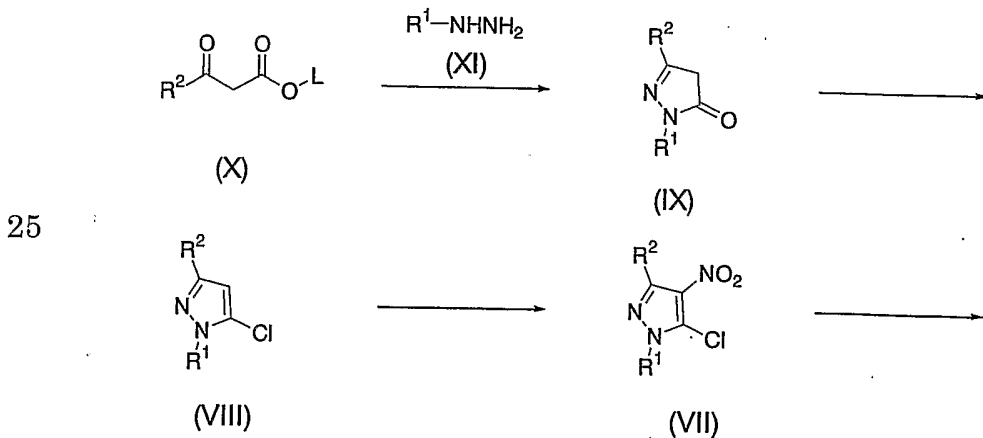
15 - {2 - エトキシ - 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ]フェニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - エトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; ベンジル 4 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル] - 1, 4 - ジアゼパン

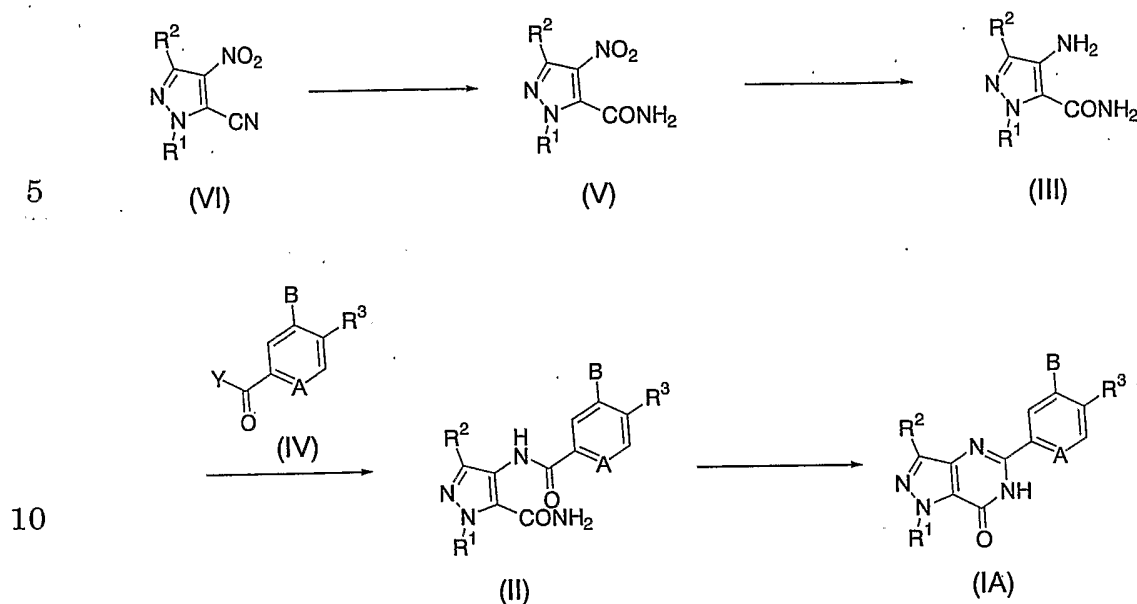
20 - 1 - カルボキシレート ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - {2 - メトキシ - 4 - [メチル (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) アミノ]フェニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - エトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H

25

-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-[4-((3R) -3
 -{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ピロリジニル) -2-メトキシ
 フェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾ
 ロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-{4-[(3
 5 R) -3-ヒドロキシピロリジニル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,
 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-[4
 -(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル) -2-メトキシフェニ
 ル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4,
 3-d] ピリミジン-7-オン ; 5-[4-(1-ベンジル-1, 2, 3, 6
 10 -テトラヒドロ-4-ピリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-シクロヘキシ
 ル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン
 -7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(1, 2, 3,
 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル) フェニル]-3-メチル-1, 6-ジヒド
 ロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン 1 塩酸塩 ; 1-
 15 シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[メチル (テトラヒドロ-2H-ピラ
 ン-4-イル) アミノ] フェニル}-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラ
 ゴロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン ; 1-シクロヘキシル-5-[4
 -(エチルアミノ) -2-メトキシフェニル]-3-メチル-1, 6-ジヒドロ
 -7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

20 本発明に係る式 (I A) は、たとえば以下に示す方法によって合成することが
 できる。





(式中、A, B, R¹, R², および R³ は、前記定義の通りである。L は C₁~₃ の低級アル
15 キル基であり、Y は水酸基またはハロゲン原子好ましくは塩素原子である。)

本方法を実施するには、公知方法に従い化合物 (X) から化合物 (IX) を得る。
この反応は塩酸、硫酸などの無機酸水溶液類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族
炭化水素類、酢酸などの有機酸類、メタノール、エタノールなどのアルコール類
あるいはこれらの混合物中、もしくは無溶媒中室温~120℃にて化合物 (X)
20 に対し、1~2 当量、好ましくは約 1 当量の化合物 (XI) を作用させ、反応終
了後、無機塩基例えば水酸化ナトリウムの水溶液を加え、水と混和しない有機溶
媒で抽出し、全有機物を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去すること
により目的化合物 (IX) を得ることができる。必要であれば再結晶などで精製する
ことができる。なお、出発原料である化合物 (X) は市販または公知の化合物を
25 用いることができる。本反応で使用される化合物 (XI) は市販または公知の化
合物を用いることができるが、公知の方法 (例えば J. Org. Chem., 1981, 46,
5414-5415) により容易に合成して得る化合物を用いることもできる。

得られた化合物 (IX) から公知方法に従って化合物 (VIII) を得ることができる。

トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、または無溶媒中、室温から還流温度にて化合物 (IX) に対し 1 ~ 5 当量のオキシ塩化リン、塩化チオニルなどのハロゲン化試薬を作用させ、反応終了後溶媒を留去することによって目的化合物 (VIII) を得ることができる。

- 5 得られた化合物 (VIII) は精製することなく、公知方法に従って、化合物 (VII) を得ることができる。濃硫酸中、または無水酢酸中、 -20°C ~ 室温にて硝酸を用いる。反応終了後、反応液を氷に注ぎ、析出した固体をろ取することによって目的化合物 (VII) を得ることができる。必要であれば、再結晶などで精製することができる。
- 10 得られた化合物 (VII) から、公知方法に従って、化合物 (VI) を得ることができる。N, N-ジメチルホルムアミドなどのような極性溶媒中、室温 ~ 120°C にて、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、のような金属シアン化物を 1 ~ 3 当量用いる。反応終了後、水を加え、水と混和しない有機溶媒で抽出した後、全抽出物を水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物 (VI) を得ることができる。必要であればカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

- 15 得られた化合物 (VI) から、公知方法に従って、化合物 (V) を得ることができる。この反応はニトリル基の加水分解により酸アミドを合成する方法であり多くの方法が行なえる。例えば、水、またはメタノール、エタノールなどのアルコール類、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類あるいはこれら
- 20 の混合液中、 0°C ~ 室温にて、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなど塩基存在下、過酸化水素を作用させる。反応終了後、水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物 (V) を得ることができる。必要であれば、再結晶などで精製することができる。

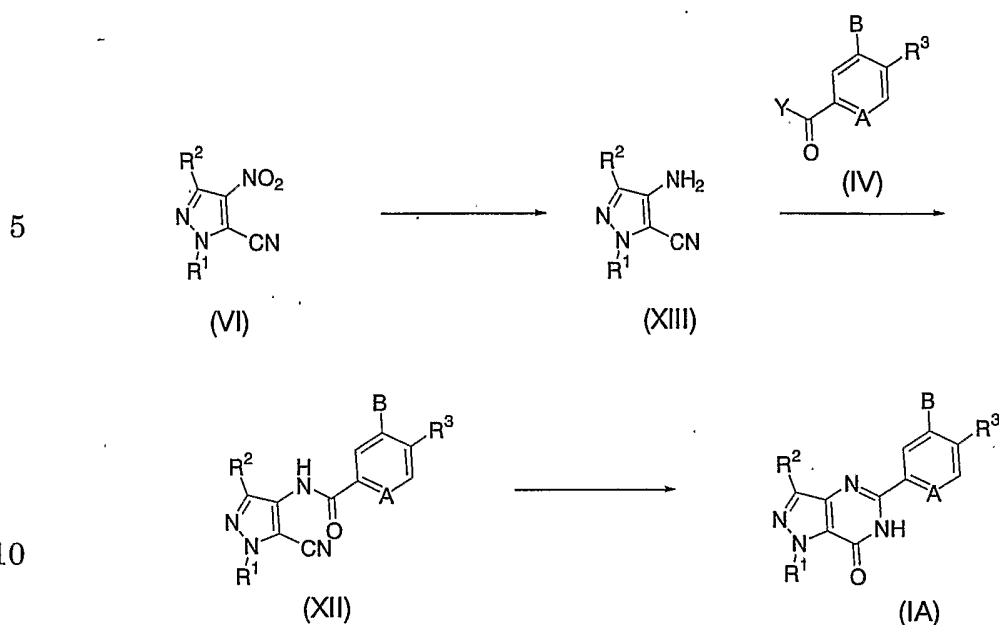
- 25 得られた化合物 (V) から公知方法に従って化合物 (III) を得ることができる。この反応はニトロ基を還元反応によりアミノ基にする方法であり、多くの方法が行なえる。例えば、塩酸などの無機酸類中 0°C ~ 還流温度にて、化合物 (V) に対して 2 ~ 10 当量の二塩化スズを作用させる。反応終了後、水酸化ナトリウム

などの無機塩基で中和し、セライトろ過した後、ろ液を水と混和しない有機溶媒で抽出し、抽出した有機溶媒層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を留去することにより目的化合物（Ⅲ）を得ることができる。必要であればカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

- 5 得られた化合物（Ⅲ）から公知方法に従って化合物（Ⅱ）を得ることができる。この反応は、アミン化合物（Ⅲ）とカルボン酸成分（Ⅳ）から酸アミドを合成する方法であり多くの方法が行なえる。例えば Y がハロゲン原子（好ましくは塩素原子）の場合、不活性溶媒例えばジクロロメタン中、0℃～室温にて、化合物（Ⅲ）に対し 1～5 当量、好ましくは 2.5 当量の第 3 級アミン例えばトリエチルアミン
- 10 存在下、化合物（Ⅲ）に対し 1～1.5 当量好ましくは 1.2 当量の化合物（Ⅳ）を用いて、場合により触媒、例えば 4-ジメチルアミノピリジンの存在下行なわれる。Y が水酸基の場合、不活性溶媒例えばジクロロメタン中、0℃～室温にて、化合物（Ⅲ）に対し 1～1.5 当量好ましくは 1.2 当量の縮合剤例えば 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩存在下、化合物（Ⅲ）に対し 1～1.5
- 15 当量好ましくは 1.2 当量の化合物（Ⅳ）を用いて、場合により触媒例えば 4-ジメチルアミノピリジンの存在下行なわれる。反応終了後、水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物（Ⅱ）を得ることが出来る。必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどで精製することが出来る。
- 20 得られた化合物（Ⅱ）から、ピリミジン環形成について公知の環化方法（例えば Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1996, 1819-1824）を用いて化合物（ⅠA）を得ることが出来る。例えば環化は化合物（Ⅱ）を水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩基を用いて、場合により過酸化水素の存在下に、エタノール-水溶媒中、室温～還流温度にて反応させることができる。反応終了後水と混和しない
- 25 有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物（ⅠA）を得ることが出来る。必要であれば、カラムクロマトグラフィーまたは再結晶などで精製することが出来る。

化合物（ⅠA）を合成する別法として、例えば以下に示す方法によって合成する

ことが出来る。



15 (式中、A, B, R¹, R², および R³ は、前記定義の通りである。Y は水酸基またはハロゲン原子好ましくは塩素原子である。)

化合物 (VI) から公知方法に従って化合物 (XIII) を得ることができる。この反応はニトロ基を還元反応によりアミノ基にする方法であり、多くの方法が行なえる。例えば、塩酸などの無機酸類中 0°C ~ 還流温度にて、化合物 (VI) に対して

20 2 ~ 10 当量の二塩化スズを作用させる。反応終了後、水酸化ナトリウムなどの無機塩基で中和し、セライトろ過した後、ろ液を水と混和しない有機溶媒で抽出し、抽出した有機溶媒を水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を留去することにより目的化合物 (XIII) を得ることができる。必要であればカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

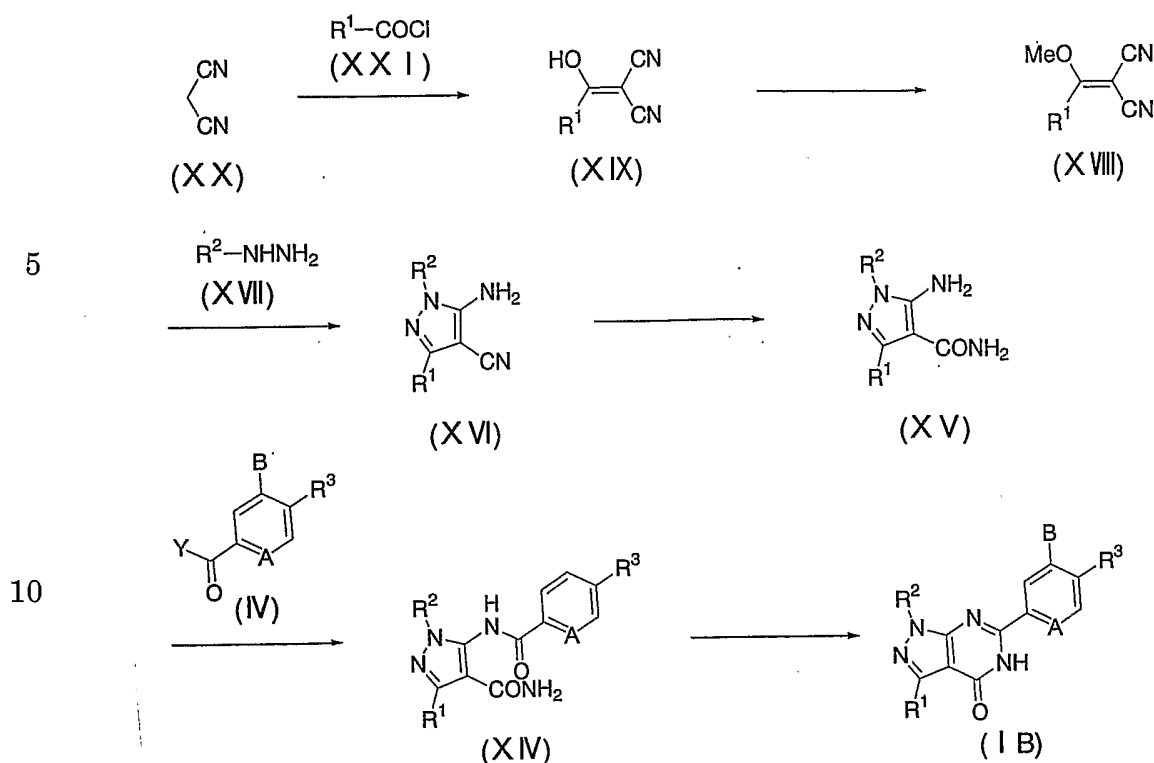
25 得られた化合物 (XIII) から公知方法に従って、化合物 (XII) を得ることができる。この反応は、アミン化合物 (XIII) とカルボン酸成分 (IV) から酸アミドを合成する方法であり多くの方法が行なえる。例えば Y がハロゲン原子 (好ましくは塩素原子) の場合、不活性溶媒例えばジクロロメタン中、0°C ~ 室温にて、

化合物 (X III) に対し、1 ~ 5 当量、好ましくは 2.5 当量の第 3 級アミン例えば
トリエチルアミン存在下、化合物 (X III) に対し 1 ~ 1.5 当量好ましくは 1.2 当
量の化合物 (IV) を用いて、場合により触媒、例えば 4-ジメチルアミノピリジンの
存在下行なわれる。また、第 3 級アミンの代わりに、ピリジンを溶媒として用
5 いても良い。Y が水酸基の場合、不活性溶媒例えばジクロロメタン中、0℃ ~ 室温
にて、化合物 (X III) に対し、1 ~ 1.5 当量好ましくは 1.2 当量の縮合剤例えば 1
-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩存在下、化合物 (X
III) に対し、1 ~ 1.5 当量好ましくは 1.2 当量の化合物 (IV) を用いて、場合
により触媒例えば 4-ジメチルアミノピリジンの存在下行なわれる。反応終了後、水
10 と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を
留去することによって目的化合物 (X II) を得ることが出来る。必要であれば、
カラムクロマトグラフィーなどで精製することが出来る。

得られた化合物 (X II) から、ピリミジン環形成について公知の環化方法 (例
例えば J. Med. Chem., 30, 1987, 91-96) を用いて化合物 (I A) を得ることが出来る。
15 例えば環化は化合物 (X II) を水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩
基を用いて、場合により過酸化水素の存在下に、水、エタノールなどのアルコー
ル類、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、あるいはこれらの混合溶媒中、室
温 ~ 還流温度にて反応させることができる。反応終了後水と混和しない有機溶媒
にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって
20 目的化合物 (I A) を得ることが出来る。必要であれば、カラムクロマトグラフ
ィーまたは再結晶などで精製することが出来る。

上記反応はすべて全く一般的なものであり、これらの実施のための適当な試薬
および条件は標準的教科書および後述の実施例を参考することにより直ちに確立
することが出来る。化合物 (I A) で定義されるすべての化合物を調製することの
25 出来る別法および変法もまた、当業者であれば明らかである。

本発明に係る式 (I B) は、たとえば以下に示す方法によって合成することがで
きる。



(式中、A, B, R^1 , R^2 , および R^3 は、前記定義の通りである。Y は水酸基またはハロ

15 ゲン原子好ましくは塩素原子である。)

本方法を実施するには、公知方法（例えば J. Chem. Soc., Perkin Trans: 1, 1996, 1545-1552）に従い化合物 (XX) から、化合物 (XIX) を得ることができる。塩

化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化

20 らの混合物中、 0°C ～室温にて、化合物 (XX) に対し 2～2.5 当量の水素化ナト

リウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属またはトリエチルアミンなど

の 3 級アミンの存在下、化合物 (XX) に対して 1～1.5 当量の化合物 (XX I)

を作用させる。反応終了後、水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和

食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物 (XIX) を得る

25 ことができる。必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどで精製することが

できる。

得られた化合物 (XIX) から、公知方法（例えば J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 1545-1552）に従って化合物 (XVIII) を得ることができる。トルエン、ベン

ゼンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、またはこれらの混合物中、室温～還流温度にて、化合物(XIX)に対して5～10当量のジメチル硫酸などのメチル化試薬を用いる。反応終了後、水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物(XVIII)を得ることができる。必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

得られた化合物(XVIII)から、公知方法(例えばJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 1545-1552)に従って化合物(XVI)を得ることができる。エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、またはこれらの混合物中、室温～還流温度にて、化合物(XVIII)に対し1～1.5当量の化合物(XVII)を用いる。反応終了後溶媒を留去することによって目的化合物(XVI)を得ることができる。必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

得られた化合物(XVI)から、公知方法に従って化合物(XV)を得ることができる。この反応はニトリル基の加水分解により酸アミドを合成する方法であり多くの方法が行なえる。例えば、水、またはエタノール、メタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、あるいはこれらの混合液中、室温～100℃にて硫酸、塩酸などの触媒を作用させる。反応終了後、反応液を弱アルカリ性にし、水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物(XV)を得ることができる。必要であれば再結晶などで精製することができる。

得られた化合物(XV)から、公知方法に従って化合物(XIV)を得ることができる。一般に、Yがハロゲン原子(好ましくは塩素原子)の場合、不活性溶媒例えばジクロロメタン中、0℃～室温にて、化合物(XV)に対し1～5当量、好ましくは約2.5当量の第3級アミン例えばトリエチルアミン存在下、化合物(XV)に対し1～2当量好ましくは約1.4当量の化合物(IV)を用いて、場合により触媒、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下行なわれる。また、第3級ア

ミンの替わりに、ピリジンを溶媒として用いても良い。Yが水酸基の場合、不活性溶媒例えばジクロロメタン中、0℃～室温にて、化合物(XV)に対し1～1.5当量好ましくは約1.2当量の縮合剤例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩存在下、化合物(XV)に対し1～1.5当量好ましくは約1.2当量の化合物(IV)を用いて、場合により触媒例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下行なわれる。反応終了後、水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物(XIV)を得ることができる。

得られた化合物(XIV)は精製することなく用い、ピリミジン環形成について公知の環化方法(例えばJ. Med. Chem., 39, 1996, 1635-1644)を用いて化合物(10 IB)を得ることができる。したがって、例えば環化は化合物(XIV)を水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩基を用いて、場合により過酸化水素の存在下に、エタノール-水溶媒中還流温度にて反応させることが出来る。反応終了後水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することによって目的化合物(15 IB)を得ることが出来る。必要であれば、カラムクロマトグラフィーまたは再結晶などで精製することが出来る。

上記反応はすべて全く一般的なものであり、これらの実施のための適当な試薬および条件は標準的教科書および後述の実施例を参考することにより直ちに確立することが出来る。化合物(15 IB)で定義されるすべての化合物を調製することの出来る別法および変法もまた、当業者であれば明らかである。

以下に試験例、実施例、製造例により、本発明を更に詳細に説明する。

本発明の化合物の合成およびそこで用いるための中間体を、後述する実施例および製造例で詳しく説明する。また、実施例及び製造例で製造された本発明化合物及びその中間体の化学構造及びその同定データは、実施例等の後ろに表として25 まとめて掲載した。なお、実施例および製造例における各化合物は、後記する表中において対応する実施例番号及び製造例番号として記載している。

本発明の範囲はこれらの試験例、実施例、製造例によって限定されるものでは

ないことは言うまでもない。

[試験例]

以下の製造例及び実施例で製造された本発明化合物の PDE7 (VII型ホスホジエステラーゼ) 阻害活性は、以下に示す試験例により確認された。

試験例 1. PDE7 阻害活性測定法

PDE7(VII型ホスホジエステラーゼ)を抑制する本発明化合物の能力を評価するために、Biochemical. Pharmacol. 48(6), 1219-1223 (1994) の方法を一部改変して以下のアッセイを用いた。

- 10 1) PDE7(VII型ホスホジエステラーゼ)活性画分を得た。すなわち、ヒト急性リンパ芽球様リンパ腫 T 細胞株である MOLT-4 (ATCC から、ATCC 番号 CRL-1582 として購入できる) を 10%ウシ胎児血清を含む RPMI1640 培地で培養し、 5×10^8 個の MOLT4 を得た。遠心分離により細胞を回収し、10ml の緩衝液 A (25mM トリス-HCl、5mM 2-メルカプトエタノール、2mM ベンズアミ
- 15 ジン、2mM EDTA、0.1mM 4-(2-アミノエチル) ベンゼンスルフォニルヒドロクロリド、pH7=7.5) に懸濁した。ポリトロンホモジナイザーにより細胞をホモジナイズし、遠心分離 (4℃、25,000G、10 分間) 後の上清をさらに超遠心分離 (4℃、100,000G、60 分間) することにより得られた上清を $0.2 \mu\text{m}$ フィルタ
- 20 2) 緩衝液 A で平衡化された HiTrapQ カラム(5ml×2)に、得られた可溶性画分を充填した。0~0.8M 塩化ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液 A 300ml を用いてホスホジエステラーゼを溶離し、5ml 分画 60 本を回収した。各分画を cAMP 代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中 cAMP の代謝活性を有し、かつ $10 \mu\text{M}$ ロリプラム (IV型ホスホジエステラーゼ選択的阻害薬)
- 25 及び $10 \mu\text{M}$ ミルリノン (III型ホスホジエステラーゼ選択的阻害薬) により代謝活性を消失しない分画のうち、350mM 塩化ナトリウム付近を中心とする活性ピークとして溶出される分画を集め、PDE7 阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。

- 3) 試験化合物は所望の濃度を 20mM トリス-HCl (pH7.5)、1mM MgCl₂、100 μM EDTA、330 μg/ml ウシ血清アルブミン、4 μg/ml 5'-ヌクレオチダ-ゼ、0.1 μCi ³H-cAMP (0.064 μM cAMP)、10 μM ロリプラム及びVII型ホスホジエステラーゼ貯蔵溶液の含有している反応混合液中で 25°C 2 時間反応させた。反応液に
- 5 10mM ヘペス-Na (pH-7.0) に懸濁した QAE-セファデックスを加え 5 分間静置した後、上清を得てさらに QAE-セファデックスを加え 5 分間静置した後得られた上清中にある放射活性を測定した。
- 4) IC₅₀ は PDE7 の代謝活性を 50% 阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。

10

各化合物の PDE7 阻害活性

上記測定法により測定され、ホスホジエステラーゼ阻害活性の IC₅₀ 値が 1 μM 以下を示した実施例番号の化合物を示す。

- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16,
- 15 17, 18, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 37, 38,
- 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 54, 56,
- 57, 58, 59, 60, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 72,
- 73, 74, 76, 78, 81, 82, 84, 87, 90, 92, 95, 97,
- 99, 103, 104, 105, 107, 109, 111, 112, 115, 1
- 20 17, 118, 119, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 1
- 29, 130, 132, 134, 136, 139, 140, 142, 143, 1
- 44, 145, 146, 147, 148, 150, 152, 154, 155, 1
- 56, 158, 159, 161, 163, 164, 165, 169, 172, 1
- 75, 176, 179, 185, 189, 191, 192, 194, 196, 1
- 25 98, 199, 200, 201, 203, 204, 207, 208, 209, 2
- 10-1, 210-2, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 2
- 17, 218, 220, 222, 224, 225, 227, 229, 230, 2
- 31, 232, 234, 235, 236, 237, 239, 241, 242, 2

45, 247, 250, 253, 256, 257, 258, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 270, 272, 273, 275

さらにこれらの化合物の中で IC_{50} 値が $0.01 \mu M$ 以下を示した実施例番号の化合物を示す。

27, 28, 31, 32, 38, 44, 46, 47, 51, 52, 60, 62, 73, 76, 78, 81, 82, 84, 87, 90, 92, 95, 97, 103, 104, 107, 109, 111, 117, 121, 125, 132, 134, 136, 140, 142, 143, 144, 145, 148, 150, 152, 10 154, 155, 163, 185, 192, 224, 225, 227, 230, 232, 250, 260, 261, 262, 263

上記ホスホジエステラーゼ阻害活性試験の結果、本発明によるピラゾロピリミジノン誘導体は極めて良好な PDE7 阻害効果を示すことが確認された。

本発明化合物は、PDE7 に選択的な阻害剤であり、他のホスホジエステラーゼイソ酵素に対し、10 倍以上の選択性を有していた。このことから、他のイソ酵素に起因する副作用は少ないであろうことが予想される。

例として、本発明化合物の PDE4 (IV型ホスホジエステラーゼ) 阻害活性は、以下に示す試験により確認された。

20 試験例 2. PDE4 阻害活性測定法

PDE7 を抑制する本発明化合物の PDE4 抑制を評価するために、Biochemical Pharmacol. 48 (6), 1219-1223 (1994) の方法を一部改変して以下のアッセイを用いた。

1) PDE4 活性画分を得た。すなわち、3 匹の Balb/c マウス (雌、12 週齢) (日本クレアより購入できる) より得た肝臓を、30ml の緩衝液 B (20mM ビス-トリス、5mM 2-メルカプトエタノール、2mM ベンズアミジン、2mM EDTA、0.1mM 4-(2-アミノエチル) ベンゼンスルフォニルヒドロクロリド、50mM 酢酸ナトリウム、pH=6.5) に懸濁した。ポリトロンホモジナイザーにより肝臓をホモジナイズし、

遠心分離（4℃、25,000G、10分間）後の上清をさらに超遠心分離（4℃、100,000G、60分間）することにより得られた上清を0.2μmフィルタ-で濾過することにより可溶性画分を得た。

2) 緩衝液Bで平衡化された1x10cm DEAEセファロースカラムに、得られた可溶性画分を充填した。0.05~1M 酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液B 120mlを用いてホスホジエステラーゼを溶離し、5ml分画24本を回収した。各分画をcAMP代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中cAMPの代謝活性を有し、かつ30μM ロリプラム（PDE4選択的阻害薬）により代謝活性を消失した分画のうち、620mM 酢酸ナトリウム付近を中心とする活性ピークとして溶出される分画を集め、PDE4阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。

3) 試験化合物は所望の濃度を20mM トリス-HCl（pH7.5）、1mM MgCl₂、100μM EDTA、330μg/ml ウシ血清アルブミン、4μg/ml 5'-ヌクレオチダーゼ、0.1μCi ³H-cAMP（0.064μM cAMP）及びPDE4貯蔵溶液の含有している反応混合液中で25℃2時間反応させた。反応液に10mM ヘペス-Na（pH-7.0）に懸濁したQAE-セファデックスを加え5分間静置した後、上清を得てさらにQAE-セファデックスを加え5分間静置した後得られた上清中にある放射活性を測定した。

4) IC₅₀はPDE4の代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。

上記試験の結果、本発明化合物のPDE4に対するIC₅₀は、同一化合物のPDE7阻害作用に比べ、10倍以上弱い阻害活性であった。

本発明化合物は、PDE7を選択的に阻害することにより、細胞内cAMPレベルが高まり、さらにはT細胞の活性化を阻害することによって様々なアレルギー疾患、炎症・免疫疾患に有用である。即ち、気管支喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、結膜炎、変形性関節症、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸炎、肝炎、膵炎、脳脊髄炎、敗血症、クローン病、移植における拒絶反応、GVH病、血管形成術後の再狭窄などに対する疾患の予防または治療剤として有用である。

本発明の有効成分を医薬組成物またはPDE7阻害剤として使用するには、本発明

の化合物を1種類もしくは2種類以上を配合して、常法にしたがって投与方法に応じた剤形に製剤して用いれば良い。例えば、経口投与には、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の剤形が例示され、非経口投与には、注射剤の他、坐薬、腔坐薬等の坐剤、噴霧剤等の経鼻投与剤、軟膏、経皮吸収性のテープ等の経皮吸収剤が例示される。

5 本発明の化合物の臨床投与量は、投与する患者の症状、重症度、年齢、合併症の有無等によって異なり、また製剤によっても異なるが、経口投与の場合は、有効成分として、通常成人1日当たり0.1~1000mg、好ましくは0.1~500mg、より好ましくは1~100mg、非経口投与の場合は、経口投与の場合の10分の1量~2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

更に、本発明化合物の毒性は低く、これらの化合物の安全性は高いと予想される。

15 [実施例および製造例]

本発明の化合物の合成およびそこで用いるための中間体を、次の実施例および製造例により説明する。なお、以下の実施例および製造例における化合物の化学構造及び同定データは後述の表に要約する。実施例及び製造例の化合物は、後記する表中に実施例番号及び製造例番号として特定している。

20

製造例 1

2-シクロヘキシル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

アセト酢酸メチル 14.5 ml (0.134 mol) とシクロヘキシルヒドラジン塩酸塩 25 20.2 g (0.134 mol) の混合物を2時間120℃で攪拌し、次いで冷却した。反応液を4M水酸化ナトリウム水溶液30mlで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加え、析出した結晶をろ取することにより標記化合物 19.0 g

(79 %) を得た。

製造例 2

5-クロロ-1-シクロヘキシル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール

- 5 製造例 1 で得た化合物 9.3 g (51.6 mmol) にオキシ塩化リン 10 ml (107 mmol) を加え 120°C で 10 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、過剰のオキシ塩化リンを減圧下留去した。残渣に無水酢酸 45 ml を加えて溶かし、この溶液に氷冷下発煙硝酸 9 ml をゆっくりと滴下した。同温度で 2 時間攪拌した後、反応液を氷に注ぎ固体をろ取した。この固体をジクロロメタンに溶かし、炭酸水素ナ
- 10 トリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサンから再結晶 (ヘキサン) にて精製することにより標記化合物 6.28 g (50 %) を得た。また、ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) にて精製することにより標記化合物 4.21 g (33 %) を得た。

15

製造例 3

1-シクロヘキシル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル

- 製造例 2 で得た化合物 10.3 g (42.4 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 90
- 20 ml 溶液にシアン化ナトリウム 4.2 g (84.9 mmol) を加え、80°C で 1.5 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) にて精製し、標記化合物 9.18 g (93 %) を得た。

25

製造例 4

4-アミノ-1-シクロヘキシル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル

製造例 3 で得た化合物 1.0 g (4.27 mmol) のメタノール 10 ml、濃塩酸 10 ml の混合懸濁液に鉄粉 1.2 g (21.4 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。次に反応液を室温にし、炭酸水素ナトリウム水溶液で反応液を中和後セライトろ過した。ろ液をジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル=7/1）にて精製し、標記化合物 0.75 g (87 %) を得た。

製造例 5

10 1-シクロヘキシル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

製造例 3 で得た化合物 9.0 g (38.5 mmol) のメタノール 25 ml 溶液に、30 % 過酸化水素水溶液 12 ml、3 M 水酸化ナトリウム水溶液 30 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。次に反応液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 7.8 g (80 %) を得た。

製造例 6

20 4-アミノ-1-シクロヘキシル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

製造例 5 で得た化合物 7.7 g (30.6 mmol) の濃塩酸 180 ml 懸濁液に二塩化スズ 2 水和物 27.6 g (122 mmol) を加え 80°C で 1.5 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、セライトろ過した。ろ液をジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル）にて精製し、標記化合物 6.05 g (89 %) を得た。

製造例 7

N-(5-シアノ-1-シクロヘキシル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

製造例4で得た化合物 188 mg (0.92 mmol) のピリジン 2 ml 溶液に、0℃下ベンゾイルクロリド 0.13 ml (1.11 mmol) を加え、同温度で3時間攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を再結晶(エタノール)で精製することにより標記化合物 141 mg (50%) を得た。

10 製造例8

N-(5-シアノ-1-シクロヘキシル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ニトロベンズアミド

製造例7においてベンゾイルクロリドに代えて、p-ニトロベンゾイルクロリドを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 389 mg (55%) を得た。

15

製造例9

1-シクロヘキシル-4-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

20 o-アニス酸 136 mg (0.89 mmol) の塩化チオニル 1 ml (13.7 mmol) 溶液を2時間加熱還流した。次に、過剰の塩化チオニルを減圧下留去することにより、o-アニス酸クロリドが得られる。

この酸クロリドに製造例6で得た化合物 180 mg (0.81 mmol) の無水ジクロロメタン 5 ml 懸濁液、トリエチルアミン 0.28 ml (2.03 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。次に、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2)にて精製し、標記化合物 267 mg (93%) を得た。

製造例 10

1-シクロヘキシル-4-[(2-エトキシベンゾイル) アミノ]-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

- 5 製造例 9 において o-アニス酸に代えて、2-エトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 200 mg (99 %) を得た。

製造例 11

N-[5-(アミノカルボニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ピリジンカルボキサミド

- 10 製造例 6 で得た化合物 150 mg (0.68 mmol) の無水ジクロロメタン 2 ml 懸濁液に、2-ピコリン酸クロリド 144 mg (0.81 mmol)、トリエチルアミン 0.21 ml (1.49 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶 (酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 178 mg (80 %) を得た。

製造例 12

1-シクロヘキシル-3-メチル-4-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) ベンゾイル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

- 20 製造例 6 で得た化合物 150 mg (0.68 mmol) の無水ジクロロメタン 3 ml 懸濁液に 4-(4-メチル-1-ピペラジニル) 安息香酸 214 mg (0.81 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 143 mg (0.743 mmol)、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で 20 時間
25 攪拌した。次に反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、標記化合物 119 mg (42 %) を得た。

製造例 1 3

1-シクロヘキシル-4-[(2-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)アミノ]-
3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

- 5 製造例 9 において *o*-アニス酸に代えて、2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 301 mg (67%) を得た。

製造例 1 4

N-[5-(アミノカルボニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1H-ピラ
10 ゴール-4-イル]-5-ニトロ-2-ピリジンカルボキサミド

- 製造例 6 で得た化合物 500 mg (2.25 mmol) の無水ジクロロメタン 5 ml 懸濁液に 5-ニトロ-2-ピリジンカルボン酸 453 mg (2.70 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 518 mg (2.70 mmol)、
15 を加え、室温で 20 時間攪拌した。次に析出した固体をろ取り、これを水で洗浄後、乾燥することにより標記化合物 588 mg (70%) を得た。

製造例 1 5

N-[5-(アミノカルボニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1H-ピラ
20 ゴール-4-イル]-4-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

- 製造例 6 で得た化合物 500 mg (2.25 mmol) の無水ジクロロメタン 3 ml 懸濁液に
氷冷下、4-クロロピコリン酸 426 mg (2.70 mmol)、1-エチル-3-(3-
ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 518 mg (2.70 mmol) を加え、
同温度で 3 時間攪拌した。次に反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。
有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を
25 留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
= 1/1) にて精製し、標記化合物 741 mg (91%) を得た。

製造例 1 6

1-シクロヘキシル-4-[(5-フルオロ-2-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキザミド

5 製造例 15 において 4-クロロピコリン酸に代えて、5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い標記化合物 272 mg (81 %) を得た。

製造例 17

t-ブチル 2-(4-メチルシクロヘキシリデン)ヒドラジンカルボキシラート

10 4-メチルシクロヘキサノン 23.6 ml (192 mmol) のヘキサン 230 ml 溶液にカルバジン酸 t-ブチル 25.5 g (192 mg) を加え、20 分間加熱還流した。次に反応液を室温にし、析出した結晶をろ取することにより標記化合物 38.7 g (89 %) を得た。

15 製造例 18

5-メチル-2-(4-メチルシクロヘキシル)-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (シス, トランス 混合物)

製造例 17 で得た化合物 35.8 g (158 mmol) にボラン-テトラヒドロフラン錯体 147 ml (1.08 mol/l in tetrahydrofuran 158 mmol) を加え、室温で 15 分
20 間攪拌した。次に 6 M 塩酸 79 ml を滴下し、20 分間加熱還流した。反応液を室温にし、減圧下反応液を留去した後、残渣にテトラヒドロフランを加え、不溶物をろ取し、ろ液を減圧下留去することによって、1-(4-メチルシクロヘキシル)ヒドラジン塩酸塩の粗結晶が得られる。この粗結晶をこれ以上制精製せずに
25 用い、アセト酢酸メチルとの混合物を 120°C で 1 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 13.0 mg (42 %) をシス-トランスの混合物 (シス/トランス=1/

2) として得た。

製造例 19

5 5-クロロ-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール (シス, トランス 混合物)

製造例 2 において製造例 1 で得た化合物に代えて、製造例 18 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 7.15 g (77%) をシス-トランスの混合物 (シス/トランス=1/2) として得た。

10 製造例 20

3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (シス, トランス 混合物)

15 製造例 3 において製造例 2 で得た化合物に代えて、製造例 19 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 5.62 g (88%) をシス-トランスの混合物 (シス/トランス=1/2) として得た。

製造例 21

トランス-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

20 製造例 22

シス-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

25 製造例 5 において製造例 3 で得た化合物に代えて、製造例 20 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、製造例 21 の化合物 2.03 g (36%)、製造例 22 の化合物 1.31 g (23%) をそれぞれ得た。

製造例 23

トランス-4-アミノ-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-1H

－ピラゾール－5－カルボキサミド

製造例6において製造例5で得た化合物に代えて、製造例21で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.41 g (57%) を得た。

5 製造例24

シス－4－アミノ－3－メチル－1－(4－メチルシクロヘキシル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド」

製造例6において製造例5で得た化合物に代えて、製造例22で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 0.78 g (49%) を得た。

10

製造例25

トランス－3－メチル－1－(4－メチルシクロヘキシル)－4－{[4－(4－メチル－1－ピペラジニル)ベンゾイル]アミノ}－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド

15 製造例12において製造例6で得た化合物に代えて、製造例23で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 211 mg (57%) を得た。

製造例26

20 シス－3－メチル－1－(4－メチルシクロヘキシル)－4－{[4－(4－メチル－1－ピペラジニル)ベンゾイル]アミノ}－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド

製造例12において製造例6で得た化合物に代えて、製造例24で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 196 mg (53%) を得た。

25 製造例27

トランス－4－[(2－メトキシベンゾイル)アミノ]－3－メチル－1－(4－メチルシクロヘキシル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド

製造例9において製造例6で得た化合物に代えて、製造例23で得た化合物を

用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 192 mg (82 %) を得た。

製造例 28

5 シス-4-[(2-メトキシベンゾイル) アミノ]-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

製造例 9 において製造例 6 で得た化合物に代えて、製造例 24 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 143 mg (61 %) を得た。

製造例 29

10 2-[シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチレン]マロノニトリル

マロノニトリル 3.96 g (0.06 mol) のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム 4.8g(60% in oil, 0.12mol)を4回に分けて加え、0 °C で 30 分攪拌した。次にシクロヘキサノールカルボン酸クロリドを滴下し、室温にて 30 分攪拌後、1 M 塩酸 150ml をゆっくりと加え、酢酸エチルで抽出した。次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで再結晶を行い標記化合物 8.16 g (77 %) を得た。

製造例 30

20 2-[シクロヘキシル (メトキシ) メチレン]マロノニトリル

製造例 29 で得た化合物 2.64 g (15 mmol) の 1, 4-ジオキサン 24 ml、水 4 ml の混合溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム 10g を加え、さらにジメチル硫酸 10ml を 5 分間で滴下した。85°C で 2.5 時間加熱後、室温に戻し、水を加え、加え、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、標記化合物 2.35 (82 %) を得た。

製造例 31-1

25 5-アミノ-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボ

ニトリル

製造例 30 で得た化合物 2.3 g (12.1 mmol) のエタノール 20ml の溶液に、室温でメチルヒドラジン 0.643 ml (12.1 mmol) を加え、5 時間加熱還流した。室温に戻し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) で精製し、標記化合物 1.48 (60%) を得た。

製造例 31-2

5-アミノ-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボ

10 ニトリル

窒素気流下、マロノニトリル 17.2 g (260 mmol) のテトラヒドロフラン 260 ml 溶液に水素化ナトリウム 20.8 g (abt. 60% oil suspension 520 mmol) を 0℃ でゆっくりと加えた。次に同温度でシクロヘキサンカルボニルクロリド 35 ml (260 mmol) 滴下し、滴下後反応液を室温にし 1.5 時間攪拌した。次にこの反応液にジメチル硫酸 30 ml (312 mmol) を加え、3 時間加熱還流をし、その後氷冷下でトリエチルアミン 17.4 ml (125 mmol)、メチルヒドラジン 13.8 ml (260 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温にし、減圧下反応液を留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1~20/1) で精製し、更に得られた粗結晶を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 20.7 (39%) を得た。また、母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製することで、標記化合物 11.3 g (21%) を得た。

25 製造例 32

5-アミノ-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

製造例 31 で得た化合物 25.3 g (124mmol) に氷冷下濃塩酸 75 ml を加え、室

温で15分間攪拌し、更に60℃で1時間攪拌した。次に反応液を氷に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を再結晶（酢酸エチル）にて精製し、標記化合物 20.0 g (73%) を得た。

5

製造例 3 3

エチル 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) ベンゾエート

4 - フルオロ安息香酸エチル 1.0g (5.95mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、4 - ヒドロキシピペリジン 662 mg (6.54mmol)、炭酸カリウム 1.23 g (8.92 mmol) を加え 120℃ で 24 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を集め、標記化合物 234 mg (16%) を得た。

15 製造例 3 4

4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) 安息香酸 1 塩酸塩

製造例 3 3 で得た化合物 200 mg (0.802mmol) の 1,4 - ジオキササン 1 ml 溶液に、6 M 塩酸 2 ml を加え 90℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 190 mg (92%) を得た。

