

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4295505号
(P4295505)

(45) 発行日 平成21年7月15日(2009.7.15)

(24) 登録日 平成21年4月17日(2009.4.17)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	106C
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377	
A61K 31/55	(2006.01)	A61K 31/55	
A61P 7/02	(2006.01)	A61P 7/02	

請求項の数 14 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-544433 (P2002-544433)	(73) 特許権者	591063187
(86) (22) 出願日	平成13年11月9日(2001.11.9)		バイエル アクチエンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2004-520285 (P2004-520285A)		Bayer Aktiengesellschaft
(43) 公表日	平成16年7月8日(2004.7.8)		ドイツ連邦共和国 レーフエルターゼン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/012965		カイザー—ヴィルヘルム—アレー (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02002/042299		D-51368 Leverkusen, Germany
(87) 国際公開日	平成14年5月30日(2002.5.30)	(74) 代理人	100062144
審査請求日	平成16年11月8日(2004.11.8)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	100 57 752.0	(74) 代理人	100083356
(32) 優先日	平成12年11月22日(2000.11.22)		弁理士 柴田 康夫
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100122345
(31) 優先権主張番号	101 22 895.3		弁理士 高山 繁久
(32) 優先日	平成13年5月11日(2001.5.11)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

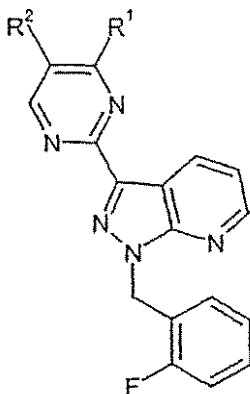
(54) 【発明の名称】 新規なラクタム置換ピラゾロピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(I)で示される化合物ならびにその塩および水和物:

【化1】



(I)

【式中、

R¹は、NH₂またはNHCO-C₁₋₆-アルキルであり;R²は、窒素原子を介して分子の残りに結合している式R³NCOR⁴の基であり;R³およびR⁴は、それらが結合しているアミド基と一緒に、5~7員の複素環を

形成し、該複素環は、飽和または部分的不飽和であってよく、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロゲンからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリアル環または酸素原子を介して2個の炭素原子が互いに結合している場合もある C_{3-8} -シクロアルキル環に縮合していてもよい]。

【請求項2】

式(I)において、

R^1 が、 NH_2 または $NHCO-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の飽和複素環を形成し、該複素環は、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、ハロゲンからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリアル環または酸素原子を介して2個の炭素原子が互いに結合している場合もある C_{3-8} -シクロアルキル環に縮合していてもよい；

請求項1に記載の化合物ならびにその塩および水和物。

10

【請求項3】

式(I)において、

R^1 が、 NH_2 または $NHCOCH_3$ であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の飽和複素環を形成し、該複素環は、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-4} -アルキルからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、フェニル環または酸素原子を介して2個の炭素原子が互いに結合している場合もある C_{3-8} -シクロアルキル環に縮合していてもよい；

請求項1に記載の化合物ならびにその塩および水和物。

20

【請求項4】

式(I)において、

R^1 が、 NH_2 であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の複素環を形成し、該複素環は、飽和または部分的不飽和であってよく、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロゲンからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリアル環に縮合していてもよい；

請求項1に記載の化合物ならびにその塩および水和物。

30

【請求項5】

式(I)において、

R^1 が、 NH_2 であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の飽和複素環を形成し、さらなる酸素原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、Fからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリアル環に縮合していてもよい；

請求項1に記載の化合物ならびにその塩および水和物。

40

【請求項6】

式(I)において、

R^1 が、 NH_2 であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5または6員の飽和

50

複素環を形成し、該複素環は、さらなる酸素原子を含有する場合もあり、オキソ、C₁₋₄-アルキルからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、フェニル環に縮合していてもよい；

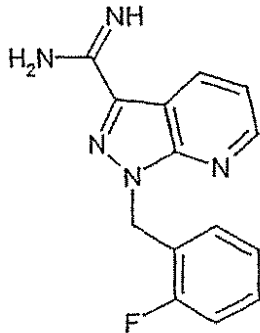
請求項1に記載の化合物ならびにその塩および水和物。

【請求項7】

一般式(I)で示される化合物の製造方法であって、下記の工程を含んでなる方法：

[A] 以下の式(II)で示される化合物：

【化2】

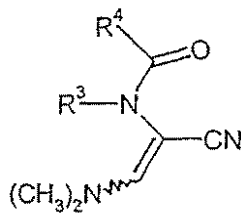


(II)

10

を、以下の式(III)で示される化合物：

【化3】

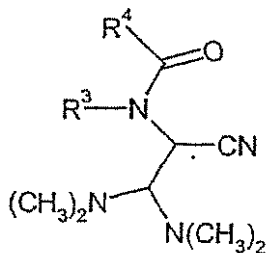


(III)

20

または、以下の式(IV)で示される化合物：

【化4】

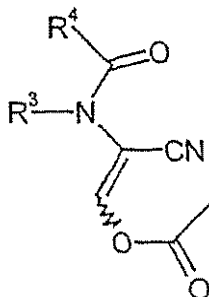


(IV)

30

または、以下の式(V)で示される化合物：

【化5】



(V)

40

[式中、R³およびR⁴は前記に定義した通りである]

と、有機溶媒中、塩基の存在下に、加熱しながら反応させて、式(I)で示される化合物を

50

得る。

【請求項 8】

疾患治療用の請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 9】

少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を含んでなる薬剤。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を、一般的な賦形剤および添加剤を使用して、好適な投与形態に変換することを特徴とする薬剤の製造方法。

【請求項 11】

心血管疾患の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される化合物の使用。 10

【請求項 12】

高血圧症の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される化合物の使用。

【請求項 13】

血栓塞栓性疾患および虚血の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される化合物の使用。

【請求項 14】

性機能障害の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される化合物の使用。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激する新規化合物、その製造方法、および薬剤 (特に、心血管疾患の治療のための薬剤) としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物細胞における最も重要な細胞伝達系の 1 つは、サイクリックグアノシンリン酸 (c G M P) である。内皮から放出され、ホルモン性および機械性信号を伝達する一酸化窒素 (NO) と共に、それは NO / c G M P 系を形成する。グアニル酸シクラーゼは、グアノシン三リン酸 (G T P) からの c G M P の生合成を触媒する。現在までに示されているこのファミリーの代表例は、構造的特徴およびリガンドのタイプの間によって、2 つのグループに分けることができる。即ち、ナトリウム排泄増加性ペプチドによって刺激される粒子状グアニル酸シクラーゼならびに NO によって刺激される可溶性グアニル酸シクラーゼである。可溶性グアニル酸シクラーゼは、2 つのサブユニットからなり、調節部位の一部であるヘテロダイマー 1 個につきヘム 1 個を含有する可能性が極めて高い。後者は、活性化メカニズムに中心的重要性を有する。NO は、ヘムの鉄原子に結合することができ、それによって酵素の活性を顕著に増加させる。これに対して、ヘム不含の調製物は、NO によって刺激されえない。CO も、ヘムの中心鉄原子に結合しうるが、CO による刺激は NO による刺激より顕著に低い。 30 40

【0003】

c G M P の産生、ならびに、それから生じるホスホジエステラーゼ、イオンチャネルおよびプロテインキナーゼの調節によって、グアニル酸シクラーゼは、種々の生理学的過程において、特に平滑筋細胞の弛緩および増殖、血小板凝集および付着、およびニューロン信号伝達、および前記過程の障害によって引き起こされる疾患において、重要な役割を担う。病態生理学的条件下に、NO / c G M P 系が抑制される場合があり、それによって、例えば、高血圧、血小板活性化、細胞増殖の増加、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、狭心症、心不全、血栓症、脳卒中および心筋梗塞が導かれることがある。

【0004】

NO に依存せず、生物における c G M P 信号経路に影響を与えることを目的とする、そ 50

のような疾患の可能な治療法は、高い有効性およびごくわずかの副作用が予測される故に、有望な方法である。

【0005】

現在まで、有機硝酸塩のような化合物(その作用はNOに基づく)が、専ら可溶性グアニル酸シクラーゼの治療的刺激に使用されてきた。NOは、生物変換によって産生され、ヘムの中心鉄原子に結合することによって可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。副作用に加えて、耐性の発生が、この治療法の重大な欠点の1つである。