20

製造例 3 5

メチル 2 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゾエート

2,4 - ジヒドロキシ安息香酸メチル 4.0 g (23.8 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に、0℃ でトリフェニルホスフィン 7.49 g (28.5 mmol)、2 - メトキシエタノール 2.25 ml (28.5 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシルート 4.5 ml (28.5 mmol) をゆっくりと加え、室温にし 1 時間攪拌した。次にこの反応液を酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 の溶液 100 ml を加え、

不溶の固体をろ過で除いた後、母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）で精製し、標記化合物 4.71 g（87 %）を得た。

5 製造例 3 6

メチル 2-メトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンゾエート

製造例 3 5 で得た化合物 4.51 g（19.9 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド 35 ml 溶液に、0℃でヨウ化メチル 2.48 ml（39.9 mmol）、水素化ナトリウム 877 mg（abt. 60 % oil suspension 21.9 mmol）を徐々に加え、室温にて 2 時間攪拌した。次にこの反応液にメタノール 10ml を加え、酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1）で精製し、標記化合物 4.53 g（95 %）を得た。

15 製造例 3 7

2-メトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)安息香酸

製造例 3 6 で得た化合物 4.11 g（17.11 mmol）のメタノール 41 ml 溶液に、室温で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 20.5 ml（20.5 mmol）を加え、室温で 1 時間、60℃で 2 時間攪拌した。次にこの反応液を濃縮し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄し、次に水層に 2 M 塩酸 21 ml をゆっくり加え、析出固体をろ過して集め、標記化合物 3.42 g（88 %）を得た。

製造例 3 8

N-ベンゾイル-N-(4-シアノ-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-

ピラゾール-5-イル)ベンズアミド

製造例 3 1 で得た化合物 400 mg（1.96 mmol）の塩化メチレン 10 ml 溶液に、室温でトリエチルアミン 409 μ l（2.94 mmol）、塩化ベンゾイル 250 μ l（2.15 mmol）4-ジメチルアミノピリジン 5 mg を加え、50℃にて 4 時間攪拌した。次

に、酢酸エチルで薄め、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で精製し、標記化合物 333 mg（41%）を得た。

5 製造例 39

ベンジル 4-メトキシ-1-ピペリジンカルボキシレート

ベンジル 4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート 1.87 g (7.95 mmol) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、0℃で水素化ナトリウム 413 mg (60% in oil, 10.33 mmol)、ヨウ化メチル 792 μ l (12.72 mmol) を加え、室温にて 16.5 時間攪拌した。次に、酢酸エチルで薄め、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で精製し、標記化合物 2.08 g (94%) を得た。

製造例 40

15 4-メトキシピペリジン p-トルエンスルホネート

製造例 39 で得た化合物 2.0 g (8.02 mmol) のメタノール 40 ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸 1.556 g (8.18 mmol)、5%パラジウム炭素 400 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。次に、触媒をろ過し減圧下溶媒を留去することによって、標記化合物 2.36 g (定量的) を得た。

20

製造例 41

5-アミノ-3-シクロヘプチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

製造例 31-2 においてシクロヘキサンカルボニルクロリドに代えて、シクロヘプタンカルボニルクロリドを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 20.83 g (55%) を得た。

製造例 42

5-アミノ-3-シクロヘプチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

製造例 3 2 において製造例 3 1 で得た化合物に代えて、製造例 4 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 16.93 g (92 %) を得た。

5

製造例 4 3

メチル 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

10 メチル 2,4,5-トリフルオロベンゾエート 4.25 g (22.35 mmol) のテトラヒドロフラン 30ml 溶液に氷浴下、N-ベンジルピペラジン 3.89 ml (22.35 mmol) を加え、0℃で 0.5 時間、室温にて 2.5 時間攪拌した。次に、酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 2/1）で精製し、標記化合物 2.61 g (34 %) を得た。

15

製造例 4 4

メチル 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-5-フルオロ-2-メトキシベンゾエート

20 製造例 4 3 で得た化合物 2.46 g (7.10 mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液に氷浴下、ナトリウムメチラート 2.06 g (28% in MeOH, 10.65 mmol) を加え、室温にて 13.5 時間攪拌した。次に、酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1~1/1）で精製し、標記化合物とメチル 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-5-フルオロ-4-
25 メトキシベンゾエート 4:1 の混合物 2.06 g (81 %) を得た。

製造例 4 5

ベンジル 4-[2-フルオロ-5-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フ

エニル] - 1 - ピペラジンカルボキシレート

製造例 4 4 で得た化合物 1.37 g (3.82 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン 20ml 溶液に、塩化ベンジルオキシカルボニル 818 μ l (5.73 mmol) を加え、加熱還流 2 時間、次に塩化ベンジルオキシカルボニル 273 μ l (1.91 mmol) を加え過熱還流 1 時間、さらに塩化ベンジルオキシカルボニル 273 μ l (1.91 mmol) を加え過熱還流 0.5 時間した。次に、室温に戻し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1.5/1) で精製し、標記化合物と 1.20 g (78 %) を得た。

10 製造例 4 64 - { 4 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 1 - ピペラジニル } - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸

製造例 3 7 において、製造例 3 6 で得た化合物に代えて、製造例 4 5 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.02 g (99 %) を得た。

15

製造例 4 7tert - ブチル 4 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 1 - ピペリジンカルボキシレート

tert - ブチル 4 - ヒドロキシメチル - 1 - ピペリジンカルボキシレート 2.4 g (11.15 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド 30ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 557 mg (60% in oil, 13.9 mmol)、臭化ベンジル 1.86 ml (15.6 mmol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。次に、酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、標記化合物 3.5 g (定量的) を得た。

製造例 4 84 - [(ベンジルオキシ) メチル] ピペリジン 1 塩酸塩

製造例 4 7 で得た化合物 3.4 g (11.1 mmol) に 4 N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液を 11.3ml 加え、室温で 1.5 時間攪拌した。次にエーテルを徐々に加え、析出固体をろ過で集め、標記化合物 1.26 g (84%) を得た。

5 製造例 4 9

N- [2 - (ベンジルオキシ) エチル] -N-エチルアミン

2 - (ベンジルオキシ) エチル メタンスルホネート 7.0 g (30 mmol) に、2 Mエチルアミンのメタノール溶液 75 ml を加え、封管中で 110°C、2 時間加熱した。次に室温に戻した後、塩化メチレンで薄め、飽和水素化ナトリウム水溶液で
10 洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、標記化合物 3.85 g (72%) を得た。

製造例 5 0

15 N- [2 - (ベンジルオキシ) エチル] -N-エチルアミン 塩酸塩

製造例 4 9 で得た化合物 3.72 g (20.75 mmol) のエーテル 100ml 溶液に、4 N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液を 6.2ml 加え、析出固体をろ過で集め、標記化合物 4.09 g (91%) を得た。

20 製造例 5 1

メチル 4 - {4 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (メチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} - 2,5 - ジフルオロベンゾエート

製造例 4 3 において、N-ベンジルピペラジンに代えて、ベンジル メチル (4 - ピペリジニル) カルバメート塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化
25 合物 2.0 g (68 %) を得た。

製造例 5 2

メチル 4 - {4 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] (メチル) アミノ] -

1-ピペリジニル}-5-フルオロ-2-メトキシベンゾエート

製造例 4 4 において、製造例 4 3 で得た化合物に代えて、製造例 5 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 0.46 g (24 %) を得た。

5 製造例 5 34-{4-[[(ベンジルオキシ)カルボニル](メチル)アミノ]-1-ピペリジニル}-5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸

製造例 3 7 において、製造例 3 6 で得た化合物に代えて、製造例 5 2 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 0.41 g (定量的) を得た。

10

製造例 5 4メチル 4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゾエート

メチル 4-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾエート 5.0 g (21.7 mmol) のジメチルホルムアミド 70 ml 溶液にクロロジフルオロ酢酸メチル 3.4 ml (32.6 mmol)、炭酸カリウム 3.0 g (21.7 mmol) を加え 60°C で 6 時間、室温で 60 時間攪拌した。次に反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/1) にて精製し、標記化合物 1.4 g (23 %) を得た。

20

製造例 5 54-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)安息香酸

製造例 5 4 で得た化合物 1.36 g (4.84 mmol) のメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。次に減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて溶かし、6 M 塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ過して集め、標記化合物 1.17 g (91 %) を得た。

製造例 5 6

5-アミノ-3-シクロヘキシル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボニ
トリル

製造例 3 1-2 において、メチルヒドラジンに代えて、エチルヒドラジンを
用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 2.0 g (18%) を得た。

5

製造例 5 7

5-アミノ-3-シクロヘキシル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキ
サミド

製造例 3 2 において、製造例 3 1 で得た化合物に代えて、製造例 5 6 で得た化
10 合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.93 g (99%) を得た。

製造例 5 8

メチル 2-フルオロ-4-(4-チオモルホリニル) ベンゾエート

メチル 2,4-ジフルオロベンゾエート 3.44 g (20 mmol) のジメチルスルホキ
15 シド 30 ml 溶液にチオモルホリン 1.9 ml (20 mmol)、炭酸カリウム 2.76 g (20 mmol)
を加え、80℃で攪拌した。次に反応液を室温に冷却し、水を加え酢酸エチルで抽
出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒
を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
ル=5/1) にて精製することにより標記化合物 2.96 g (58%) を得た。

20

製造例 5 9

メチル 2-メトキシ-4-(4-チオモルホリニル) ベンゾエート

製造例 5 9 で得た化合物 2.5 g (9.8 mmol) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液
にナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) 12.3 ml (11.8 mmol) を加え、
25 80℃で4時間攪拌した。次に減圧下反応液を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸
エチル=5/1~3/1) にて精製することにより、標記化合物 2.59 g (99%)

を得た。

製造例 6 0

2-メトキシ-4-(4-チオモルホリニル)安息香酸

- 5 製造例 5 9 で得た化合物 2.47 g (9.3 mmol) のメタノール 30 ml 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。さらに 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え、室温で 12 時間、50℃で 7 時間攪拌した。次に反応液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加えて溶かし、エーテルで洗浄し、水層を 1 M 塩酸水溶液で酸性とした。析出した固体をろ過して集め、
- 10 乾燥することにより標記化合物 2.2 g (94 %) を得た。

製造例 6 1

ベンジル 4-[2,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

- 15 製造例 4 3 において、N-ベンジルピペラジンに代えて、ベンジル 1-ホモピペラジンカルボキシレートを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.31 g (32 %) を得た。

製造例 6 2

- 20 ベンジル 4-[2-フルオロ-5-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

製造例 4 4 において、製造例 4 3 で得た化合物に代えて、製造例 6 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 0.31 g (27 %) を得た。

- 25 製造例 6 3

4-{4-[(ベンジルオキシ) カルボニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}-5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸

製造例 3 7 において、製造例 3 6 で得た化合物に代えて、製造例 6 2 で得た化

合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 0.28 g (97%) を得た。

実施例 1

1-シクロヘキシル-3-メチル-5-フェニル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピ

5 ラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

製造例 7 で得た化合物 150 mg (0.49 mmol) のジオキササン 4 ml、水 4.6 ml 混合溶液に 30% 過酸化水素水 0.12 ml、水酸化ナトリウム 30 mg (0.75 mmol) を加え、80°C で 2 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、減圧下溶媒を留去した後、残渣に酢酸を加え酸性とし、析出した固体をろ取することにより標記化合物 103
10 mg (68%) を得た。

実施例 2

1-シクロヘキシル-3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1, 6-ジヒ

ドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

15 実施例 1 において製造例 7 で得た化合物に代えて、製造例 8 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 273 mg (44%) を得た。

実施例 3

5-(4-アミノフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒ

20 ドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 2 で得た化合物 222 mg (0.63 mmol) のメタノール 4 ml、N、N-ジメチルホルムアミド 2 ml 混合溶液に 10% パラジウム炭素 25 mg を加え、水素置換した後、2 時間攪拌した。次に反応液をセライトろ過し、減圧下ろ液を留去した。残渣を 6 M 塩酸に溶かしエーテルで洗浄し、水層を 28% アンモニア水で中
25 和した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶 (エタノール) にて精製し、標記化合物 77 mg (38%) を得た。

実施例 4

N- [4- (1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) フェニル] アセタミド

5 実施例 3 で得た化合物 110 mg (0.34 mmol) のピリジン 4 ml 溶液に氷冷下無水酢酸 39 μ M (0.41 mmol) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶 (エタノール) にて精製し、標記化合物 43.7 mg (35 %) を得た。

10 実施例 5

1-シクロヘキシル-5- (2-メトキシフェニル) -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

15 製造例 9 で得た化合物 100 mg (0.28 mmol) のエタノール 2 ml 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、90°C で 10 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、標記化合物 68.5 mg (72 %) を得た。

20 実施例 6

1-シクロヘキシル-3-メチル-5- (2-ピリジニル) -1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 11 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 77.8 mg (59 %) を得た。

25

実施例 7

1-シクロヘキシル-3-メチル-5- [4- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] -1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7

ーオン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 1 2 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 59 mg (63 %) を得た。

5 実施例 8

1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 1 3 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 171 mg (45 %) を得た。

10

実施例 9

5-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

15 実施例 3 において実施例 2 で得た化合物に代えて、実施例 8 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 52 mg (41 %) を得た。

実施例 10

N-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]アセタミド

20

実施例 4 において実施例 3 で得た化合物に代えて、実施例 9 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 61 mg (quant.) を得た。

実施例 11

25 5-(5-アミノ-2-ピリジニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

製造例 1 4 で得た化合物 500 mg (1.34 mmol) のエタノール 6 ml 懸濁液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、90℃で 4 時間攪拌した。次に反応液を

室温にし、水で希釈後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、1-シクロヘキシル-3-メチル-5-(5-ニトロ-2-ピリジニル)-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]-7-オンの粗結晶を得る。この粗結晶は精製せずに、メタノール 6 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶かし、10%パラジウム炭素を加え、水素置換し 14 時間攪拌した。次に反応液をセライトろ過し、減圧下ろ液を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製し、標記化合物 78.8 mg (18%) を得た。

10

実施例 1 2

N-[6-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-ピリジニル]アセタミド

実施例 4 において実施例 3 で得た化合物に代えて、実施例 1 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 40 mg (74%) を得た。

実施例 1 3

1-シクロヘキシル-5-(2-エトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

20 実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 1 0 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 145 mg (90%) を得た。

実施例 1 4

1-シクロヘキシル-5-[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

25 製造例 6 で得た化合物 150 mg (0.675 mmol) の無水ジクロロメタン 4 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に製造例 3 4 で得た化合物 174 mg (0.675

mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 155mg (0.810 mmol)、トリエチルアミン 68mg(0.675mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。次に水で希釈後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、カルボキサミド中間体を得た。

- 5 さらに上記で合成したカルボキサミド中間体をエタノール 4 mlに溶かし、1M水酸化ナトリウム水溶液 2 mlを加え、90℃で24時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水で希釈後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールで再結晶し、標記化合物を 19 mg (7%)を得た。

10

実施例 1 5

5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 15 実施例 1 4において製造例 3 4で得た化合物に代えて、4-ブromo-2-メトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 545 mg (48%)を得た。

実施例 1 6

- 20 1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 25 アルゴン気流下、実施例 1 5で得た化合物 209 mg (0.50 mmol)のトルエン 2 ml溶液にN-メチルピペラジン 166 μl(1.50 mmol)、tert-ブトキシナトリウム 72 mg(0.75mmol)、トリ tert-ブチルホスフィン 166 mg (0.01 mmol)、酢酸パラジウム(II) 1.6 mg (0.008 mmol)を加え、110℃で2時間攪拌した。さらにトリ tert-ブチルホスフィン 166 mg (0.01 mmol)、酢酸パラジウム(II) 1.6 mg (0.008 mmol)を加え 110℃で8時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）にて精製し、標記化合物 82 mg（38 %）を得た。

実施例 17

- 5 5 - (4 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 15 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 496 mg（75 %）を得た。

10 実施例 18

- 1 - シクロヘキシル - 5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 16 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 118 mg（63 %）を得た。

15

実施例 19

- トランス - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

- 20 実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 27 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 123 mg（86 %）を得た。

実施例 20

- 25 シス - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 28 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 88 mg（84 %）を得た。

実施例 2 1

5 トランス-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-5-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 2 5 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 116 mg (81 %) を得た。

実施例 2 2

10 シス-3-メチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)-5-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 5 において製造例 9 で得た化合物に代えて、製造例 2 6 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 132 mg (92 %) を得た。

15

実施例 2 3

3-シクロヘキシル-1-メチル-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

製造例 3 8 で得た化合物 292 mg (0.708 mmol) の 1,4-ジオキサン 5 ml 溶液
20 に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.9 ml (1.9 mmol) 30% 過酸化水素水 0.5ml を
加え、85°C で 3.5 時間攪拌した。次に反応液を室温に戻し、水で希釈後、2 M 塩
酸を 1 ml 加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶
媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エ
チル=2/1) にて精製し、標記化合物を 176mg (81%) を得た。

25

実施例 2 4

3-シクロヘキシル-6-(2-メトキシフェニ)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

o-アニス酸 181mg (1.19 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 3 ml 懸濁液に塩化チオニル 158 μ l (2.16 mmol) を加え、85°C で 1.5 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去することにより無色油状物質の酸クロライドを得た。

次に上記で合成した酸クロライドのピリジン 2 ml 溶液に、製造例 3 2 で得た化合物 240 mg (1.08 mmol) のピリジン 2 ml 溶液を加え、60°C で 18 時間、室温で 2 日間攪拌した。次に反応液を減圧下濃縮し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) にて精製し、カルボキサミド中間体 (3-シクロヘキシル-5-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) 246 mg (64%) を得た。

さらに上記で合成したカルボキサミド中間体 130 mg (0.365 mmol) のエタノール 2.2 ml 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.1 ml (1.1 mmol) を加え、90°C で 20 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水で希釈後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) にて精製し、標記化合物を 91 mg (74%) を得た。

実施例 2 5

20 3-シクロヘキシル-1-メチル-6-(2-ピリジニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

製造例 3 2 で得た化合物 261 mg (1.17 mmol) のクロロホルム 8 ml 溶液に、トリエチルアミン 409 μ l (2.94 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 14 mg (0.117 mmol)、ピコリン酸クロリド 251 mg (1.41 mmol) を加え、50°C で 20 時間攪拌した。次に反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗結晶のカルボキサミド中間体 315 mg を得た。

さらに上記で合成したカルボキサミド中間体のエタノール 2 ml 懸濁液に 1 M

水酸化ナトリウム水溶液 2 ml (2.0 mmol) を加え、80℃で 20 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水で希釈後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) にて精製し、粗結晶を 109 mg 得た。

5 さらにクロロホルム/ヘキサンで再結晶を行うことによって、標記化合物を 72 mg (20%) を得た。

実施例 26

10 6-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

4-ブromo-2-メトキシ安息香酸 500mg (2.25 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 5 ml 懸濁液に塩化チオニル 328 μl (4.50 mmol) を加え、85℃で 1.5 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去することにより黄色固体の酸クロライドを得た。

次に上記で合成した酸クロライドのピリジン 1 ml 溶液に、製造例 32 で得た化合物 15 500 mg (2.25 mmol) のピリジン 4 ml 溶液を加え、室温で 1 時間、60℃で 2 時間攪拌した。次に反応液を減圧下濃縮し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、カルボキサミド中間体 (3-シクロヘキシル-5-[(4-ブromo-2-メトキシベンゾイル)アミノ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) 20 を得た。

さらに上記で合成したカルボキサミド中間体のエタノール 13.5 ml 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 6.75 ml (6.75 mmol) を加え、加熱還流下 12 時間攪拌した。次に反応液を室温にし、水で希釈後、2 M 塩酸を 3.38ml 加え、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を 25 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=40/1) にて精製し、さらに残渣にジイソプロピルエーテルを加えることによって結晶化し、標記化合物を 320mg (34%) を得た。

実施例 2 7

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 5 アルゴン気流下、実施例 2 6 で得られる化合物 260 mg (0.623 mmol) のトルエン 8 ml 溶液に N-メチルピペラジン 207 μ l(1.87 mmol)、tert-ブトキシナトリウム 120 mg(1.25mmol)、トリ tert-ブチルホスフィン 12.6 mg (0.062 mmol)、酢酸パラジウム(II)7.0 mg (0.031 mmol)を加え、5時間加熱還流した。次に反応液を室温にし、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥
- 10 後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、標記化合物 230 mg (85 %) を得た。

実施例 2 8

- 15 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

- 実施例 2 7 で得た化合物 450 mg (1.03 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml、ジオキサン 4 ml の混合溶液にメタンスルホン酸 68.6 μ M (1.05 mmol) を加え、
- 20 析出固体をろ取り、これを再結晶 (エタノール) にて精製し、標記化合物 364 mg (66 %) を得た。

実施例 2 9

- 3-シクロヘキシル-6-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン
- 25

実施例 2 7 において N-メチルピペラジンに代えて、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4,5] デカンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 140 mg

(81%)を得た。

実施例 30

5 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

10 実施例 29 で得られる化合物 850 mg (1.77 mmol) のアセトン 50 ml、水 5 ml の混合溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 405 mg (2.13 mmol) を加え、5 時間加熱還流した。次に反応液を室温に戻し、減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 827 mg の粗結晶を得た。

実施例 31

15 3-シクロヘキシル-6-[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

20 実施例 30 で得られる化合物 780 mg (1.79 mmol) のエタノール 30 ml 懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム 81 mg (2.15 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。次に反応液にアセトンを加え、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1) にて精製し、標記化合物 606 mg (77%) を得た。

実施例 32

25 3-シクロヘキシル-6-[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 31 で得た化合物 100 mg (0.23 mmol) のエタノール 3 ml の懸濁液を

50℃に加熱して溶液とし、この溶液にメタンスルホン酸 15 μ M (0.23 mmol) を加え、10 分間加熱還流した。次に、反応液を室温にし、減圧下溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え固体をろ取することにより、標記化合物 101 mg (83 %) を得た。

5

実施例 3 3

3-シクロヘキシル-6-[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1 塩酸塩

10 実施例 3 1 で得た化合物 100 mg (0.23 mmol) のテトラヒドロフラン 2 ml の懸濁液を 50℃に加熱して溶液とし、この溶液に 4 M 塩酸ジオキサン溶液 68 μ M (0.27 mmol) を加えた。次に、反応液を室温にし、エーテルを加え析出した固体をろ取することにより、標記化合物 96 mg (88 %) を得た。

15 実施例 3 4

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

20 実施例 2 6 において 4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸に代えて、製造例 3 7 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 90 mg (24 %) を得た。

実施例 3 5

25 6-[4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 2 6 において 4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸に代えて、4-ベンジルオキシ-2-メトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物

1.3 g (87 %) を得た。

実施例 3 6

5 3-シクロヘキシル-6-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 3 5 で得た化合物 1.16 g (2.61 mmol) のメタノール 50 ml、テトラヒドロフラン 50 ml の混合溶液に 5 %パラジウム炭素 300mg を加え、室温、常圧の水素雰囲気下、3 時間攪拌した。次に触媒をろ過で除き、標記化合物 0.92 g (99 %) を得た。

10

実施例 3 7

3-シクロヘキシル-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

15 実施例 3 6 で得られる化合物 150 mg (0.423 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に炭酸カリウム 87.7 mg (0.635 mmol)、2-ブロモエタノール 33 μ l(0.466 mmol)を加え、100°Cで1時間、120°Cで2時間攪拌した。さらに2-ブロモエタノール 16 μ l(0.233 mmol)を追加し、120°Cで1時間攪拌した。次に反応液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、さらに再結晶を行い (トルエン)、標記化合物 60 mg (36 %) を得た。

20

実施例 3 8

25 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニロキシ]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 3 6 で得られる化合物 150 mg (0.423 mmol) のテトラヒドロフラン 10

ml 懸濁液に、室温でトリフェニルホスフィン 133 mg (0.508 mmol)、(R) - (-) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン 51 μ l (0.635 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシラート 80 μ l (0.508 mmol) をゆっくりと加え、室温で 1 時間攪拌した。さらにトリフェニルホスフィン 44 mg (0.169 mmol)、(R) - (-) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン 17 μ l (0.212 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシラート 27 μ l (0.169 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。次にこの反応液を酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 2）で精製し、標記化合物 124 mg (69 %) を得た。

実施例 3 9

3 - シクロヘキシル - 6 - { 2 - メトキシ - 4 - [(3 R) - テトラヒドロ - 3 - フラニロキシ] フェニル } - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 3 8 において (R) - (-) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフランに代えて、(S) - (+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフランを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 77 mg (64 %) を得た。

20 実施例 4 0

メチル [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メトキシフェノキシ] アセテート

実施例 3 7 において 2 - ブロモエタノールに代えて、ブロモ酢酸メチルを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 160 mg (89 %) を得た。

実施例 4 1

[4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1

H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 3-メトキシフェノキシ]
酢酸

実施例 40 で得られる化合物 127 mg (0.298 mmol) のメタノール 2 ml 溶液
 に、1 M 水酸化ナトリウム 372 μ l (0.372 mmol) を加え、50°C で 1 時間攪拌し
 5 た。室温に戻し、この反応液を水 5 ml で薄めた後、1 M 塩酸 0.4 ml をゆっくり
 加え、析出した固体をろ過で集め、標記化合物 85 mg (69 %) を得た。

実施例 4 2

10 3-シクロヘキシル-6- {2-メトキシ-4- [(1-メチル-4-ピペリジ
 ニル) オキシ] フェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-4-オン 1 マレイン酸塩

実施例 38 において (R) - (-) - 3-ヒドロキシテトラヒドロフランに代え
 て、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジンを用いたほかは同様に反応を行い、
 フリー体の 3-シクロヘキシル-6- {2-メトキシ-4- [(1-メチル-4
 15 -ピペリジニル) オキシ] フェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-
 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン 62 mg (44 %) を得た。

次にフリー体 62mg (0.137mmol)のエタノール 1 ml 懸濁液にマレイン酸 9.6
 mg(0.082mmol)を加えて加熱還流後、徐々に温度を室温まで下げ、析出固体をろ
 過で集め、標記化合物 32 mg (41 %) を得た。

20

実施例 4 3

3-シクロヘキシル-6- (2-メトキシ-4-ニトロフェニル) -1-メチル
 -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

実施例 26 において 4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸に代えて、2-メチル
 25 -4-ニトロ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 2.33 g
 (40 %) を得た。

実施例 4 4

6 - (4 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 3 において実施例 2 で得た化合物に代えて、実施例 4 3 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 0.97 g (48 %) を得た。

5

実施例 4 5

N - [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メトキシフェニル] アセタミド

10 実施例 4 において実施例 3 で得た化合物に代えて、実施例 4 4 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 79 mg (quant.) を得た。

実施例 4 6

15 N - [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メトキシフェニル] - 2 - メトキシアセタミド

実施例 1 2 において製造例 6 で得た化合物に代えて、実施例 4 5 で得た化合物を用い、4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) 安息香酸に代えて、メトキシ酢酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 82 g (96 %) を得た。

20

実施例 4 7

3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

25 実施例 2 6 において 4 - ブロモ - 2 - メトキシ安息香酸に代えて、4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] (メチル) アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 500 g (36 %) を得た。

実施例 4 8

4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メトキシベンゼンスルホンクロリド

- 5 実施例 4 4 で得た化合物 750 mg (2.12 mmol) の濃塩酸 2.5 ml、酢酸 8.5 ml 混合溶液に、氷冷下亜硝酸ナトリウム 220 mg (3.2 mmol) の水 1.5 ml 溶液を加え、同温度で 30 分間攪拌した。この溶液に、二塩化銅 87 mg (0.65 mmol)、22 % 二酸化硫黄の酢酸溶液 4.5 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。次に、反応液に水を加え、析出した固体をろ取り、ろ取した固体を再びジクロロメタンに溶かし、
- 10 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にエーテルを加えろ取りすることにより、標記化合物 673 mg (73 %) を得た。

実施例 4 9

- 15 3 - シクロヘキシル - 6 - {2 - メトキシ - 4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) スルホニル] フェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

- 実施例 4 8 で得た化合物 87.2 mg (0.2 mmol) の無水ジクロロメタン 2 ml 溶液に N - メチルピペラジン 26.6 μ M (0.24 mmol)、トリエチルアミン 70 μ M (0.5 ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。次に反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 50 / 1 ~ 30 /) にて精製し、標記化合物 87 mg (87 %) を得た。

25 実施例 5 0

3 - シクロヘキシル - 6 - {2 - メトキシ - 4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) スルホニル] フェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン 1 塩酸塩

実施例 4 9 で得た化合物 87 mg (0.17 mmol) のジオキササン 2 ml 溶液に 4 M 塩酸ジオキササン溶液 0.1 ml (0.4 mmol) を加えた。この溶液に、エーテルを加え、析出した固体をろ取り、再結晶 (エタノール) にて精製し、標記化合物 52.1 mg (56 %) を得た。

5

実施例 5 1

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-ホルホルニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 10 実施例 4 9 においてN-メチルピペラジンに代えて、ホルホルリンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 66.6 mg (72 %) を得た。

実施例 5 2

- 15 3-シクロヘキシル-6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) スルホニル]-2-メトキシフェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 4 9 においてN-メチルピペラジンに代えて、4-ヒドロキシルピペリジンをを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 84 mg (84 %) を得た。

- 20 実施例 5 3

エチル 1-{ [4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル] スルホニル}-4-ピペリジンカルボキシラート

- 25 実施例 4 9 においてN-メチルピペラジンに代えて、イソニペコチン酸エチルエステルを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 104 mg (75 %) を得た。

実施例 5 4

1-{ [4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒド

ロー1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]スルホニル}-4-ピペリジンカルボン酸

- 実施例53で得た化合物82mg(0.15mmol)のメタノール2ml、テトラヒドロフラン3ml混合溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液1ml(1mmol)を加え、
5 室温で1時間攪拌した。次に、減圧下溶媒を留去し、残渣を水で希釈した。水層をエーテルで洗浄した後、2M塩酸水溶液で酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物77mg(99%)を得た。

10 実施例55

4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシベンゼンスルホナミド

- 実施例49においてN-メチルピペラジンに代えて、N,N-ジメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物85mg(87%)を得た。
15

実施例56

4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシベンゼンスルホナミド 1塩酸塩

- 実施例50において実施例49で得た化合物に代えて、実施例55で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物57.5mg(64%)を得た。
20

実施例57

- 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)ベンゼンスルホナミド

実施例49においてN-メチルピペラジンに代えて、メトキシエチルアミンを

用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 79.8 mg (84 %) を得た。

実施例 5 8

5 4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H -
ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチ
ル) - 3 - メトキシベンゼンスルホナミド

実施例 4 9 において N - メチルピペラジンに代えて、エタノールアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 65.4 mg (71 %) を得た。

10 実施例 5 9

3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - モルホリニル) フェニル]
- 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン -
4 - オン

15 実施例 2 7 において N - メチルピペラジンに代えて、モルホリンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 49 mg (32 %) を得た。

実施例 6 0

20 3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) フェニル]
- 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン -
4 - オン

実施例 2 7 において N - メチルピペラジンに代えて、ピペラジンをを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 81 mg (53 %) を得た。

実施例 6 1

25 3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシ - 1 - ピペリジ
ニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 -
d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 2 7 において N - メチルピペラジンに代えて、製造例 4 0 で得た化合物

を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 145 mg (89 %) を得た。

実施例 6 2

5 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-メトキシ-1-ピペリジ
ニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-
d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 6 1 で得た化合物 115 mg (0.255 mmol) のエタノール 1.15 ml 懸濁溶
液を 60 °C に加熱し、メタンスルホン酸 17.4 μl (0.267 mmol) を加え、室温ま
で徐々に温度を下げた。析出した固体をろ過して集め、標記化合物 108 mg
10 (77 %) を得た。

実施例 6 3

6 -(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-3-シクロヘプチル-1-メチル
-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン
15 実施例 2 6 において、製造例 3 2 で得た化合物に代えて、製造例 4 2 で得た化
合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 2.28 g (80 %) を得た。

実施例 6 4

20 3-シクロヘプチル-6-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラジニ
ル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]
ピリミジン-4-オン

実施例 2 7 において、実施例 2 6 で得た化合物に代えて、実施例 6 3 で得た化
合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 188 mg (90 %) を得た。

25 実施例 6 5

4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H
-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシ安息香酸

窒素気流下、実施例 2 6 で得た化合物 500 mg (1.20 mmol) のテトラヒドロフ

ラン 10 ml 溶液に、-78℃で *n*-ブチルリチウム 1.6 ml (1.56 M ヘキサン溶液 2.5 mmol) を滴下し、同温度で 30 分間攪拌後、反応液に二酸化炭素ガスを 45 分間吹き込んだ。さらに-78℃で 2 時間攪拌した後、反応液を室温にし、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで洗浄した。水層を
5 6M 塩酸水溶液で酸性にし、析出した固体をろ取することにより、標記化合物 200 mg(44 %)を得た。

実施例 6 6

10 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 6 5 で得た化合物 86 mg (0.23 mmol) のジクロロメタン 2 ml 懸濁液に、*N*-メチルピペラジン 31 μl (0.28 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 53 mg (0.28 mmol) を加え、室温で 18 時間
15 攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1~10/1)にて精製し標記化合物 80 mg (75 %)を得た。

20 実施例 6 7

3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 6 6 で得た化合物 45 mg (0.097 mmol) のメタノール 1 ml、テトラヒ
25 ドロフラン 1 ml 混合溶液にメタンスルホン酸 6.4 μl (0.098 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。この溶液に、エーテルを加え、析出した固体をろ取し標記化合物 43.9 mg (81 %)を得た。

実施例 6 8

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 5 実施例 6 6 において *N*-メチルピペラジンに代えて、ホルホルニルを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 84.3 mg (85 %) を得た。

実施例 6 9

- 10 3-シクロヘキシル-6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 6 6 において *N*-メチルピペラジンに代えて、4-ヒドロキシピペリジニルを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 57 mg (47 %) を得た。

15 実施例 7 0

3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(4-メトキシ-1-ピペリジニル) カルボニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 20 実施例 6 6 において *N*-メチルピペラジンに代えて、製造例 4 0 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 68.7 mg (65 %) を得た。

実施例 7 1

- 25 { [4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシベンゾイル] アミノ } 酢酸エチルエステル

実施例 6 6 において *N*-メチルピペラジンに代えて、グリシンエチルエステル塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 75 mg (73 %) を得た。

実施例 7 2

{ [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メトキシベンゾイル] アミノ } 酢酸

- 5 実施例 7 1 で得た化合物 60 mg (0.13 mmol) のメタノール 1 ml、1,4 - ジオキサン 3 ml 混合溶液に、室温で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、同温度で 1 時間攪拌した。次に減圧下溶媒を留去し、残渣を水で希釈後、エーテルで洗浄した。水層を 2 M 塩酸水溶液で酸性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 53 mg (93 %) を得た。
- 10

実施例 7 3

3 - シクロヘキシル - 6 - { 2 - メトキシ - 4 - [(2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ] フェニル } - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

- 15 実施例 2 7 において *N* - メチルピペラジンに代えて、*N* - (2 - メトキシエチル)メチルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 182 mg (86 %) を得た。

20 実施例 7 4

3 - シクロヘキシル - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

- 25 実施例 2 6 において 4 - ブロモ - 2 - メトキシ安息香酸に代えて、5 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 244 mg (76 %) を得た。

実施例 7 5

エチル 1 - [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジ

ヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシ
フェニル] -4-ピペラジンカルボキシレート

実施例 27 において N-メチルピペラジンに代えて、エチル 4-ピペリジン
カルボキシレートを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 28 mg (14 %)
5 を得た。

実施例 7 6

1 - [4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-
1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) 3-メトキシフェニル]
10 -4-ピペラジンカルボン酸

実施例 41 において実施例 40 で得た化合物に代えて、実施例 75 で得た化合
物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 40 mg (quant.) を得た。

実施例 7 7

15 3-シクロヘプチル-6- [2-メトキシ-4- (1-ピペラジニル) フェニル]
-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
4-オン

実施例 27 において、実施例 26 で得た化合物に代えて実施例 63 で得た化合
物、N-メチルピペラジンに代えて、ピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、
20 標記化合物 156 mg (77 %) を得た。

実施例 7 8

3-シクロヘプチル-6- [2-メトキシ-4- (1-ピペラジニル) フェニル]
-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
25 4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて、実施例 77 で得た化
合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 108 mg (72 %) を得た。

実施例 79

ベンジル 1 - [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル] - 1 - ピペラジンカルボキシレート

- 5 実施例 26 において 4 - ブロモ - 2 - メトキシ安息香酸に代えて、製造例 46 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 366 mg (40 %) を得た。

実施例 80

- 10 3 - シクロヘキシル - 6 - [5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 36 において実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 79 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 144 mg (63 %) を得た。

15

実施例 81

3 - シクロヘキシル - 6 - [5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン 1 メタンスルホン酸塩

- 20 実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて、実施例 80 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 62 mg (85 %) を得た。

実施例 82

- 25 3 - シクロヘキシル - 6 - [5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 80 で得た化合物 65 mg (0.15 mmol) のエタノール 2 ml、水 1ml 溶液に、ホルマリン 500 μ l、ギ酸 1 ml を加え 4 時間加熱還流した。次に反応液に炭

酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝30／1～20／1）にて精製し標記化合物 37 mg（55 %）を得た。

5

実施例 8 3

3-シクロヘキシル-6-(2-メトキシ-4-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 10 実施例 2 7 において N-メチルピペラジンに代えて、N, N'-ジメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 123 mg（71 %）を得た。

実施例 8 4

- 15 3-シクロヘキシル-6-(2-メトキシ-4-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 6 2 において、実施例 6 1 で得た化合物に代えて、実施例 8 3 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 93 mg（71 %）を得た。

- 20 実施例 8 5

6-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 2 6 において 4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸に代えて、4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 3.79 g

- 25 (93 %) を得た。

実施例 8 6

3-シクロヘキシル-6-[2-エトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラジニ

ル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 27 において実施例 26 で得た化合物に代えて、実施例 85 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 159 mg (76%) を得た。

5

実施例 87

3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - エトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン 1 メタンスルホン酸塩

10 実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて、実施例 86 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 83 mg (50%) を得た。

実施例 88

15 ベンジル 1 - [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - エトキシフェニル] - 4 - ピペリジニル (メチル) カルバメート

20 実施例 27 において、実施例 26 で得た化合物に代えて実施例 85 で得た化合物を、N - メチルピペラジンに代えてベンジル メチル (4 - ピペリジニル) カルバメート塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 234 mg (77%) を得た。

実施例 89

25 3 - シクロヘキシル - 6 - {2 - エトキシ - 4 - [4 - (メチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] フェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 36 において実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 88 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 46 mg (32%) を得た。

実施例 9 0

3-シクロヘキシル-6-{2-エトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

- 5 実施例 6 2 において、実施例 6 1 で得た化合物に代えて、実施例 8 9 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 18 mg (38%) を得た。

実施例 9 1

10 ベンジル 1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-4-ピリジニル(メチル)カルバメート

実施例 1 6 において N-メチルピペラジンに代えて、ベンジル メチル(4-ピペリジニル)カルバメート塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 330 mg (94%) を得た。

15

実施例 9 2

1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 20 実施例 3 6 において実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 9 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 322 mg (89%) を得た。

実施例 9 3

25 ベンジル 1-[4-(3-シクロヘプチル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-4-ピペリジニル(メチル)カルバメート

実施例 2 7 において、実施例 2 6 で得た化合物に代えて実施例 6 3 で得た化合物を、N-メチルピペラジンに代えてベンジル メチル(4-ピペリジニル)カ

ルバメート塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 179 mg (52%) を得た。

実施例 9 4

- 5 3-シクロヘプチル-6-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 3 6 において、実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 9 3 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 124 mg (quant.) を得た。

10

実施例 9 5

3-シクロヘプチル-6-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

- 15 実施例 6 2 において、実施例 6 1 で得た化合物に代えて、実施例 9 4 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 112 mg (81%) を得た。

実施例 9 6

- 20 ベンジル 1-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-4-ピペリジニル(エチル)カルバメート

実施例 2 7 において、N-メチルピペラジンに代えて、ベンジル エチル(4-ピペリジニル)カルバメート塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 195 mg (54%) を得た。

25

実施例 9 7

3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,

4-d] ピリミジン-4-オン

実施例 36 において、実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 96 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 108 mg (79%) を得た。

5 実施例 98

ベンジル 1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-4-ペリジニル(エチル)カルバメート

10 実施例 16 において N-メチルピペラジンに代えて、ベンジル エチル(4-ペリジニル)カルバメート塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 272 mg (76%) を得た。

実施例 99

15 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[4-(エチルアミノ)-1-ペリジニル]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 36 において、実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 98 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 131 mg (72%) を得た。

20 実施例 100

1-シクロヘキシル-5-[4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

25 実施例 14 において製造例 34 で得た化合物に代えて、4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.37 g (77%) を得た。

実施例 101

1-シクロヘキシル-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 36 において、実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 100 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.08 g (99%) を得た。

5

実施例 102

1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 10 実施例 16 において、N-メチルピペラジンに代えて、N, N'-ジメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 107 mg (62%) を得た。

実施例 103

- 15 1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン 1 フマル酸塩

実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて実施例 102 で得た化合物を、メタンスルホン酸に代えてフマル酸を用いたほかは同様に反応を行い、

- 20 標記化合物 96 mg (75%) を得た。

実施例 104

1-シクロヘキシル-5-{4-[(3R) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-2-メトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

25

実施例 16 において、N-メチルピペラジンに代えて、(3R) - (ジメチルアミノ)ピロリジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 244 mg (75%) を得た。

実施例 105

1-シクロヘキシル-5-{4-[(3S) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジン]
ニル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラ
5 ゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 16 において、N-メチルピペラジンに代えて、(3S) - (ジメチルアミノ) ピロリジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 80 mg (49%) を得た。

10 実施例 106

5-{4-[[2-(ベンジルオキシ)エチル] (メチル)アミノ]-2-メト
キシフェニル}-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-
15 ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 16 において、N-メチルピペラジンに代えて、N-[2-(ベンジル
15 オキシ)エチル]-N-メチルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化
合物 80 mg (49%) を得た。

実施例 107

1-シクロヘキシル-5-{4-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル)アミノ]
20 -2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4,
3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 36 において、実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 106 で得た
化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 82 mg (64%) を得た。

25 実施例 108

5-(4-{4-[(ベンジルオキシ)メチル]-1-ピペリジニル}-2-メ
トキシフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-
-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 1 6 において、N-メチルピペラジンに代えて、製造例 4 8 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 150 mg (66 %) を得た。

実施例 1 0 9

- 5 1-シクロヘキシル-5-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 3 6 において、実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 1 0 8 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 75 mg (77 %) を得た。

10

実施例 1 1 0

1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}フェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 15 実施例 1 6 において、N-メチルピペラジンに代えて、N,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 95 mg (53 %) を得た。

実施例 1 1 1

- 20 1-シクロヘキシル-5-(2-メトキシ-4-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}フェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン 1-フマル酸塩

実施例 6 2 において、実施例 6 1 で得た化合物に代えて実施例 1 1 0 で得た化合物を、メタンスルホン酸に代えてフマル酸を用いたほかは同様に反応を行い、

- 25 標記化合物 92 mg (84 %) を得た。

実施例 1 1 2

1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼ

パン-1-イル) フェニル] -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ
[4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 16 において、N-メチルピペラジンに代えて、N-メチルホモピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 159 mg (98 %) を得た。

5

実施例 113

5- {4- [[2- (ベンジルオキシ) エチル] (エチル) アミノ] -2-メト
キシフェニル} -1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-
ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

10 実施例 16 において、N-メチルピペラジンに代えて、製造例 50 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 188 mg (87 %) を得た。

実施例 114

15 1-シクロヘキシル-5- {4- [(2-ヒドロキシエチル) (エチル) アミノ]
-2-メトキシフェニル} -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4,
3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 36 において、実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 113 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 120 mg (81%) を得た。

20 実施例 115

1-シクロヘキシル-5- {4- [(2-ヒドロキシエチル) (エチル) アミノ]
-2-メトキシフェニル} -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4,
3-d] ピリミジン-7-オン 1 塩酸塩

25 実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて実施例 114 で得た化合物を、メタンサルホン酸に代えて 4 N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 104 mg (87 %) を得た。

実施例 116

5- (4-ブロモ-2-エトキシフェニル-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 14 において製造例 34 で得た化合物に代えて、4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 2.16 g (quant.) を得た。

実施例 117

3-シクロヘキシル-6- {2-エトキシ-4- [(2-メトキシエチル) アミノ] フェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d]