【0006】

可溶性グアニル酸シクラーゼを直接的に(即ち、NOの前放出なしに)刺激するいくつかの物質が、最近になって示されている。これらは、例えば、3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-1-ベンジルインダゾール[YC-1, Wuら、Blood 84 (1994)、4226; Muelischら、Br. J. Pharmacol. 120 (1997)、681]、脂肪酸[Goldbergら、J. Biol. Chem. 252 (1977)、1279]、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート[Pettiboneら、Eur. J. Pharmacol. 116 (1985)、307]、イソリキリチゲニン[Yuら、Brit. J. Pharmacol. 114 (1995)、1587]および種々の置換ピラゾール誘導体(国際特許出願公開WO98/16223)である。

10

【0007】

さらに、国際特許出願公開WO98/16507、WO98/23619、WO00/06567、WO00/06568、WO00/06569およびWO00/21954は、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質としてピラゾロピリジン誘導体を開示している。これらの特許出願において、3位にピリミジン残基を有するピラゾロピリジンも開示されている。この種の化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激に関して、極めて高いインビトロ活性を有する。しかし、これらの化合物は、それらのインビボ特性、例えば、肝臓におけるそれらの挙動、それらの薬物速度論挙動、それらの用量と反応の関係またはそれらの代謝経路に関して、いくつかの欠点を有することがわかった。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

従って、本発明の目的は、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として作用するが、先行技術の化合物の前記欠点を有さない他のピラゾロピリジン誘導体を提供することであった。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

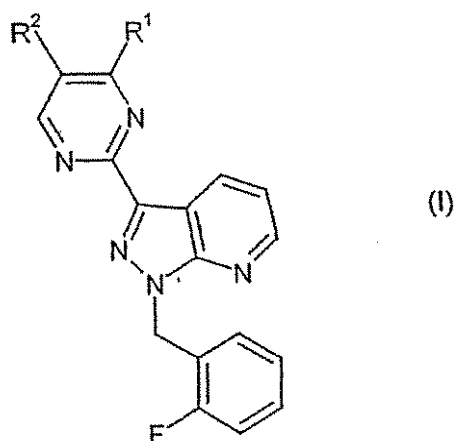
この目的は、本発明に従い、請求項1に記載した化合物によって達成される。これらの新規ピラゾロピリジン誘導体は、3位におけるピリミジン残基によって区別され、該残基は、特定の置換パターン、即ち、ピリミジン環の5位における環状ラクタム残基、および適切であればピリミジン環の4位におけるアミノ基を有する。

【0010】

具体的には、本発明は、以下の式(I)で示される化合物ならびにその塩、異性体および水和物に関する：

40

【化1】



10

[式中、

R^1 は、 NH_2 または $NHCO-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^2 は、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 は、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の複素環を形成し、該複素環は、飽和または部分的不飽和であってよく、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロゲンからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリール環または酸素原子を介して2個の炭素原子が互いに結合している場合もある C_{3-8} -シクロアルキル環に縮合していてもよい]

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

選択的態様によれば、本発明は、式(I)において、

R^1 が、 NH_2 または $NHCO-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の飽和複素環を形成し、該複素環は、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、ハロゲンからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリール環または酸素原子を介して2個の炭素原子が互いに結合している場合もある C_{3-8} -シクロアルキル環に縮合していてもよい；

30

式(I)で示される化合物ならびにその塩、異性体および水和物に関する。

【0012】

他の選択的態様によれば、本発明は、式(I)において、

R^1 が、 NH_2 または $NHCOCH_3$ であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の飽和複素環を形成し、該複素環は、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-4} -アルキルからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、フェニル環または酸素原子を介して2個の炭素原子が互いに結合している場合もある C_{3-8} -シクロアルキル環に縮合していてもよい；

40

式(I)で示される化合物ならびにその塩、異性体および水和物に関する。

【0013】

他の態様によれば、本発明は、式(I)において、

R^1 が、 NH_2 であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の複素環を

50

形成し、該複素環は、飽和または部分的不飽和であってよく、N、O、Sからなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロゲンからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリール環に縮合していてもよい；
式(I)で示される化合物ならびにその塩、異性体および水和物に関する。

【0014】

他の態様によれば、本発明は、式(I)において、

R^1 が、 NH_2 であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5～7員の飽和複素環を形成し、さらなる酸素原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、Fからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、 C_{6-10} -アリール環に縮合していてもよい；