10 ピリミジン-4-オン

実施例 27 において、実施例 26 で得た化合物に代えて実施例 85 で得た化合物を、N-メチルピペラジンに代えて2-メトキシエチルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 46 mg (31 %) を得た。

15 実施例 118

1- [4- (1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -3-メトキシフェニル] -4-ピペリジニル (メチル) ホルムアミド

実施例 92 で得た化合物 96 mg (0.21 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、ギ酸 16 μ l (0.43 mmol)、トリエチルアミン 119 μ l (0.85 mmol)、プロパンホスホン酸無水物 100 μ l (25% 酢酸エチル溶液) を加え 1 時間室温で攪拌。さらに 30 分間隔でギ酸 16 μ l (0.43 mmol)、トリエチルアミン 119 μ l (0.85 mmol)、プロパンホスホン酸無水物 100 μ l (25% 酢酸エチル溶液) を 3 回加え、その後 14.5 時間室温で攪拌した。次に反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=60/1) にて精製し標記化合物 92 mg (90 %) を得た。

実施例 1 1 9

N - { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジ
ヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシ
フェニル] - 4 - ピペリジニル } - N - メチルアセタミド

- 5 実施例 9 2 で得た化合物 105 mg (0.23 mmol) の塩化メチレン 4 ml 溶液に、
無水酢酸 33 μ l (0.35 mmol) 、ピリジン 33.7 μ l (0.47 mmol) を加え 1 時間
室温で攪拌した。次に反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (クロロホルム / メタノール = 60 / 1) にて精製し標記化合物 92 mg
10 (80 %) を得た。

実施例 1 2 0

- ベンジル 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 -
ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - エトキシ
15 シフェニル] - 4 - ピペリジニル (メチル) カルバメート

実施例 1 6 において、実施例 1 5 で得た化合物に代えて実施例 1 1 6 で得た化
合物を、N - メチルピペラジンに代えてベンジル メチル (4 - ピペリジニル)
カルバメート塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 176 mg
(75 %) を得た。

20

実施例 1 2 1

1 - シクロヘキシル - 5 - { 2 - エトキシ - 4 - [4 - (メチルアミノ) - 1 -
ピペリジニル] フェニル } - 3 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 ,
3 - d] ピリミジン - 7 - オン

- 25 実施例 3 6 において、実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 1 2 0 で得た
化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 97 mg (82 %) を得た。

実施例 1 2 2

1-シクロヘキシル-5-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-4-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

アルゴン雰囲気下、実施例 1 5 で得た化合物 300 mg (0.72 mmol) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、-78℃で n-ブチルリチウム 0.95ml (1.59M/ヘキサン溶液, 1.51 mmol) を滴下し、-78℃で 30 分攪拌後、1-メチル-4-ピペリドン 133 μ l (1.08 mmol) を加え 1 時間で徐々に 0℃まで昇温した。次に反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製し標記化合物 179 mg (55%) を得た。

実施例 1 2 3

1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 1 2 2 で得た化合物 160 mg (0.35 mmol) のトルエン 10 ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 135 mg (0.71 mmol) を加え、Dean-Stark 脱水装置を用い 22 時間加熱還流した。室温に戻し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) にて精製し標記化合物 78 mg (51%) を得た。

実施例 1 2 4

1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 3 6 において、実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 1 2 3 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 32 mg (62%) を得た。

実施例 1 2 5

1-シクロヘキシル-5-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]

5 ピリミジン-7-オン

実施例 1 6 において、N-メチルピペラジンに代えて、ホモピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 286 mg (91 %) を得た。

実施例 1 2 610 5-[4-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 1 1 9 において、実施例 9 2 で得た化合物に代えて、実施例 1 2 5 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 286 mg (91 %) を得た。

15

実施例 1 2 7

1-シクロヘキシル-5-[4-(4-エチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

20 実施例 1 2 5 で得た化合物 102 mg (0.23 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液に、室温でトリエチルアミン 49 μ l (0.35 mmol)、ヨウ化エチル 23 μ l (0.29 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、
25 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1~10/1) にて精製し標記化合物 65 mg (60 %) を得た。

実施例 1 2 8

ベンジル 1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-

ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル) -2-フルオ
ロ-5-メトキシフェニル] -4-ピペリジニル (メチル) カルバメート

実施例 14 において、製造例 34 で得た化合物に代えて、製造例 53 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 257 mg (48 %) を得た。

5

実施例 129

1-シクロヘキシル-5- {5-フルオロ-2-メトキシ-4- [4- (メチル
アミノ) -1-ピペリジニル] フェニル} -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7
H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

10 実施例 36 において、実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 128 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 129 mg (71%) を得た。

実施例 130

15 1-シクロヘキシル-5- [4- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)
-2-エトキシフェニル] -3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4,
3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 16 において、実施例 15 で得た化合物に代えて実施例 116 で得た化合物を、N-メチルピペラジンに代えてメチルホモピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 94 mg (58 %) を得た。

20

実施例 131

3-シクロヘキシル-6- {4- [[2- (ジメチルアミノ) エチル] (メチル
アミノ) -2-メトキシフェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピ
ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

25 実施例 27 において N-メチルピペラジンに代えて、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 174 mg (79 %) を得た。

実施例 1 3 2

3-シクロヘキシル-6-[4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

- 5 実施例 1 3 1 で得た化合物 130 mg (0.30 mmol) のメタノール 2 ml 懸濁溶液を 50 °C に加熱し、メタンスルホン酸 20 μl (0.30 mmol) を加え、室温まで徐々に温度を下げた。次に減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えて溶かし、この溶液にエーテルを加え、析出した固体をろ過して集め、標記化合物 89 mg (55 %) を得た。

10

実施例 1 3 3

3-シクロヘキシル-6-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 15 実施例 2 7 において N-メチルピペラジンに代えて、ホモピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 165 mg (76 %) を得た。

実施例 1 3 4

3-シクロヘキシル-6-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

- 20 実施例 1 3 3 で得た化合物 74 mg (0.17 mmol) のメタノール 2 ml 溶液にメタンスルホン酸 11.2 μl (0.17 mmol) を加え、10 分間加熱還流した。次に室温まで徐々に温度を下げた。この溶液にエーテルを加え、析出した固体をろ過して集め、標記化合物 62 mg (69 %) を得た。
- 25

実施例 1 3 5

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジア

ゼパン-1-イル) フェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾ
ロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

実施例 1 3 3 で得た化合物 60 mg (0.14 mmol) のエタノール 2 ml、水 2 ml 混
合溶液にパラホルムアルデヒド 30 mg、ギ酸 1 ml を加え、24 時間加熱還流した。
5 次に反応液を室温にし、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽
出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧
下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム
/メタノール=10/1) にて精製し、標記化合物を 53 mg (84%) を得た。

10 実施例 1 3 6

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-メチル-1, 4-ジアゼ
パン-1-イル) フェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[3, 4-d] ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 1 3 4 において、実施例 1 3 3 で得た化合物に代えて、実施例 1 3 5 で
15 得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 31 mg (60%) を得た。

実施例 1 3 7

6-[4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] -3-シクロヘキシ
ル-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン
20 -4-オン

実施例 2 6 において、4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸に代えて、製造例 5
5 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 231 mg (16%)
を得た。

25 実施例 1 3 8

3-シクロヘキシル-6-[2-(ジフルオロメトキシ) -4-(4-メチル-
1-ピペラジニル) フェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾ
ロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

実施例 27 において実施例 26 で得られる化合物に代えて、実施例 137 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 90 mg (58%) を得た。

実施例 139

5 3-シクロヘキシル-6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 138 で得た化合物 65 mg (0.138 mmol) のメタノール 2 ml 懸濁溶液を 50°C に加熱し、メタンスルホン酸 9.1 μ l (0.14 mmol) を加え、その後 15 分間
10 加熱還流した。次に反応液を室温にし、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶することにより、標記化合物 16 mg (20%) を得た。

実施例 140

15 N-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]ウレア

実施例 44 で得た化合物 200 mg (0.567 mmol) の水 2 ml、酢酸 4 ml 溶液にカリウムシアネート 377 mg (4.65 mmol) を加え、3 時間室温で攪拌した。次に反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し標記化合物
20 126 mg (56%) を得た。

実施例 141

25 N-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

実施例 44 で得た化合物 114 mg (0.323 mmol) のテトラヒドロフラン 6 ml 溶

液 にメタンスルホニルクロリド 49 μ l (0.63 mmol)、トリエチルアミン 90 μ l (0.65 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にさらにメタンスルホニルクロリド 23 μ l (0.3 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) にて精製し、標記化合物 123 mg (75%) を得た。

実施例 1 4 2

10 N- [4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシフェニル] メタンスルホンアミド

15 実施例 1 4 1 で得た化合物 100 mg (0.20 mg) のメタノール 2 ml 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、室温で3時間攪拌した。次に反応液を水で希釈し、ジクロロメタンで洗淨した。水槽を 2 M 塩酸水溶液で酸性とし、析出した固体をろ過して集め、乾燥し、再結晶することにより標記化合物 19 mg (22%) を得た。

実施例 1 4 3

20 3-シクロヘキシル-6- [2-メトキシ-4- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) フェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

25 実施例 4 4 で得た化合物 150 mg (0.425 mmol) のテトラヒドロフラン 6 ml 溶液にクロロギ酸 2-クロロエチル 79 μ l (0.765 mmol)、トリエチルアミンを加え、室温で20時間攪拌した。さらにクロロギ酸 2-クロロエチル 30 μ l (0.29 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。次に、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣のエタノール 2 ml 溶液に 1

M水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。次に反応液を 1 M 塩酸水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶することにより、標記化合物 116 mg (65 %) を得た

5

実施例 1 4 4

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 10 実施例 4 4 で得た化合物 150 mg (0.425 mmol) のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に 2-クロロエチルイソシアネート 71 μ l (0.829 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。次に反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノール 4 ml、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え、室温で 15 時間攪拌
- 15 した。次に反応液を 1 M 塩酸水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1/1)にて精製することにより標記化合物 95 mg (53 %) を得た。

20 実施例 1 4 5

エチル 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニルカルバメート

- 25 実施例 4 4 で得た化合物 100 mg (0.283 mmol) のテトラヒドロフラン 6 ml 懸濁液にクロロ炭酸エチル 48 μ l (0.50 mmol)、トリエチルアミン 98 μ l (0.707 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。さらに反応液にクロロ炭酸エチル 48 μ l (0.50 mmol)、ピリジン 1 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。次に反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩

水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／1～2／1）にて精製することによって、標記化合物 68 mg（57 %）を得た。

5 実施例 1 4 6

N- [4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシフェニル] -N-メチルアセトアミド

10 実施例 4 において実施例 3 で得た化合物に代えて、実施例 4 7 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 94 mg（92 %）を得た。

実施例 1 4 7

N- [4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシフェニル] -N-メチルメタンスルホンアミド

15 実施例 4 7 で得た化合物 91.8mg（0.25 mmol）のピリジン 3 ml 溶液にメタンスルホンクロリド 23.2 μ l（0.3 mmol）を加え、室温で 20 時間攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1～酢酸エチルのみ）にて精製することにより標記化合物 97.2 mg（87 %）を得た。

実施例 1 4 8

25 N- [4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -3-メトキシフェニル] -4-モルホリンカルボキサミド

実施例 4 4 で得た化合物 100 mg（0.283 mmol）のジクロロメタン 3 ml 懸濁液にトリホスゲン 28 mg（0.0944 mmol）、トリエチルアミン 79 μ l（0.566 mmol）

を加え 15 分間室温で攪拌した。次に反応液にモルホリン 25 μ l (0.283 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製することにより標記化合物 95 mg (72 %) を得た。

実施例 149

3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 30 で得た化合物 200 mg (0.46 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 4 ml 溶液にメチルアミン (30%メタノール溶液) 100 ml (0.92 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 146 mg (0.69 mmol)、酢酸 26 μ l を加え、室温で 6 時間攪拌した。次に反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/クロロホルム/メタノール=10/10/1) にて精製することにより標記化合物 176 mg (85 %) を得た。

20 実施例 150

3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて、実施例 149 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 38 mg (55 %) を得た。

実施例 151

N'-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルウレア

実施例 148 において、モルホリンに代えて、2-(メチルアミノ)エタノールを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 162 mg (42 %) を得た。

5

実施例 152

3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 10 実施例 151 で得た化合物 114 mg (0.25 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 懸濁液に、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド) 52 mg (0.30 mmol)、n-トリブチルホスフィン 75 μ l (0.30 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。次に反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム
- 15 クロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 71.6 mg (66 %) を得た。

実施例 153

- 20 3-シクロヘキシル-6-{4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-メトキシフェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 135 において、実施例 133 で得た化合物に代えて、実施例 149 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 68.3 mg (74 %) を得た。

25

実施例 154

3-シクロヘキシル-6-{4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-メトキシフェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,

4-d] ピリミジン-4-オン 1-メタンスルホン酸塩

実施例 153 で得た化合物 50 mg (0.108 mmol) のエタノール 1 ml 溶液にメタンスルホン酸 7.1 ml (0.110 mmol) を加え 10 分間加熱還流した。次に反応液を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶 (酢酸エチル-エタノール) にて精製することにより標記化合物 28 mg (46 %) を得た。

実施例 1553-シクロヘキシル-6-[4-(1,1-ジオキソド-2-イソチアゾリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾ10 ロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

実施例 44 で得た化合物 100 mg (0.280 mmol) のピリジン 2 ml 溶液に 3-クロロプロパンスルホニルクロリド 85.2 μ l (0.700 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノール 2 ml、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 48 時間攪拌した。次に反応液を 1 M 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物 68 mg (53 %) を得た。

20

実施例 1564-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

25 実施例 49 において、N-メチルピペラジンに代えて、2-(メチルアミノ)エタノールを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 54 mg (57 %) を得た。

実施例 157

4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

5 実施例 49 において、N-メチルピペラジンに代えて、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 56 mg (56 %) を得た。

実施例 158

10 4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド 1メタンスルホン酸塩

15 実施例 157 で得た化合物 44 mg (0.0876 mmol) のエタノール 1 ml 溶液にメタンスルホン酸 5.8 μ l (0.0894 mmol) を加え、10 分間加熱還流した。次に反応液を室温に冷却し、反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ過して集めた。この固体を再結晶 (酢酸エチル-エタノール) にて精製することにより標記化合物 22 mg (42 %) を得た。

実施例 159

20 4- (3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -N- (3-ヒドロキシプロピル) -3-メトキシベンゼンスルホンアミド

25 実施例 49 において、N-メチルピペラジンに代えて、n-プロパノールアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 148 mg (54 %) を得た。

実施例 160

3-シクロヘキシル-6- [4- (1, 4-ジアゼパン-1-イルスルホニル) -2-メトキシフェニル] -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,

4-d] ピリミジン-4-オン

実施例 49 において、N-メチルピペラジンに代えて、ホモピペラジンをを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 115 mg (50 %) を得た。

5 実施例 161

3-シクロヘキシル-6-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

10 実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて、実施例 160 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 15 mg (36 %) を得た。

実施例 162

15 3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 135 において、実施例 133 で得た化合物に代えて、実施例 160 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 47.6 mg (77 %) を得た。

20 実施例 163

3-シクロヘキシル-6-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

25 実施例 154 において、実施例 153 で得た化合物に代えて、実施例 162 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 20 mg (46 %) を得た。

実施例 164

3-シクロヘキシル-6-{4-[(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)スル

ホニル} - 2 - メトキシフェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 49 において、N - メチルピペラジンに代えて、3 - ピロリジノールを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 85 mg (76 %) を得た。

5

実施例 165

3 - シクロヘキシル - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - チオモルホリニルスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

10 実施例 49 において、N - メチルピペラジンに代えて、チオモルホリンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 86.3 mg (75 %) を得た。

実施例 166

15 3 - シクロヘキシル - 6 - [4 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカ - 8 - イルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 49 において、N - メチルピペラジンに代えて、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 254 mg (68 %) を得た。

20

実施例 167

3 - シクロヘキシル - 6 - {2 - メトキシ - 4 - [(4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) スルホニル] フェニル} - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

25 実施例 30 において、実施例 29 で得た化合物に代えて、実施例 166 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 182 mg (99 %) を得た。

実施例 168

3-シクロヘキシル-6-(2-メトキシ-4-{[4-(メチルアミノ)-1-
-ピペリジニル]スルホニル}フェニル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4
H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

5 実施例149において、実施例30で得た化合物に代えて、実施例167で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 92 mg (60 %) を得た。

実施例169

10 3-シクロヘキシル-6-(2-メトキシ-4-{[4-(メチルアミノ)-1-
-ピペリジニル]スルホニル}フェニル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4
H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例154において、実施例153で得た化合物に代えて、実施例168で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 30.5 mg (43 %) を得た。

15 実施例170

ベンジル 1-{[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-
-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メト
キシフェニル]スルホニル}-3-ピロリジニルカルバメート

20 実施例49において、N-メチルピペラジンに代えて、ベンジル 3-ピロリジニルカルバメート 1塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 108 mg (76 %) を得た。

実施例171

25 6-{4-[(3-アミノ-1-ピロリジニル)スルホニル]-2-メトキシフ
ェニル}-3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾ
ロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例36において実施例35で得た化合物に代えて、実施例170で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 48 mg (76 %) を得た。

実施例 1 7 2

- 6 - { 4 - [(3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) スルホニル] - 2 - メトキシフ
 ェニル } - 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾ
 5 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン 1 メタンスルホン酸塩

実施例 1 5 4 において実施例 1 5 3 で得た化合物に代えて、実施例 1 7 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 37 mg (90 %) を得た。

実施例 1 7 3

- 10 ベンジル 1 - { [4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5
 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メト
 キシフェニル] スルホニル } - 4 - ピペリジニルカルバメート

- 15 実施例 4 9 において、N - メチルピペラジンに代えて、ベンジル 4 - ピペリジ
 ニルカルバメート 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 202 mg
 (93 %) を得た。

実施例 1 7 4

- 20 6 - { 4 - [(4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) スルホニル] - 2 - メトキシフ
 ェニル } - 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾ
 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 3 6 において実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 1 7 3 で得た化
 合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 94 mg (78 %) を得た。

実施例 1 7 5

- 25 6 - { 4 - [(4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) スルホニル] - 2 - メトキシフ
 ェニル } - 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾ
 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン 1 メタンスルホン酸塩

実施例 6 2 において、実施例 6 1 で得た化合物に代えて、実施例 1 7 4 で得た

化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 60 mg (63 %) を得た。

実施例 176

5 3-シクロヘキシル-6-[2-メトキシ-4-(4-チオモルホリニル)フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 26 において、4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸に代えて、製造例 60 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 126 mg (18 %) を得た。

10

実施例 177

6-(4-ブロモフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

15 製造例 32 で得た化合物 2.2 g (10 mmol) のピリジン 30 ml 溶液に p-プロモベンゾイルクロリド 2.8 g (13 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。さらに p-プロモベンゾイルクロリド 1.0 g (4.5 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノール 80 ml、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え 8 時間加
20 熱還流した。次に反応液を室温に冷却し、酢酸を加え、析出した固体をろ過して集め、得た固体をクロロホルムに溶かし、炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶 (エタノール) することにより標記化合物 590 mg (15 %) を得た。

25 実施例 178

3-シクロヘキシル-1-メチル-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例 27 において実施例 26 で得た化合物に代えて、実施例 177 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 143 mg (77%) を得た。

実施例 179

- 5 3-シクロヘキシル-1-メチル-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 62 において、実施例 61 で得た化合物に代えて、実施例 178 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 106 mg (86%) を得た。

10

実施例 180

- 6-(4-アミノフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

- 15 製造例 32 で得た化合物 2.2 g (10 mmol) のピリジン溶液に p-ニトロベンゾイルクロリド 2.2 g (13 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。次に減圧下反応液を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノール 30 ml、10%パラジウム炭素 400 mg を加え、室温、常圧の水素雰囲気下、8 時間攪拌した。次に触媒をろ過で除き、減圧下ろ液を留去した。残渣にエタノール 80 ml、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え、5 時間加熱還流した。次に反応液を室温に冷却し、水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) にて精製することにより標記化合物 960 mg (30%) を
- 25 得た。

実施例 181

- 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H

ーピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) ベンゼンスルホニル クロリド

実施例 48 において実施例 44 で得た化合物に代えて、実施例 180 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 743 mg (65 %) を得た。

5 実施例 182

3-シクロヘキシル-6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) スルホニル] フェニル} -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

10 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 181 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、4-ヒドロキシピペリジンを
用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 72 mg (62 %) を得た。

実施例 183

15 6-{4-[4-(ベンジルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-メトキシフェニル}-3-シクロヘキシル-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

実施例 149 においてメチルアミンに代えて、ベンジルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 236 mg (90 %) を得た。

20 実施例 184

6-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-3-シクロヘキシル-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

25 実施例 36 において実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 183 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 126 mg (76 %) を得た。

実施例 185

6-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-3-

シクロヘキシル-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]
ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例154において、実施例153で得た化合物に代えて、実施例184で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 53 mg (43%) を得た。

5

実施例186

3-シクロヘキシル-1-メチル-6-{4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-4-オン

10 実施例49において、実施例48で得た化合物に代えて実施例181で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、N-メチル-1,4-ジアザシクロヘプタンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 110 mg (45%) を得た。

15 実施例187

3-シクロヘキシル-1-メチル-6-{4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

20 実施例154において、実施例153で得た化合物に代えて、実施例186で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 75 mg (72%) を得た。

実施例188

ベンジル 1-[4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-

25 4-ピペリジニル(メチル)カルバメート

実施例27において実施例26で得た化合物に代えて、実施例177で得た化合物を用い、N-メチルピペラジンに代えて、ベンジルメチル(4-ピペリジニル)カルバメートを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 255 mg (71%)

を得た。

実施例 189

5 3-シクロヘキシル-1-メチル-6-{4-[4-(メチルアミノ)-1-ピ
ペリジニル]フェニル}-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン-4-オン 1メタンスルホン酸塩

実施例 188 で得た化合物のメタノール 5 ml 懸濁液に 10 %パラジウム炭素、
メタンスルホン酸 27 μ l (0.41 mmol) を加え、室温、常圧で水素雰囲気下、72
時間攪拌した。次に触媒をろ過で除き標記化合物 221 mg (quant.) を得た。

10

実施例 190

3-シクロヘキシル-6-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イルスルホニル)
フェニル]-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン-4-オン

15 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 181 で得た化
合物を用い、さらに N-メチルピペラジンに代えて、ホモピペラジンを用いたほ
かは同様に反応を行い、標記化合物 64 mg (37 %) を得た。

実施例 191

20 3-シクロヘキシル-6-{4-[(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニ
ル)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-1-メチル-1,5-ジヒドロ-
4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

25 実施例 49 において、N-メチルピペラジンに代えて、チオモルホリン 1,1-
ジオキシド 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 124 mg
(67 %) を得た。

実施例 192

3-シクロヘキシル-6-[4-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)

− 2 − メトキシフェニル] − 1 − メチル − 1, 5 − ジヒドロ − 4 H − ピラゾロ [3, 4 − d] ピリミジン − 4 − オン

- 5 実施例 27 において N − メチルピペラジンに代えて、チオモルホリン 1, 1 − ジオキシド 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 69 mg (41%) を得た。

実施例 193

6 − (4 − ブロモ − 2 − メトキシフェニル) − 3 − シクロヘキシル − 1 − エチル − 1, 5 − ジヒドロ − 4 H − ピラゾロ [3, 4 − d] ピリミジン − 4 − オン

- 10 実施例 26 において製造例 32 で得た化合物に代えて、製造例 57 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 523 mg (53%) を得た。

実施例 194

3 − シクロヘキシル − 1 − エチル − 6 − [2 − メトキシ − 4 − (4 − メチル − 1 − ピペラジニル) フェニル] − 1, 5 − ジヒドロ − 4 H − ピラゾロ [3, 4 − d]
ピリミジン − 4 − オン

- 15 実施例 27 において実施例 26 で得た化合物に代えて、実施例 193 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 62 mg (41%) を得た。

20 実施例 195

ベンジル 1 − [4 − (3 − シクロヘキシル − 1 − エチル − 4 − オキソ − 4, 5 − ジヒドロ − 1 H − ピラゾロ [3, 4 − d] ピリミジン − 6 − イル) − 3 − メトキシフェニル] − 4 − ピペリジニル (メチル) カルバメート

- 25 実施例 27 において実施例 26 で得た化合物に代えて、実施例 193 で得た化合物を用い、N − メチルピペラジンに代えて、ベンジル メチル (4 − ピペリジニル) カルバメート 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 215 mg (90%) を得た。

実施例 196

3-シクロヘキシル-1-エチル-6-{2-メトキシ-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 5 実施例 36 において実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 195 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 130 mg (quant.) を得た。

実施例 197

10 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシベンゼンスルホンイルクロリド

実施例 48 において実施例 44 で得た化合物に代えて、実施例 9 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.01 g (91%) を得た。

15 実施例 198

1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)スルホンイル]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 20 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用い、さらに N-メチルピペラジンに代えて、N-メチル-1,4-ジアザシクロヘプタンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 146 mg (83%) を得た。

実施例 199

25 1-シクロヘキシル-5-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホンイル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化

合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、4-ヒドロキシピペリジンを
用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 145 mg (84 %) を得た。

実施例 200

5 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-
ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチ
ル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化
合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、エタノールアミンを用いた
10 ほかは同様に反応を行い、標記化合物 113 mg (71 %) を得た。

実施例 201

15 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-
ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシ-N-メチル
ベンゼンスルホンアミド

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化
合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、メチルアミン (30 %エタノ
ール溶液) を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 88 mg (60 %) を得た。

20 実施例 202

1-シクロヘキシル-5-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イルスルホニル)-
2-メトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,
3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化
25 合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、ホモピペラジンを
用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 141 mg (82 %) を得た。

実施例 203

1-シクロヘキシル-5-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン 1メタンスルホン酸塩

5 実施例154において、実施例153で得た化合物に代えて、実施例202で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 24 mg (40%) を得た。

実施例204

10 4-(3-シクロヘキシル-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例49において、N-メチルピペラジンに代えて、メチルアミン(30%エタノール溶液)を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 102 mg (69%) を得た。

15 実施例205

6-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-3-シクロヘキシル-1-エチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

20 2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 1.2 g (6.06 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 10 ml 懸濁液に塩化チオニル 0.88 ml (12.1 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、減圧下反応液を留去することにより酸クロリドを得た。

25 次に上記で合成した酸クロリドのピリジン 10 ml 溶液に製造例57で得た化合物 1.1 g (4.66 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。次に減圧下反応液を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することによりカルボキサミド中間体を得た。

上記カルボキサミド中間体のメタノール 30 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml 混合溶液に 5%パラジウム炭素 170 mg を加え、室温、常圧の水素雰囲気下、

18 時間攪拌した。次に触媒をろ過で除き、減圧下ろ液を留去することによりアミン中間体を得た。

さらに上記アミン中間体のエタノール 19 ml、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 38 ml を加え、24 時間加熱還流した。次に反応液を室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝30／1）にて精製することにより標記化合物 996 mg（58 %）を得た。

10 実施例 206

4 - (3 - シクロヘキシル - 1 - エチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メトキシベンゼンスルホニル クロリド

15 実施例 48 において実施例 44 で得た化合物に代えて、実施例 205 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 940 g（83 %）を得た。

実施例 207

20 3 - シクロヘキシル - 1 - エチル - 6 - {4 - [(4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) スルホニル] - 2 - メトキシフェニル} - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 206 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、4 - ヒドロキシピペリジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 155 mg（91 %）を得た。

25 実施例 208

3 - シクロヘキシル - 1 - エチル - 6 - {2 - メトキシ - 4 - [(4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) スルホニル] フェニル} - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 206 で得た化合物を用い、さらに N-メチルピペラジンに代えて、N-メチル 1,4-ジアザシクロヘプタンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 129 mg (74 %) を得た。

5

実施例 209

3-シクロヘキシル-6-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1-エチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

- 10 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 206 で得た化合物を用い、さらに N-メチルピペラジンに代えて、ホモピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 100 mg (59 %) を得た。

実施例 210

- 15 N-(2-アミノエチル)-4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド (210-1)
- 20 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ベンゼンスルホンアミド (210-2)

- 25 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用い、さらに N-メチルピペラジンに代えて、N-メチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、N-(2-アミノエチル)-4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド 139 mg (59 %)、および 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ベンゼンスルホンア

ミド 39 mg (16 %) を得た。

実施例 2 1 1

5 4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例 4 9 において、実施例 4 8 で得た化合物に代えて実施例 1 9 7 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、N, N - ジメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 95.4 mg (85 %) を得た。

10

実施例 2 1 2

15 4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシ - N - メチル - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 9 において、実施例 4 8 で得た化合物に代えて実施例 1 9 7 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、N, N' - ジメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 82 mg (73 %) を得た。

実施例 2 1 3

20 4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - N - メチルベンゼンスルホンアミド

25 実施例 4 9 において、実施例 4 8 で得た化合物に代えて実施例 1 9 7 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、2 - (メチルアミノ) エタノールを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 70 mg (64 %) を得た。

実施例 2 1 4

1 - シクロヘキシル - 5 - {2 - メトキシ - 4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジ

ニル) スルホニル] フェニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾ
ロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 69 mg (60 %) を得た。

5

実施例 215

4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H
- ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシ - N - メチル
- N - [3 - (メチルアミノ) プロピル] ベンゼンスルホンアミド

10 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、N, N' - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 36 mg (31 %) を得た。

15 実施例 216

1 - シクロヘキシル - 5 - (4 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペ
ラジニル] スルホニル} - 2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒ
ドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

20 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、1 - ピペラジンエタノールを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 79 mg (65 %) を得た。

実施例 217

25 1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (1 - ピペラジニルスルホニル)
フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピ
リミジン - 7 - オン

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、ピペラジンを用いたほかは

同様に反応を行い、標記化合物 34 mg (30 %) を得た。

実施例 218

5 1-シクロヘキシル-5-{4-[(4-エチル-1-ピペラジニル) スルホニ
ル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾ
ロ [4,3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用い、さらに N-メチルピペラジンに代えて、N-エチルピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 90 mg (76 %) を得た。

10

実施例 219

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-4-(1-シクロヘキシル-3-メ
チル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-d] ピリミジ
ン-5-イル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

15 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 197 で得た化合物を用い、さらに N-メチルピペラジンに代えて、4-アミノ-1-ベンジルピペリジンをを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 39 mg (29 %) を得た。

実施例 220

20 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-
ピラゾロ [4,3-d] ピリミジン-5-イル)-3-メトキシ-N-(4-
ピペリジニル) ベンゼンスルホンアミド 1 塩酸塩

実施例 219 で得た化合物 30 mg (0.05 mmol) のジクロロメタン 2 ml 溶液にクロロギ酸 1-クロロエチル 11 μ l (0.101 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。
25 次に減圧下反応液を留去し、残渣にメタノール 2 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶することにより標記化合物 12 mg (45 %) を得た。

実施例 2 2 1

ベンジル 1 - { [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシフェニル] スルホニル} - 4 - ピペリジニル (メチル) カルバメート

- 5 実施例 4 9 において、実施例 4 8 で得た化合物に代えて実施例 1 9 7 で得た化合物を用い、さらに N - メチルピペラジンに代えて、ベンジル メチル (4 - ピペリジニル) カルバメート 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 125 mg (84 %) を得た。

10 実施例 2 2 2

1 - シクロヘキシル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] スルホニル} フェニル) - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

- 15 実施例 3 6 において実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 2 2 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 62 mg (86 %) を得た。

実施例 2 2 3

5 - {4 - [(1 - ベンジル - 4 - ピペリジニル) アミノ] - 2 - メトキシフェニル} - 1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

- 20 実施例 1 6 において N - メチルピペラジンに代えて、4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジンをういたほかは同様に反応を行い、標記化合物 148 mg (78 %) を得た。

実施例 2 2 4

- 25 1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - ピペリジニルアミノ) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 2 2 3 で得た化合物 120 mg (0.228 mmol) のジクロロメタン 3 ml 溶液

にクロロギ酸 1-クロロエチル 50 μ l (0.456 mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。さらにクロロギ酸 1-クロロエチル 50 μ l (0.456 mmol)、1,2-ジクロロエタン 3 ml を加え 5 時間加熱還流した。次に減圧下反応液を留去し、残渣にメタノール 3 ml を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン / メタノール = 20 / 1）にて精製することにより標記化合物 62 mg (62 %) を得た。

10

実施例 2 2 5

1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

15 実施例 1 6 において N-メチルピペラジンに代えて、メトキシエチルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 63 mg (43 %) を得た。

実施例 2 2 6

20 メチル (2E)-3-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-2-プロペネート

実施例 1 5 で得た化合物 150 mg (0.36 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に酢酸パラジウム 8 mg (0.036 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 22 mg (0.072 mmol)、トリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) およびアクリル酸メチル 97 μ l (1.08 mmol) を加え、15 時間封管中で 115°C で攪拌した。次に反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1）にて精製するこ

25

とにより標記化合物 130 mg (85 %) を得た。

実施例 2 2 7

5 (2E) - 3 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 -
ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシ
フェニル] - 2 - プロペン酸

実施例 2 2 6 で得た化合物 45 mg (0.107 mmol) のメタノール 1 ml 懸濁液に 1 M
水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。次に反応液を水で希
釈し、水層をエーテルで洗浄した。水層を 2 M 塩酸水溶液で酸性とし、析出した
10 固体をろ過して集めることにより標記化合物 39 mg (89 %) を得た。

実施例 2 2 8

15 メチル 3 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジ
ヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシ
フェニル] プロパネート

実施例 2 2 6 で得た化合物 63 mg (0.15 mmol) のテトラヒドロフラン 2 ml 溶
液に酸化白金 6 mg を加え、室温、常圧の水素雰囲気下、3.5 時間攪拌した。次に
触媒をろ過で除き、減圧下ろ液を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 1) にて精製することにより標記化合物
20 52 mg (82 %) を得た。

実施例 2 2 9

25 3 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ
- 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシフェニ
ル] プロパン酸

実施例 2 2 7 において、実施例 2 2 6 で得た化合物に代えて、実施例 2 2 8 で
得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 32 mg (71 %) を得た。

実施例 2 3 0

1-シクロヘキシル-5-(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-メトキシフェニル)-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 5 実施例 1 6 において N-メチルピペラジンに代えて、N,N-ジメチルエチレンジアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 91 mg (50%) を得た。

実施例 2 3 1

10 5-{4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)アミノ]-2-メトキシフェニル}-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 1 6 において N-メチルピペラジンに代えて、1-アセチル-4-ピペリジニルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 69 mg (60%) を得た。

15

実施例 2 3 2

1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)アミノ]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 20 実施例 1 6 において N-メチルピペラジンに代えて、1-メチル-4-ピペリジニルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 76 mg (70%) を得た。

実施例 2 3 3

25 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド

実施例 1 5 で得た化合物 150 mg (0.36 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、-78℃下 n-ブチルリチウム 0.45 ml (1.59 M ヘキサン溶液 0.72 mmol) を

滴下し、同温度で 30 分間攪拌後、反応液に N, N-ジメチルホルムアミド 33.4 μ l (0.43 mmol) を滴下し、 -78°C で 2 時間攪拌した。次に反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて精製することにより標記化合物 73 mg (55 %) を得た。

実施例 2 3 4

10 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 2 3 3 で得た化合物 61 mg (0.166 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 2 ml 溶液に N-メチルピペラジン 37 μ l (0.332 mmol)、酢酸 10 μ l、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 53 mg (0.252 mmol) を加え、1 時間室温で攪拌した。

15 次に反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 10/1) にて精製することにより標記化合物 57 mg (76 %) を得た。

20 実施例 2 3 5

1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 2 3 4 において N-メチルピペラジンに代えて、モルホリンを用いた場合は同様に反応を行い、標記化合物 72 mg (quant.) を得た。

25

実施例 2 3 6

1-シクロヘキシル-5-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ペペリジニル)メチル]

ル] - 2 - メトキシフェニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾ
ロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 2 3 4 において N - メチルピペラジンに代えて、4 - ヒドロキシピペリジンを
用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 65 mg (88 %) を得た。

5

実施例 2 3 7

1 - シクロヘキシル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - { [(2 - メトキシエチル) ア
ミノ] メチル} フェニル) - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4,
3 - d] ピリミジン - 7 - オン

10 実施例 2 3 4 において N - メチルピペラジンに代えて、メトキシエチルアミン
を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 66 mg (95 %) を得た。

実施例 2 3 8

15 エチル 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジ
ヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシ
ベンジル] - 4 - ピペリジンカルボキシレート

実施例 2 3 4 において N - メチルピペラジンに代えて、イソニペコチン酸 エチ
ルを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 57 mg (69 %) を得た。

20 実施例 2 3 9

1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ
- 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシベンジ
ル] - 4 - ピペリジンカルボン酸

25 実施例 2 3 8 で得た化合物 43 mg (0.0848 mmol) のエタノール 1 ml 溶液に 1 M
水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。次に減圧下反応液
を留去し、残渣を水に溶かし、酢酸を加え、析出した固体をろ過して集めること
により、標記化合物 21 mg (52 %) を得た。

実施例 2 4 0

ベンジル 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシベンジル] - 4 - ピペリジニル (メチル) カルバメート

- 5 実施例 2 3 4 において N - メチルピペラジンに代えて、ベンジル メチル (4 - ピペリジニル) カルバメート 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 92.5 mg (64 %) を得た。

実施例 2 4 1

- 10 1 - シクロヘキシル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル } フェニル) - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 3 6 において実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 0 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 52 mg (quant.) を得た。

15

実施例 2 4 2

1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

- 20 実施例 9 で得た化合物 250 mg (0.71 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン 5 ml 溶液に酢酸 25 μ l、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン 66 μ l (0.71 mmol) を加え、30 分攪拌した。次に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 226 mg (1.07 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。さらにテトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン 32 μ l (0.35 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 100 mg (0.45 mmol)
- 25 を加え、60 $^{\circ}$ C で 6 時間攪拌し、その後室温で 20 時間攪拌した。次に反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 2 / 1) で精

製することにより標記化合物 151 mg (49 %) を得た。

実施例 2 4 3

5 1-シクロヘキシル-5-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-メトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 1 6 においてN-メチルピペラジンに代えて、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 459 mg (80 %) を得た。

10

実施例 2 4 4

1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

15 実施例 3 0 において、実施例 2 9 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 3 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 399 mg (quant.) を得た。

実施例 2 4 5

20 1-シクロヘキシル-5-{4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 2 3 4 において、実施例 2 3 3 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 4 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、ジメチルアミン 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 32.9 mg (42 %) を得た。

25

実施例 2 4 6

5-{4-[4-(ベンジルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-メトキシフェニル}-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ

[4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 2 3 4 において、実施例 2 3 3 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 4 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、ベンジルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 115 mg (91 %) を得た。

5

実施例 2 4 75 - [4 - (4-アミノ-1-ピペリジニル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

10 実施例 3 6 において実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 6 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 70 mg (84 %) を得た。

実施例 2 4 8

15 1-シクロヘキシル-5-[4-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカー-8-イル) - 2-エトキシフェニル] - 3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

20 実施例 1 6 において実施例 1 5 で得た化合物に代えて、実施例 1 1 6 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 416 mg (70 %) を得た。

実施例 2 4 9

25 1-シクロヘキシル-5-[2-エトキシ-4-(4-オキソ-1-ピペリジニル) フェニル] - 3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 3 0 において、実施例 2 9 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 8 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 160 mg (40 %) を得た。

実施例 2 5 0

1-シクロヘキシル-5-{4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-エトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 5 実施例 2 3 4 において、実施例 2 3 3 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 9 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、ジメチルアミン 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 46 mg (78 %) を得た。

実施例 2 5 1

- 10 5-{4-[4-(ベンジルアミノ)-1-ピペリジニル]-2-エトキシフェニル}-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 15 実施例 2 3 4 において、実施例 2 3 3 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 9 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、ベンジルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 86 mg (quant.) を得た。

実施例 2 5 2

- 20 ベンジル 1-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-エトキシフェニル]-4-ピペリジニル(エチル)カルバメート

- 25 実施例 1 6 において実施例 1 5 で得た化合物に代えて、実施例 1 1 6 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、ベンジル エチル (4-ピペリジニル) カルバメート 1 塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 134 mg (47 %) を得た。

実施例 2 5 3

1-シクロヘキシル-5-{2-エトキシ-4-[4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,

3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 36 において実施例 35 で得た化合物に代えて、実施例 252 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 61 mg (69 %) を得た。

5 実施例 2545-(4-アミノ-2-エトキシフェニル)-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

10 実施例 205 において、2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸に代えて、2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸を用い、さらに製造例 57 で得た化合物に代えて、製造例 6 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.19 g (65 %) を得た。

実施例 25515 4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-エトキシベンゼンスルホニル クロリド

実施例 48 において実施例 44 で得た化合物に代えて、実施例 254 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 1.05 g (91 %) を得た。

20 実施例 2561-シクロヘキシル-5-{2-エトキシ-4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)スルホニル]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

25 実施例 49 において、実施例 48 で得た化合物に代えて実施例 255 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、N-メチル-1,4-ジアザシクロヘプタンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 145 mg (83 %) を得た。

実施例 2 5 7

1-シクロヘキシル-5-{2-エトキシ-4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) スルホニル] フェニル}-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

- 5 実施例 4 9 において、実施例 4 8 で得た化合物に代えて実施例 2 5 5 で得た化合物を用い、さらにN-メチルピペラジンに代えて、4-ヒドロキシピペリジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 147 mg (86 %) を得た。

実施例 2 5 8

- 10 1-シクロヘキシル-5-[4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-2-メトキシフェニル]-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 3 1 において実施例 3 0 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 4 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 115 mg (quant.) を得た。

15

実施例 2 5 9

(2E)-3-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル]-2-プロペンニトリル

- 20 実施例 2 2 6 において、アクリル酸 メチルに代えて、アクリロニトリルを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 89 mg (48 %) を得た。

実施例 2 6 0

- 25 5-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-2-エトキシフェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 3 6 において実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 2 5 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 29 mg (50 %) を得た。

実施例 2 6 1

5 1-シクロヘキシル-5-[2-エトキシ-4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 3 1 において実施例 3 0 で得た化合物に代えて、実施例 2 4 9 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 117 mg (89 %) を得た。

実施例 2 6 2

10 1-シクロヘキシル-5-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-エトキシフェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

15 実施例 1 6 において、実施例 1 5 で得た化合物に代えて実施例 1 1 6 で得た化合物を、N-メチルピペラジンに代えてホモピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 97 mg (62 %) を得た。

実施例 2 6 3

20 1-シクロヘキシル-5-{2-エトキシ-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 1 6 において、実施例 1 5 で得た化合物に代えて実施例 1 1 6 で得た化合物を、N-メチルピペラジンに代えてメトキシエチルアミンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 55 mg (37 %) を得た。

実施例 2 6 4

25 1-シクロヘキシル-5-[2-エトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

実施例 1 6 において、実施例 1 5 で得た化合物に代えて実施例 1 1 6 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 115 mg (73 %) を得た。

実施例 2 6 5

- 5 ベンジル 4 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

実施例 1 4 において、製造例 3 4 で得た化合物に代えて、製造例 6 3 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 152 mg (38 %) を得た

10

実施例 2 6 6

1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

- 15 実施例 3 6 において、実施例 3 5 で得た化合物に代えて、実施例 2 6 5 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 181 mg (76%) を得た。

実施例 2 6 7

- 20 1 - シクロヘキシル - 5 - {2 - メトキシ - 4 - [メチル (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) アミノ] フェニル} - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

実施例 1 6 において、N - メチルピペラジンに代えて 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) ピペリジンをを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 181 mg (quant.) を得た。

25

実施例 2 6 8

1 - シクロヘキシル - 5 - [2 - エトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 3 - メチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン -

7-オン

実施例 1 6 において、実施例 1 5 で得た化合物に代えて実施例 1 1 6 で得た化合物を、N-メチルピペラジンに代えてピペラジンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 86 mg (57 %) を得た。

5

実施例 2 6 9

5-[4-(3R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ピロリジニル]-2-メトキシフェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 10 実施例 1 6 において、N-メチルピペラジンに代えて(3R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ピロリジンをういたほかは同様に反応を行い、標記化合物 263 mg (82 %) を得た。

実施例 2 7 0

- 15 1-シクロヘキシル-5-{4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジニル]-2-メトキシフェニル}-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

- 20 実施例 2 6 9 で得た化合物 243 mg (0.452 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド 0.54 ml (1.0 M テトラヒドロフラン溶液 0.54 mmol) を加え 2 時間室温で攪拌した。次に反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=30/1~20/1)にて精製し標記化合物 191 mg (quant.) を得た。

25

実施例 2 7 1

5-[4-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-ペリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾ

ロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

実施例 1 2 2 において、1-メチル-4-ピペリドンに代えて、1-ベンジル-4-ピペリドンを用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 162 mg (43%) を得た。

5

実施例 2 7 2

5-[4-(1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-2-メトキシフェニル]-1-シクロヘキシル-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

10 実施例 1 2 3 において、実施例 1 2 2 で得た化合物に代えて、実施例 2 7 1 で得た化合物を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合物 92mg (68%) を得た。

実施例 2 7 3

15 1-シクロヘキシル-5-[2-メトキシ-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)フェニル]-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン 1 塩酸塩

20 実施例 2 7 2 で得た化合物 80 mg (0.16 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン 10 ml 溶液にクロロギ酸 1-クロロエチル 25.4 μ l (0.24 mmol) を加え、40 分加熱還流した。次に室温に戻し、減圧下濃縮し、残渣にメタノール 10 ml 加え 20 分間加熱還流した。室温に戻し、減圧下濃縮し、析出固体をメタノール/エーテル=1/4 で洗浄し、標記化合物 43 mg (60%) を得た。

実施例 2 7 4

25 1-シクロヘキシル-5-{2-メトキシ-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]フェニル}-3-メチル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン

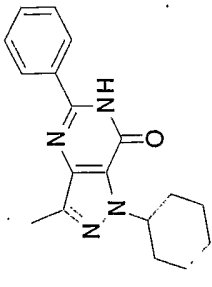
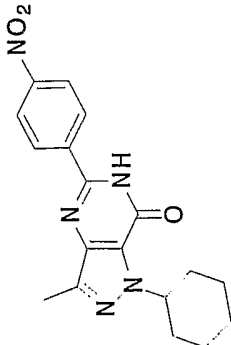
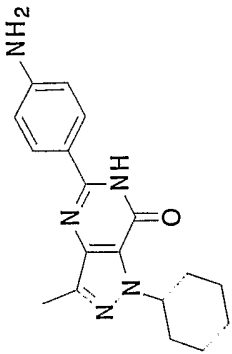
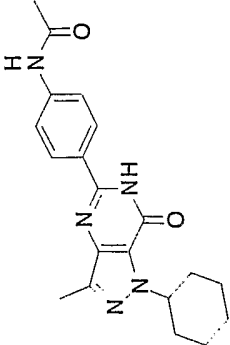
実施例 1 6 において、N-メチルピペラジンに代えてN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン塩酸塩を用いたほかは同様に反応を行い、標記化合

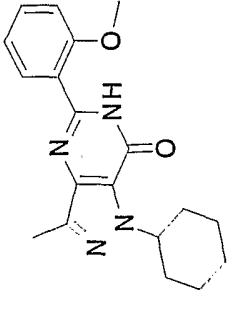
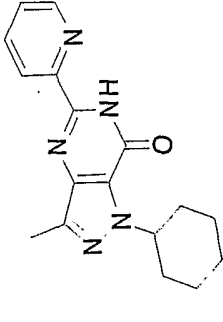
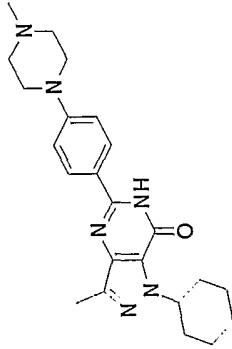
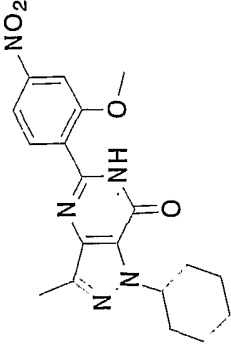
物 124 mg (76 %) を得た。

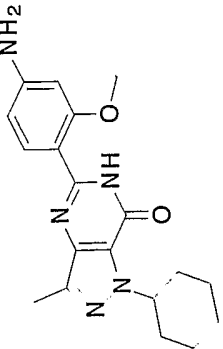
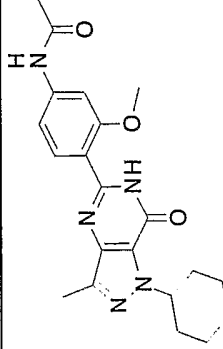
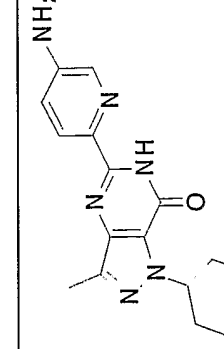
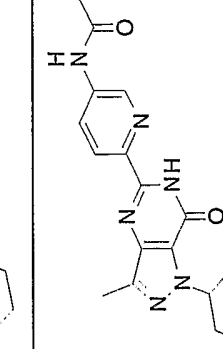
実施例 2 7 5

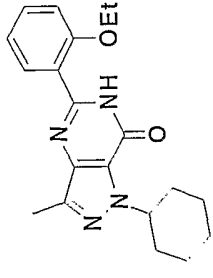
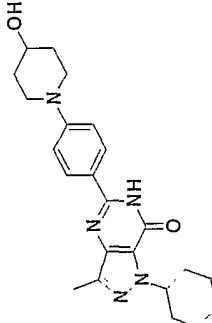
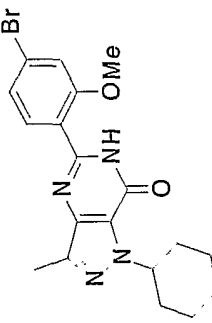
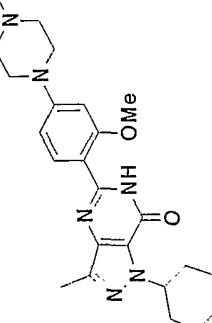
5 1-シクロヘキシル-5-[4-(エチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-
3-メチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-
オン

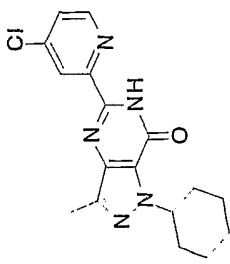
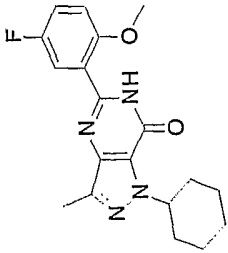
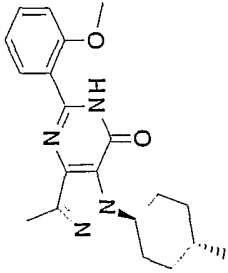
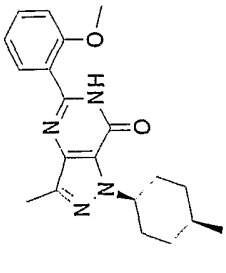
実施例 2 4 2 の反応において、副生成物として標記化合物 58 mg (21 %) を得た。

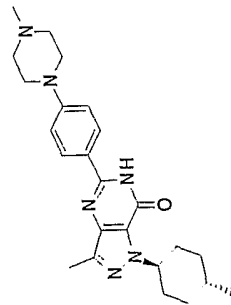
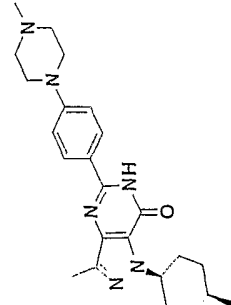
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
1		無色固体 236-237	CDCl ₃ 1.25-1.37(1H, m), 1.42-1.55(2H, m), 1.72-1.80(1H, m), 1.89-2.14(6H, m), 2.57(3H, s), 4.99-5.10(1H, m), 7.51-7.59(3H, m), 8.06-8.13(2H, m) 10.69-10.88(1H, brm)	309
2		黄色固体 >300 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.37(1H, m), 1.39-1.56(2H, m), 1.78-1.88(1H, m), 1.92-2.12(6H, m), 2.60(3H, s), 5.00-5.11(1H, m), 8.38-8.50(4H, m), 12.12(1H, brs)	354
3		淡黄色固体 260.3-262.8 (エタノール)	DMDO-d6 1.16-1.30(1H, m), 1.32-1.49(2H, m), 1.65-1.74(1H, m), 1.80-2.00(6H, m), 2.38(3H, s), 4.86-4.99(1H, m), 5.67(2H, s), 6.57-6.63(2H, m), 7.78-7.84(2H, m)	324
4		淡黄色固体 >300 (エタノール)	DMDO-d6 1.18-1.30(1H, m), 1.32-1.48(2H, m), 1.62-1.73(1H, m), 1.79-2.00(6H, m), 2.09(3H, s), 2.41(3H, s), 4.88-4.99(1H, m), 7.66-7.75(2H, m), 8.00-8.09(2H, m), 10.18(1H, brs), 12.27(1H, brs)	366

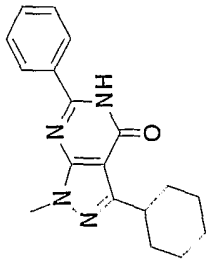
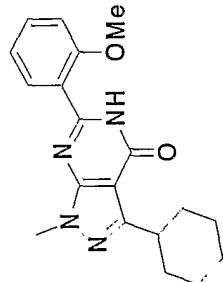
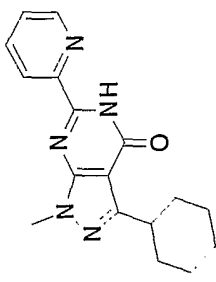
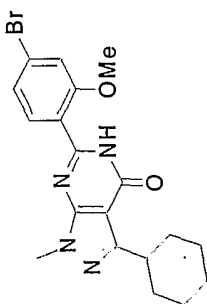
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
5		無色固体 169.5-170.8 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.24-1.40(1H, m), 1.45-1.59(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.87-2.12(6H, m), 2.56(3H, s), 4.04(3H, s), 4.98-5.08(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.11-7.18(1H, m), 7.44-7.51(1H, m), 8.42-8.49(1H, m), 10.79(1H, brs)	339
6		無色固体 191-192 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.24-1.39(1H, m), 1.43-1.60(2H, m), 1.69-1.79(1H, m), 1.86-2.12(6H, m), 2.57(3H, s), 5.02-5.13(1H, m), 7.40-7.47(1H, m), 7.82-7.91(1H, m), 8.49-8.54(1H, m), 8.60-8.65(1H, m), 10.86(1H, brs)	310
7		無色固体 280.1-282.3 (エタノール-酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.26-1.39(1H, m), 1.42-1.58(2H, m), 1.69-1.79(1H, m), 1.88-2.13(6H, m), 2.36(3H, s), 2.55(3H, s), 2.56-2.67(4H, m), 3.30-3.40(4H, m), 5.49-5.09(1H, m), 6.98-7.06(2H, m), 7.94-8.01(2H, m), 10.26(1H, brs)	407
8		黄色固体 245-246 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.45-1.61(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.87-2.11(6H, m), 2.57(3H, s), 4.17(3H, s), 4.94-5.08(1H, m), 7.91-7.95(1H, m), 7.97-8.03(1H, m), 8.65-8.71(1H, m), 10.66(1H, brs)	384

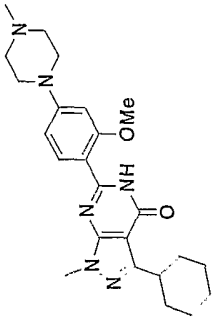
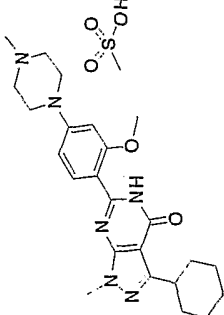
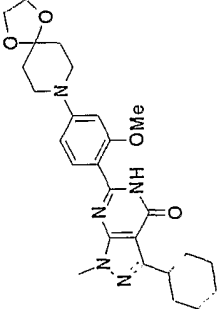
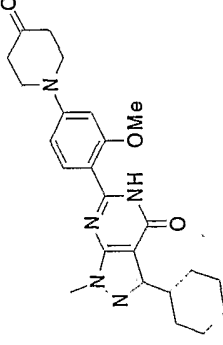
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
9		無色固体 223-225.8 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.42-1.60(2H, m), 1.69-1.79(1H, m), 1.85-2.12(6H, m), 2.53(3H, s), 3.98(3H, s), 4.03(2H, s), 4.95-5.06(1H, m), 6.27-6.31(1H, m), 6.41-6.48(1H, m), 8.28-8.33(1H, m), 10.77(1H, brs)	354
10		無色固体 294.8-295.9 (エタノール-酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.21-1.38(1H, m), 1.41-1.60(2H, m), 1.68-1.78(1H, m), 1.84-2.11(6H, m), 2.22(3H, s), 2.54(3H, s), 4.05(3H, s), 4.97-5.08(1H, m), 6.82-6.89(1H, m), 7.36(1H, s), 7.90(1H, s), 8.39-8.45(1H, m), 10.80(1H, brs)	396
11		淡黄色固体 202-203	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.42-1.61(2H, m), 1.69-1.79(1H, m), 1.85-2.11(6H, m), 2.54(3H, s), 4.03(2H, s), 5.01-5.11(1H, m), 7.04-7.11(1H, m), 8.00-8.05(1H, m), 8.24-8.29(1H, m), 10.68(1H, brs)	325
12		無色固体 259.5-260.5 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.62(2H, m), 1.69-1.80(1H, m), 1.86-2.12(6H, m), 2.27(3H, s), 2.56(3H, s), 5.01-5.11(1H, m), 7.49(1H, brs), 8.23-8.32(1H, m), 8.46-8.51(1H, m), 8.64-8.69(1H, m), 10.72(1H, brs)	367

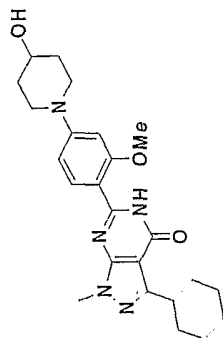
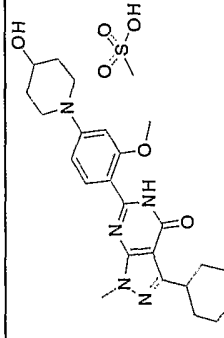
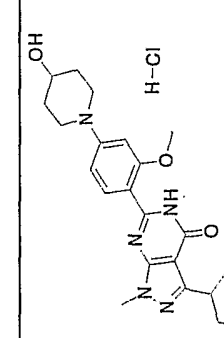
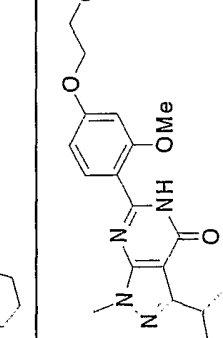
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
13		無色固体 160-162	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.42-1.56(2H, m), 1.61(3H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.77(1H, m), 1.85-2.10(6H, m), 2.56(3H, s), 4.29(2H, q, J=7.0Hz), 4.97-5.07(1H, m), 7.00-7.05(1H, m), 7.10-7.16(1H, m), 7.40-7.48(1H, m), 8.46-8.51(1H, m), 11.13(1H, brs)	353
14		無色固体	DMSO-d ₆ 1.17-1.30(1H, m), 1.35-1.49(4H, m), 1.64-1.72(1H, m), 1.77-1.98(8H, m), 2.39(3H, s), 2.94-3.04(2H, m), 3.64-3.72(3H, m), 4.68-4.71(1H, m), 4.87-4.97(1H, m), 6.95-7.01(2H, m), 7.94-7.99(2H, m)	408
15		無色固体 218-223 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.42-1.60(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.85-2.08(6H, m), 2.55(3H, s), 4.05(3H, s), 4.96-5.06(1H, m), 7.19-7.32(2H, m), 8.31-8.36(1H, m), 10.64(1H, brs)	417
16		薄黄色固体	CDCl ₃ 1.21-1.39(1H, m), 1.42-1.61(2H, m), 1.67-1.76(1H, m), 1.83-2.09(6H, m), 2.37(3H, s), 2.53(3H, s), 2.55-2.61(4H, m), 3.30-3.37(4H, m), 4.02(3H, s), 4.96-5.06(1H, m), 6.43-6.46(1H, m), 6.63-6.68(1H, m), 8.31-8.36(1H, m), 10.82(1H, brs)	437

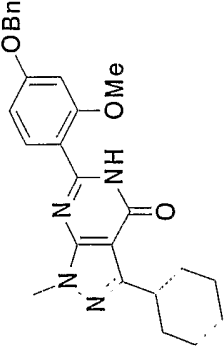
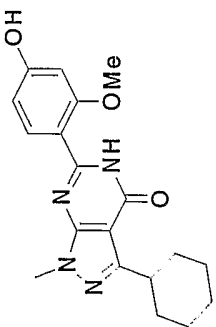
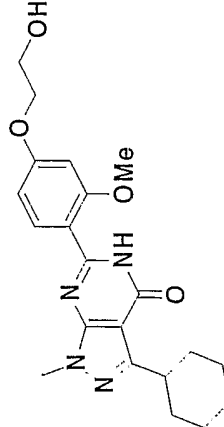
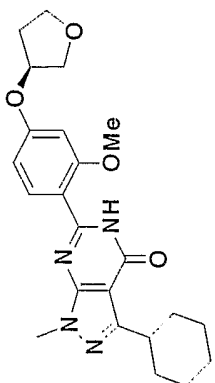
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
17		無色固体 240-241 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.44-1.61(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.10(6H, m), 2.57(3H, s), 5.03-5.12(1H, m), 7.40-7.43(1H, m), 8.51-8.55(2H, m), 10.72(1H, brs)	344
18		無色固体 205.5-207 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.43-1.58(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.85-2.10(6H, m), 2.56(3H, s), 4.04(3H, s), 4.97-5.08(1H, m), 6.94-7.02(1H, m), 7.11-7.19(1H, m), 8.18-8.25(1H, m), 10.88(1H, brd)	357
19		無色固体 158.5-159 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 0.96(3H, d, J=6.5Hz), 1.13-1.28(2H, m), 1.44-1.59(1H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.00-2.12(4H, m), 2.56(3H, s), 4.04(3H, s), 4.97-5.08(1H, m), 7.03-7.08(1H, m), 7.11-7.20(1H, m), 7.43-7.52(1H, m), 8.42-8.49(1H, m), 10.80(1H, brs)	353
20		無色固体 152-152.5 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 1.16(3H, d, J=7.1Hz), 1.61-1.88(6H, m), 1.90-2.01(1H, m), 2.21-2.35(2H, m), 2.56(3H, s), 4.04(3H, s), 4.92-5.03(1H, m), 7.00-7.07(1H, m), 7.11-7.19(1H, m), 7.43-7.51(1H, m), 8.42-8.49(1H, m), 10.81(1H, brs)	353

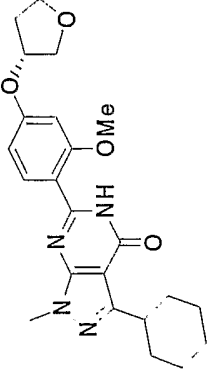
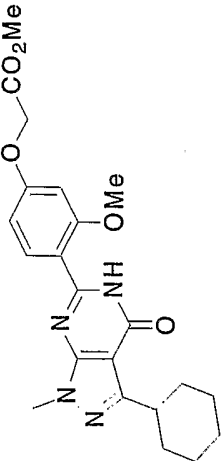
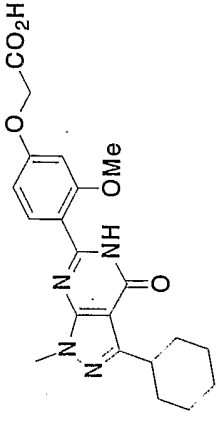
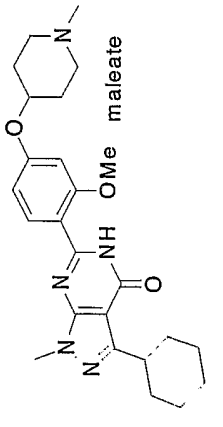
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
21		無色固体 296-298 (エタノール)	CDCl ₃ 0.96(3H, d, J=6.5Hz), 1.14-1.29(2H, m), 1.47-1.59(1H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.01-2.12(4H, m), 2.36(3H, s), 2.55(3H, s), 2.56-2.62(4H, m), 3.31-3.38(4H, m), 4.97-5.08(1H, m), 6.98-7.01(2H, m), 7.93-8.01(2H, m), 10.33(1H, brs)	421
22		無色固体 265-266 (エタノール-酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.10(3H, d, J=7.1Hz), 1.66-1.90(6H, m), 1.91-2.01(1H, m), 2.18-2.32(2H, m), 2.37(3H, s), 2.56(3H, s), 2.57-2.65(4H, m), 3.30-3.41(4H, m), 4.98-5.08(1H, m), 6.97-7.03(2H, m), 7.94-8.01(2H, m), 10.81(1H, brs)	421

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
23		微黄色固体 190-191.5	CDCl ₃ 1.21-1.45(3H, m), 1.50-1.66(2H, m), 1.68-1.77(1H, m), 1.80-1.88(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.68-2.77(1H, m), 3.75(3H, s), 7.48-7.56(2H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.89-7.96(2H, m), 8.11(1H, brs)	309
24		無色固体 188.5-190	CDCl ₃ 1.26-1.51(3H, m), 1.69-1.88(5H, m), 1.97-2.04(2H, m), 3.02-3.13(1H, m), 3.98(3H, s), 4.06(3H, s), 7.05-7.10(1H, m), 7.14-7.20(1H, m), 7.48-7.57(1H, m), 8.48-8.52(1H, m), 10.74(1H, brs)	339
25		無色固体 217-219 (CHCl ₃ -hexane)	CDCl ₃ 1.28-1.53(3H, m), 1.68-1.90(5H, m), 1.99-2.07(2H, m), 3.08-3.18(1H, m), 4.01(3H, s), 7.45-7.51(1H, m), 7.87-7.93(1H, m), 8.49-8.53(1H, m), 8.65-8.69(1H, m), 10.66(1H, brs)	310
26		無色固体 194-196 (EtOH)	CDCl ₃ 1.30-1.58(3H, m), 1.68-1.89(5H, m), 1.96-2.04(2H, m), 3.04-3.14(1H, m), 3.97(3H, s), 4.07(3H, s), 7.21-7.25(1H, m), 7.28-7.36(1H, m), 8.35-8.40(1H, m), 10.59(1H, brs)	417

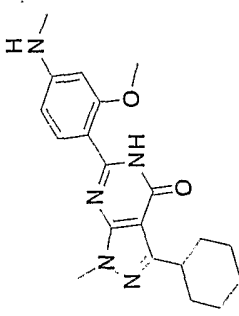
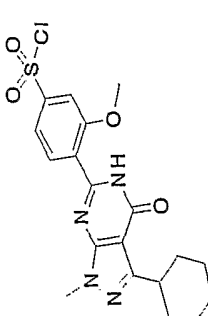
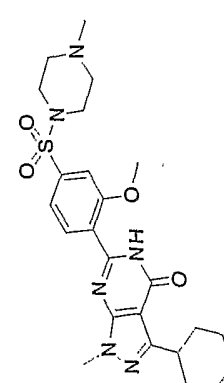
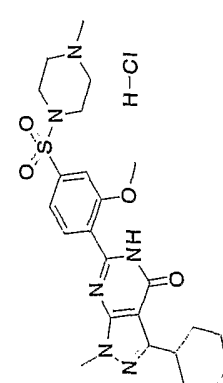
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
27		薄黄色固体 188-190	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.62-1.88(5H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.37(3H, s), 2.55-2.60(4H, m), 3.01-3.10(1H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.40-6.45(1H, m), 6.61-6.66(1H, m), 8.37-8.41(1H, m), 10.73(1H, brs)	437
28		無色固体 270分解 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.53(3H, m), 1.60-2.11(7H, m), 2.83(3H, s), 2.98(3H, s), 3.01-3.93(9H, m), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.46-6.49(1H, m), 6.62-6.69(1H, m), 8.41-8.47(1H, m), 10.66(1H, brs)	437(free)
29		薄黄色油状物質	CDCl ₃ 1.27-1.50(3H, m), 1.68-1.92(9H, m), 1.97-2.05(2H, m), 3.02-3.12(1H, m), 3.48-3.54(4H, m), 3.95(3H, s), 3.97-4.04(7H, m), 6.42-6.45(1H, m), 6.62-6.67(1H, m), 8.37-8.41(1H, m), 10.73(1H, brs)	480
30		薄黄色固体 128-133	CDCl ₃ 1.32-1.55(3H, m), 1.70-1.92(5H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.60-2.66(4H, m), 3.03-3.14(4H, m), 3.96(3H, s), 4.06(3H, m), 6.44-6.47(1H, m), 6.65-6.70(1H, m), 8.43-8.48(1H, m), 10.70(1H, brs)	436

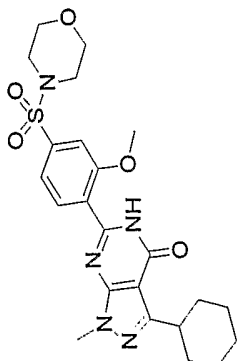
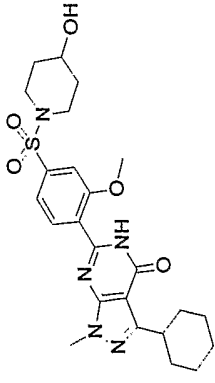
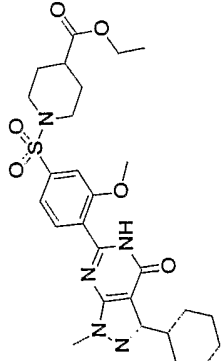
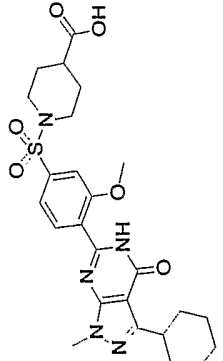
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
31		無色固体 243-246	CDCl ₃ 1.24-1.50(3H, m), 1.63-1.86(7H, m), 1.93-2.05(4H, m), 3.03-3.18(3H, m), 3.68-3.76(2H, m), 3.94(3H, s), 4.02(3H, m), 6.40-6.43(1H, m), 6.62-6.67(1H, m), 8.38-8.42(1H, m), 10.75(1H, brs)	438
32		淡黄色固体 230分解	CDCl ₃ 1.29-1.54(3H, m), 1.70-2.67(11H, m), 2.89(3H, s), 3.06-3.18(1H, m), 3.42-3.58(2H, s), 3.78-3.91(2H, s), 4.00(3H, s), 4.19(3H, s), 4.23-4.35(1H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.70-7.85(1H, m), 8.58-8.68(1H, m), 10.67(1H, brs)	438(free)
33		淡黄色固体 247-249	CDCl ₃ 1.28-1.54(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.98-2.18(4H, m), 2.71-2.88(2H, m), 3.03-3.18(1H, m), 3.40-3.51(2H, m), 3.79-3.92(2H, m), 3.99(3H, s), 4.16(3H, s), 4.27-4.35(1H, m), 7.26-7.32(1H, m), 8.09-8.20(1H, m), 8.57-8.67(1H, m), 10.60(1H, brs)	438(free)
34		無色固体 162-163 (iPr ₂ O/EtOH)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-1.98(5H, m), 1.96-2.05(2H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.47(3H, s), 3.76-3.80(2H, m), 3.96(3H, s), 4.02(3H, s), 4.19-4.23(2H, m), 6.64(1H, d, J=2.2Hz), 6.69(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.47(1H, d, J=8.9Hz), 10.69(1H, brs)	413

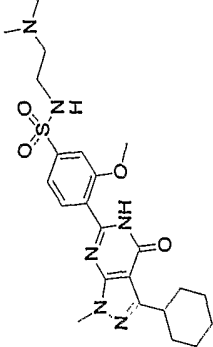
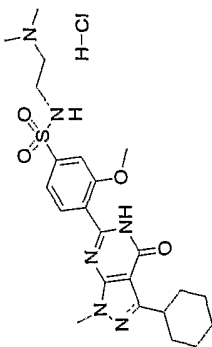
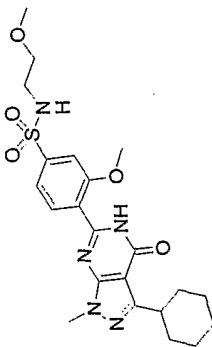
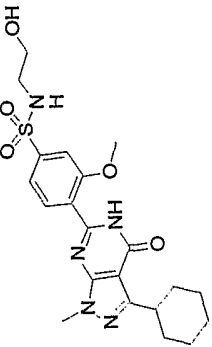
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
35		無色固体 182-184	CDCl ₃ 1.30-1.50(3H, m), 1.69-1.88(5H, m), 1.97-2.04(2H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.96(3H, s), 4.01(3H, s), 5.16(2H, s), 6.65(1H, d, J=2.1Hz), 6.75(1H, dd, J=2.1 and 8.9Hz), 7.33-7.45(5H, m), 8.47(1H, d, J=8.9Hz), 10.68(1H, brs)	445
36		無色固体 >300	DMSO-d ₆ 1.20-1.39(3H, m), 1.58-1.81(5H, m), 1.86-1.94(2H, m), 2.86-2.97(1H, m), 3.83(3H, s), 3.86(3H, s), 6.49-6.55(2H, m), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 11.29(1H, brs)	355
37		無色固体 215-216.5 (toluene)	DMSO-d ₆ 1.17-1.41(3H, m), 1.59-1.80(5H, m), 1.85-1.93(2H, m), 2.88-2.97(1H, m), 3.71-7.77(2H, m), 3.83(3H, s), 3.90(3H, s), 4.05-4.11(2H, m), 4.88-4.93(1H, m), 6.66-6.73(2H, m), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 11.44(1H, brs)	399
38		無色固体 220-221	CDCl ₃ 1.30-1.50(3H, m), 1.69-1.88(5H, m), 1.97-2.04(2H, m), 2.12-2.32(2H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.91-4.06(4H, m), 3.96(3H, s), 4.03(3H, s), 5.00-5.05(1H, m), 6.56(1H, d, J=2.1Hz), 6.62(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 8.47(1H, d, J=9.0Hz), 10.66(1H, brs)	425

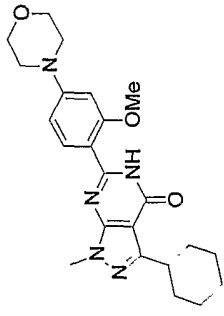
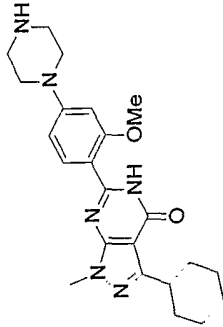
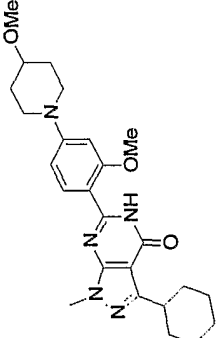
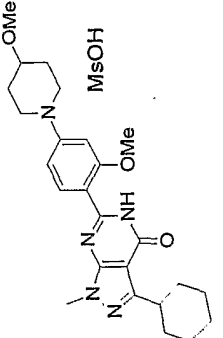
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
39		無色固体 216-218 (再結晶溶媒)	CDCl ₃ 1.30-1.50(3H, m), 1.70-1.88(5H, m), 1.98-2.04(2H, m), 2.13-2.32(2H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.90-4.05(4H, m), 3.96(3H, s), 4.02(3H, s), 5.00-5.05(1H, m), 6.56(1H, d, J=2.1Hz), 6.62(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 8.47(1H, d, J=9.0Hz), 10.67(1H, brs)	425
40		無色固体 200-201.5	CDCl ₃ 1.30-1.50(3H, m), 1.70-1.88(5H, m), 1.97-2.04(2H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.84(3H, s), 3.96(3H, s), 4.03(3H, s), 4.72(2H, s), 6.61(1H, dd, J=2.2 and 9.0Hz), 6.67(1H, d, J=2.2Hz), 8.48(1H, d, J=9.0Hz), 10.65(1H, brs)	427
41		無色固体 >250	DMSO-d ₆ 1.18-1.42(3H, m), 1.60-1.82(5H, m), 1.88-1.96(2H, m), 2.88-3.00(1H, m), 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 4.79(2H, s), 6.65(1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 6.63(1H, d, J=2.2Hz), 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 11.50(1H, brs)	413
42		無色固体 203.5-205 (EtOH/iPrOH)	CD ₃ OD 1.28-1.52(3H, m), 1.68-1.89(5H, m), 1.93-2.00(2H, m), 2.07-2.28(4H, m), 2.89(3H, brs), 3.00-3.10(1H, m), 3.27-3.47(4H, m), 3.92(3H, s), 4.05(3H, s), 6.25(2H, s), 6.81-6.65(2H, m), 8.29(1H, d, J=8.6Hz)	452(free)

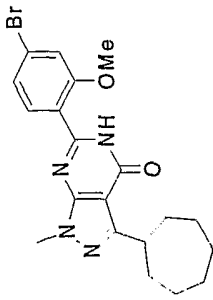
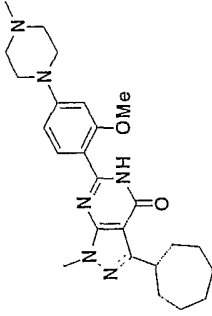
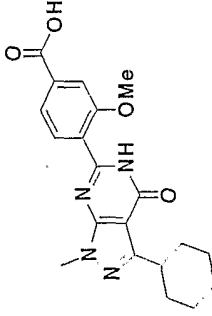
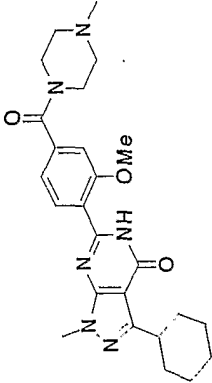
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
43		淡黄色結晶 249-250 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.29-1.51(3H, m), 1.69-1.89(5H, m), 1.97-2.07(2H, m), 3.03-3.16(1H, m), 4.01(3H, s), 4.18(3H, s), 7.92-7.96(1H, m), 7.99-8.04(1H, m), 8.68-8.72(1H, m), 10.62(1H, brs)	384
44		橙色結晶 259-261 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 1.27-1.50(3H, m), 1.68-1.88(5H, m), 1.94-2.06(2H, m), 3.00-3.12(1H, m), 3.94(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15(2H, s), 6.26-6.30(1H, m), 6.40-6.46(1H, m), 8.31-8.35(1H, m), 10.70(1H, brs)	354
45		無色結晶 >300 (エタノール-酢 酸エチル)	DMSO-d ₆ 1.16-1.43(3H, m), 1.60-1.82(5H, m), 1.86-1.98(2H, m), 2.09(3H, s), 2.88-2.99(1H, m), 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 7.20-7.28(1H, m), 7.57-7.60(1H, m), 7.75-7.80(1H, m), 10.24(1H, brs), 11.50(1H, brs)	396
46		無色結晶 257-258 (エタノール-酢 酸エチル)	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.98-2.08(2H, m), 3.02-3.14(1H, m), 3.54(3H, s), 3.97(3H, s), 4.06(2H, s), 4.08(3H, s), 6.99-7.05(1H, m), 7.85-7.90(1H, m), 8.41-8.53(2H, m), 10.75(1H, brs)	426

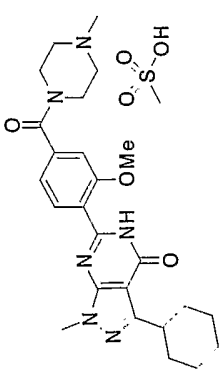
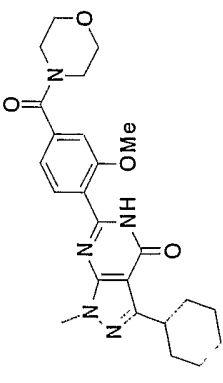
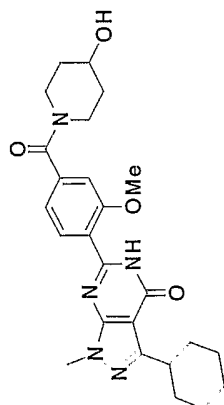
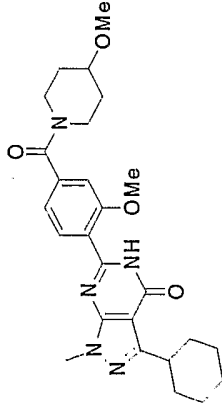
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
47		無色固体 227-228 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.68-1.88(5H, m), 1.96-2.07(2H, m), 2.93(3H, d, J=5.0Hz), 3.00-3.11(1H, m), 3.94(3H, s), 4.02(3H, s), 4.30(1H, brd, J=5.0Hz), 6.10-6.15(1H, m), 6.31-6.37(1H, m), 8.32-8.39(1H, m), 10.74(1H, brs)	368
48		淡黄色固体 227-230.1	CDCl ₃ 1.32-1.53(3H, m), 1.69-1.91(5H, m), 1.97-2.08(2H, m), 3.04-3.16(1H, m), 4.01(3H, s), 4.19(3H, s), 7.65-7.70(1H, m), 7.78-7.86(1H, m), 8.68-8.75(1H, m), 10.57(1H, brs)	437
49		無色固体 211-213 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.52(3H, m), 1.69-1.91(5H, m), 1.97-2.09(2H, m), 2.28(3H, s), 2.45-2.57(4H, m), 3.08-3.20(4H, m), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 7.39-7.43(1H, m), 7.48-7.53(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 10.58(1H, brs)	501
50		無色固体 238-239 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.91(8H, m), 1.97-2.11(2H, m), 2.81(3H, s), 2.91-3.99(9H, m), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 7.39-7.42(1H, m), 7.47-7.52(1H, m), 8.61-8.68(1H, m), 10.56(1H, brs)	501(free)

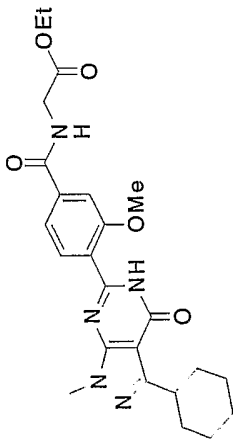
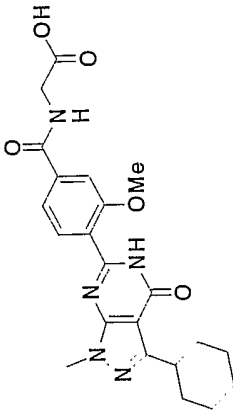
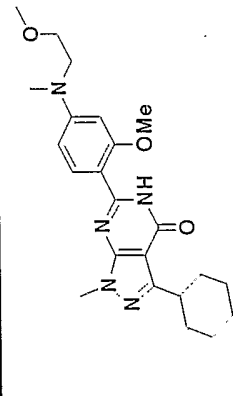
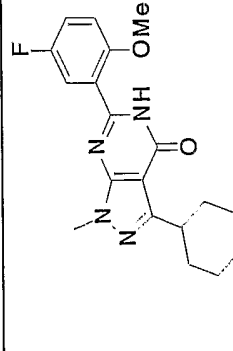
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
51		淡黄色固体 224-224.5 (酢酸エチル- ヘキサン)	CDCl ₃ 1.32-1.53(3H, m), 1.70-1.93(5H, m), 2.00-2.08(2H, m), 3.05-3.18(5H, m), 3.74-3.81(3H, m), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 7.41-7.44(1H, m), 7.50-7.54(1H, m), 8.65-8.70(1H, m), 10.58(1H, brs)	488
52		無色固体 210-212 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.30-1.52(4H, m), 1.63-1.90(7H, m), 1.92-2.08(4H, m), 2.08-3.15(3H, m), 3.29-3.39(2H, m), 3.80-3.91(1H, m), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 7.41-7.44(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 8.60-8.67(1H, m), 10.58(1H, brs)	502
53		無色固体 183.2-184.5	CDCl ₃ 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.30-1.51(3H, m), 1.68-1.90(7H, m), 1.94-2.06(4H, m), 2.23-2.36(1H, m), 2.58-2.67(2H, m), 3.03-3.15(1H, m), 3.62-3.71(2H, m), 4.00(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 4.13(3H, s), 7.41-7.45(1H, s), 7.47-7.52(1H, m), 8.59-8.66(1H, m), 10.58(1H, brs)	558
54		無色固体 268-269 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 1.28-1.54(3H, m), 1.69-2.12(11H, m), 2.31-2.42(1H, m), 2.60-2.73(2H, m), 3.05-3.18(1H, m), 3.61-3.71(2H, m), 3.99(3H, s), 4.10(3H, s), 7.40-7.45(1H, s), 7.47-7.53(1H, m), 8.50-8.58(1H, m), 10.85(1H, brs)	530

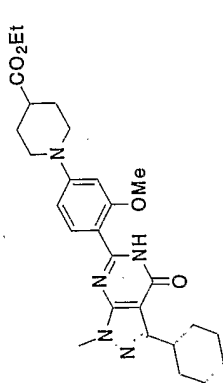
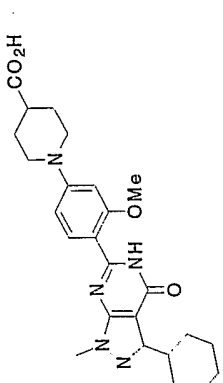
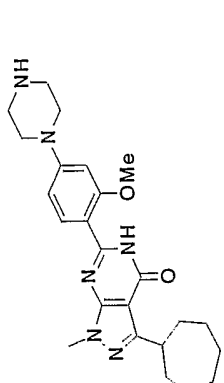
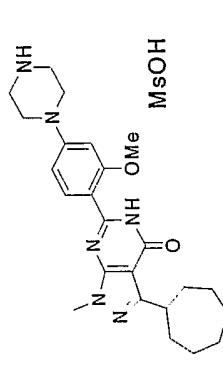
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
55		無色固体 169-170.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.52(3H, m), 1.69-1.93(5H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.12(6H, s), 2.38(2H, t, J=5.9Hz), 3.00-3.15(3H, m), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 7.57-7.68(2H, m), 8.62-8.70(1H, m), 10.64(1H, brs)	489
56		無色固体 203.5-205 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.52(3H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.97-2.09(2H, m), 2.93(6H, s), 3.01-3.15(1H, m), 3.30-3.43(4H, m), 3.99(3H, s), 4.20(3H, s), 7.65-7.71(1H, m), 7.80-7.83(1H, s), 8.55-8.63(1H, m), 10.64(1H, brs)	489
57		無色固体 175-176 (酢酸エチル- ヘキサン)	CDCl ₃ 1.30-1.53(3H, m), 1.68-1.90(5H, m), 1.97-2.07(2H, m), 3.02-3.14(1H, m), 3.16-3.22(2H, m), 3.30(3H, s), 3.45(2H, t, J=5.0Hz), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 5.03(1H, t, J=5.8Hz), 7.53-7.57(1H, m), 7.58-7.64(1H, m), 8.61-8.67(1H, m), 10.61(1H, brs)	476
58		無色固体 211-222 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.27-1.50(3H, m), 1.68-1.90(5H, m), 1.97-2.07(3H, m), 3.03-3.14(1H, m), 3.16-3.23(2H, m), 3.71-3.79(2H, m), 3.99(3H, s), 4.13(3H, s), 5.29(1H, t, J=5.9Hz), 7.58-7.68(2H, m), 8.59-8.66(1H, m), 10.63(1H, brs)	462