式(I)で示される化合物ならびにその塩、異性体および水和物に関する。

【0015】

他の態様によれば、本発明は、式(I)において、

R^1 が、 NH_2 であり；

R^2 が、窒素原子を介して分子の残りに結合している式 $R^3NCO R^4$ の基であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合しているアミド基と一緒にあって、5または6員の飽和複素環を形成し、該複素環は、さらなる酸素原子を含有する場合もあり、オキソ、 C_{1-4} -アルキルからなる群から選択される1～5個の他の置換基を有していてもよく、フェニル環に縮合していてもよい；

式(I)で示される化合物ならびにその塩、異性体および水和物に関する。

【0016】

一般式(I)で示される本発明の化合物は、それらの塩の形態で存在することもできる。ここで、一般的に挙げるることができる塩は、有機または無機の塩基または酸との塩である。

【0017】

本発明の目的のためには、生理学的に許容される塩が好ましい。本発明の化合物の生理学的に許容される塩は、本発明の物質と、無機酸、カルボン酸またはスルホン酸との塩である。特に好ましい例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸との塩である。

【0018】

また、生理学的に許容される塩は、遊離カルボキシル基を有する本発明の化合物の金属塩またはアンモニウム塩であってもよい。特に好ましい例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、ならびに、アンモニアまたは有機アミン、例えば、エチルアミン、ジまたはトリエチルアミン、ジまたはトリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リシンまたはエチレンジアミンから誘導されるアンモニウム塩である。

【0019】

本発明の化合物は、像と鏡像の関係にある(エナンチオマー)か、または像と鏡像の関係にない(ジアステレオマー)、立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマー、ならびに各場合のそれらの混合物の両方に関する。ラセミ形態は、ジアステレオマーと同様に、既知の方法で、例えばクロマトグラフィー分離によって、立体異性体的に純粋な成分に分離することができる。本発明の化合物に存在する二重結合は、シスまたはトランス配置(ZまたはE形)であることができる。

【0020】

さらに、ある種の化合物は互変異性形態で存在することもできる。これは当業者に既知

10

20

30

40

50

であり、本発明は、そのような化合物をも包含する。

また、本発明の化合物は、それらの水和物の形態で存在することもでき、分子に結合している水分子の数は、本発明の特定の化合物に依存する。

【0021】

他に記すことがなければ、本発明の目的のために、置換基は下記の意味を一般に有する

。「アルキル」は、一般に、炭素原子1～20個を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基である。その例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル、ドデイル、エイコシルである。

10

【0022】

。「アルキレン」は、一般に、炭素原子1～20個を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素架橋である。その例は、メチレン、エチレン、プロピレン、-メチルエチレン、-メチルエチレン、-エチルエチレン、-エチルエチレン、ブチレン、-メチルプロピレン、-メチルプロピレン、-メチルプロピレン、-エチルプロピレン、-エチルプロピレン、-エチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デシレン、ドデイレレンおよびエイコシレンである。

【0023】

。「アルケニル」は、一般に、炭素原子2～20個を有し、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの二重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基である。その例は、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘプテニル、イソヘプテニル、オクテニル、イソオクテニルである。

20

【0024】

。「アルキニル」は、一般に、炭素原子2～20個を有し、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの三重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基である。その例は、エチニル、2-ブチニル、2-ペンチニルおよび2-ヘキシニルである。

【0025】

。「アシル」は、一般に、カルボニル基を介して結合している炭素原子1～9個を有する直鎖または分岐鎖の低級アルキルである。その例は、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニルおよびイソブチルカルボニルである。

30

【0026】

。「アルコキシ」は、一般に、酸素原子を介して結合している炭素原子1～14個を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基である。その例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、イソヘプトキシ、オクトキシまたはイソオクトキシである。「アルコキシ」および「アルキルオキシ」は同意語として使用される。

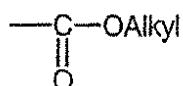
【0027】

。「アルコキシアルキル」は、一般に、8個までの炭素原子を有するアルコキシ基によって置換された、8個までの炭素原子を有するアルキル基である。

40

。「アルコキシカルボニル」は、例えば、式：

【化2】



によって示すことができる。この場合、アルキル(Alkyl)は、一般に、炭素原子1～13個を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基である。その例は、次のアルコキシカルボニル基である：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルまたはイソブトキシカルボニル。