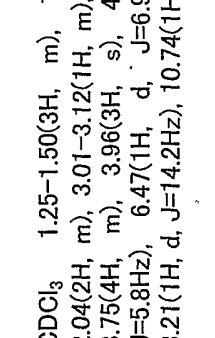
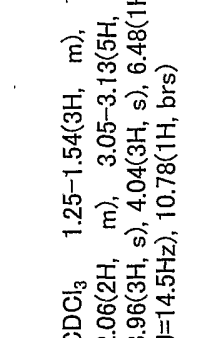
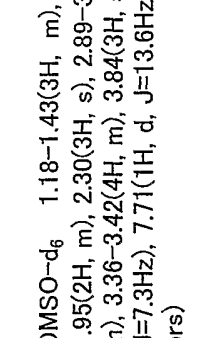
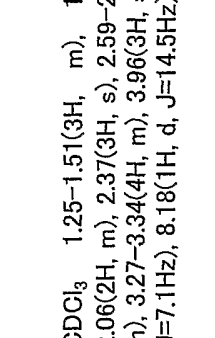
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
59		無色固体 249-250.5 (トルエン)	CDCl ₃ 1.32-1.51(3H, m), 1.72-1.78(5H, m), 1.97-2.05(2H, m), 3.03-3.13(1H, m), 3.31-3.36(4H, m), 3.87-3.91(4H, m), 3.95(3H, s), 4.04(3H, m), 6.44(1H, d, J=2.0Hz), 6.65(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.43(1H, d, J=9.0Hz), 10.73(1H, brs)	424
60		薄褐色固体 187-190	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.68-1.87(5H, m), 1.97-2.05(2H, m), 3.03-3.13(5H, m), 3.31-3.37(4H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.42(1H, d, J=2.0Hz), 6.65(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.40(1H, d, J=9.0Hz), 10.74(1H, brs)	423
61		薄黄色固体 179-182	CDCl ₃ 1.23-1.50(3H, m), 1.65-1.88(7H, m), 1.95-2.03(4H, m), 3.01-3.12(1H, m), 3.14-3.21(2H, m), 3.39(3H, s), 3.42-3.51(1H, m), 3.62-3.71(2H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.42(1H, d, J=2.3Hz), 6.64(1H, dd, J=2.3 and 9.0Hz), 8.38(1H, d, J=9.0Hz), 10.74(1H, brs)	452
62		無色固体 209(分解) (トルエン)	DMSO-d ₆ 1.20-1.42(3H, m), 1.47-1.56(2H, m), 1.60-1.82(5H, m), 1.87-1.96(4H, m), 2.33(3H, s), 2.87-2.96(1H, m), 3.08-3.17(2H, m), 3.29(3H, s), 3.37-3.48(1H, m), 3.65-3.73(2H, m), 3.83(3H, s), 3.95(3H, s), 6.61-6.63(1H, m), 6.68-6.73(1H, m), 7.94(1H, d, J=9.0Hz), 11.12(1H, brs)	452 (free)

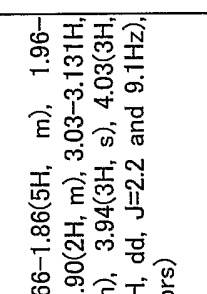
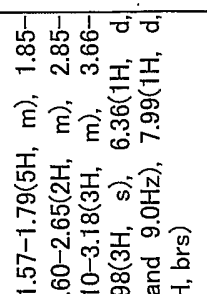
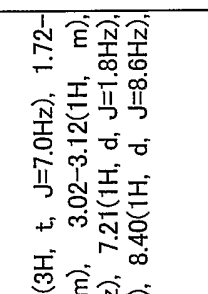
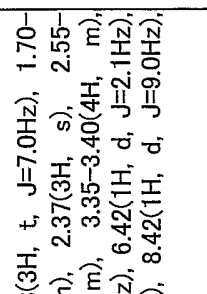
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
63		薄黄色固体 180-190	CDCl ₃ 1.57-1.74(6H, m), 1.78-1.87(2H, m), 1.92-2.06(4H, m), 3.21-3.30(1H, m), 3.97(3H, s), 4.06(3H, s), 7.22(1H, d, J=1.5Hz), 7.30(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 8.38(1H, d, J=8.6Hz), 10.60(1H, brs)	431
64		薄黄色固体 180-181.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.57-1.73(6H, m), 1.77-1.87(2H, m), 1.92-2.06(4H, m), 2.37(3H, s), 2.55-2.61(4H, m), 3.19-3.27(1H, m), 3.34-3.40(4H, m), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.42(1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.40(1H, d, J=9.0Hz), 10.75(1H, brs)	451
65		無色固体 290(分解) (酢酸エチル-エタノール)	DMSO-d ₆ 1.16-1.43(3H, m), 1.60-1.99(7H, m), 2.90-3.02(1H, m), 3.84(3H, s), 3.91(3H, s), 4.03(3H, s), 7.59-7.69(2H, m), 7.72-7.80(1H, m), 11.97(1H, brs), 13.34(1H, brs)	383
66		無色固体 224-225 (エタノール)	CDCl ₃ 1.24-1.52(3H, m), 1.69-1.91(5H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.31-2.60(7H, m), 3.03-3.17(1H, m), 3.38-3.56(2H, m), 3.74-3.90(2H, m), 3.99(3H, s), 4.09(3H, s), 7.09-7.19(2H, m), 8.54(1H, d, J=8.0Hz), 10.67(1H, brs)	465

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
67		無色固体 235-240	DMSO-d6 1.19-1.43(3H, m), 1.60-1.85(5H, m), 1.89-1.99(2H, m), 2.33(3H, s), 2.84(3H, s), 2.90-3.01(1H, m), 3.03-3.63(8H, m), 3.84(3H, s), 3.89(3H, s), 7.10-7.24(2H, m), 7.74(1H, d, J=7.8Hz), 9.81(1H, brs), 11.90(1H, brs)	465 (free)
68		無色固体 225-226 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.55(3H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.98-2.10(2H, m), 3.03-3.17(1H, m), 3.39-3.91(8H, m), 3.99(3H, s), 4.09(3H, s), 7.11-7.21(2H, m), 8.55(1H, d, J=8.1Hz), 10.66(1H, brs)	452
69		無色固体 225.5-227 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.30-2.15(15H, m), 3.03-3.15(1H, m), 3.18-3.35(1H, m), 3.40-3.54(1H, m), 3.62-3.79(1H, m), 3.97-4.28(8H, m), 7.10-7.19(2H, m), 8.54(1H, d, J=8.4Hz), 10.68(1H, brs)	466
70		無色固体 202-203.5 (酢酸エチルへ キサン)	CDCl ₃ 1.29-2.09(14H, m), 3.02-3.15(1H, m), 3.18-3.32(1H, m), 3.38(3H, s), 3.47-3.70(3H, m), 3.95-4.15(7H, m), 7.11-7.19(2H, m), 8.53(1H, d, J=8.5Hz), 10.68(1H, brs)	480

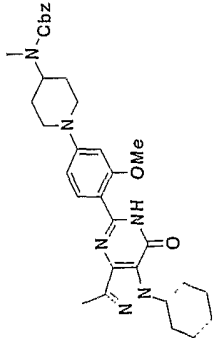
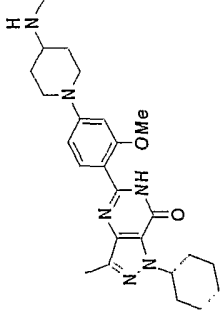
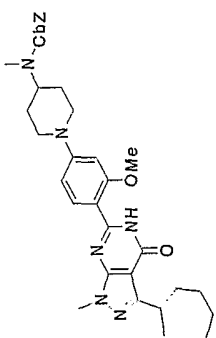
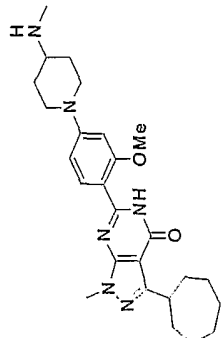
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
71		無色固体 219-220 (エタノール)	CDCl ₃ 1.30-1.52(6H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.97-2.09(2H, m), 3.07-3.19(1H, m), 3.99(3H, s), 4.12(3H, s), 4.22-4.35(4H, m), 6.78(1H, t, J=4.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 7.64(1H, s), 8.57(1H, d, J=8.2Hz), 10.72(1H, brs)	468
72		無色固体 267-269 (エタノール)	DMSO-d ₆ 1.20-1.45(3H, m), 1.61-1.84(5H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.91-3.11(1H, m), 3.84(3H, s), 3.92(3H, s), 3.97(2H, d, J=5.7Hz), 7.57-7.68(2H, m), 7.74-7.81(1H, m), 9.02(1H, t, J=5.7Hz), 11.94(1H, brs)	440
73		薄黄色固体 154-155 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.30-1.51(3H, m), 1.68-1.89(5H, m), 1.97-2.08(2H, m), 3.00-3.15(4H, m), 3.37(3H, s), 3.56-3.68(4H, m), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.25(1H, d, J=2.3Hz), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz and 2.3Hz), 8.38(1H, d, J=9.1Hz), 10.76(1H, t, brs)	426
74		無色固体 211-212 (ヘキササン-酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.29-1.53(3H, m), 1.70-1.90(5H, m), 1.96-2.08(2H, m), 3.01-3.14(1H, m), 3.99(3H, s), 4.05(3H, s), 7.04(1H, dd, J=9.2Hz and 4.17Hz), 7.19-7.29(1H, m), 8.25(1H, d, dd, J=9.2Hz and 3.2Hz), 10.81(1H, brs)	357

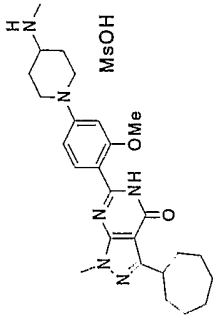
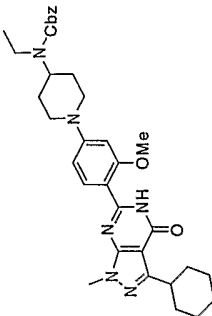
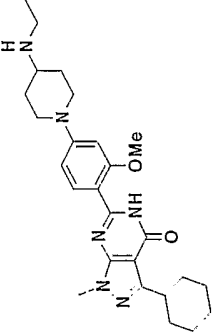
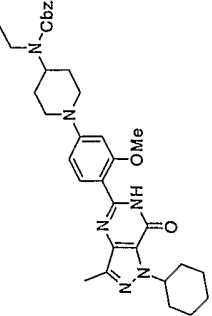
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
75		微黄色固体	<p>CDCl₃ 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.27-1.52(3H, m), 1.68-1.91(7H, m), 1.95-2.07(4H, m), 2.50-2.59(1H, m), 2.95-3.11(3H, m), 3.76-3.85(2H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 4.17(2H, q, J=7.1Hz), 6.42(1H, d, J=2.0Hz), 6.63(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.38(1H, d, J=9.0Hz), 10.74(1H, brs)</p>	494
76		薄褐色固体 145-149	<p>CDCl₃ 1.26-2.13(14H, m), 2.56-2.67(1H, m), 3.00-3.14(3H, m), 3.79-3.89(2H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.42(1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.37(1H, d, J=9.0Hz), 10.79(1H, brs)</p>	466
77		薄黄色泡状固体	<p>CDCl₃ 1.51-1.75(6H, m), 1.77-1.87(2H, m), 1.92-2.06(4H, m), 3.02-3.08(4H, m), 3.19-3.28(1H, m), 3.31-3.37(4H, m), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.42(1H, d, J=2.1Hz), 6.64(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 8.40(1H, d, J=9.0Hz), 10.76(1H, brs)</p>	437
78		無色結晶 270(分解) (エタノール)	<p>DMSO-d₆ 1.46-1.98(12H, m), 2.30(3H, s), 3.10-3.19(1H, m), 3.23-3.29(4H, m), 3.53-3.59(4H, m), 3.83(3H, s), 3.95(3H, s), 6.68(1H, d, J=2.0Hz), 6.73(1H, dd, J=2.0 and 8.9Hz), 7.91(1H, d, J=8.9Hz), 8.71(1H, brs), 11.23(1H, brs)</p>	437

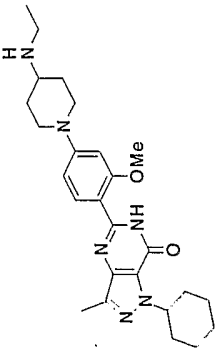
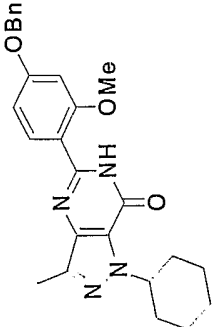
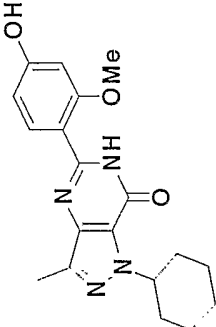
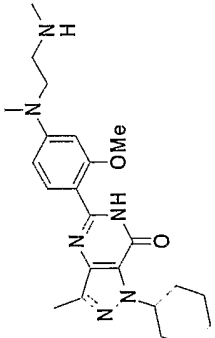
実施例番号	化学構造	性状 融点 (°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
79		無色泡状固体	CDCl ₃ 1.25-1.50(3H, m), 1.63-1.87(5H, m), 1.97-2.04(2H, m), 3.01-3.12(1H, m), 3.18-3.25(4H, m), 3.68-3.75(4H, m), 3.96(3H, s), 4.03(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.8Hz), 6.47(1H, d, J=6.9Hz), 7.26-7.41(5H, m), 8.21(1H, d, J=14.2Hz), 10.74(1H, brs)	575
80		無色固体 203-208	CDCl ₃ 1.25-1.54(3H, m), 1.68-1.89(5H, m), 1.98-2.06(2H, m), 3.05-3.13(5H, m), 3.19-3.28(4H, m), 3.96(3H, s), 4.04(3H, s), 6.48(1H, d, J=7.1Hz), 8.19(1H, d, J=14.5Hz), 10.78(1H, brs)	441
81		無色固体 228-238 (メタノール-エーテル)	DMSO-d ₆ 1.18-1.43(3H, m), 1.69-1.82(5H, m), 1.87-1.95(2H, m), 2.30(3H, s), 2.89-3.00(1H, m), 3.26-3.32(4H, m), 3.36-3.42(4H, m), 3.84(3H, s), 3.95(3H, s), 6.75(1H, d, J=7.3Hz), 7.71(1H, d, J=13.6Hz), 8.69(1H, brs), 11.45(1H, brs)	441
82		微黄固体 175-182	CDCl ₃ 1.25-1.51(3H, m), 1.65-1.89(5H, m), 1.97-2.06(2H, m), 2.37(3H, s), 2.59-2.65(4H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.27-3.34(4H, m), 3.96(3H, s), 4.04(3H, s), 6.48(1H, d, J=7.1Hz), 8.18(1H, d, J=14.5Hz), 10.77(1H, brs)	455

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
83		<p>薄黄色泡状固体</p>	<p>CDCl₃ 1.20-1.52(3H, m), 1.66-1.86(5H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.50(3H, s), 2.85-2.90(2H, m), 3.03-3.13(1H, m), 3.09(3H, s), 3.55-3.60(2H, m), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.26(1H, d, J=2.2Hz), 6.50(1H, dd, J=2.2 and 9.1Hz), 8.38(1H, d, J=9.1Hz), 10.75(1H, brs)</p>	425
84		<p>薄黄色固体 (再結晶溶媒)</p>	<p>DMSO-d₆ 1.15-1.40(3H, m), 1.57-1.79(5H, m), 1.85-1.93(2H, m), 2.31(3H, s), 2.60-2.65(2H, m), 2.85-2.95(1H, m), 3.03(3H, s), 3.10-3.18(3H, m), 3.66-3.73(2H, m), 3.82(3H, s), 3.98(3H, s), 6.36(1H, d, J=2.0Hz), 6.54(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 7.99(1H, d, J=9.0Hz), 8.39(2H, brs), 11.07(1H, brs)</p>	425
85		<p>微黄色固体 165-175</p>	<p>CDCl₃ 1.26-1.51(3H, m), 1.64(3H, t, J=7.0Hz), 1.72-1.90(5H, m), 1.98-2.05(2H, m), 3.02-3.12(1H, m), 3.98(3H, s), 4.29(2H, q, J=7.0Hz), 7.21(1H, d, J=1.8Hz), 7.29(1H, dd, J=1.8 and 8.6Hz), 8.40(1H, d, J=8.6Hz), 10.89(1H, brs)</p>	431
86		<p>微黄色結晶 185-187 (再結晶溶媒)</p>	<p>CDCl₃ 1.27-1.68(3H, m), 1.63(3H, t, J=7.0Hz), 1.70-1.88(5H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.37(3H, s), 2.55-2.60(4H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.35-3.40(4H, m), 3.95(3H, s), 4.27(2H, q, J=7.0Hz), 6.42(1H, d, J=2.1Hz), 6.54(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 8.42(1H, d, J=9.0Hz), 11.04(1H, brs)</p>	451

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
87		無色結晶 166-170 ソロパノール- エーテル	DMSO-d ₆ 1.16-1.38(3H, m), 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 1.58-1.80(5H, m), 1.84-1.92(2H, m), 2.29(3H, s), 2.85-2.95(4H, m), 3.03-3.18(4H, m), 3.50-3.56(2H, m), 3.83(3H, s), 4.05-4.11(2H, m), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 6.69(1H, d, J=2.0Hz), 6.74(1H, dd, J=2.0 and 8.9Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 11.28(1H, brs)	451
88		薄黄泡状固体	CDCl ₃ 1.27-1.89(15H, m), 1.96-2.05(2H, m), 2.82(3H, brs), 2.90-3.11(3H, m), 3.91-4.00(2H, m), 3.95(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 4.25-4.37(1H, m), 5.17(2H, brs), 6.42(1H, d, J=2.0Hz), 6.63(1H, dd, J=2.0 and 9.1Hz), 7.30-7.43(5H, m), 8.41(1H, d, J=9.1Hz), 11.02(1H, brs)	599
89		微黄泡状固体	CDCl ₃ 1.28-2.05(17H, m), 2.48(3H, s), 2.59-2.68(1H, m), 2.91-3.09(3H, m), 2.78-2.86(2H, m), 2.98(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 6.42(1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, dd, J=2.0 and 9.1Hz), 8.40(1H, d, J=9.1Hz), 11.04(1H, brs)	465
90		無色固体 145- 150	DMSO-d ₆ 1.19-1.38(3H, m), 1.43(3H, t, J=6.9Hz), 1.45-1.59(2H, m), 1.61-1.81(5H, m), 1.85-1.92(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 2.28(3H, s), 2.58(3H, brs), 2.85-2.95(3H, m), 3.83(3H, s), 4.00-4.08(2H, m), 4.25(2H, q, J=6.9Hz), 6.62(1H, d, J=2.0Hz), 6.71(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.39(2H, brs), 11.21(1H, brs)	465

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
91		性状 融点(°C) (再結晶溶媒) 薄黄色泡状固体	CDCl ₃ 1.21-1.58(3H, m), 1.69-2.10(11H, m), 2.54(3H, s), 2.83(3H, brs), 2.92-3.03(2H, m), 3.88-3.96(2H, m), 4.02(3H, s), 4.25-4.38(1H, m), 4.95-5.05(1H, m), 5.17(2H, brs), 6.45(1H, d, J=2.1Hz), 6.65(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 7.31-7.42(5H, m), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 10.80(1H, brs)	585
92		無色固体 197-198 (エーテル)	CDCl ₃ 1.22-1.77(6H, m), 1.85-2.08(8H, m), 2.49(3H, s), 2.54(3H, s), 2.54-2.65(1H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.76-3.95(2H, m), 4.02(3H, s), 4.95-5.06(1H, m), 6.46(1H, d, J=2.1Hz), 6.65(1H, dd, J=2.1 and 8.9Hz), 8.34(1H, d, J=8.9Hz), 10.83(1H, brs)	451
93		無色泡状固体	CDCl ₃ 1.55-1.87(12H, m), 1.93-2.06(4H, m), 2.83(3H, s), 2.92-3.05(2H, m), 3.20-3.30(1H, m), 3.94(3H, s), 3.95-4.02(2H, m), 4.03(3H, s), 4.23-4.50(1H, m), 5.17(2H, brs), 6.42(1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, dd, J=2.0 and 9.1Hz), 7.31-7.42(5H, m), 8.39(1H, d, J=9.1Hz), 10.73(1H, brs)	599
94		微黄固体 85-90	CDCl ₃ 1.43-1.75(8H, m), 1.78-1.88(2H, m), 1.94-2.07(6H, m), 2.49(3H, s), 2.60-2.70(1H, m), 2.95-3.04(2H, m), 3.19-3.28(1H, m), 3.81-3.89(2H, m), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.42(1H, d, J=2.2Hz), 6.64(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.39(1H, d, J=8.9Hz), 10.75(1H, brs)	465

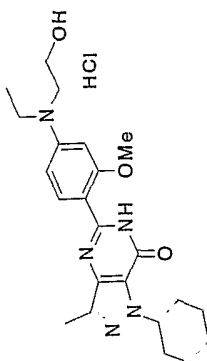
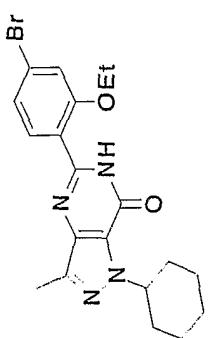
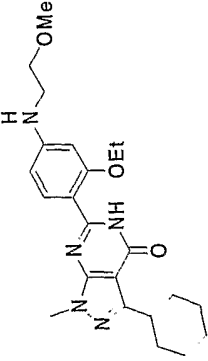
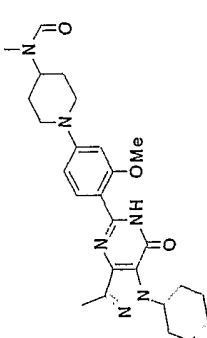
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
95		無色結晶 238-241 (エタノール-ジエーテル) ロピルエーテル	DMSO-d ₆ 1.45-1.78(10H, m), 1.82-1.95(4H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.29(3H, s), 2.57-2.62(3H, m), 2.87-2.97(2H, m), 3.07-3.17(1H, m), 3.20-3.35(1H, m), 3.81(3H, s), 3.95(3H, s), 4.01-4.10(2H, m), 6.62(1H, d, J=2.0Hz), 6.70(1H, dd, J=2.0 and 8.9Hz), 7.93(1H, d, J=8.9Hz), 8.41(2H, brs), 11.11(1H, brs)	465
96		無色泡状固体	CDCl ₃ 1.10-1.51(6H, m), 1.69-1.88(9H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.90-3.11(3H, m), 3.16-3.29(2H, m), 3.90-4.00(2H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 4.14-4.30(1H, m), 5.17(2H, s), 6.42(1H, d, J=1.9Hz), 6.63(1H, dd, J=1.9 and 9.0Hz), 7.28-7.41(5H, m), 7.39(1H, d, J=9.0Hz), 10.73(1H, brs)	599
97		無色結晶 179-180 (エーテル)	CDCl ₃ 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 1.29-1.62(5H, m), 1.71-1.89(5H, m), 1.97-2.06(4H, m), 2.73(2H, q, J=7.1Hz), 2.70-2.79(1H, m), 2.94-3.13(3H, m), 3.82-3.90(2H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.43(1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.38(1H, d, J=9.0Hz), 10.75(1H, brs)	465
98		無色泡状固体	CDCl ₃ 1.10-1.19(3H, m), 1.23-1.58(3H, m), 1.62-2.10(11H, m), 2.54(3H, s), 2.89-3.01(2H, m), 3.18-3.39(2H, m), 3.88-4.06(2H, m), 4.02(3H, s), 4.18-4.33(1H, m), 4.97-5.06(1H, m), 5.17(2H, s), 6.44(1H, d, J=1.9Hz), 6.64(1H, dd, J=1.9 and 8.9Hz), 7.29-7.40(5H, m), 8.34(1H, d, J=8.9Hz), 10.81(1H, brs)	599

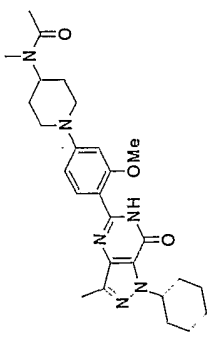
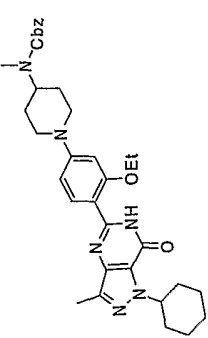
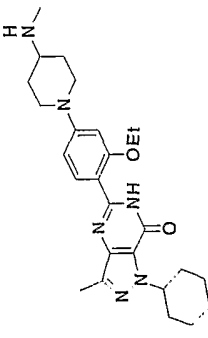
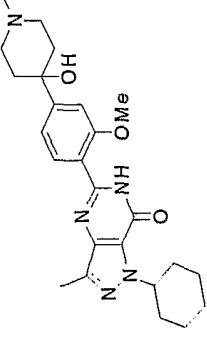
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
99		無色結晶 184- 185.5 (エーテ ル)	CDCl ₃ 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 1.25-1.61(5H, m), 1.67-1.76(1H, m), 1.86-2.10(8H, m), 2.54(3H, s), 2.70-2.80(3H, m), 2.91-3.00(2H, m), 2.78-2.86(2H, m), 4.02(3H, s), 4.95-5.06(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.2Hz), 6.65(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.33(1H, d, J=8.9Hz), 10.83(1H, brs)	465
100		無色固体 191- 192	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.45-1.59(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.85-2.10(6H, m), 2.55(3H, s), 4.00(3H, s), 4.97-5.06(1H, m), 5.15(2H, s), 6.65(1H, d, J=2.0Hz), 6.75(1H, dd, J=2.0 and 8.9Hz), 7.33-7.46(5H, m), 8.42(1H, d, J=8.9Hz), 10.74(1H, brs)	445
101		無色固体 >270	DMSO-d ₆ 1.14-1.28(1H, m), 1.32-1.45(2H, m), 1.64-1.73(1H, m), 1.79-1.98(6H, m), 2.36(3H, s), 3.80(3H, s), 4.85-4.95(1H, m), 5.15(2H, s), 6.47(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 6.51(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 10.00(1H, brs), 11.64(1H, brs)	355
102		薄黄色泡状固 体	CDCl ₃ 1.23-1.56(3H, m), 1.68-1.76(1H, m), 1.82-2.10(6H, m), 2.50(3H, s), 2.53(3H, s), 2.84-2.90(2H, m), 3.07(3H, s), 3.55-3.60(2H, m), 4.02(3H, s), 4.95-5.06(1H, m), 6.27(1H, d, J=2.2Hz), 6.50(1H, dd, J=2.2 and 9.0Hz), 8.32(1H, d, J=9.0Hz), 10.84(1H, brs)	425

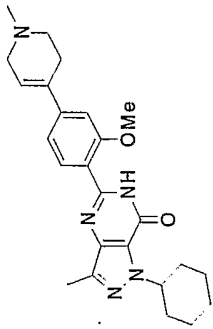
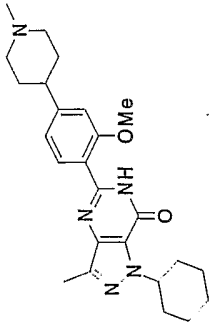
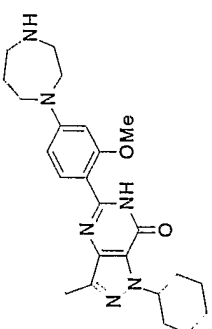
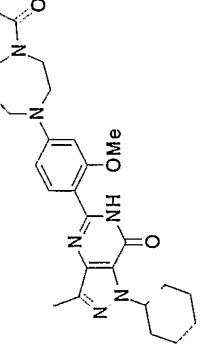
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
103	<p>fumalate</p>	無色結晶 211-213 (エタノール)	DMSO-d ₆ 1.15-1.46(3H, m), 1.62-1.71(1H, m), 1.79-1.98(6H, m), 2.37(3H, s), 2.88-2.95(2H, m), 3.00(3H, s), 3.59-3.66(2H, m), 3.91(3H, s), 4.85-4.95(1H, m), 6.35(1H, d, J=1.9Hz), 6.45-6.50(3H, m), 7.73(1H, d, J=8.8Hz)	425
104		薄褐色固体 177.5-179	CDCl ₃ 1.24-1.38(1H, m), 1.44-1.58(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.86-2.10(7H, m), 2.21-2.30(1H, m), 2.34(6H, s), 2.54(3H, s), 2.85-2.95(1H, m), 3.20-3.27(1H, m), 3.37-3.45(1H, m), 3.52-3.61(2H, m), 4.03(3H, s), 4.98-5.07(1H, m), 6.05(1H, d, J=2.0Hz), 6.31(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 10.87(1H, brs)	451
105		薄褐色固体 178-181	CDCl ₃ 1.24-1.38(1H, m), 1.44-1.58(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.86-2.10(7H, m), 2.21-2.30(1H, m), 2.34(6H, s), 2.54(3H, s), 2.85-2.95(1H, m), 3.20-3.27(1H, m), 3.37-3.45(1H, m), 3.52-3.61(2H, m), 4.03(3H, s), 4.98-5.07(1H, m), 6.05(1H, d, J=2.0Hz), 6.31(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 10.87(1H, brs)	451
106		無色粘調性固体	CDCl ₃ 1.23-1.58(3H, m), 2.69-2.77(1H, m), 1.85-2.10(6H, m), 2.54(3H, s), 3.09(3H, s), 3.61-3.73(4H, m), 3.96(3H, s), 4.53(2H, s), 4.95-5.06(1H, m), 6.26(1H, d, J=2.3Hz), 6.46(1H, dd, J=2.3 and 8.9Hz), 7.26-7.38(5H, m), 8.32(1H, d, J=8.9Hz), 10.85(1H, brs)	502

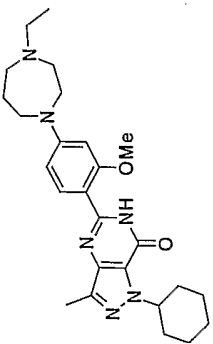
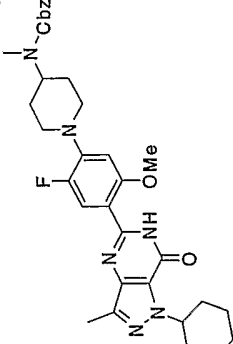
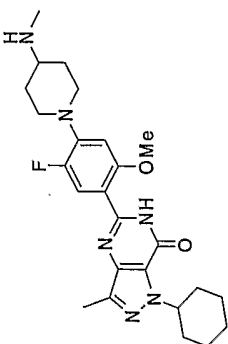
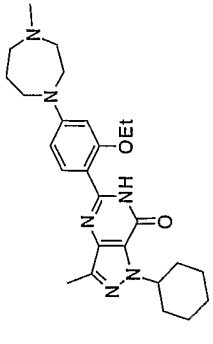
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
107		無色固体 155-157	CDCl ₃ 1.24-1.39(1H, m), 1.43-1.61(2H, m), 1.64-1.76(2H, m), 1.85-2.10(6H, m), 2.54(3H, s), 3.10(3H, s), 3.57-3.63(2H, m), 3.85-3.91(2H, m), 4.03(3H, s), 4.96-5.05(1H, m), 6.31(1H, d, J=2.1Hz), 6.51(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 8.33(1H, d, J=9.0Hz), 10.84(1H, brs)	412
108		無色固体 140-141.5	CDCl ₃ 1.21-1.59(5H, m), 1.69-1.77(1H, m), 1.86-2.10(9H, m), 1.85-2.10(9H, m), 2.54(3H, s), 2.84-2.95(2H, m), 3.35-3.41(2H, m), 3.82-3.89(2H, m), 4.02(3H, s), 4.53(2H, s), 4.97-5.06(1H, m), 6.44(1H, d, J=2.1Hz), 6.65(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 7.28-7.40(5H, m), 8.33(1H, d, J=9.0Hz), 10.84(1H, brs)	542
109		無色結晶 217-218.5 (酢酸エチル-エーテル)	CDCl ₃ 1.23-1.58(5H, m), 1.69-2.08(10H, m), 2.54(3H, s), 2.84-2.94(2H, m), 3.54-3.60(2H, m), 3.85-3.93(2H, m), 4.03(3H, s), 4.96-5.06(1H, m), 6.46(1H, d, J=2.1Hz), 6.66(1H, dd, J=2.1 and 8.9Hz), 8.33(1H, d, J=8.9Hz), 10.83(1H, brs)	452
110		薄黄色粘調性固体	CDCl ₃ 1.21-2.10(12H, m), 2.45(3H, s), 2.54(3H, s), 2.61-2.66(2H, m), 3.03(3H, s), 3.46-3.52(2H, m), 4.02(3H, s), 4.96-5.06(1H, m), 6.25(1H, d, J=2.0Hz), 6.46(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.32(1H, d, J=9.0Hz), 10.86(1H, brs)	439

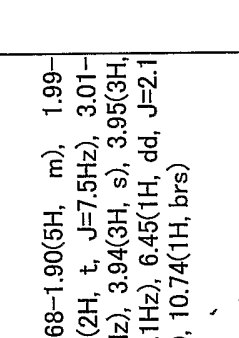
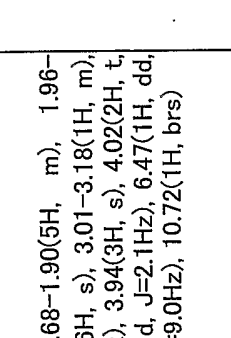
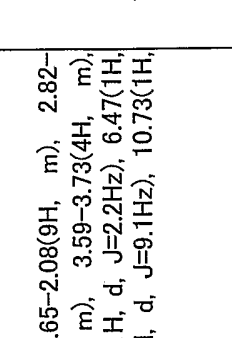
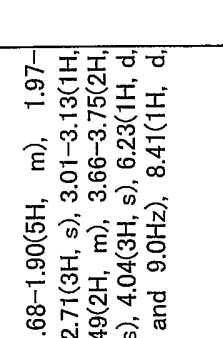
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
111	<p>Chemical structure of compound 111: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1H)-one core with a cyclopentyl group at position 4, a methyl group at position 5, and a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 6. The pyrazole ring is substituted with a methyl group and a methoxy group.</p>	無色結晶 205-207 (エタノール- エーテル)	DMSO-d ₆ 1.14-1.46(3H, m), 1.63-1.71(1H, m), 1.76-1.95(8H, m), 2.36(3H, s), 2.78-2.83(2H, m), 2.98(3H, s), 3.43-3.50(2H, m), 3.91(3H, s), 4.84-4.93(1H, m), 6.31(1H, brs), 6.40-6.47(3H, m), 7.74(1H, d, J=8.8Hz),	439
112	<p>Chemical structure of compound 112: Similar to 111, but with a piperazine ring instead of a dimethylamino group at position 6.</p>	薄褐色泡状固 体	CDCl ₃ 1.24-2.10(12H, m), 2.40(3H, s), 2.54(3H, s), 2.55-2.59(2H, m), 2.72-2.76(2H, m), 3.54-3.59(2H, m), 3.61-3.66(2H, m), 4.02(3H, s), 4.95-5.04(1H, m), 6.21(1H, d, J=2.2Hz), 6.46(1H, dd, J=2.2 and 9.0Hz), 8.32(1H, d, J=9.0Hz), 10.84(1H, brs)	451
113	<p>Chemical structure of compound 113: Similar to 111, but with a benzyl group instead of a dimethylamino group at position 6.</p>	薄黄色粘調性 固体	CDCl ₃ 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 1.23-1.60(3H, m), 1.68-1.77(1H, m), 1.85-2.08(6H, m), 2.54(3H, s), 3.49(2H, q, J=7.1Hz), 3.57-3.62(2H, m), 3.66-3.71(2H, m), 3.93(3H, s), 4.54(2H, s), 4.95-5.04(1H, m), 6.26(1H, d, J=2.2Hz), 6.44(1H, dd, J=2.2 and 9.1Hz), 7.26-7.38(5H, m), 8.30(1H, d, J=9.1Hz), 10.84(1H, brs)	516
114	<p>Chemical structure of compound 114: Similar to 111, but with a hydroxyethyl group instead of a dimethylamino group at position 6.</p>	無色粘調性固 体	CDCl ₃ 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 1.23-1.36(1H, m), 1.43-1.56(2H, m), 1.68-1.77(1H, m), 1.85-2.09(6H, m), 2.54(3H, s), 3.49(2H, q, J=7.1Hz), 3.52-3.57(2H, m), 3.83-3.88(2H, m), 4.00(3H, s), 4.95-5.05(1H, m), 6.30(1H, brs), 6.47(1H, d, J=9.0Hz), 8.30(1H, d, J=9.0Hz), 10.83(1H, brs)	426

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
115		黄色固体 110-114 (エーテル)	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.0Hz), 1.16-1.29(1H, m), 1.32-1.47(2H, m), 1.63-1.71(1H, m), 1.80-1.97(6H, m), 2.39(3H, s), 3.42-3.51(4H, m), 3.55-3.61(2H, m), 3.90(3H, s), 4.85-4.95(1H, m), 6.35(1H, brs), 6.42-6.48(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.9Hz)	426
116		微黄結晶 198-200	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.42-1.63(2H, m), 1.62(3H, t, J=7.1Hz), 1.86-2.10(6H, m), 2.55(3H, s), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 4.97-5.07(1H, m), 7.19(1H, brs), 7.25-7.31(1H, m), 8.37(1H, d, J=8.5Hz), 10.95(1H, brs)	431
117		薄黄色固体 184.5-186	CDCl ₃ 1.33-1.50(3H, m), 1.62(3H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.86(5H, m), 1.96-2.05(2H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.34-3.40(2H, m), 3.42(3H, s), 3.61-3.66(2H, m), 3.94(3H, s), 4.23(2H, J=7.0Hz), 4.52-4.57(1H, m), 6.17(1H, d, J=1.9Hz), 6.36(1H, dd, J=1.9 and 8.9Hz), 8.37(1H, d, J=8.9Hz), 11.02(1H, brs)	426
118		無色固体 120.5-122.5 (エーテル)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.42-1.58(2H, m), 1.69-2.10(11H, m), 2.55(3H, s), 2.84(1.5H, s), 2.87(1.5H, s), 2.92-3.06(2H, m), 3.47-3.61(0.5H, m), 4.02-4.03(3H, m), 4.45-4.57(0.5H, m), 4.95-5.06(1H, m), 6.45-6.50(1H, m), 6.65-6.70(1H, m), 8.08(0.5H, s), 8.22(0.5H, s), 8.35-8.40(1H, m), 10.78-10.82(1H, m)	479

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
119		無色結晶 204- (酢酸 206 工チル)	CDCl ₃ 1.25-1.38(1H, m), 1.43-1.59(2H, m), 1.69-2.10(11H, m), 2.12(2.1H, s), 2.19(0.9H, s), 2.54(3H, s), 2.84(0.9H, s), 2.87(2.1H, s), 2.91-3.05(2H, m), 3.70-3.80(0.3H, m), 3.89-4.00(2H, m), 4.03(3H, s), 4.69-4.79(0.7H, m), 4.95-5.05(1H, m), 6.45-6.50(1H, m), 4.936.65-6.70(1H, m), 8.32-8.39(1H, m), 10.77-10.82(1H, m)	493
120		薄黄色固体 172-173	CDCl ₃ 1.23-1.56(3H, m), 1.62(3H, t, J=7.0Hz), 1.69-2.08(11H, m), 2.55(3H, s), 2.83(3H, brs), 2.86-3.01(2H, m), 3.87-3.96(2H, m), 4.25(2H, q, J=7.0Hz), 4.23-4.35(1H, m), 4.95-5.05(1H, m), 5.17(2H, s), 6.44(1H, d, J=2.0Hz), 6.65(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 7.29-7.40(5H, m), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 11.12(1H, brs)	599
121		薄黄色固体 149-152 (工 チル)	CDCl ₃ 1.22-1.65(5H, m), 1.61(3H, t, J=7.0Hz), 1.69-1.77(1H, m), 1.87-2.10(8H, m), 2.49(3H, s), 2.55(3H, s), 2.55-2.65(1H, m), 2.88-2.99(2H, m), 3.75-3.85(2H, m), 4.25(2H, q, J=7.0Hz), 4.95-5.05(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.0Hz), 6.65(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 11.15(1H, brs)	465
122		無色固体 108- 112	CDCl ₃ 1.23-2.50(21H, m), 4.05(3H, s), 4.98-5.07(1H, m), 7.22-7.30(2H, m), 8.42(1H, d, J=8.3Hz), 10.79(1H, brs)	452

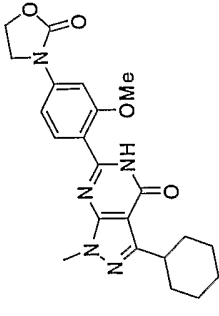
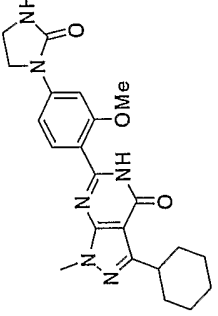
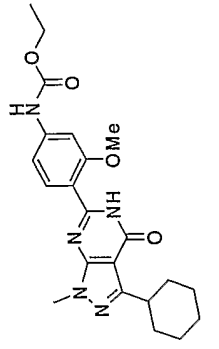
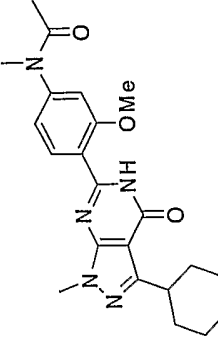
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
123		薄黄色固体 214-217	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.44-1.63(2H, m), 1.69-1.76(1H, m), 1.85-2.10(6H, m), 2.44(3H, s), 2.56(3H, s), 2.59-2.72(4H, m), 3.14-3.19(2H, m), 4.06(3H, s), 4.96-5.06(1H, m), 6.20(1H, brs), 7.03-7.06(1H, m), 7.17(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 8.41(1H, d, J=8.4Hz), 10.84(1H, brs)	434
124		無色固体 214.5-216	CDCl ₃ 1.24-1.39(1H, m), 1.44-1.64(2H, m), 1.69-1.76(1H, m), 1.80-2.13(12H, m), 2.35(3H, s), 2.52-2.62(4H, m), 2.95-3.04(2H, m), 4.03(3H, s), 4.98-5.08(1H, m), 6.91(1H, brs), 7.02(1H, d, J=8.1Hz), 8.37(1H, d, J=8.1Hz), 10.79(1H, brs)	436
125		薄黄色泡状固体	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.58(2H, m), 1.70-2.09(9H, m), 2.54(3H, s), 2.82-2.88(2H, m), 3.04-3.09(2H, m), 3.58-3.68(4H, m), 4.01(3H, s), 4.96-5.06(1H, m), 6.22(1H, d, J=2.2Hz), 6.46(1H, J=2.2 and 8.9Hz), 8.31(1H, d, J=8.9Hz), 10.83(1H, brs)	437
126		無色固体 185.5-187	CDCl ₃ 1.23-1.58(3H, m), 1.68-1.77(1H, m), 1.85-2.12(11H, m), 2.54(3H, s), 3.38-3.51(2H, m), 3.61-3.82(6H, m), 4.02(3H, s), 4.95-5.06(1H, m), 6.24(1H, brs), 6.45-6.51(1H, m), 8.31-8.37(1H, m), 10.78(1H, brs)	478

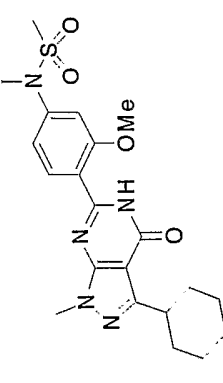
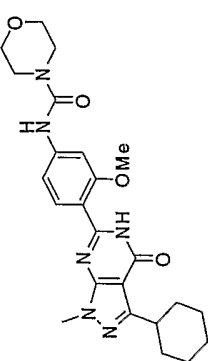
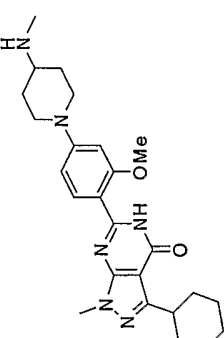
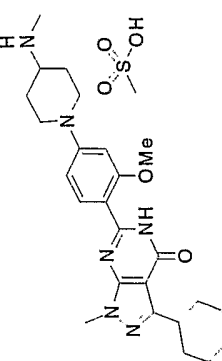
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
127		微黄結晶 138-139.5 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.09(3H, t, J=7.1Hz), 1.22-1.38(1H, m), 1.44-1.60(2H, m), 1.68-1.75(1H, m), 1.84-2.08(8H, m), 2.54(3H, s), 2.55-2.65(4H, m), 2.75-2.80(2H, m), 3.58(2H, t, J=6.3Hz), 3.61-3.66(2H, m), 4.02(3H, s), 4.94-5.04(1H, m), 6.21(1H, d, J=2.2Hz), 6.46(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.32(1H, d, J=8.9Hz), 10.84(1H, brs)	465
128		微黄泡状固体	CDCl ₃ 1.25-1.59(3H, m), 1.69-2.08(11H, m), 2.55(3H, s), 2.80-2.94(5H, m), 3.65-3.72(2H, m), 4.02(3H, s), 4.19-4.33(1H, m), 4.86-5.06(1H, m), 5.17(2H, s), 6.50(1H, d, J=7.0Hz), 7.30-7.41(5H, m), 8.17(1H, d, J=14.2Hz), 10.86(1H, brs)	603
129		無色結晶 178-179	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.43-1.63(3H, m), 1.68-1.77(1H, m), 1.88-2.09(9H, m), 2.49(3H, s), 2.55(3H, s), 2.54-2.63(1H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.58-3.66(2H, m), 4.02(3H, s), 4.95-5.06(1H, m), 6.51(1H, d, J=7.1Hz), 8.16(1H, d, J=14.3Hz), 10.87(1H, brs)	469
130		薄黄色結晶 146-147 (エーテル)	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.42-1.60(2H, m), 1.62(3H, t, J=7.0Hz), 1.66-1.76(1H, m), 1.85-2.11(8H, m), 2.40(3H, s), 2.54(3H, s), 2.55-2.60(2H, m), 2.70-2.75(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.3Hz), 3.60-3.65(2H, m), 4.23(2H, q, J=7.0Hz), 4.95-5.05(1H, m), 6.20(1H, d, J=2.2Hz), 6.45(1H, dd, J=2.2 and 9.0Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 11.15(1H, brs)	465

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
131		<p>淡黄色固体 165-166 (酢酸エチル-ヘキサン)</p>	<p>CDCl₃ 1.28-1.53(3H, m), 1.68-1.90(5H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.31(6H, s), 2.51(2H, t, J=7.5Hz), 3.01-3.13(4H, m), 3.54(2H, t, J=7.5Hz), 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.21(1H, d, J=2.1Hz), 6.45(1H, dd, J=2.1 and 9.1Hz), 8.38(1H, d, J=9.1Hz), 10.74(1H, brs)</p>	<p>439</p>
132		<p>無色固体 207-209</p>	<p>CDCl₃ 1.29-1.53(3H, m), 1.68-1.90(5H, m), 1.96-2.08(2H, m), 2.85(3H, s), 2.93(6H, s), 3.01-3.18(1H, m), 3.14(3H, s), 3.22(2H, t, J=7.4Hz), 3.94(3H, s), 4.02(2H, t, J=7.4Hz), 4.09(3H, s), 6.38(1H, d, J=2.1Hz), 6.47(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 8.42(1H, d, J=9.0Hz), 10.72(1H, brs)</p>	<p>439 (free)</p>
133		<p>淡緑色固体 192.5-193.5 (酢酸エチル-ヘキサン)</p>	<p>CDCl₃ 1.30-1.53(3H, m), 1.65-2.08(9H, m), 2.82-2.92(2H, m), 3.01-3.15(3H, m), 3.59-3.73(4H, m), 3.94(3H, s), 4.02(3H, s), 6.22(1H, d, J=2.2Hz), 6.47(1H, dd, J=2.2 and 9.1Hz), 8.37(1H, d, J=9.1Hz), 10.73(1H, brs)</p>	<p>437</p>
134		<p>無色固体 255-257.5</p>	<p>CDCl₃ 1.29-1.53(3H, m), 1.68-1.90(5H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.30-2.41(2H, m), 2.71(3H, s), 3.01-3.13(1H, m), 3.21-3.31(2H, m), 3.39-3.49(2H, m), 3.66-3.75(2H, m), 3.85-3.98(2H, m), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.23(1H, d, J=1.3Hz), 6.46(1H, dd, J=1.3 and 9.0Hz), 8.41(1H, d, J=9.0Hz), 10.68(1H, brs)</p>	<p>437 (free)</p>

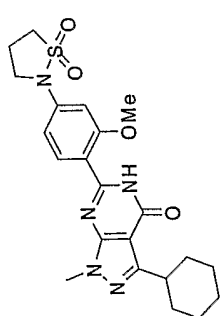
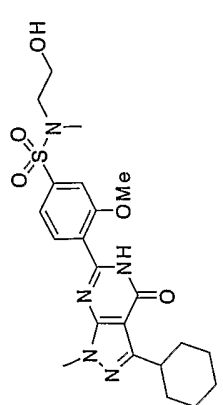
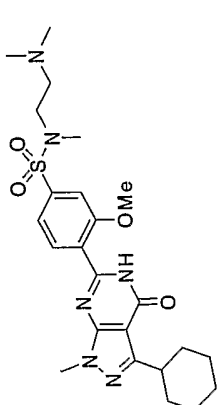
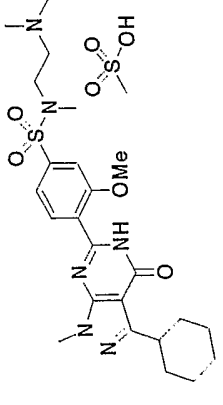
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
135		無色固体 154.5-157 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.70-1.90(5H, m), 1.96-2.11(4H, m), 2.40(3H, s), 2.53-2.62(2H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.00-3.13(1H, m), 3.52-3.71(4H, m), 3.94(3H, s), 4.02(3H, s), 6.20(1H, d, J=2.1Hz), 6.46(1H, dd, J=2.1Hz and 9.1Hz), 8.37(1H, d, J=9.1Hz), 10.74(1H, brs)	451
136		淡黄色固体 146-150	CDCl ₃ 1.30-1.51(3H, m), 1.61-1.90(5H, m), 1.99-2.10(2H, m), 2.30-2.42(1H, m), 2.71-2.90(1H, m), 2.85(3H, s), 2.96(3H, d, J=4.7), 2.94-3.15(3H, m), 3.55-3.72(3H, m), 3.80-3.89(1H, m), 3.90-4.00(1H, m), 3.95(3H, s), 4.05-4.19(1H, m), 4.04(3H, s), 6.22(1H, d, J=2.0Hz), 6.45(1H, dd, J=2.0Hz and 9.0Hz), 8.43(1H, d, J=9.0Hz), 10.67(1H, brs), 11.56(1H, brm)	451 (free)
137		無色固体 232-233 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.49(3H, m), 1.65-1.90(5H, m), 1.95-2.05(2H, m), 3.00-3.11(1H, m), 3.97(3H, s), 6.68(1H, t, J=71.8Hz), 7.46-7.51(1H, m), 7.57(1H, dd, J=1.7Hz and 8.5Hz), 8.06(1H, d, J=8.5Hz), 10.33(1H, brs)	453
138		淡黄色固体 262-263.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.96-2.09(2H, m), 2.37(3H, s), 2.51-2.63(4H, m), 3.00-3.13(1H, m), 3.32-3.44(4H, m), 3.95(3H, s), 6.62(1H, d, J=1.8Hz), 6.64(1H, t, J=72.5Hz), 6.85(1H, dd, J=1.8Hz and 9.0Hz), 8.20(1H, d, J=9.0Hz), 9.85(1H, brs)	473

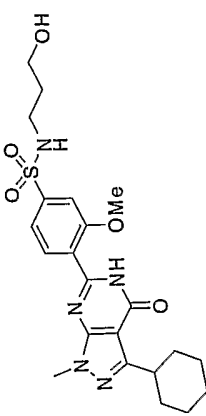
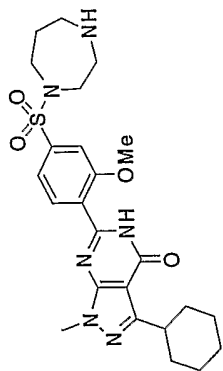
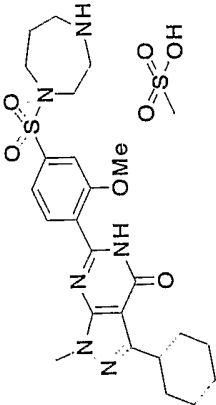
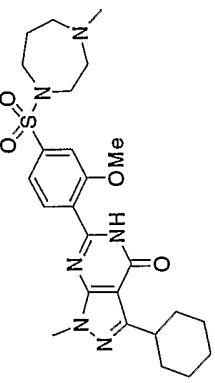
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
139		無色固体 220-222 (酢酸エチル-エタノール)	DMSO-d ₆ 1.17-1.44(3H, m), 1.59-1.83(5H, m), 1.87-1.97(2H, m), 2.31(3H, s), 2.87(3H, s), 2.90-3.01(1H, m), 3.02-3.25(4H, m), 3.39-3.63(2H, m), 3.82(3H, s), 3.91-4.13(2H, m), 6.80-6.86(1H, m), 6.97-7.02(1H, m), 7.22(1H, t, J=73.8Hz), 7.64(1H, d, J=8.7Hz), 9.70(1H, brs), 11.88(1H, brs)	473 (free)
140		黄色固体 >300 (エタノール)	DMSO-d ₆ 1.17-1.43(3H, m), 1.59-1.82(5H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.88-3.00(1H, m), 3.84(3H, s), 3.87(3H, s), 6.03(2H, brs), 7.00-7.08(1H, m), 7.43-7.49(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.94(1H, brs), 11.35(1H, brs)	397
141		淡黄色固体 288-270	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.98-2.08(2H, m), 3.03-3.14(1H, m), 3.45(6H, s), 3.98(3H, s), 4.10(3H, s), 7.03(1H, d, J=1.8Hz), 7.17(1H, dd, J=1.8Hz and 8.5Hz), 8.58(1H, d, J=8.5Hz), 10.54(1H, brs)	510
142		無色固体 286.5-288 (エタノール)	CDCl ₃ 1.30-1.51(3H, m), 1.70-1.90(5H, m), 1.99-2.08(2H, m), 3.04-3.15(1H, m), 3.11(3H, s), 3.97(3H, s), 4.07(3H, s), 6.83-6.93(2H, m), 7.04(1H, d, J=1.9Hz), 8.50(1H, d, J=8.6Hz), 10.63(1H, brs)	432

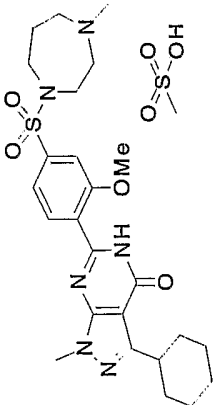
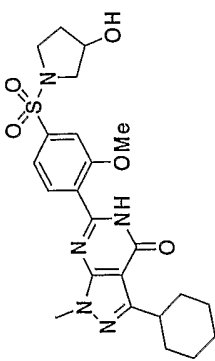
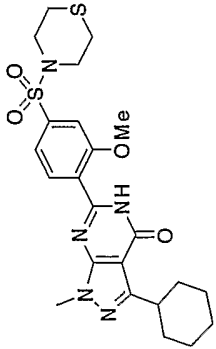
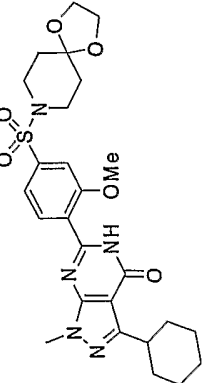
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
143		無色固体 262-263.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-1.89(5H, m), 1.98-2.07(2H, m), 3.02-3.12(1H, m), 3.97(3H, s), 4.09(3H, s), 4.10-4.19(2H, m), 4.51-4.61(2H, m), 6.89(1H, dd, J=2.0Hz and 8.9Hz), 7.92(1H, d, J=2.0Hz), 8.53(1H, d, J=8.9Hz), 10.74(1H, brs)	424
144		淡黄色固体 266-269 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.27-1.51(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.98-2.09(2H, m), 3.02-3.15(1H, m), 3.60-3.71(2H, m), 3.97(3H, s), 3.99-4.10(2H, m), 4.04(3H, s), 6.83(1H, dd, J=1.7Hz and 8.8Hz), 7.98(1H, d, J=1.7Hz), 8.46(1H, d, J=8.8Hz), 10.86(1H, brs)	423
145		淡黄色固体 244-246 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.90(5H, m), 1.98-2.08(2H, m), 3.02-3.13(1H, m), 3.96(3H, s), 4.07(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 6.84(1H, dd, J=1.9Hz and 8.7Hz), 6.88(1H, brs), 7.64(1H, d, J=1.9Hz), 8.45(1H, d, J=8.7Hz), 10.74(1H, brs)	426
146		無色固体 236-238 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.52(3H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.97-2.12(5H, m), 3.04-3.16(1H, m), 3.33(3H, s), 3.99(3H, s), 4.07(3H, s), 6.89-6.97(1H, m), 7.02(1H, dd, J=1.8Hz and 8.4Hz), 8.55(1H, d, J=8.4Hz), 10.61(1H, brs)	410

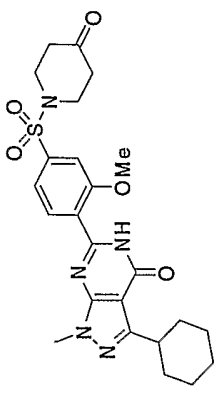
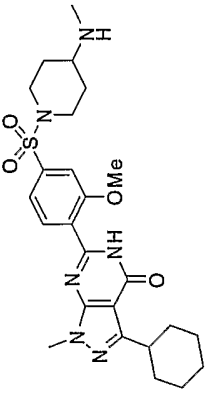
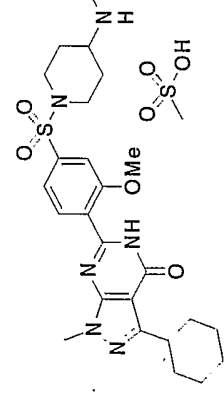
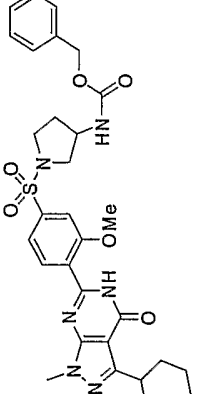
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
147		無色固体 237.5-239 (再結晶溶媒)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.70-1.90(5H, m), 1.98-2.07(2H, m), 2.89(3H, s), 3.03-3.13(1H, m), 3.40(3H, s), 3.98(3H, s), 4.08(3H, s), 7.08(1H, dd, J=1.9Hz and 8.6Hz), 7.24(1H, d, J=1.9Hz), 8.52(1H, d, J=8.6Hz), 10.64(1H, brs)	446
148		無色固体 214-215 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-1.91(5H, m), 1.98-2.09(2H, m), 3.02-3.13(1H, m), 3.49-3.59(4H, m), 3.74-3.83(4H, m), 3.96(3H, s), 4.05(3H, s), 6.65(1H, brs), 6.80(1H, dd, J=1.8Hz and 8.7Hz), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 8.43(1H, d, J=8.7Hz), 10.76(1H, brs)	467
149		無色固体 172-173 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.28-1.60(5H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.97-2.09(4H, m), 2.48(3H, s), 2.58-2.68(1H, m), 2.93-3.13(3H, m), 3.80-3.89(2H, m), 3.94(3H, s), 4.02(3H, s), 6.43(1H, d, J=2.1Hz), 6.64(1H, dd, J=2.1Hz and 9.1Hz), 8.38(1H, d, J=9.1Hz), 10.74(1H, brs)	451
150		無色固体 251-254 (エタノール)	DMSO-d ₆ 1.18-1.42(3H, m), 1.48-1.83(7H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.01-2.11(2H, m), 2.31(3H, s), 2.60(3H, s), 2.86-2.99(3H, m), 3.20-3.33(1H, m), 3.83(3H, s), 3.96(3H, s), 4.02-4.11(2H, m), 6.64(1H, d, J=1.6Hz), 6.71(1H, dd, J=1.6Hz and 8.9Hz), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.43(2H, brs), 11.15(1H, brs)	451 (free)

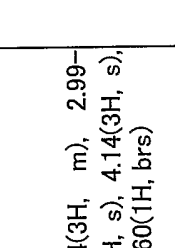
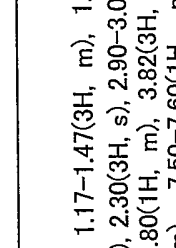
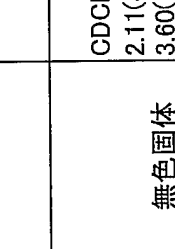
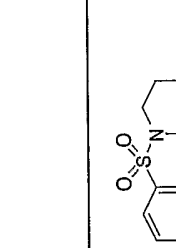
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
151		無色固体 119-202	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.97-2.09(2H, m), 3.02(3H, s), 3.03-3.13(1H, m), 3.44-3.58(3H, m), 3.88-3.98(2H, m), 3.94(3H, s), 3.99(3H, s), 6.69(1H, dd, J=1.7Hz and 8.7Hz), 7.60(1H, d, J=1.7Hz), 8.31(1H, d, J=8.7Hz), 8.38(1H, brs), 10.78(1H, brs)	455
152		無色固体 238-239.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-1.89(5H, m), 1.98-2.08(2H, m), 2.94(3H, s), 3.02-3.14(1H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.83-3.92(2H, m), 3.96(3H, s), 4.07(3H, s), 6.79(1H, dd, J=2.0Hz and 8.8Hz), 8.09(1H, d, J=2.0Hz), 8.48(1H, d, J=8.8Hz), 10.79(1H, brs)	437
153		無色固体 173-174.5 (酢酸エチル- β -キサン)	CDCl ₃ 1.32-1.52(3H, m), 1.57-1.67(2H, m), 1.70-1.88(5H, m), 1.91-2.08(4H, m), 2.29-2.42(1H, m), 2.32(6H, s), 2.85-2.98(2H, m), 3.01-3.12(1H, m), 3.87-3.99(2H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.43(1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, dd, J=2.0Hz and 9.0Hz), 8.38(1H, d, J=9.0Hz), 10.85(1H, brs)	465
154		無色固体 243-246 (エタノール-酢酸エチル)	DMSO-d ₆ 1.17-1.42(3H, m), 1.58-1.82(7H, m), 1.87-1.97(2H, m), 2.02-2.14(2H, m), 2.30(3H, s), 2.78(6H, s), 2.81-2.99(3H, m), 3.32-3.46(1H, m), 3.83(3H, s), 3.96(3H, s), 4.08-4.19(2H, m), 6.61-6.66(1H, m), 6.70-6.79(1H, m), 7.90-7.99(1H, m), 9.41(1H, brs), 11.15(1H, brs)	465 (free)

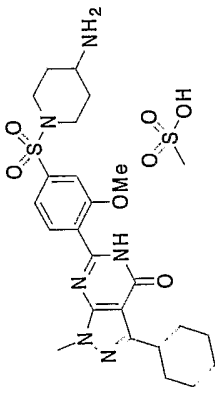
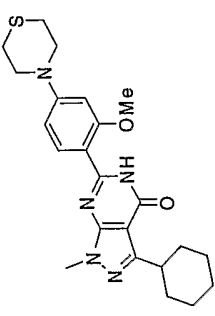
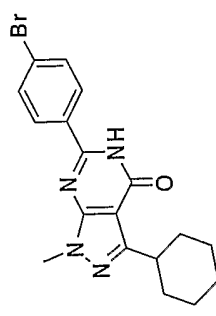
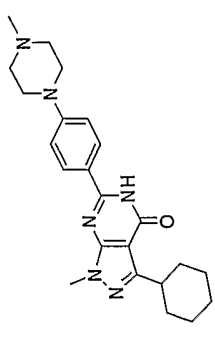
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
155		淡黄色固体 287.5-289 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.30-1.51(3H, m), 1.70-1.92(5H, m), 1.97-2.10(2H, m), 2.54-2.67(2H, m), 3.02-3.15(1H, m), 3.45(2H, t, d=7.4Hz), 3.87(2H, t, J=6.5Hz), 3.96(3H, s), 4.07(3H, s), 6.82(1H, dd, J=2.0Hz and 8.8Hz), 7.07(1H, d, J=2.0), 8.51(1H, d, J=8.8Hz), 10.68(1H, brs)	458
156		淡黄色固体 199-203 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.31-1.52(3H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.95-2.10(3H, m), 2.92(3H, s), 3.04-3.18(1H, m), 3.27(2H, t, J=5.2Hz), 3.82(2H, q, J=5.2Hz), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 7.50-7.62(2H, m), 8.62-8.70(1H, m), 10.58(1H, brs)	476
157		淡黄色固体 182-183 (酢酸エチル-ヘキササン)	CDCl ₃ 1.30-1.52(3H, m), 1.70-1.90(5H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.26(6H, s), 2.51(2H, t, J=6.9Hz), 2.87(3H, s), 3.04-3.17(1H, m), 3.21(2H, t, J=6.8Hz), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 7.49-7.60(2H, m), 8.60-8.69(1H, m), 10.59(1H, brs)	503
158		無色固体 234-237.5 (酢酸エチル-エタノール)	DMSO-d ₆ 1.19-1.43(3H, m), 1.60-1.82(5H, m), 1.88-1.98(2H, m), 2.30(3H, s), 2.78(3H, s), 2.87(6H, s), 2.90-3.02(1H, m), 3.30-3.45(4H, m), 3.84(3H, s), 3.95(3H, s), 7.41-7.46(1H, m), 7.52-7.59(1H, m), 7.85-7.90(1H, m), 9.36(1H, brs), 12.09(1H, brs)	503

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
159		黄色固体 208-209.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.32-1.51(3H, m), 1.63-1.91(8H, m), 1.98-2.07(2H, m), 3.06-3.17(1H, m), 3.21(2H, q, J=6.0Hz), 3.79(2H, q, J=5.2Hz), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 5.26(1H, t, J=6.0), 7.55-7.59(1H, m), 7.60-7.66(1H, m), 8.61-8.69(1H, m), 10.61(1H, brs)	476
160		無色固体 159-160.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.32-1.92(10H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.90-3.02(4H, m), 3.05-3.16(1H, m), 3.32-3.49(4H, m), 3.99(3H, s), 4.13(3H, s), 7.50-7.61(2H, m), 8.61-8.69(1H, m), 10.60(1H, brs)	501
161		無色固体 152-154 (エタノール)	DMSO-d ₆ 1.20-1.44(3H, m), 1.60-1.85(5H, m), 1.88-2.02(4H, m), 2.31(3H, s), 2.93-3.03(1H, m), 3.15-3.28(4H, m), 3.35-3.44(2H, m), 3.53-3.60(2H, m), 3.83(3H, s), 3.94(3H, s), 7.41-7.46(1H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.82-7.89(1H, m), 8.68(1H, brs), 12.07(1H, brs)	501 (free)
162		無色固体 192.5-194 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.51(3H, m), 1.70-1.92(7H, m), 1.96-2.07(2H, m), 2.36(3H, s), 2.59-2.71(4H, m), 3.05-3.16(1H, m), 3.39-3.50(4H, m), 3.99(3H, s), 4.13(3H, s), 7.47-7.57(2H, m), 8.60-8.68(1H, m), 10.58(1H, brs)	515

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
163		無色固体 201-203.5 (酢酸エチル-イ ソプロパノール)	DMSO-d ₆ 1.21-1.44(3H, m), 1.60-1.81(5H, m), 1.86-2.20(4H, m), 2.30(3H, s), 2.85(3H, s), 2.90-3.02(1H, m), 3.12-3.61(8H, m), 3.83(3H, s), 3.94(3H, s), 7.41-7.47(1H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.80-7.89(1H, m), 9.52(1H, brs), 12.06(1H, brs)	515
164		無色固体 246-247 (エタノール)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-2.09(10H, m), 3.02-3.13(1H, m), 3.29-3.56(4H, m), 3.97(3H, s), 4.13(3H, s), 4.41-4.49(1H, m), 7.53(1H, d, J=1.2Hz), 7.60(1H, dd, J=1.2Hz and 8.4Hz), 8.63(1H, d, J=8.4Hz), 10.59(1H, brs)	488
165		無色固体 226-227.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.70-2.80(4H, m), 3.04-3.15(1H, m), 3.39-3.50(4H, m), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 7.43(1H, d, J=1.2Hz), 7.50(1H, dd, J=1.2Hz and 8.4Hz), 8.66(1H, d, J=8.4Hz), 10.56(1H, brs)	504
166		無色固体 270.5-272 (エタノール-酢 酸エチル)	CDCl ₃ 1.30-1.52(3H, m), 1.69-1.91(9H, m), 1.98-2.08(2H, m), 3.04-3.17(1H, m), 3.20-3.30(4H, m), 3.91(4H, s), 4.00(3H, s), 4.12(3H, s), 7.44(1H, d, J=1.0Hz), 7.52(1H, dd, J=1.0Hz and 8.2Hz), 8.64(1H, d, J=8.2Hz), 10.57(1H, brs)	544

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
167		無色固体 249-251 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.96-2.07(2H, m), 2.59(4H, t, J=6.1Hz), 3.05-3.18(1H, m), 3.50(4H, t, J=6.1Hz), 3.99(3H, s), 4.14(3H, s), 7.48(1H, d, J=1.2Hz), 7.55(1H, dd, J=1.2Hz and 8.3Hz), 8.67(1H, d, J=8.3Hz), 10.54(1H, brs)	500
168		無色固体 241.5-242.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.65(5H, m), 1.71-2.07(9H, m), 2.36-2.47(1H, m), 2.38(3H, s), 2.62-2.71(2H, m), 3.03-3.18(1H, m), 3.61-3.70(2H, m), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 7.43-7.48(1H, m), 7.51-7.57(1H, m), 8.62-8.68(1H, m), 10.54(1H, brs)	515
169		無色固体 212-215 (酢酸エチル-エタノール)	DMSO-d ₆ 1.18-1.41(3H, m), 1.47-1.82(7H, m), 1.87-1.96(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.30(3H, s), 2.39-2.60(2H, m), 2.52(3H, s), 2.90-3.08(2H, m), 3.70-3.85(2H, m), 3.82(3H, s), 3.93(3H, s), 7.34-7.40(1H, m), 7.41-7.50(1H, m), 7.79-7.88(1H, m), 8.46(1H, brs), 12.06(1H, brs)	515
170		無色固体 230-232 (メタノール-エタノール)	CDCl ₃ 1.30-1.52(3H, m), 1.70-1.92(6H, m), 1.99-2.20(3H, m), 3.05-3.18(1H, m), 3.29-3.39(2H, m), 3.41-3.56(2H, m), 3.98(3H, s), 4.08-4.23(1H, m), 4.13(3H, s), 4.69(1H, brs), 4.97-5.14(2H, m), 7.21-7.39(5H, m), 7.46-7.61(2H, m), 8.60-8.70(1H, m), 10.56(1H, brs)	621

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
171		<p>無色固体 239-240 (エタノール)</p>	<p>CDCl₃ 1.30-1.93(9H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.99-3.17(2H, m), 3.32-3.61(4H, m), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 7.53-7.68(2H, m), 8.64-8.71(1H, m), 10.60(1H, brs)</p>	<p>487</p>
172		<p>無色固体 205-209</p>	<p>DMSO-d₆ 1.17-1.47(3H, m), 1.60-2.00(8H, m), 2.02-2.19(1H, m), 2.30(3H, s), 2.90-3.01(1H, m), 3.18-3.51(4H, m), 3.70-3.80(1H, m), 3.82(3H, s), 3.94(3H, s), 7.39-7.48(1H, m), 7.50-7.60(1H, m), 7.81-7.91(1H, m), 8.00(3H, brs), 12.08(1H, brs)</p>	<p>487</p>
173		<p>無色固体 223-226</p>	<p>CDCl₃ 1.30-1.63(5H, m), 1.71-1.91(5H, m), 1.99-2.11(4H, m), 2.56-2.69(2H, m), 3.05-3.18(1H, m), 3.48-3.60(1H, m), 3.68-3.81(2H, m), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 4.64(1H, brs), 5.07(2H, s), 7.28-7.41(5H, m), 7.43(1H, d, J=1.0), 7.50(1H, dd, J=1.0Hz and 8.3Hz), 8.65(1H, d, J=8.3Hz), 10.57(1H, brs)</p>	<p>635</p>
174		<p>無色固体 196-197.5 (エタノール)</p>	<p>CDCl₃ 1.29-1.96(12H, m), 1.99-2.10(2H, m), 2.53-2.65(2H, m), 2.70-2.80(1H, m), 3.07-3.18(1H, m), 3.68-3.78(2H, m), 4.00(3H, s), 4.13(3H, s), 7.45(1H, d, J=1.4), 7.52(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.64(1H, d, J=8.3Hz), 10.58(1H, brs)</p>	<p>501</p>

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
175		無色固体 135-140 (エ タノール)	DMSO-d ₆ 1.19-1.43(3H, m), 1.50-1.84(7H, m), 1.88-2.04(4H, m), 2.30(3H, s), 2.44-2.59(2H, m), 2.92-3.01(1H, m), 3.05-3.16(1H, m), 3.67-3.78(2H, m), 3.82(3H, s), 3.93(3H, s), 7.39-7.48(1H, m), 7.41-7.49(1H, m), 7.70-8.00(4H, m), 12.05(1H, brs)	501 (free)
176		淡黄色固体 132.5-134 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.70-2.79(4H, m), 3.01-3.12(1H, m), 3.73-3.83(4H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.38(1H, d, J=2.1), 6.59(1H, dd, J=2.1Hz and 8.9Hz), 8.40(1H, d, J=8.9Hz), 10.71(1H, brs)	440
177		無色固体 267-269 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.35(1H, m), 1.39-1.51(2H, m), 1.70-1.93(5H, m), 2.00-2.10(2H, m), 3.05-3.17(1H, m), 4.01(3H, s), 7.65-7.72(2H, m), 8.11-8.19(2H, m), 12.03(1H, brs)	387
178		無色固体 275-278 (エタノール-酢 酸エチル)	CDCl ₃ 1.27-1.52(3H, m), 1.69-1.92(5H, m), 2.01-2.11(2H, m), 2.37(3H, s), 2.58(4H, t, J=5.0Hz), 3.09-3.19(1H, m), 3.38(4H, t, J=5.0Hz), 3.98(3H, s), 6.95-7.04(2H, m), 8.11-8.19(2H, m), 11.00(1H, brs)	407

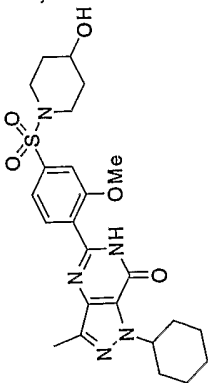
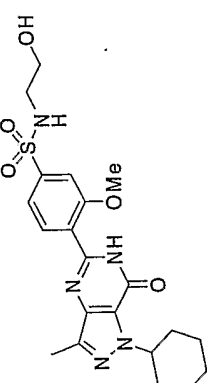
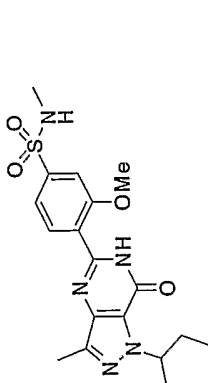
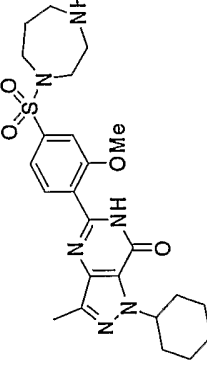
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
179		無色固体 >300 (エタノール- 水)	DMSO-d ₆ 1.17-1.41(3H, m), 1.54-1.80(5H, m), 1.86-1.96(2H, m), 2.32(3H, s), 2.86(3H, s), 2.89-2.99(1H, m), 3.01-3.27(4H, m), 3.40-3.63(2H, m), 3.85(3H, s), 3.92-4.20(2H, m), 7.07-7.17(2H, m), 8.08-8.18(2H, m), 9.68(1H, brs), 11.92(1H, brs)	407 (free)
180		無色固体 229-330 (エタノール)	CDCl ₃ 1.20-1.44(3H, m), 1.51-1.65(2H, m), 1.69-1.77(1H, m), 1.80-1.89(2H, m), 1.91-2.01(2H, m), 2.65-2.77(1H, m), 3.73(3H, s), 4.16(2H, brs), 6.68-6.76(2H, m), 7.70-7.79(2H, m), 7.84(1H, brs)	324
181		黄色固体 182-187	CDCl ₃ 1.20-1.45(3H, m), 1.49-1.64(2H, m), 1.69-2.02(5H, m), 2.64-2.81(1H, m), 3.76(3H, s), 8.14-8.28(4H, m), 8.94(1H, brs)	407
182		淡黄色固体 188-193 (酢酸エチル- キサン)	CDCl ₃ 1.21-1.45(3H, m), 1.59-1.79(5H, m), 1.80-2.01(6H, m), 2.68-2.80(1H, m), 2.91-3.01(2H, m), 3.24-3.33(2H, m), 3.76(3H, s), 3.78-3.86(1H, m), 7.82-7.89(2H, m), 8.02-8.09(2H, m), 8.63(1H, brs)	472

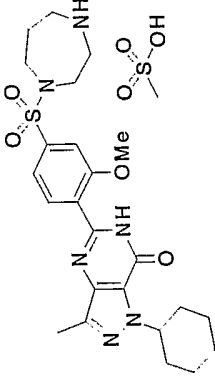
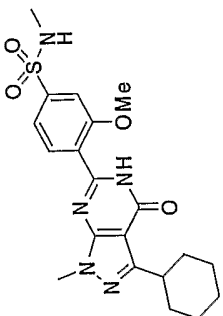
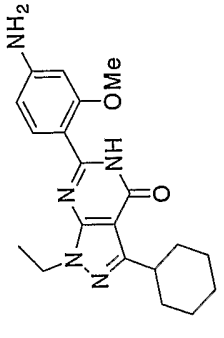
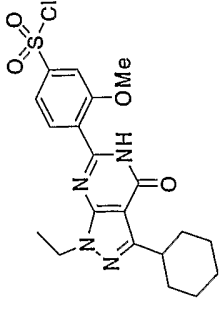
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
183		無色固体 161-162 (エタノール)	CDCl ₃ 1.30-1.64(5H, m), 1.72-1.90(5H, m), 1.98-2.10(4H, m), 2.77-2.85(1H, m), 2.96-3.12(3H, m), 3.79-3.90(2H, m), 3.87(2H, s), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.43(1H, d, J=2.1), 6.64(1H, dd, J=2.1Hz and 9.1Hz), 7.23-7.39(5H, m), 8.38(1H, d, J=9.1Hz), 10.74(1H, brs)	527
184		淡黄色固体 152-155 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.28-1.65(5H, m), 1.69-1.89(5H, m), 1.90-2.08(4H, m), 2.89-3.12(4H, m), 3.79-3.89(2H, m), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 6.43(1H, d, J=2.2), 6.65(1H, dd, J=2.2Hz and 9.0Hz), 8.38(1H, d, J=9.0Hz), 10.74(1H, brs)	437
185		黄褐色固体 124-127 (イソプロパノール-酢酸エチル)	DMSO-d ₆ 1.15-1.41(3H, m), 1.49-1.82(7H, m), 1.86-2.01(4H, m), 2.30(3H, s), 2.85-3.00(3H, m), 3.22-3.36(1H, m), 3.82(3H, s), 3.94(3H, s), 3.98-4.07(2H, m), 6.62(1H, d, J=1.8), 6.76(1H, dd, J=1.8Hz and 8.9Hz), 7.83(3H, brs), 7.93(1H, d, J=8.9Hz), 11.12(1H, brs)	437
186		無色固体 181.5-182.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.46(3H, m), 1.53-1.66(2H, m), 1.71-1.79(1H, m), 1.81-1.91(4H, m), 1.94-2.02(2H, m), 2.34(3H, s), 2.55-2.68(4H, m), 2.70-2.80(1H, m), 3.36-3.48(4H, m), 3.76(3H, s), 3.85-3.91(2H, m), 8.00-8.08(2H, m)	485

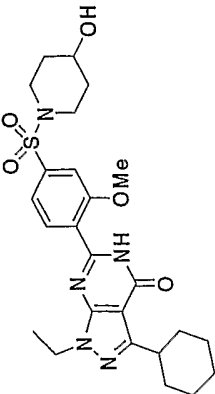
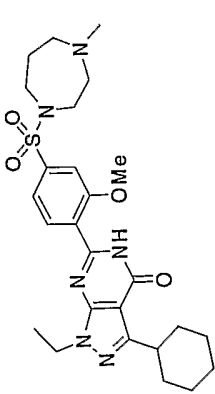
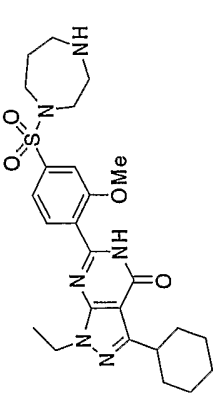
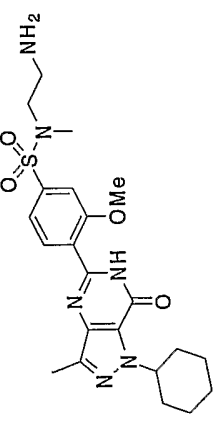
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
187		無色固体 124-127	DMSO-d ₆ 1.13-1.28(1H, m), 1.29-1.42(2H, m), 1.45-1.59(2H, m), 1.64-1.72(1H, m), 1.73-1.81(2H, m), 1.85-2.01(3H, m), 2.06-2.18(1H, m), 2.31(3H, s), 2.62-2.73(1H, m), 2.83(3H, d, J=4.5Hz), 3.14-3.59(5H, m), 3.69(3H, s), 3.71-3.95(3H, m), 7.99-8.07(2H, m), 8.19-8.27(2H, m), 9.44-9.58(1H, brm), 11.10(1H, brs)	485 (free)
188		無色固体 225.5-226.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.54(3H, m), 1.70-1.92(9H, m), 2.01-2.12(2H, m), 2.82(3H, s), 2.90-3.06(2H, m), 3.10-3.20(1H, m), 3.91-4.07(2H, m), 3.98(3H, s), 4.20-4.41(1H, m), 7.27(2H, m), 6.96-7.05(2H, m), 7.29-7.45(5H, m), 8.09-8.20(2H, m), 10.69-10.87(1H, brm)	555
189		無色固体 >300(分解) (エタノール-水)	DMSO-d ₆ 1.17-2.11(14H, m), 2.30(3H, s), 2.58(3H, s), 2.80-3.04(3H, m), 3.16-3.29(1H, m), 3.84(3H, m), 3.96-4.13(2H, m), 6.98-7.14(2H, m), 8.01-8.18(2H, m), 8.42(2H, brs), 11.85(1H, brs)	421
190		無色固体 113-118	CDCl ₃ 1.21-1.45(3H, m), 1.52-1.67(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.81-1.90(4H, m), 1.92-2.04(2H, m), 2.68-2.80(1H, m), 2.89-3.04(4H, m), 3.32-3.46(4H, m), 3.76(3H, s), 7.88-7.94(2H, m), 8.02-8.10(2H, m)	471

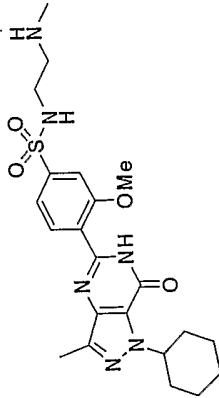
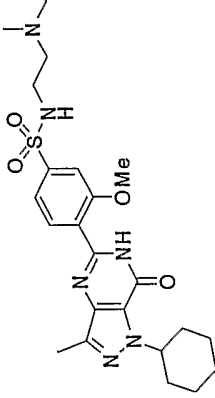
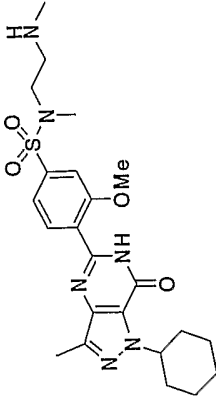
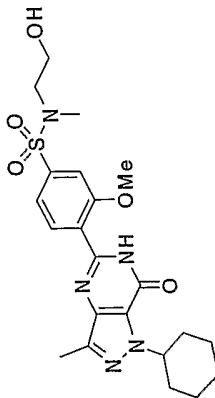
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
191		無色固体 260-261 (エタノール-トルエン)	CDCl ₃ 1.28-1.51(3H, m), 1.69-1.90(5H, m), 1.97-2.07(2H, m), 3.04-3.34(5H, m), 3.69-3.82(4H, m), 4.00(3H, s), 4.15(3H, s), 7.45(1H, d, J=1.4Hz), 7.53(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.68(1H, d, J=8.3Hz), 10.52(1H, brs)	536
192		無色固体 >300 (エタノール-トルエン)	CDCl ₃ 1.28-1.52(3H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.97-2.09(2H, m), 3.01-3.22(5H, m), 3.96(3H, s), 3.98-4.03(4H, m), 4.05(3H, s), 6.46(1H, d, J=2.1Hz), 6.65(1H, dd, J=2.1Hz and 8.9Hz), 8.46(1H, d, J=8.9Hz), 10.62(1H, brs)	472
193		無色固体 230-231 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.54(3H, m), 1.51(3H, t, J=7.3Hz), 1.69-1.89(5H, m), 1.96-2.05(2H, m), 3.01-3.12(1H, m), 4.06(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.3Hz), 7.23(1H, d, J=1.5Hz), 7.30(1H, dd, J=1.5Hz and 8.5Hz), 8.36(1H, d, J=8.5Hz), 10.57(1H, brs)	431
194		無色固体 218-220 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.52(3H, m), 1.50(3H, t, J=7.2Hz), 1.69-1.89(5H, m), 1.96-2.05(2H, m), 2.37(3H, s), 2.54-2.62(4H, m), 3.01-3.12(1H, m), 3.33-3.42(4H, m), 4.03(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 6.43(1H, d, J=2.2Hz), 6.65(1H, dd, J=2.2Hz and 8.9Hz), 8.39(1H, d, J=8.9Hz), 10.71(1H, brs)	451

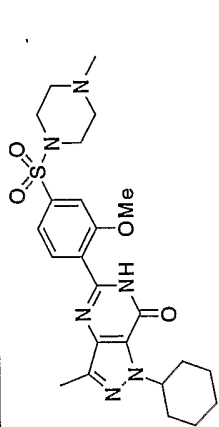
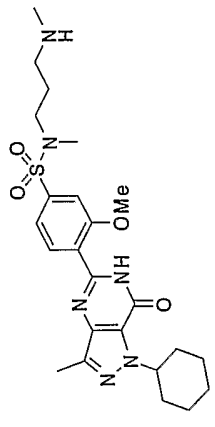
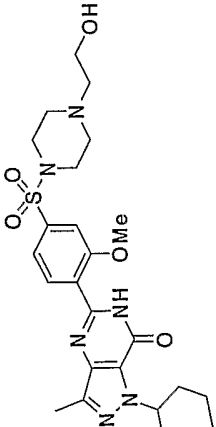
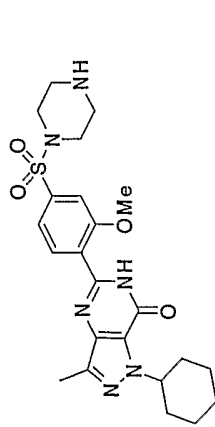
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
195		無色固体 136-137.5 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 1.30-1.52(3H, m), 1.50(3H, t, J=7.2Hz), 1.69-1.90(9H, m), 1.97-2.05(2H, m), 2.83(3H, s), 2.90-3.11(3H, m), 3.91-4.00(2H, m), 4.03(3H, s), 4.28-4.40(1H, m), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 5.17(2H, s), 6.43(1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, dd, J=2.0Hz and 8.9Hz), 7.30-7.43(5H, m), 8.38(1H, d, J=8.9Hz), 10.71(1H, brs)	599
196		無色固体 176-177 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.30-1.58(5H, m), 1.50(3H, t, J=7.2Hz), 1.63-1.91(5H, m), 1.96-2.10(4H, m), 2.50(3H, s), 2.61-2.72(1H, m), 2.92-3.12(3H, m), 3.80-3.90(2H, m), 4.03(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 6.43(1H, d, J=1.9Hz), 6.64(1H, dd, J=1.9Hz and 9.0Hz), 8.37(1H, d, J=9.0Hz), 10.72(1H, brs)	465
197		淡黄色固体 235(分解)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.43-1.60(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.88-2.12(6H, m), 2.57(3H, s), 4.18(3H, s), 4.97-5.10(1H, m), 7.67(1H, d, J=1.6Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6Hz and 8.5Hz), 8.71(1H, d, J=8.5Hz), 10.67(1H, brs)	437
198		無色固体 191-192 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.39(1H, m), 1.43-1.65(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.84-2.13(8H, m), 2.36(3H, s), 2.56(3H, s), 2.59-2.74(4H, m), 3.33-3.52(4H, m), 4.12(3H, s), 4.99-5.10(1H, m), 7.47(1H, d, J=1.3Hz), 7.52(1H, dd, J=1.3Hz and 8.3Hz), 8.60(1H, d, J=8.3Hz), 10.65(1H, brs)	515