50

【0028】

「シクロアルキル」は、一般に、炭素原子3～8個を有する環状炭化水素基である。シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが好ましい。例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルである。

「シクロアルコキシ」は、本発明の目的のためには、その炭化水素基がシクロアルキル基であるアルコキシ基である。シクロアルキル基は、一般に8個までの炭素原子を有する。その例は、シクロプロピルオキシおよびシクロヘキシルオキシである。「シクロアルコキシ」および「シクロアルキルオキシ」という用語は同意語として使用される。

【0029】

「アリール」は、一般に、炭素原子6～10個を有する芳香族基である。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。

「ハロゲン」は、本発明の目的のためには、弗素、塩素、臭素および沃素である。

【0030】

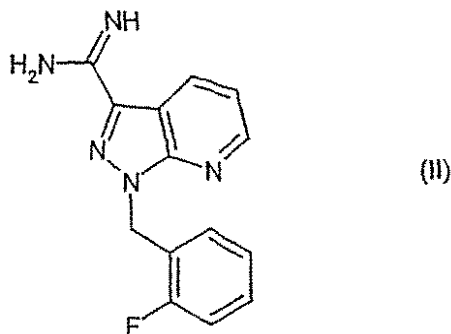
「複素環」は、本発明の目的のためには、一般に、飽和、不飽和または芳香族の3～10員(例えば5または6員)の複素環であり、該複素環は、S、Nおよび/またはOからなる群からのヘテロ原子3個までを含有していてもよく、窒素原子の場合は、これを介して結合していてもよい。その例は、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、ピロリル、ピロリジニル、ペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2,3-トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、モルホリニルまたはピペリジルである。チアゾリル、フリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびテトラヒドロピラニルが好ましい。「ヘテロアリール」(または「ヘトアリール」という用語は、芳香族複素環式基を意味する。