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
199		無色固体 227-228.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.38(1H, m), 1.41(1H, d, J=3.9Hz), 1.42-1.61(2H, m), 1.65-1.80(3H, m), 1.89-2.11(8H, m), 2.56(3H, s), 2.94-3.08(2H, m), 3.29-3.41(2H, m), 3.79-3.89(1H, m), 4.12(3H, s), 4.98-5.10(1H, m), 7.40-7.46(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 8.61(1H, d, J=8.3Hz), 10.63(1H, brs)	502
200		無色固体 220.5-222 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.26-1.40(1H, m), 1.43-1.62(2H, m), 1.71-1.79(1H, m), 1.84(1H, t, J=5.0Hz), 1.88-2.11(6H, m), 2.56(3H, s), 3.12-3.21(2H, m), 3.70-3.79(2H, m), 4.13(3H, s), 4.98-5.13(2H, m), 7.57(1H, d, J=1.5Hz), 7.62(1H, dd, J=1.5Hz and 8.3Hz), 8.61(1H, d, J=8.3Hz), 10.66(1H, brs)	462
201		無色固体 259-260 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.43-1.59(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.89-2.11(6H, m), 2.57(3H, s), 2.74(3H, d, J=5.2Hz), 4.13(3H, s), 4.48(1H, q, J=5.2Hz), 4.99-5.09(1H, m), 7.55(1H, d, J=1.5Hz), 7.60(1H, dd, J=1.5Hz and 8.4Hz), 8.62(1H, d, J=8.4Hz), 10.66(1H, brs)	432
202		無色固体 180-181 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.25-1.39(1H, m), 1.41-1.62(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.81-2.10(8H, m), 2.56(3H, s), 2.90-3.03(4H, m), 3.33-3.48(4H, m), 4.12(3H, s), 4.99-5.10(1H, m), 7.49(1H, d, J=1.4Hz), 7.53(1H, dd, J=1.4Hz and 8.2Hz), 8.60(1H, d, J=8.2Hz), 10.66(1H, brs)	501

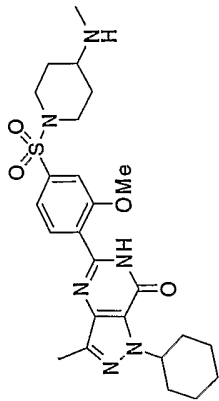
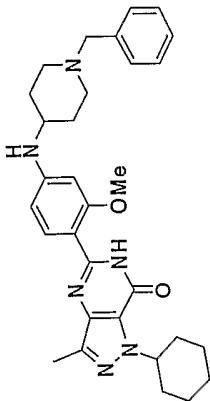
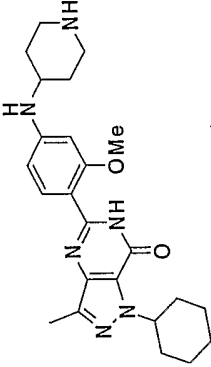
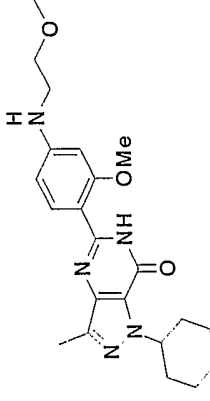
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
203		無色固体 151-154	DMSO-d ₆ 1.17-1.29(1H, m), 1.31-1.48(2H, m), 1.63-1.73(1H, m), 1.80-2.00(8H, m), 2.29(3H, s), 2.37(3H, s), 3.13-3.25(4H, m), 3.33-3.41(2H, m), 3.50-3.59(2H, m), 3.91(3H, s), 4.89-5.00(1H, m), 7.41(1H, d, J=1.3Hz), 7.48(1H, dd, J=1.3Hz and 8.0Hz), 7.77(1H, d, J=8.0Hz), 8.66(1H, brs), 12.28(1H, brs)	501 (free)
204		無色固体 242-243 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.51(3H, m), 1.70-1.91(5H, m), 1.98-2.08(2H, m), 2.75(3H, d, J=5.2Hz), 3.05-3.17(1H, m), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 4.59(1H, q, J=5.2Hz), 7.58(1H, d, J=1.4Hz), 7.62(1H, dd, J=1.4Hz and 8.4Hz), 8.65(1H, d, J=8.4Hz), 10.61(1H, brs)	432
205		淡黄色固体 222.5-223.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.30-1.55(3H, m), 1.49(3H, t, J=7.3Hz), 1.69-1.89(5H, m), 1.96-2.05(2H, m), 3.00-3.11(1H, m), 4.00(3H, s), 4.13(2H, brs), 4.36(2H, q, J=7.3Hz), 6.28(1H, d, J=2.0Hz), 6.42(1H, dd, J=2.0Hz and 8.6Hz), 8.33(1H, d, J=8.6Hz), 10.68(1H, brs)	368
206		橙色固体 175.5-179	CDCl ₃ 1.28-1.59(3H, m), 1.53(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.90(5H, m), 1.97-2.09(2H, m), 3.03-3.17(1H, m), 4.19(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.2Hz), 7.69(1H, d, J=1.7Hz), 7.83(1H, dd, J=1.7Hz and 8.4Hz), 8.72(1H, d, J=8.4Hz), 10.57(1H, brs)	451

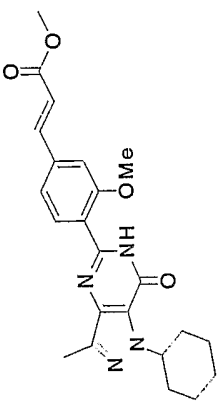
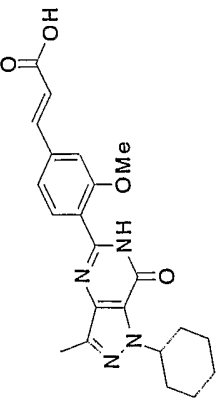
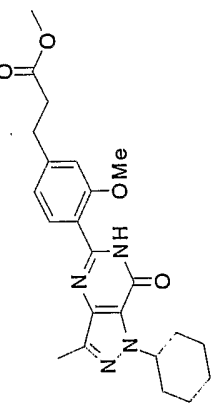
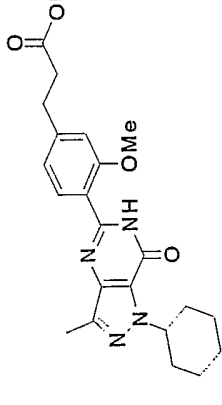
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
207		無色固体 192-193.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.29-1.57(4H, m), 1.52(3H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.90(5H, m), 1.93-2.07(2H, m), 2.98-3.14(3H, m), 3.31-3.40(2H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.13(3H, s), 4.41(2H, q, J=7.2Hz), 7.45(1H, d, J=1.3Hz), 7.52(1H, dd, J=1.3Hz and 8.3Hz), 8.63(1H, d, J=8.3Hz), 10.55(1H, brs)	516
208		淡黄色固体 163.5-165 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.30-1.54(3H, m), 1.52(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.91(7H, m), 1.97-2.06(2H, m), 2.36(3H, s), 2.59-2.71(4H, m), 3.02-3.14(1H, m), 3.40-3.50(4H, m), 4.13(3H, s), 4.41(2H, q, J=7.2Hz), 7.48(1H, d, J=1.4Hz), 7.53(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.62(1H, d, J=8.3Hz), 10.57(1H, brs)	529
209		橙色固体 179-185 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.29-1.57(3H, m), 1.51(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-2.07(9H, m), 2.92-3.12(5H, m), 3.36-3.49(4H, m), 4.13(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.2Hz), 7.50(1H, d, J=1.3Hz), 7.54(1H, dd, J=1.4Hz and 8.2Hz), 8.61(1H, d, J=8.2Hz), 10.58(1H, brs)	515
210-1		無色固体 115-118 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.43-1.80(3H, m), 1.87-2.10(6H, m), 2.56(3H, s), 2.83(3H, s), 2.86-2.93(2H, m), 3.08-3.17(2H, m), 4.13(3H, s), 4.99-5.10(1H, m), 7.48(1H, d, J=1.4Hz), 7.53(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.62(1H, d, J=8.3Hz), 10.62(1H, brs)	475

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
210-2		無色固体 143.5-145 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.26-1.39(1H, m), 1.44-1.58(2H, m), 1.70-1.78(1H, m), 1.89-2.10(6H, m), 2.32(3H, s), 2.57(3H, s), 2.67-2.72(2H, m), 3.01-3.09(2H, m), 4.13(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.57(1H, d, J=1.3Hz), 7.61(1H, dd, J=1.3Hz and 8.3Hz), 8.61(1H, d, J=8.3Hz)	475
211		無色固体 182-183 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.39(1H, m), 1.42-1.60(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.89-2.09(6H, m), 2.11(6H, s), 2.32-2.40(2H, m), 2.57(3H, s), 2.99-3.07(2H, m), 4.13(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.57(1H, d, J=1.5Hz), 7.62(1H, dd, J=1.5Hz and 8.3Hz), 8.62(1H, d, J=8.3Hz), 10.69(1H, brs)	489
212		無色固体 198-199.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.25-1.39(1H, m), 1.43-1.59(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.87-2.10(6H, m), 2.48(3H, s), 2.56(3H, s), 2.80(2H, t, J=6.1Hz), 2.84(3H, s), 3.18(2H, t, J=6.1Hz), 4.12(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.48(1H, d, J=1.3Hz), 7.54(1H, dd, J=1.3Hz and 8.6Hz), 8.61(1H, d, J=8.6Hz)	489
213		無色固体 183-184 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.39(1H, m), 1.42-1.60(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.10(7H, m), 2.56(3H, s), 2.91(3H, s), 3.21-3.28(2H, m), 3.78-3.94(2H, m), 4.13(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.49(1H, d, J=1.4Hz), 7.55(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.62(1H, d, J=8.3Hz), 10.64(1H, brs)	476

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
214		無色固体 188-189 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.40(1H, m), 1.44-1.61(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.11(7H, m), 2.28(3H, s), 2.43-2.52(4H, m), 2.57(3H, s), 3.06-3.19(4H, m), 4.12(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.41(1H, d, J=1.4Hz), 7.50(1H, dd, J=1.4Hz and 8.2Hz), 8.63(1H, d, J=8.2Hz), 10.65(1H, brs)	501
215		無色固体 177.5-178.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.43-1.59(2H, m), 1.70-1.80(3H, m), 1.88-2.10(6H, m), 2.44(3H, s), 2.56(3H, s), 2.67(2H, t, J=6.8Hz), 2.80(3H, s), 3.14(2H, t, J=6.8Hz), 4.12(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.46(1H, d, J=1.4Hz), 7.52(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.61(1H, d, J=8.3Hz)	503
216		無色固体 129-133 (エタノール)	CDCl ₃ 1.24-1.39(1H, m), 1.43-1.62(2H, m), 1.71-1.79(1H, m), 1.89-2.11(6H, m), 2.23-2.31(1H, brm), 2.51-2.69(6H, m), 2.56(3H, s), 3.06-3.18(4H, m), 3.58-3.62(2H, m), 4.13(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.42(1H, d, J=1.4Hz), 7.51(1H, dd, J=1.4Hz and 8.2Hz), 8.63(1H, d, J=8.2Hz), 10.63(1H, brs)	531
217		無色固体 220-222 (エタノール)	CDCl ₃ 1.25-1.39(1H, m), 1.44-1.60(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.90-2.11(6H, m), 2.57(3H, s), 2.90-2.99(4H, m), 3.02-3.11(4H, m), 4.12(3H, s), 4.99-5.10(1H, m), 7.41(1H, d, J=1.4Hz), 7.50(1H, dd, J=1.4Hz and 8.4Hz), 8.63(1H, d, J=8.4Hz), 10.65(1H, brs)	487

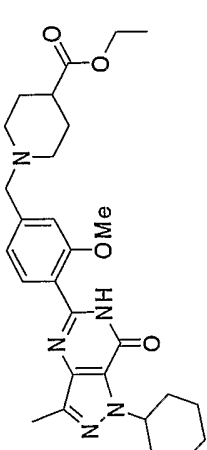
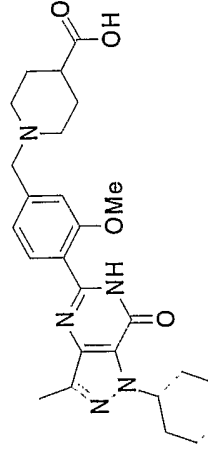
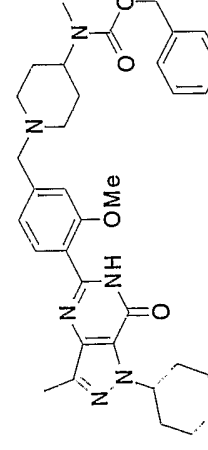
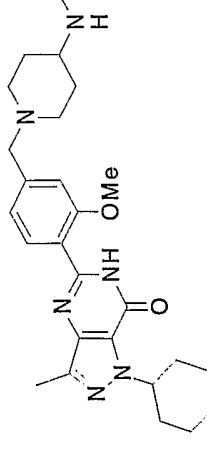
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
218		無色固体 235-236 (エタノール)	CDCl ₃ 1.04(3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.39(1H, m), 1.43-1.60(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.89-2.11(6H, m), 2.41(2H, q, J=7.2Hz), 2.48-2.60(4H, m), 2.56(3H, s), 3.07-3.19(4H, m), 4.12(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.41(1H, d, J=1.4Hz), 7.51(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.63(1H, d, J=8.3Hz), 10.66(1H, brs)	515
219		無色固体 201.5-203 (エタノール)	CDCl ₃ 1.26-1.39(1H, m), 1.43-1.62(4H, m), 1.71-1.82(3H, m), 1.88-2.11(8H, m), 2.56(3H, s), 2.69-2.78(2H, m), 3.19-3.30(1H, m), 3.45(2H, s), 4.12(3H, s), 4.53(1H, brd, J=7.9Hz), 4.99-5.09(1H, m), 7.21-7.32(5H, m), 7.56(1H, d, J=1.4Hz), 7.61(1H, dd, J=1.4Hz and 8.3Hz), 8.60(1H, d, J=8.3Hz), 10.67(1H, brs)	591
220		無色固体 165-168.5 (エタノール)	DMSO-d ₆ 1.20-1.30(1H, m), 1.33-1.49(2H, m), 1.52-1.99(11H, m), 2.37(3H, s), 2.83-2.95(2H, m), 3.11-3.21(2H, m), 3.29-3.41(1H, m), 3.88(3H, s), 4.89-5.01(1H, m), 7.48-7.52(2H, m), 7.73(1H, d, J=7.8Hz), 8.15(1H, brd, J=7.2Hz)	501 (free)
221		無色固体 200-201 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.41-1.60(2H, m), 1.70-2.11(11H, m), 2.34-2.50(2H, m), 2.55(3H, s), 2.81(3H, s), 3.80-4.07(3H, m), 4.12(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 5.11(2H, s), 7.24-7.39(5H, m), 7.42(1H, d, J=1.3Hz), 7.50(1H, dd, J=1.3Hz and 8.3Hz), 8.63(1H, d, J=8.3Hz), 10.64(1H, brs)	649

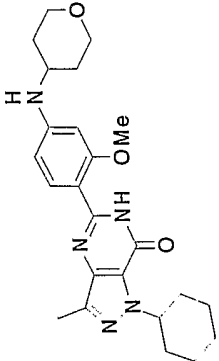
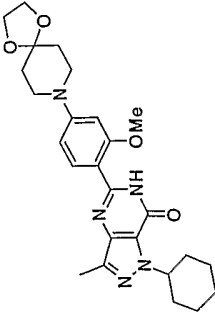
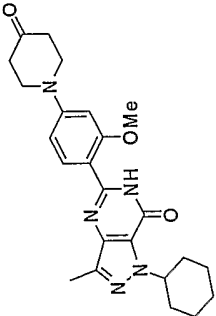
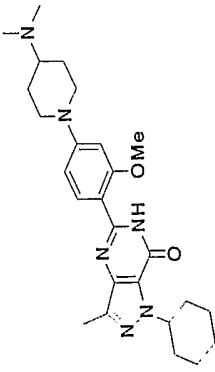
実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
222		無色固体 247.5-248.5	CDCl ₃ 1.23-1.81(6H, m), 1.88-2.11(8H, m), 2.33-2.44(1H, m), 2.38(3H, s), 2.57(3H, s), 2.59-2.69(2H, m), 3.61-3.71(2H, m), 4.12(3H, s), 5.00-5.09(1H, m), 7.43(1H, d, J=1.3Hz), 7.51(1H, dd, J=1.3Hz and 8.3Hz), 8.61(1H, d, J=8.3Hz)	515
223		無色固体 231-233	CDCl ₃ 1.22-1.39(1H, m), 1.42-1.61(4H, m), 1.70-1.78(1H, m), 1.87-2.11(8H, m), 2.15-2.28(2H, m), 2.53(3H, s), 2.81-2.92(2H, m), 3.31-3.45(1H, m), 3.55(2H, s), 3.94-4.06(1H, m), 3.98(3H, s), 4.94-5.07(1H, m), 6.14(1H, d, J=2.0Hz), 6.34(1H, dd, J=2.0Hz and 8.8Hz), 7.22-7.39(5H, m), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 10.79(1H, brs)	527
224		無色固体 237-238.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.79(6H, m), 1.86-2.15(8H, m), 2.54(3H, s), 2.79-2.82(2H, m), 3.10-3.21(2H, m), 3.40-3.51(1H, m), 3.93-4.05(1H, m), 3.99(3H, s), 4.96-5.07(1H, m), 6.16(1H, d, J=1.8Hz), 6.36(1H, dd, J=1.8Hz and 8.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.8Hz), 10.80(1H, brs)	437
225		無色固体 165.5-167 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.58(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.85-2.11(6H, m), 2.54(3H, s), 3.33-3.40(2H, m), 3.42(3H, s), 3.60-3.68(2H, m), 4.00(3H, s), 4.47(1H, brt, J=5.1Hz), 4.97-5.08(1H, m), 6.20(1H, d, J=2.1Hz), 6.38(1H, dd, J=2.1Hz and 8.7Hz), 8.31(1H, d, J=8.7Hz), 10.81(1H, brs)	412

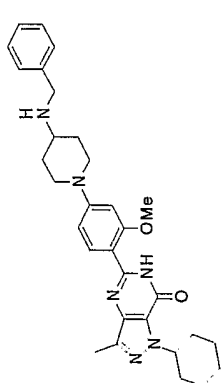
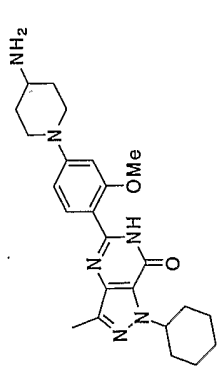
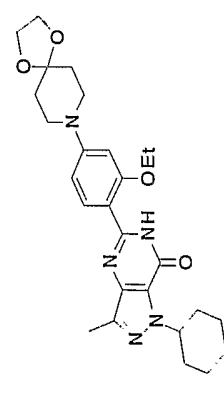
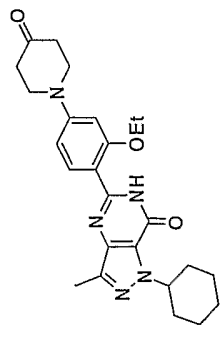
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
226		淡黄色固体 202-204	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.59(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.10(6H, m), 2.56(3H, s), 3.84(3H, s), 4.09(3H, s), 5.00-5.09(1H, m), 6.53(1H, d, J=16.1Hz), 7.16(1H, d, J=0.8Hz), 7.32(1H, dd, J=0.8Hz and 8.2Hz), 7.70(1H, d, J=16.1Hz), 8.51(1H, d, J=8.2Hz), 10.80(1H, brs)	423
227		無色固体 >300	DMSO-d ₆ 1.13-1.30(1H, m), 1.32-1.49(2H, m), 1.62-1.72(1H, m), 1.79-1.99(6H, m), 2.37(3H, s), 3.88(3H, s), 4.89-5.00(1H, m), 6.69(1H, d, J=16.1Hz), 7.32-7.40(1H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.60-7.69(2H, m), 12.04(1H, brs), 12.45(1H, brs)	409
228		無色固体 139-140 (エタノール)	CDCl ₃ 1.25-1.39(1H, m), 1.43-1.59(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.10(6H, m), 2.55(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.6Hz), 3.02(2H, t, J=7.6Hz), 3.69(3H, s), 4.04(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 6.90(1H, d, J=0.7Hz), 6.99(1H, dd, J=0.7Hz and 8.1Hz), 8.37(1H, d, J=8.1Hz), 10.78(1H, brs)	425
229		無色固体 290-295	DMSO-d ₆ 1.15-1.29(1H, m), 1.31-1.48(2H, m), 1.62-1.72(1H, m), 1.80-2.00(6H, m), 2.36(3H, s), 2.59(2H, t, J=7.6Hz), 2.88(2H, t, J=7.6Hz), 3.82(3H, s), 4.89-4.98(1H, m), 6.90-6.95(1H, m), 7.03-7.08(1H, m), 7.52(1H, d, J=7.7Hz), 11.91(1H, brs), 12.13(1H, brs)	411

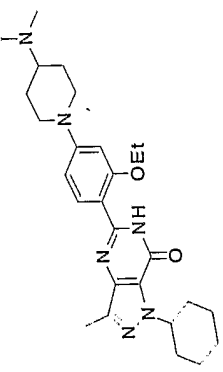
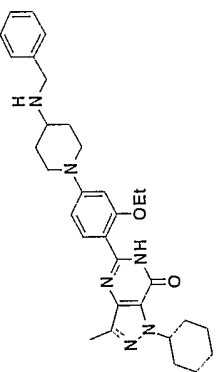
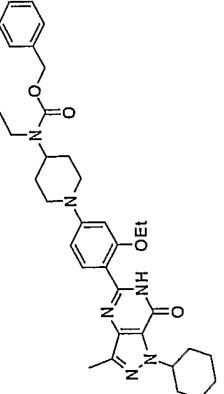
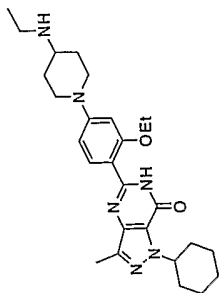
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
230		無色固体 168-169.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.59(2H, m), 1.69-1.77(1H, m), 1.85-2.10(6H, m), 2.28(6H, s), 2.54(3H, s), 2.55-2.62(2H, m), 3.18-3.26(2H, m), 4.00(3H, s), 4.80(1H, brt, J=4.5Hz), 4.96-5.08(1H, m), 6.19(1H, d, J=2.0Hz), 6.37(1H, dd, J=2.0Hz and 8.7Hz), 8.31(1H, d, J=8.7Hz), 10.83(1H, brs)	425
231		無色固体 230-231.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.64(5H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.85-2.21(8H, m), 2.13(3H, s), 2.54(3H, s), 2.83-2.96(1H, m), 3.19-3.31(1H, m), 3.53-3.66(1H, m), 3.80-3.89(1H, m), 3.95-4.02(1H, m), 3.99(3H, s), 4.48-4.57(1H, m), 4.93-5.07(1H, m), 6.17(1H, d, J=1.9Hz), 6.37(1H, dd, J=1.9Hz and 8.7Hz), 8.31(1H, d, J=8.7Hz), 10.76(1H, brs)	479
232		無色固体 247-249 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.65(4H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.87-2.22(10H, m), 2.32(3H, s), 2.53(3H, s), 2.79-2.89(2H, m), 3.32-3.42(1H, m), 3.96-4.02(1H, m), 3.99(3H, s), 4.96-5.07(1H, m), 6.15(1H, d, J=2.0Hz), 6.35(1H, dd, J=2.0Hz and 8.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.8Hz), 10.79(1H, brs)	451
233		淡黄色固体 213-215.5 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.44-1.60(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.11(6H, m), 2.58(3H, s), 4.14(3H, s), 4.99-5.10(1H, m), 7.59(1H, d, J=1.1Hz), 7.64(1H, dd, J=1.1Hz and 8.0Hz), 8.68(1H, d, J=8.0Hz), 10.07(1H, s), 10.79(1H, brs)	367

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
234		無色固体 170-171	CDCl ₃ 1.22-1.39(1H, m), 1.42-1.58(2H, m), 1.69-1.79(1H, m), 1.86-2.11(6H, m), 2.30(3H, s), 2.32-2.67(8H, m), 2.56(3H, s), 3.56(2H, s), 40.5(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.04-7.012(2H, m), 8.38(1H, d, J=7.9Hz), 10.80(1H, brs)	451
235		無色固体 190-192 (エタノール)	CDCl ₃ 1.25-1.39(1H, m), 1.43-1.61(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.87-2.10(6H, m), 2.42-2.51(4H, m), 2.56(3H, s), 3.55(2H, s), 3.70-3.78(4H, m), 4.05(3H, s), 4.99-5.08(1H, m), 7.08-7.13(2H, m), 8.39(1H, d, J=7.9Hz), 10.79(1H, brs)	438
236		無色固体 227-228.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.40-1.68(4H, m), 1.70-1.78(1H, m), 1.86-2.10(8H, m), 2.13-2.25(2H, m), 2.56(3H, s), 2.71-2.81(2H, m), 3.55(2H, s), 3.70-3.80(1H, m), 4.05(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.05-7.11(2H, m), 8.38(1H, d, J=8.3Hz), 10.81(1H, brs)	452
237		無色固体 104-105	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.43-1.59(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.87-2.10(6H, m), 2.56(3H, s), 2.83(2H, t, J=5.1Hz), 3.38(3H, s), 3.54(2H, t, J=5.1Hz), 3.89(2H, s), 4.06(3H, s), 4.99-5.09(1H, m), 7.06-7.12(2H, m), 8.40(1H, d, J=8.0Hz), 10.83(1H, brs)	426

実施例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
238		無色固体 117-118 (エーテルヘキサン)	CDCl ₃ 1.21-1.39(1H, m), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.42-1.61(2H, m), 1.69-2.12(13H, m), 2.27-2.37(1H, m), 2.56(3H, s), 2.80-2.90(2H, m), 3.53(2H, s), 4.05(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.1Hz), 4.99-5.09(1H, m), 7.04-7.12(2H, m), 8.37(1H, d, J=8.0Hz), 10.80(1H, brs)	508
239		無色固体 160-164	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.41-1.58(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.87-2.23(10H, m), 2.45-2.58(1H, m), 2.54(3H, s), 2.60-2.80(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 4.01(2H, s), 4.07(3H, s), 4.98-5.09(1H, m), 7.05-7.12(1H, m), 7.57-7.67(1H, m), 8.34(1H, d, J=8.0Hz), 10.93(1H, brs)	480
240		無色固体 143-144	CDCl ₃ 1.23-1.40(1H, m), 1.44-1.68(4H, m), 1.70-1.84(3H, m), 1.88-2.19(8H, m), 2.56(3H, s), 2.85(3H, s), 2.90-2.99(2H, m), 3.54(2H, s), 3.98-4.14(1H, m), 4.05(3H, s), 4.98-5.09(1H, m), 5.15(2H, s), 7.02-7.12(2H, m), 7.29-7.42(5H, m), 8.38(1H, d, J=8.1Hz), 10.80(1H, brs)	599
241		無色固体 177-180 (酢酸エチルヘキサン)	CDCl ₃ 1.26-2.12(16H, m), 2.34-2.46(1H, m), 2.44(3H, s), 2.56(3H, s), 2.80-2.90(2H, m), 3.55(2H, s), 4.04(3H, s), 4.98-5.10(1H, m), 7.04-7.11(2H, m), 8.37(1H, d, J=7.9Hz)	465

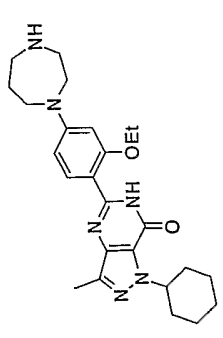
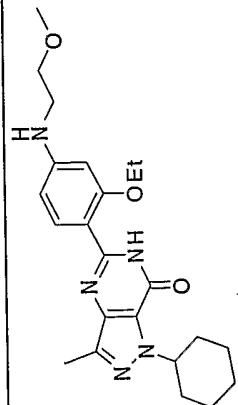
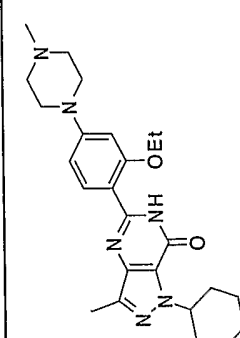
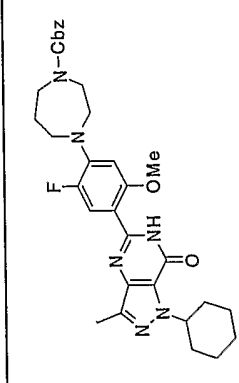
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
242		無色固体 244.5-245.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.43-1.62(4H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.87-2.11(8H, m), 2.54(3H, s), 3.50-3.66(3H, m), 3.97-4.08(3H, m), 3.99(3H, s), 4.97-5.06(1H, m), 6.17(1H, d, J=2.0Hz), 6.37(1H, dd, J=2.0Hz and 8.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.8Hz), 10.78(1H, brs)	438
243		無色固体 230-231.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.60(4H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.81-2.11(10H, m), 2.54(3H, s), 3.45-3.52(4H, m), 4.01(4H, s), 4.02(3H, s), 4.97-5.07(1H, m), 6.47(1H, d, J=2.2Hz), 6.67(1H, dd, J=2.2Hz and 9.0Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 10.82(1H, brs)	480
244		無色固体 206-207 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.59(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.87-2.11(6H, m), 2.55(3H, s), 2.59-2.67(4H, m), 3.71-3.80(4H, m), 4.05(3H, s), 4.97-5.08(1H, m), 6.48(1H, d, J=2.2Hz), 6.69(1H, dd, J=2.2Hz and 9.0Hz), 8.40(1H, d, J=9.0Hz), 10.78(1H, brs)	436
245		無色固体 218-219 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.78(5H, m), 1.85-2.10(8H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.32(6H, s), 2.54(3H, s), 2.82-2.93(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 4.02(3H, s), 4.95-5.08(1H, m), 6.46(1H, d, J=2.0Hz), 6.66(1H, dd, J=2.2Hz and 9.0Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 10.83(1H, brs)	465

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
246		無色固体 174.5-175.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.79(5H, m), 1.88-2.10(8H, m), 2.54(3H, s), 2.72-2.83(1H, m), 2.81-3.02(2H, m), 3.77-3.86(2H, m), 3.87(2H, s), 4.02(3H, s), 4.98-5.09(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.1Hz), 6.65(1H, dd, J=2.1Hz and 9.1Hz), 7.23-7.40(5H, m), 8.34(1H, d, J=9.1Hz), 10.84(1H, brs)	527
247		無色固体 218-219.5 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.40-1.78(5H, m), 1.86-2.10(8H, m), 2.54(3H, s), 2.88-3.00(3H, m), 3.77-3.86(2H, m), 4.02(3H, m), 4.97-5.08(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.2Hz), 6.66(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.34(1H, d, J=8.9Hz), 10.83(1H, brs)	437
248		無色固体 144-146 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.36(1H, m), 1.41-1.54(2H, m), 1.61(3H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.77(1H, m), 1.80-2.10(10H, m), 2.54(3H, s), 3.42-3.50(4H, m), 4.01(4H, s), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 4.96-5.06(1H, m), 6.46(1H, d, J=2.2Hz), 6.66(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.36(1H, d, J=8.9Hz), 11.13(1H, brs)	494
249		無色固体 230-231.5 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.40-1.58(2H, m), 1.63(3H, t, J=6.9Hz), 1.69-1.78(1H, m), 1.85-2.11(6H, m), 2.55(3H, s), 2.60(4H, t, J=6.1Hz), 3.74(4H, t, J=6.1Hz), 4.28(2H, q, J=6.9Hz), 4.96-5.08(1H, m), 6.48(1H, d, J=2.3Hz), 6.69(1H, dd, J=2.3 and 8.9Hz), 8.42(1H, d, J=8.9Hz), 11.09(1H, brs)	450

実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
250		無色固体 147-149	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.41-1.55(2H, m), 1.62(3H, t, J=6.9Hz), 1.64-2.11(11H, m), 2.41(6H, s), 2.48-2.59(1H, m), 2.54(3H, s), 2.82-2.93(2H, m), 3.84-3.93(2H, m), 4.26(2H, q, J=6.9Hz), 4.96-5.08(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.2Hz), 6.65(1H, dd, J=2.2 and 9.0Hz), 8.37(1H, d, J=9.0Hz), 11.13(1H, brs)	479
251		無色固体 166-167.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.41-1.63(4H, m), 1.61(3H, t, J=6.9Hz), 1.69-1.77(1H, m), 1.82-2.11(8H, m), 2.55(3H, s), 2.71-2.80(1H, m), 2.88-2.99(2H, m), 3.71-3.81(2H, m), 3.87(2H, s), 4.26(2H, q, J=6.9Hz), 4.96-5.07(1H, m), 6.44(1H, d, J=2.1Hz), 6.65(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 7.21-7.39(5H, m), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 11.15(1H, brs)	541
252		無色固体 138.5-140 (エーテル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.10-1.19(3H, m), 1.22-1.39(1H, m), 1.41-1.55(2H, m), 1.62(3H, t, J=6.9Hz), 1.69-1.77(1H, m), 1.79-2.11(10H, m), 2.55(3H, s), 2.87-3.00(2H, m), 3.17-3.31(2H, m), 3.87-3.97(2H, m), 4.19-4.31(1H, m), 4.25(2H, q, J=6.9Hz), 4.96-5.07(1H, m), 5.17(2H, s), 6.44(1H, d, J=1.9Hz), 6.65(1H, dd, J=1.9Hz and 9.0Hz), 7.28-7.40(5H, m), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 11.12(1H, brs)	613
253		無色固体 160-161.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 1.22-1.57(5H, m), 1.61(3H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.78(1H, m), 1.82-2.10(8H, m), 2.54(3H, s), 2.66-2.77(1H, m), 2.73(2H, q, J=7.1Hz), 2.89-2.99(2H, m), 3.75-3.85(2H, m), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 4.96-5.08(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.2Hz), 6.65(1H, dd, J=2.2Hz and 9.0Hz), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 11.15(1H, brs)	479

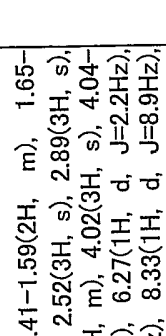
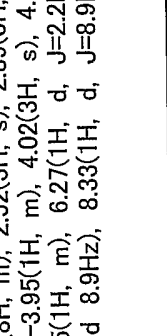
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
254		黄色固体 206-207.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.41-1.54(2H, m), 1.60(3H, t, J=6.9Hz), 1.69-1.79(1H, m), 1.88-2.12(6H, m), 2.54(3H, s), 4.02(2H, brs), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.97-5.08(1H, m), 6.26(1H, d, J=2.1Hz), 6.42(1H, dd, J=2.2 and 8.5Hz), 8.31(1H, d, J=8.5Hz), 11.09(1H, brs)	368
255		黄色固体 205-207	CDCl ₃ 1.26-1.40(1H, m), 1.41-1.80(3H, m), 1.68(3H, t, J=7.0Hz), 1.89-2.11(6H, m), 2.57(3H, s), 4.42(2H, q, J=7.0Hz), 4.96-5.09(1H, m), 7.65(1H, d, J=1.7Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 and 8.4Hz), 8.75(1H, d, J=8.4Hz), 10.91(1H, brs)	451
256		無色固体 189.5-191 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.39(1H, m), 1.42-1.56(2H, m), 1.64(3H, t, J=7.0Hz), 1.69-1.79(1H, m), 1.83-2.11(8H, m), 2.36(3H, s), 2.57(3H, s), 2.59-2.70(4H, m), 3.39-3.49(4H, m), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 4.98-5.10(1H, m), 7.45(1H, d, J=1.3Hz), 7.51(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 8.64(1H, d, J=8.4Hz), 10.95(1H, brs)	529
257		無色固体 252-253.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.40(2H, m), 1.42-1.59(2H, m), 1.62-1.79(3H, m), 1.65(3H, t, J=7.0Hz), 1.88-2.11(8H, m), 2.57(3H, s), 2.94-3.02(2H, m), 3.29-3.39(2H, m), 3.79-3.88(1H, m), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 4.98-5.09(1H, m), 7.41(1H, d, J=1.4Hz), 7.49(1H, dd, J=1.4 and 8.2Hz), 8.65(1H, d, J=8.2Hz), 10.92(1H, brs)	516

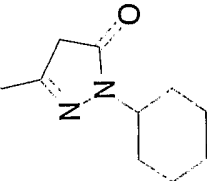
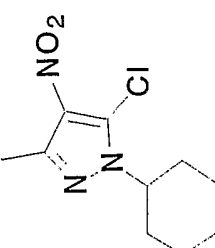
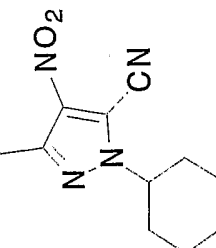
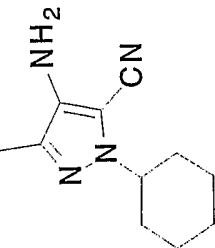
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
258		無色固体 213.5-215 (エタノール)	CDCl ₃ 1.23-1.38(1H, m), 1.43-1.61(3H, m), 1.64-1.79(3H, m), 1.84-2.11(8H, m), 2.54(3H, s), 3.05-3.16(2H, m), 3.66-3.75(2H, m), 3.90-3.99(1H, m), 4.02(3H, s), 4.97-5.06(1H, m), 6.46(1H, d, J=2.2Hz), 6.66(1H, dd, J=2.2 and 9.0Hz), 8.35(1H, d, J=9.0Hz), 10.82(1H, brs)	438
259		淡緑色固体 >300 (エタノール)	CDCl ₃ 1.22-1.39(1H, m), 1.43-1.59(2H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.11(6H, m), 2.56(3H, s), 4.10(3H, s), 4.99-5.10(1H, m), 5.99(1H, d, J=16.7Hz), 7.07(1H, d, J=1.2Hz), 7.26(1H, dd, J=1.2Hz and 8.3Hz), 7.43(1H, d, J=16.7Hz), 8.54(1H, d, J=8.3Hz), 10.74(1H, brs)	390
260		無色固体 185-188	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.39-1.57(4H, m), 1.62(3H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.78(1H, m), 1.84-2.10(8H, m), 2.55(3H, s), 2.87-3.00(3H, m), 3.75-3.84(2H, m), 4.27(2H, q, J=7.0Hz), 4.96-5.08(1H, m), 6.45(1H, d, J=2.1Hz), 6.66(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.36(1H, d, J=8.9Hz), 11.14(1H, brs)	451
261		無色固体 208-210 (EtOH)	CDCl ₃ 1.22-1.38(1H, m), 1.41-1.78(6H, m), 1.62(3H, t, J=7.0Hz), 1.88-2.10(8H, m), 2.55(3H, s), 3.04-3.15(2H, m), 3.63-3.73(2H, m), 3.89-3.99(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 4.95-5.06(1H, m), 6.46(1H, d, J=2.3Hz), 6.66(1H, dd, J=2.3 and 9.0Hz), 8.37(1H, d, J=9.0Hz), 11.14(1H, brs)	452

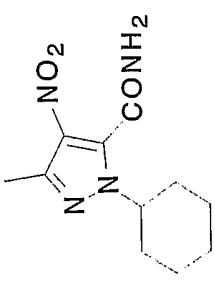
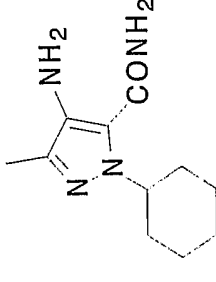
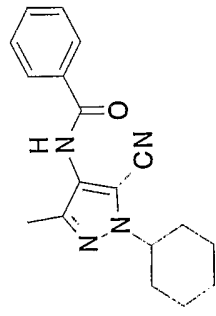
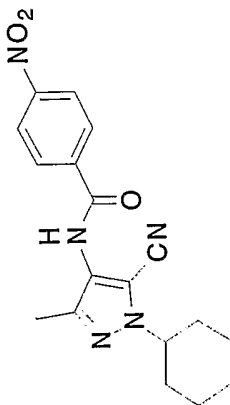
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
262		薄褐色結晶 172-176 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.20-1.58(3H, m), 1.60(3H, t, J=7.0Hz), 1.65-1.73(1H, m), 1.83-2.08(8H, m), 2.52(3H, s), 2.80-2.85(2H, m), 3.01-3.06(2H, m), 3.56-3.68(4H, m), 4.23(2H, q, J=7.0Hz), 4.93-5.02(1H, m), 6.20(1H, d, J=2.3Hz), 6.45(1H, dd, J=2.3 and 9.1Hz), 8.32(1H, d, J=9.1Hz), 11.12(1H, brs)	451
263		無色固体 141-142 (エタノール)	CDCl ₃ 1.20-1.36(1H, m), 1.40-1.52(2H, m), 1.59(3H, t, J=7.0Hz), 1.65-1.74(1H, m), 1.81-2.09(6H, m), 2.52(3H, s), 3.30-3.37(2H, m), 3.40(3H, s), 3.60-3.64(2H, m), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.42(1H, brt, J=5.4Hz), 4.93-5.04(1H, m), 6.17(1H, d, J=2.0Hz), 6.36(1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 8.31(1H, d, J=8.8Hz), 11.10(1H, brs)	426
264		淡黄色固体 207-208 (エタノール)	CDCl ₃ 1.20-1.37(1H, m), 1.40-1.54(2H, m), 1.56(3H, t, J=7.0Hz), 1.66-1.76(1H, m), 1.82-2.10(6H, m), 2.35(3H, s), 2.53(3H, s), 2.54-2.60(4H, m), 3.29-3.38(4H, m), 4.25(2H, q, J=7.0Hz), 4.94-5.05(1H, m), 6.43(1H, d, J=2.1Hz), 6.64(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 11.12(1H, brs)	451
265		無色泡状固体	CDCl ₃ 1.21-1.35(1H, m), 1.41-1.59(2H, m), 1.67-1.75(1H, m), 1.85-2.09(8H, m), 2.53(3H, s), 3.47-3.75(8H, m), 3.94 and 3.95(total 3H, each s), 4.95-5.05(1H, m), 5.09(2H, d, J=21.2Hz), 6.33(1H, dd, J=7.4 and 13.1Hz), 7.21-7.33(5H, m), 8.11(1H, d, J=15.8Hz), 10.82(1H, brs)	589

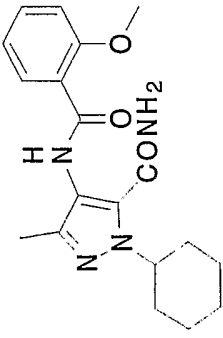
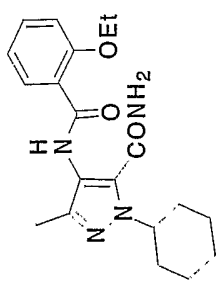
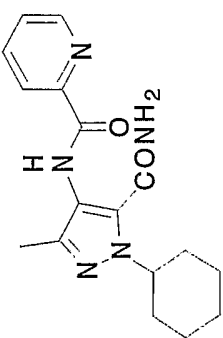
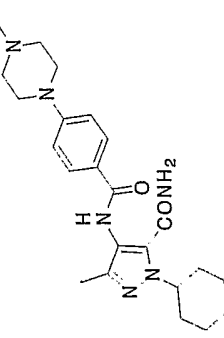
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
266		無色結晶 154-157 (酢酸 エチル-エーテ ル)	CDCl ₃ 1.21-1.35(1H, m), 1.41-1.56(2H, m), 1.67-1.74(1H, m), 1.85-2.08(8H, m), 2.52(3H, s), 2.90-2.95(2H, m), 3.06-3.11(2H, m), 3.55-3.63(4H, m), 3.98(3H, s), 4.95-5.05(1H, m), 6.33(1H, d, J=7.5Hz), 8.10(1H, d, J=15.9Hz), 10.85(1H, brs)	455
267		無色固体 151-153.5	CDCl ₃ 1.21-1.38(1H, m), 1.41-1.57(2H, m), 1.67-1.81(3H, m), 1.82-2.09(8H, m), 2.12-2.28(2H, m), 2.39(3H, s), 2.52(3H, s), 2.89(3H, s), 3.00-3.11(2H, m), 3.63-3.75(2H, m), 4.01(3H, s), 4.94-5.04(1H, m), 6.25(1H, d, J=2.2Hz), 6.51(1H, dd, J=2.2 and 9.1Hz), 8.32(1H, d, J=9.1Hz), 10.82(1H, brs)	465
268		無色固体 202-204 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.37(1H, m), 1.40-1.55(2H, m), 1.60(3H, t, J=7.0Hz), 1.65-1.75(1H, m), 1.82-2.10(6H, m), 2.53(3H, s), 3.00-3.09(4H, m), 3.21-3.30(4H, m), 4.25(2H, q, J=7.0Hz), 4.94-5.04(1H, m), 6.43(1H, d, J=2.2Hz), 6.64(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.37(1H, d, J=8.9Hz), 11.13(1H, brs)	437
269		無色泡状固体	CDCl ₃ 0.10(3H, s), 0.11(3H, s), 0.90(9H, s), 1.23-1.38(1H, m), 1.41-1.58(2H, m), 1.68-1.77(1H, m), 1.83-2.19(8H, m), 2.54(3H, s), 3.19-3.27(1H, m), 3.39-3.46(1H, m), 3.50-3.60(2H, m), 4.03(3H, s), 4.53-4.60(1H, m), 4.95-5.06(1H, m), 6.05(1H, d, J=1.9Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9 and 8.9Hz), 8.34(1H, d, J=8.9Hz), 10.87(1H, brs)	538

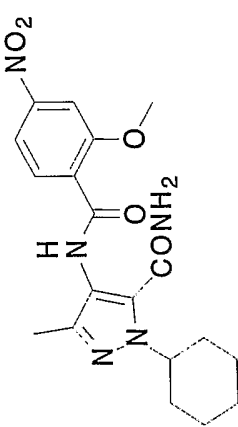
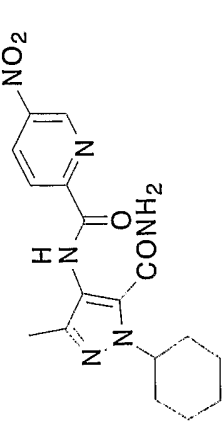
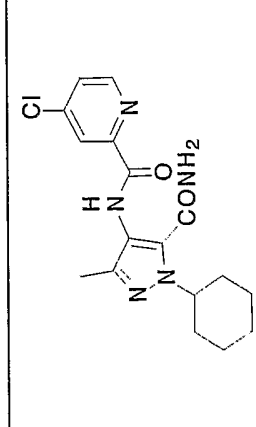
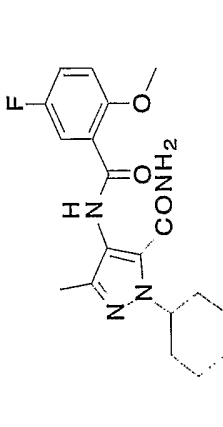
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
270		無色固体 203.5-205 (エタノール)	CDCl ₃ 1.20-1.35(1H, m), 1.40-1.54(2H, m), 1.66-1.75(1H, m), 1.83-2.23(9H, m), 2.52(3H, s), 3.30-3.38(1H, m), 3.40-3.49(1H, m), 3.51-3.61(2H, m), 3.98(3H, s), 4.61-4.69(1H, m), 4.93-5.03(1H, m), 6.03(1H, d, J=2.0Hz), 6.29(1H, dd, J=2.0Hz and 9.0Hz), 8.33(1H, d, J=9.0Hz), 10.86(1H, brs)	424
271		無色固体	CDCl ₃ 1.21-1.36(1H, m), 1.42-1.61(2H, m), 1.67-1.75(3H, m), 1.85-2.08(6H, m), 2.12-2.23(2H, m), 2.45-2.50(2H, m), 2.54(3H, s), 2.80-2.87(2H, m), 3.58-3.63(2H, m), 4.04(3H, s), 4.97-5.07(1H, m), 7.20-7.38(7H, m), 8.39(1H, d, J=8.4Hz), 10.79(1H, brs)	528
272		微黄固体 188-193(分解)	CDCl ₃ 1.21-1.36(1H, m), 1.40-1.57(2H, m), 1.68-1.75(1H, m), 1.85-2.08(6H, m), 2.53(3H, s), 2.56-2.62(2H, m), 2.71-2.77(2H, m), 3.19-3.24(2H, m), 3.63-3.67(2H, m), 4.03(3H, s), 4.95-5.07(1H, m), 6.17-6.21(1H, m), 7.01(1H, s), 7.14-7.18(1H, m), 7.25-7.40(5H, m), 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 10.81(1H, brs)	510
273		無色固体	DMSO-d ₆ 1.14-1.28(1H, m), 1.31-1.45(2H, m), 1.62-1.69(1H, m), 1.78-1.96(6H, m), 2.35(3H, s), 2.68-2.75(2H, m), 3.26-3.36(2H, m), 3.74-3.79(2H, m), 3.88(3H, s), 4.85-4.96(1H, m), 6.32-6.36(1H, m), 7.12-7.16(2H, m), 7.60(1H, d, J=8.5Hz), 9.01(2H, brs), 11.97(1H, brs)	420

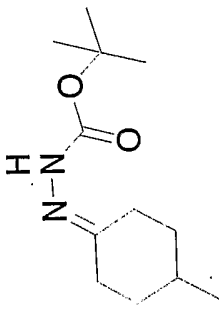
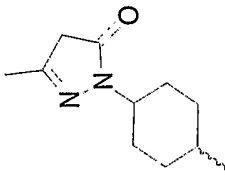
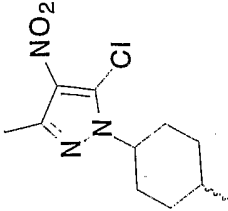
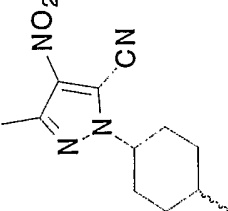
実施例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
274		無色固体 179-181 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.36(1H, m), 1.41-1.59(2H, m), 1.65-1.76(3H, m), 1.81-2.09(8H, m), 2.52(3H, s), 2.89(3H, s), 3.46-3.57(2H, m), 3.86-3.95(1H, m), 4.02(3H, s), 4.04-4.13(2H, m), 4.92-5.05(1H, m), 6.27(1H, d, J=2.2Hz), 6.55(1H, dd, J=2.2 and 8.9Hz), 8.33(1H, d, J=8.9Hz), 10.82(1H, brs)	452
275		無色固体 208.5-210.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.37(1H, m), 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 1.41-1.54(2H, m), 1.68-1.77(1H, m), 1.82-2.09(6H, m), 2.52(3H, s), 3.19-3.29(2H, m), 3.95-4.06(1H, m), 3.98(3H, s), 4.93-5.02(1H, m), 6.14(1H, d, J=2.0Hz), 6.34(1H, dd, J=2.0 and 8.7Hz), 8.28(1H, d, J=8.7Hz), 10.80(1H, brs)	382

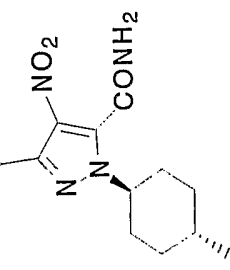
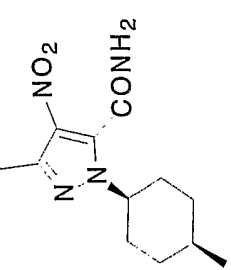
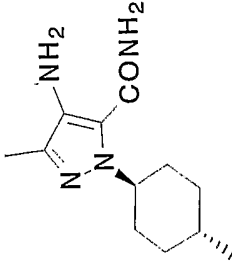
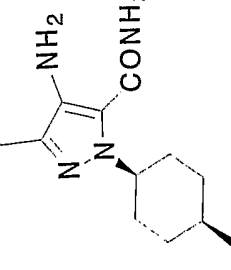
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
1		無色固体 147.6-150.4	CDCl ₃ 1.21-1.36(1H, m), 1.39-1.52(2H, m), 1.71-1.98(7H, m), 2.09(3H, s), 3.20(2H, s), 3.95-4.02(1H, m)	181
2		無色固体 104.8-105.2 (ヘキサン)	CDCl ₃ 1.22-1.50(3H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.88-2.01(6H, m), 2.54(3H, s), 4.23-4.33(1H, m)	244
3		無色固体 109.0-110.2 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 1.22-1.37(1H, m), 1.39-1.54(2H, m), 1.72-1.82(1H, m), 1.91-2.10(6H, m), 2.58(3H, s), 4.32-4.43(1H, m)	235
4		淡黄色固体 85.5-87.0 (ヘキサン)	CDCl ₃ 1.18-1.31(1H, m), 1.32-1.48(2H, m), 1.66-1.75(1H, m), 1.79-2.03(6H, m), 2.16(3H, s), 3.33(2H, brs), 4.02-4.14(1H, m)	205

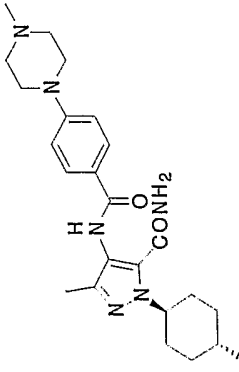
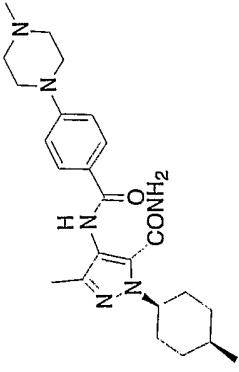
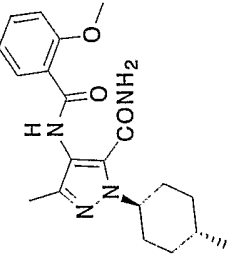
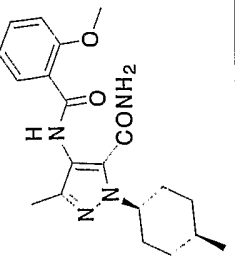
製造例番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
5		無色固体 148.1-149.0 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.19-1.48(3H, m), 1.64-1.77(1H, m), 1.84-2.07(6H, m), 2.52(3H, s), 4.41-4.54(1H, m), 6.04(1H, brs), 6.77(1H, brs)	253
6		無色固体 193-194 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.18-1.31(1H, m), 1.38-1.52(2H, m), 1.63-1.74(1H, m), 1.79-2.01(6H, m), 2.21(3H, s), 2.80(2H, s), 5.18-5.29(1H, m)	223
7		無色固体 187.5-188.5 (エタノール)	CDCl ₃ 1.20-1.32(1H, m), 1.35-1.51(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.88-2.12(6H, m), 2.26(3H, s), 4.22-4.33(1H, m), 7.46-7.64(4H, m), 7.88-7.93(2H, m)	309
8		無色固体 214.2-216.1 (エタノール)	CDCl ₃ 1.21-1.33(1H, m), 1.37-1.52(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.85-2.11(6H, m), 2.27(3H, s), 4.22-4.34(1H, m), 7.61(1H, brs), 8.02-8.11(2H, m), 8.32-8.40(2H, m)	354

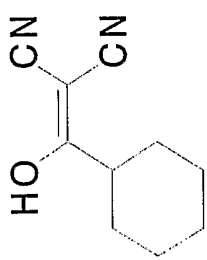
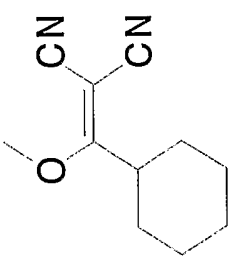
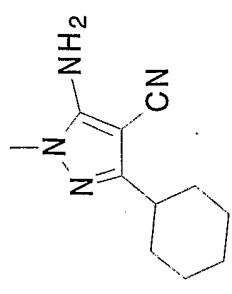
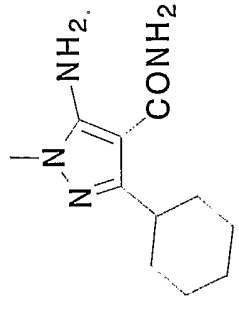
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
9		無色固体 239.8-241.0 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 1.20-1.33(1H, m), 1.35-1.50(2H, m), 1.62-1.73(1H, m), 1.81-2.09(6H, m), 2.21(3H, s), 4.04(3H, s), 4.71-4.83(1H, m), 5.54(1H, brs), 7.05-7.10(1H, m), 7.11-7.19(1H, m), 7.51-7.59(1H, m), 7.87(1H, brs), 8.21-8.28(1H, m), 9.20(1H, brs)	357
10		無色固体 163- 164	CDCl ₃ 1.20-1.33(1H, m), 1.35-1.50(2H, m), 1.55(3H, t, J=7.0Hz), 1.65-1.75(1H, m), 1.83-1.98(4H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.22(3H, s), 4.30(2H, q, J=7.0Hz), 4.73-4.82(1H, m), 5.57(1H, brs), 7.01-7.07(1H, m), 7.09-7.16(1H, m), 7.48-7.53(1H, m), 7.98(1H, brs), 8.23-8.27(1H, m), 9.45(1H, s)	371
11		無色固体 209-211 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.20-1.34(1H, m), 1.37-1.51(2H, m), 1.65-1.74(1H, m), 1.82-2.11(6H, m), 2.22(3H, s), 4.72-4.83(1H, m), 5.57(1H, brs), 7.50-7.56(1H, m), 7.61(1H, brs), 7.89-7.97(1H, m), 8.21-8.28(1H, m), 8.62-8.69(1H, m), 9.46(1H, brs)	328
12		無色固体 262-263.5 (エタノール-酢 酸エチル)	CDCl ₃ 1.18-1.30(1H, m), 1.32-1.49(2H, m), 1.63-1.73(1H, m), 1.80-2.07(6H, m), 2.19(3H, s), 2.36(3H, s), 2.53-2.61(4H, m), 3.31-3.39(4H, m), 4.66-4.78(1H, m), 6.90-6.97(2H, m), 7.36(1H, brs), 7.78-7.84(2H, m)	425

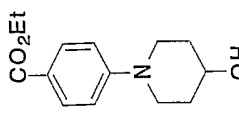
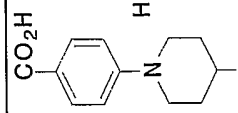
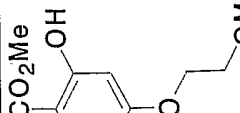
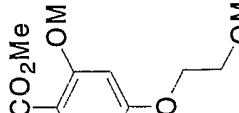
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
13		無色固体 248.2-250 (エタノール-酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.20-1.31(1H, m), 1.35-1.50(2H, m), 1.65-1.73(1H, m), 1.82-2.09(6H, m), 2.21(3H, s), 4.17(3H, s), 4.68-4.78(1H, m), 5.57(1H, brs), 7.51(1H, brs), 7.90-8.02(2H, m), 8.41-8.48(1H, m), 9.07(1H, brs)	402
14		無色固体 260-262	DMSO-d ₆ 1.13-1.25(1H, m), 1.28-1.41(2H, m), 1.61-1.71(1H, m), 1.73-1.95(6H, m), 2.04(3H, s), 4.57-4.68(1H, m), 7.66(1H, brs), 7.72(1H, brs), 8.31-8.37(1H, m), 8.79-8.84(1H, m), 9.41-9.45(1H, m), 10.38(1H, brs)	373
15		無色固体 182.2-183.1 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.20-1.32(1H, m), 1.35-1.50(2H, m), 1.67-1.74(1H, m), 1.82-2.11(6H, m), 2.21(3H, s), 4.70-4.82(1H, m), 7.52-7.56(1H, m), 8.25-8.27(1H, m), 8.52-8.58(1H, m), 9.35(1H, brs)	362
16		無色固体 251-252 (ヘキサン-酢酸エチル)	CDCl ₃ 1.20-1.33(1H, m), 1.36-1.50(2H, m), 1.65-1.74(1H, m), 1.82-1.97(4H, m), 1.99-2.09(2H, m), 2.21(3H, s), 4.03(3H, s), 4.69-4.81(1H, m), 5.56(1H, brs), 6.99-7.07(1H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.75(1H, brs), 7.91-7.99(1H, m), 9.25(1H, brs)	375

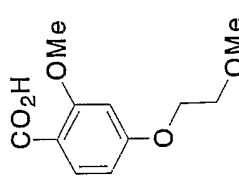
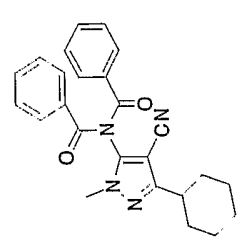
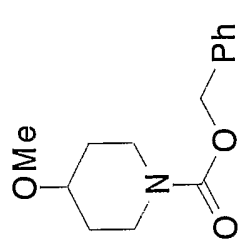
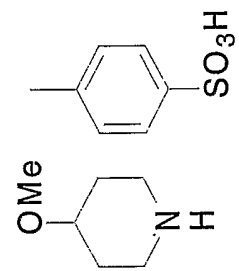
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
17		無色固体 110.5-112	CDCl ₃ 0.95(3H, d, J=6.6Hz), 1.07-1.30(2H, m), 1.50(9H, m), 1.59-1.74(1H, m), 1.80-1.93(3H, m), 2.15-2.27(1H, m), 2.52-2.61(2H, m), 7.48(1H, brs)	227
18		無色固体 137.1-138.0 (酢酸エチル)	CDCl ₃ 0.90(2H, d, J=6.5Hz), 1.02(1H, d, J=7.1Hz), 1.03-1.13(1.3H, m), 1.33-1.46(0.7H, m), 1.50-1.81(6H, m), 1.84-1.99(1H, m), 2.09(3H, s), 3.18(0.7H, s), 3.19(1.3H, s), 3.91-4.03(1H, m)	195
19		無色固体 62.9-64.2 (ヘキサン)	CDCl ₃ 0.96(2H, d, J=6.5Hz), 1.07(1H, d, J=7.1Hz), 1.04-1.21(1.3H, m), 1.44-1.57(0.7H, m), 1.63-1.77(2.7H, m), 1.83-2.03(4.3H, m), 2.07-2.21(1H, m), 2.54(2H, s), 2.55(1H, s), 4.20-4.35(1H, m)	258
20		無色固体 99.0-110.0 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 0.97(2H, d, J=6.5Hz), 1.07(1H, d, J=7.1Hz), 1.11-1.28(1.3H, m), 1.45-1.58(0.7H, m), 1.65-1.74(1.3H, m), 1.79-2.10(5H, m), 2.13-2.28(0.7H, m), 2.58(2H, s), 2.59(1H, s), 4.30-4.48(1H, m)	249

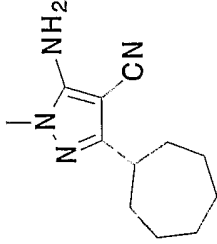
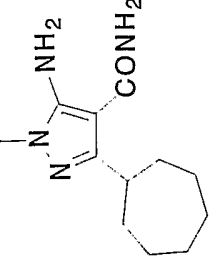
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
21		無色固体 182.2-184.5 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 0.93(3H, d, J=6.5Hz), 1.02-1.18(2H, m), 1.40-1.53(1H, m), 1.78-1.88(2H, m), 1.91-2.07(4H, m), 2.52(3H, s), 4.39-4.51(1H, m), 6.05(1H, brs), 6.77(1H, brs)	267
22		無色固体 161.0-162.2 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 1.06(3H, d, J=7.1Hz), 1.59-1.68(4H, m), 1.71-1.81(2H, m), 1.89-2.00(1H, m), 2.09-2.13(2H, m), 2.53(3H, s), 4.43-4.55(1H, m), 6.08(1H, brs), 6.76(1H, brs)	267
23		無色固体 171.4-173.2 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 0.92(3H, d, J=6.5Hz), 1.10-1.22(2H, m), 1.41-1.51(1H, m), 1.73-1.83(2H, m), 1.85-1.99(4H, m), 2.21(3H, s), 2.80(2H, brs), 5.15-5.27(1H, m)	237
24		無色固体 130.7-131.9 (ヘキサン-酢酸 エチル)	CDCl ₃ 1.05(3H, d, J=7.2Hz), 1.54-1.81(6H, m), 1.88-1.98(1H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.22(3H, s), 2.82(2H, brs), 5.11-5.23(1H, m)	237

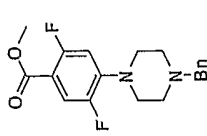
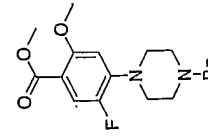
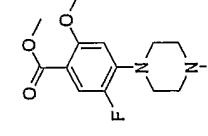
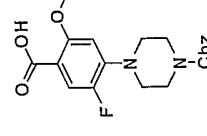
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
25		無色固体 228-242 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 0.91(3H, d, J=6.5Hz), 1.04-1.20(2H, m), 1.41-1.53(1H, m), 1.74-1.86(2H, m), 1.88-2.05(4H, m), 2.19(3H, s), 2.36(3H, s), 2.52-2.63(4H, m), 3.34-3.43(4H, m), 4.62-4.75(1H, m), 6.89-6.98(2H, m), 7.38(1H, brs), 7.79-7.86(2H, m)	439
26		無色固体 279-281 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 1.05(3H, d, J=7.1Hz), 1.57-1.85(6H, m), 1.88-1.99(1H, m), 2.07-2.18(2H, m), 2.19(3H, s), 2.36(3H, s), 2.53-2.62(4H, m), 3.32-3.41(4H, m), 4.67-4.76(1H, m), 6.90-6.98(2H, m), 7.39(1H, brs), 7.80-7.86(2H, m)	439
27		無色固体 250-251.5 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 0.92(3H, d, J=6.5Hz), 1.08-1.21(2H, m), 1.41-1.58(1H, m), 1.77-1.88(2H, m), 1.91-2.10(4H, m), 2.21(3H, s), 4.04(3H, s), 4.70-4.81(1H, m), 5.57(1H, brs), 7.05-7.10(1H, m), 7.12-7.19(1H, m), 7.52-7.61(1H, m), 7.88(1H, brs), 8.23-8.29(1H, m), 9.21(1H, brs)	371
28		無色固体 243.5-244.8 (酢酸エチル-エ タノール)	CDCl ₃ 1.07(3H, d, J=7.2Hz), 1.58-1.75(4H, m), 1.77-1.86(2H, m), 1.88-1.99(1H, m), 2.09-2.20(2H, m), 2.21(3H, s), 4.04(3H, s), 4.72-4.82(1H, m), 5.56(1H, brs), 7.04-7.09(1H, m), 7.11-7.19(1H, m), 7.52-7.60(1H, m), 7.88(1H, brs), 8.23-8.30(1H, m), 9.21(1H, brs)	371

製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
29		微黄固体 124- 129 (ジイン プロピルエーテ ル)	CDCl ₃ 1.12-1.41(3H, m), 1.45-1.58(2H, m), 1.68- 1.89(5H, m), 2.77-2.86(1H, m)	177
30		微黄固体 58- 59	CDCl ₃ 1.12-1.51(5H, m), 1.66-1.85(5H, m), 2.77- 2.86(1H, m), 4.34(1H, s)	191
31		無色固体 139- 141	CDCl ₃ 1.20-1.41(3H, m), 1.48-1.62(2H, m), 1.65- 1.73(1H, m), 1.77-1.85(2H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.57- 2.66(1H, m), 3.58(3H, s), 4.13(2H, br-s)	205
32		無色固体 172- 173.5	CDCl ₃ 1.20-1.40(3H, m), 1.52-1.66(2H, m), 1.71- 1.78(1H, m), 1.83-1.92(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 2.54- 2.63(1H, m), 3.56(3H, s), 5.30(2H, br-s), 5.41(2H, br-s)	223

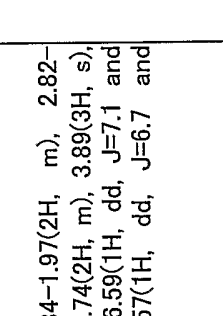
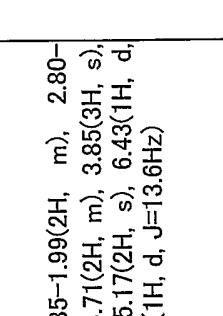
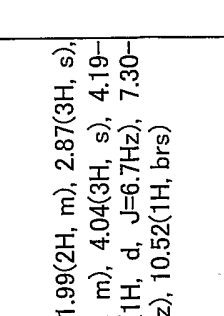
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+) ⁺
33		薄褐色固体 97-100	CDCl ₃ 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 1.58-1.70(2H, m), 1.95-2.05(2H, m), 3.03-3.14(2H, m), 3.66-3.75(2H, m), 3.85-3.95(1H, m), 4.32(2H, q, J=7.1Hz), 6.83-6.91(2H, m), 7.87-7.95(2H, m)	250
34		薄褐色固体 238-243 (分解)	DMSO-d ₆ 1.35-1.47(2H, m), 1.75-1.83(2H, m), 2.98-3.07(2H, m), 3.64-3.73(3H, m), 6.92-6.98(2H, m), 7.71-7.77(2H, m)	222(free)
35		無色油状物質	CDCl ₃ 3.45(3H, s), 3.75(2H, t, J=4.6Hz), 3.91(3H, s), 4.14(2H, t, J=4.6Hz), 6.45-6.51(2H, m), 7.71-7.77(1H, m), 10.95(1H, s)	226
36		無色油状物質	CDCl ₃ 3.46(3H, s), 3.76(2H, t, J=4.6Hz), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.17(2H, t, J=4.6Hz), 6.47-6.52(1H, m), 6.55-6.58(1H, m), 7.82-7.86(1H, m)	241

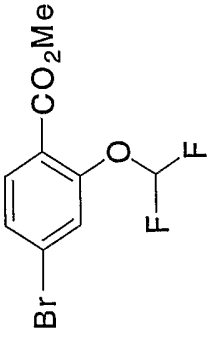
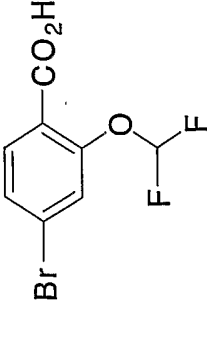
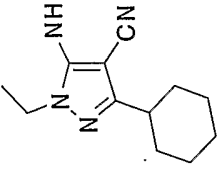
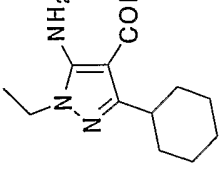
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
37		無色固体 105-107	CDCl ₃ 3.46(3H, s), 3.77(2H, t, J=4.5Hz), 4.03(3H, s), 4.20(2H, t, J=4.5Hz), 6.60-6.67(2H, m), 8.01-8.07(1H, m)	227
38		微黄泡状物質	CDCl ₃ 1.21-1.41(3H, m), 1.46-1.58(2H, m), 1.66-1.73(1H, m), 1.77-1.85(2H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.65-2.74(1H, m), 3.71(3H, s), 7.36-7.44(4H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.75-7.80(4H, m)	412
39		無色油状物質	CDCl ₃ 1.50-1.63(2H, m), 1.79-1.92(2H, m), 3.18-3.26(2H, m), 3.35(3H, s), 3.36-3.42(1H, m), 3.76-3.85(2H, m), 5.12(2H, brs), 7.29-7.38(5H, s)	250
40		無色油状物質	DMSO-d ₆ 1.58-1.69(2H, m), 1.87-1.96(2H, m), 2.29(3H, s), 2.91-3.00(2H, m), 3.08-3.18(2H, m), 3.25(3H, s), 3.38-3.46(1H, m), 7.11(2H, d, J=8.0Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz) 8.15-8.45(2H, m)	116 (free)

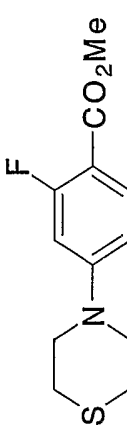
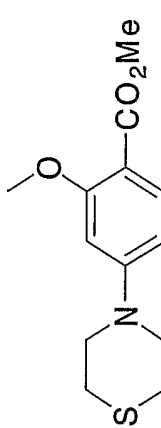
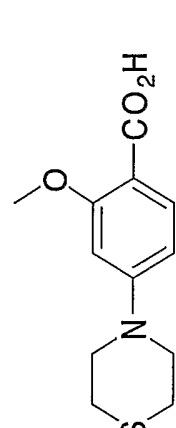
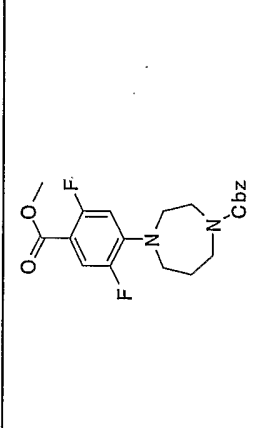
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
41		無色固体 135-136 (トルエン/ジイソプロピルエーテル)	CDCl ₃ 1.47-1.71(6H, m), 1.72-1.84(4H,m), 1.92-2.00(2H, m), 2.75-2.83(1H, m), 3.57(3H, s), 4.14(2H, brs)	219
42		薄黄色固体 134-135	CDCl ₃ 1.45-1.71(6H, m), 1.75-1.87(4H,m), 2.00-2.08(2H, m), 2.75-2.83(1H, m), 3.55(3H, s), 5.29(2H, brs), 5.37(2H, brs)	237

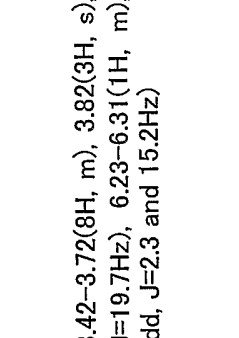
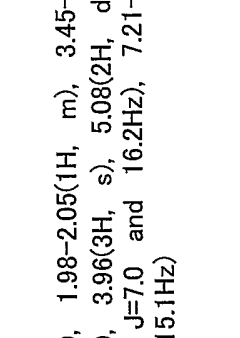
製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
43		微黄色物質	CDCl ₃ 2.57-2.64(4H, m), 3.21-3.28(4H, m), 3.57(2H, s), 3.88(3H, s), 6.56(1H, dd, J=6.5 and 12.7Hz), 7.25-7.37(5H, m), 7.55(1H, dd, J=6.8 and 13.6Hz),	347
44		微黄色物質	CDCl ₃ 2.61-2.69(4H, m), 3.21-3.29(4H, m), 3.58(2H, s), 3.84(3H, s), 3.87(3H, s), 6.41(1H, d, J=7.1Hz), 7.28-7.41(5H, m), 7.54(1H, d, J=13.7Hz)	359
45		無色結晶 118-120	CDCl ₃ 3.10-3.22(4H, m), 3.62-3.71(4H, m), 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 5.17(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.0Hz), 7.28-7.39(5H, m), 7.56(1H, d, J=13.5Hz)	403
46		無色結晶 122-126	CDCl ₃ 3.19-3.25(4H, m), 3.67-3.74(4H, m), 4.04(3H, s), 5.17(2H, s), 6.43(1H, d, J=6.7Hz), 7.30-7.41(5H, m), 7.79(1H, d, J=13.3Hz)	389

製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
47		無色油状物質	CDCl ₃ 1.10-1.30(2H, m), 1.46(9H, s), 2.70-2.85(3H, m), 2.65-2.76(2H, m), 3.32(2H, d, J=6.2Hz), 4.03-4.14(2H, m), 4.51(2H, s), 7.29-7.41(5H, m)	306
48		無色結晶 155-158	DMSO-d ₆ 1.31-1.45(2H, m), 1.72-1.90(3H, m), 2.73-2.88(2H, m), 3.16-3.23(2H, m), 3.28(2H, d, J=6.2Hz), 4.45(2H, s), 7.22-7.37(5H, m), 8.78(1H, brs), 9.11(1H, brs)	206
49		無色油状物質	CDCl ₃ 1.12(3H, t, J=7.1Hz), 2.66(2H, q, J=7.1Hz), 2.82(2H, t, J=5.2Hz), 3.61(2H, t, J=5.2Hz), 4.54(2H, s), 7.25-7.38(5H, m)	180
50		無色固体 99-102	DMSO-d ₆ 1.19(3H, t, J=7.2Hz), 2.95(2H, q, J=7.0Hz), 3.12(2H, t, J=5.2Hz), 3.69(2H, t, J=5.2Hz), 4.54(2H, s), 7.28-7.41(5H, m), 8.74(2H, brs)	180

製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
51		無色油状物質	CDCl ₃ 1.75-1.82(2H, m), 1.84-1.97(2H, m), 2.82-2.92(2H, m), 2.86(3H, s), 3.66-3.74(2H, m), 3.89(3H, s), 4.19-4.32(1H, m), 5.17(2H, s), 6.59(1H, dd, J=7.1 and 12.6Hz), 7.30-7.41(5H, m), 7.57(1H, dd, J=6.7 and 13.3Hz)	419
52		無色結晶 91.5-92.5	CDCl ₃ 1.74-1.82(2H, m), 1.85-1.99(2H, m), 2.80-2.91(2H, m), 2.87(3H, s), 3.64-3.71(2H, m), 3.85(3H, s), 3.89(3H, s), 4.19-4.32(1H, m), 5.17(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.1Hz), 7.29-7.42(5H, m), 7.55(1H, d, J=13.6Hz)	431
53		無色泡状固体	CDCl ₃ 1.75-1.83(2H, m), 1.85-1.99(2H, m), 2.87(3H, s), 2.85-2.95(2H, m), 3.70-3.77(2H, m), 4.04(3H, s), 4.19-4.32(1H, m), 5.17(2H, s), 6.45(1H, d, J=6.7Hz), 7.30-7.42(5H, m), 7.78(1H, d, J=13.4Hz), 10.52(1H, brs)	417

製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
54		無色固体 64-65 (ヘキサン)	CDCl ₃ 3.92(3H, s), 6.57(1H, t, J=74.1Hz), 7.43-7.52(2H, m), 7.79(1H, d, J=8.3Hz)	281
55		無色固体 124-129	CDCl ₃ 6.60(1H, t, J=73.6Hz), 7.45-7.67(2H, m), 7.92(1H, d, J=8.3)	267
56		無色固体 166-167 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.20-1.42(6H, m), 1.49-1.63(2H, m), 1.66-1.73(1H, m), 1.75-1.85(2H, m), 1.88-1.98(2H, m), 2.57-2.68(1H, m), 3.89(2H, q, J=7.3Hz), 4.14(2H, brs)	219
57		無色固体 127.5-128.5 (酢酸エチル-ヘキサン)	CDCl ₃ 1.22-1.43(6H, m), 1.52-1.68(2H, m), 1.71-1.78(1H, m), 1.81-1.91(2H, m), 1.97-2.07(2H, m), 2.52-2.63(1H, m), 3.89(2H, q, J=7.3Hz), 5.30(2H, brs), 5.38(2H, brs)	237

製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
58		無色固体 78-80	CDCl ₃ 2.65-2.73(4H, m), 3.72-3.81(4H, m), 3.88(3H, s), 6.46(1H, dd, J=2.5Hz and 14.7Hz), 6.57(1H, dd, J=2.5Hz and 9.0Hz), 7.83(1H, dd, J=8.8Hz and 9.0Hz)	256
59		無色油状物質	CDCl ₃ 2.69-2.76(4H, m), 3.69-3.79(4H, m), 3.84(3H, s), 3.89(3H, s), 6.32(1H, d, J=2.1Hz), 6.41(1H, dd, J=2.1Hz and 8.9Hz), 7.80(1H, d, J=8.9Hz)	268
60		無色固体 154-155	CDCl ₃ 2.69-2.76(4H, m), 3.74-3.82(4H, m), 4.04(3H, s), 6.32(1H, d, J=2.2Hz), 6.53(1H, dd, J=2.2Hz and 9.0Hz), 8.02(1H, d, J=9.0Hz), 10.45(1H, brs)	254
61		無色油状物質	CDCl ₃ 1.88-2.03(2H, m), 3.42-3.70(8H, m), 3.86(3H, s), 5.10(2H, d, J=17.1Hz), 6.36-6.46(1H, m), 7.23-7.36(5H, m), 7.45-7.56(1H, m)	405

製造例 番号	化学構造	性状 融点(°C) (再結晶溶媒)	¹ H-NMR	MS(FAB) (M+1) ⁺
62		<p>無色油状物質</p>	<p>CDCl₃ 1.88-2.05(2H, m), 3.42-3.72(8H, m), 3.82(3H, s), 3.84(3H, s), 5.10(2H, d, J=19.7Hz), 6.23-6.31(1H, m), 7.24-7.36(5H, m), 7.53(1H, dd, J=2.3 and 15.2Hz)</p>	<p>417</p>
63		<p>無色粘調性固 体</p>	<p>CDCl₃ 1.87-1.95(1H, m), 1.98-2.05(1H, m), 3.45-3.75(8H, m), 3.95(3H, s), 3.96(3H, s), 5.08(2H, d, J=19.0Hz), 6.25(1H, dd, J=7.0 and 16.2Hz), 7.21-7.35(5H, m), 7.71(1H, d, J=15.1Hz)</p>	<p>403</p>

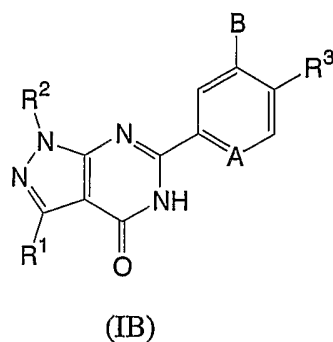
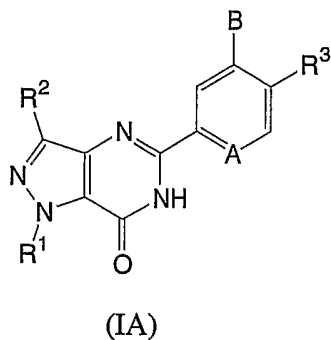
[産業上の利用可能性]

本発明のピラゾロピリミジノン誘導体は、PDE7 を選択的に阻害する作用を有し、これによって、細胞内 cAMP レベルが高まり、さらには T 細胞の活性化を阻害することによって様々なアレルギー疾患、炎症・免疫疾患の予防および治療

5 に有用である。また、PDE7 を選択的に阻害するため、他の PDE に対する影響が少なく、医薬として使用した場合の副作用の低減が期待される。

請求の範囲

1. 一般式 (IA) 又は (IB) :

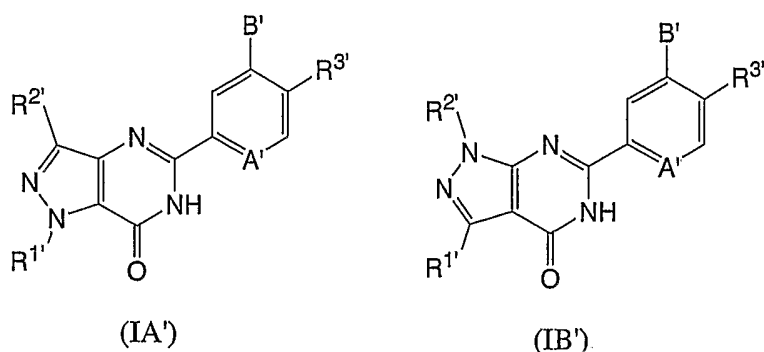


- 5 (式中、AはNまたはCR⁴を示し、Bは水素またはハロゲン原子を示し、R¹は置換されてもよいC_{3~7}シクロアルキルまたは、tert-ブチルを示し、R²は水素、メチルまたはエチルを示し、R³は水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子、NR⁵R⁶、C(=X)R⁷、SO₂NR⁵R⁶、OR⁸、NR⁸CONR⁵R⁶、NR⁸SO₂R⁹、ヘテロアリール基、置換されてもよいC_{1~3}アルキルを示し、
- 10 R⁴は水素、必要に応じて1つ以上のフッ素で置換されたC_{1~3}のアルコキシを示し、R⁵R⁶は同一または異なって、水素原子、置換されてもよいC_{1~6}アルキル、置換されてもよいアシル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニルを形成し、この際この基は場合によってさらに置換されてもよいC_{1~4}アルキル、OH、C_{1~3}アルコキシ、CO₂H、NR⁵R⁶で置換されている。
- 15 R⁷は置換されてもよいC_{1~6}アルキル、OH、OR⁸またはNR⁵R⁶を示し、R⁸は水素または置換されてもよいC_{1~6}アルキル基を示し、R⁹は置換されてもよいC_{1~6}アルキル基を示し、XはO、SまたはNHを示す。)
- 20

で表されるピラゾロピリミジノン誘導体、その塩またはその溶媒和物。

2. 一般式 (I A) で表される請求項 1 に記載の化合物。
3. 一般式 (I B) で表される請求項 1 に記載の化合物。
4. R^1 が $C_{5\sim7}$ シクロアルキルである請求項 1、2 又は 3 に記載の化合物。
5. 前記 $C_{5\sim7}$ シクロアルキルがシクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルから成る群から選択される請求項 4 に記載の化合物。
6. A が CR^4 である請求項 1 ~ 5 のいずれかの項に記載の化合物。
7. R^4 がメトキシ又はエトキシである請求項 6 に記載の化合物。
8. B が水素又はフッ素である請求項 1 ~ 7 のいずれかの項に記載の化合物。
9. R^2 がメチルである請求項 1 ~ 8 のいずれかの項に記載の化合物。
10. 10. R^3 が水素以外の置換基である請求項 1 ~ 9 のいずれかの項に記載の化合物。
11. R^3 が NR^5R^6 、 $C(=X)R^7$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 OR^8 、 $NR^8CONR^5R^6$ 、 $NR^8SO_2R^9$ 及びヘテロアリアル基からなる群から選択される基であり；
15. ここで、 R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニルまたはホモピペラジニルを形成する基であり（ここでこれらの基はさらに、置換されてもよい $C_{1\sim4}$ アルキル、OH、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 CO_2H 、 NR^5R^6 で置換されていてもよい）、
20. R^7 は、置換されてもよい直鎖状または分岐状の $C_{1\sim6}$ アルキル、OH、 OR^8 または NR^5R^6 であり、（ここで R^5 及び R^6 は前に説明した通りである）、
 R^8 としては、水素または置換されてもよい直鎖状または分岐状の $C_{1\sim6}$ アルキル基であり、
 R^9 は、置換されてもよい $C_{1\sim3}$ アルキル基であり、
25. X は、O または S であり、
 ヘテロアリアル基は、置換されてもよいピロール、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジル、インドリル、キノリル、イソキノリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

12. 一般式 (IA') 又は (IB') :



(式中、A'はNまたはCR^{4'}を示し、B'は水素またはハロゲン原子を示し、

- 5 R^{1'}は置換されてもよいC_{3~7}シクロアルキルまたは、tert-ブチルを示し、
 R^{2'}は水素、メチルまたはエチルを示し、
 R^{3'}は、NR^{5'}R^{6'}、C(=O)R^{7'}、SO₂NR^{5'}R^{6'}、OR^{8'}、NR^{8'}CONR^{5'}
 R^{6'}、NR^{8'}CO₂R^{9'}、NR^{8'}SO₂R^{9'}、置換されてもよいC_{1~6}アルキル、置換
 されてもよいC_{1~6}アルケニル及び置換されてもよい飽和又は不飽和のヘテロシ
 10 クロアルキルを示し、
 R^{4'}は水素、必要に応じて1つ以上のフッ素で置換されたC_{1~3}のアルコキシを示
 し、
 R^{5'}R^{6'}は同一または異なって、水素原子、置換されてもよいC_{1~6}アルキル、置
 換されてもよいヘテロシクロアルキル、またはそれらが結合している窒素原子と
 15 一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリノ、ピペラジ
 ニル、ホモピペラジニルを形成し、この際この基はさらにNR^{9'}C(=O)R^{7'}、
 オキソ基、C(=O)R^{7'}で置換されている。
 R^{7'}は水素、置換されてもよいC_{1~6}アルキル、OH、OR^{8'}またはNR^{5'}R^{6'}を
 示し、
 20 R^{8'}は水素または置換されてもよいC_{1~6}アルキル基及び置換されてもよいヘテ
 ロシクロアルキルを示し、
 R^{9'}は置換されてもよいC_{1~6}アルキル基を示す。)

で表されるピラゾロピリミジノン誘導体、その塩またはその溶媒和物。

13. 一般式 (I A') で表される請求項 12 に記載の化合物。
14. 一般式 (I B') で表される請求項 12 に記載の化合物。
15. R^1 がシクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルから成る群から選択される請求項 12、13 又は 14 に記載の化合物。
- 5 16. A が CR^4 であり且つ R^4 がメトキシ又はエトキシである請求項 12 ~ 16 のいずれかの項に記載の化合物。
17. R^2 がメチルである請求項 12 ~ 17 のいずれかの項に記載の化合物。
18. 請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含む PDE7 阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/551, A61P1/04, 1/16,
1/18, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 17/00, 17/02, 17/06, 19/02,
25/00, 27/02, 29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/551

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 practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5541187 A (STERLING WINTHROP INC.), 30 July, 1996 (30.07.96), Full text & US 5294612 A	1-18
A	WO 01/34601 A (MERCK PATENT GMBH.), 17 May, 2001 (17.05.01), & EP 1226143 A	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
15 January, 2003 (15.01.03)

Date of mailing of the international search report
28 January, 2003 (28.01.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/551, A61P1/04, 1/16, 1/18, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 17/00, 17/02, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/551

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5541187 A (STERLING WINTHROP INC.) 1996. 07. 30, 文献全体 & US 5294612 A	1-18
A	WO 01/34601 A (MERCK PATENT GMBH) 2001. 05. 17, 文献全体 & EP 1226143 A	1-18

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 15. 01. 03

国際調査報告の発送日 28.01.03

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JJP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 内藤 伸一
 電話番号 03-3581-1101 内線 3492