【0031】

式(I)で示される本発明の化合物は、下記のように製造することができる：

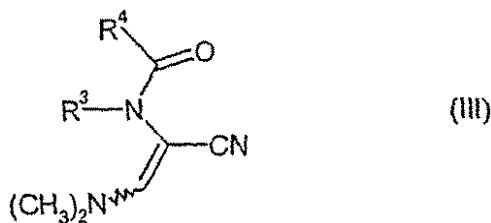
[A] 以下の式(II)で示される化合物：

【化3】



を、式(III)で示される化合物：

【化4】



または、式(IV)で示される化合物：

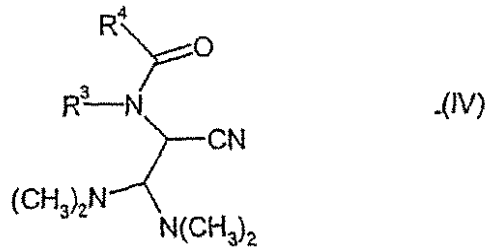
10

20

30

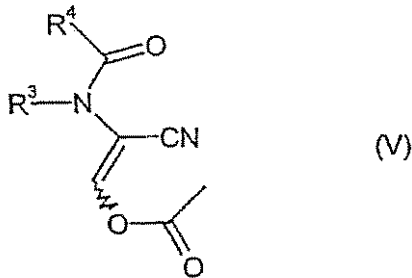
40

【化5】



または、式(V)で示される化合物：

【化6】

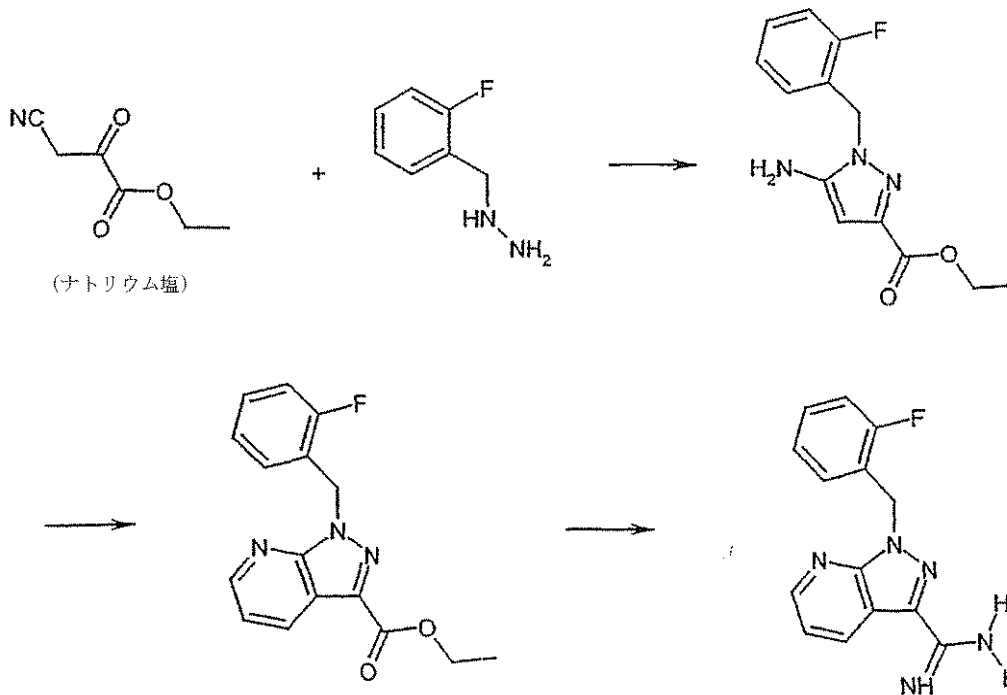
[式中、R³およびR⁴は前記に定義した通りである]

と、有機溶媒中、適切であれば塩基の存在下に、加熱しながら反応させて、式(I)で示される化合物を得る。

【0032】

式(II)で示される化合物は、下記の反応式に示すように製造することができる：

【化7】



【0033】

式(II)で示される化合物は、文献[BorscheおよびManteuffel、Liebig's Ann. Chem. 1934、512、97)から既知のシアノピルビン酸エチルのナトリウム塩からの多段階合成によって得ることができる。それと2-フルオロベンジルヒドラジンとを、不活性溶媒(ジオキサンなど)中で保護ガス雰囲気下に加熱しな

10

20

30

40

50

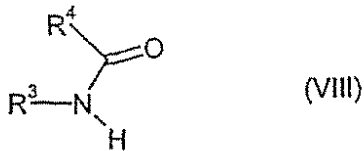
から反応させて、5-アミノ-1-(2-フルオロベンジル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルを得る。これを、酸性媒体中、保護ガス雰囲気下に加熱しながら、ジメチルアミノアクリレインと反応させて、対応するピリジン誘導体に環化する。このピリジン誘導体 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸エチルを、アンモニアを使用するエステルから対応するアミドへの変換、脱水剤(無水トリフルオロ酢酸など)を使用する対応するニトリル誘導体を得るための脱水、ニトリル誘導体とナトリウムエトキシドとの反応、および最後の塩化アンモニウムとの反応からなる多段階法によって、式(II)で示される化合物に変換する。

【0034】

式(III)および(IV)で示される化合物は、下記のように製造することができる：即ち、式(VIII)：

10

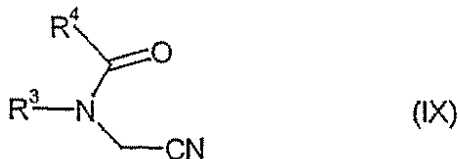
【化8】



で示される対応するラクタム誘導体と、ハロアセトニトリル(例えばプロモアセトニトリル)とを、アセトニトリル誘導体を等モル量または僅かに過剰量で使用し、等モル量または僅かに過剰量の塩基(例えばアルカリ金属水素化物、特に水素化ナトリウム)の存在下に、有機溶媒(例えば環状エーテル、特にジオキサン)、好ましくは有機溶媒の混合物[特に、ジオキサンとジメチルホルムアミド(DMF)の3:1~5:1の混合物]中で、適切であれば等モル量または僅かに過剰量のリチウム化合物(例えば臭化リチウム)の存在下に、好ましくは大気圧下に反応させ、例えば -5 ~ +5 に冷却しながら反応物質を混合し、次に、反応溶液を数時間(例えば12時間)にわたって高温(例えば50 ~ 80、好ましくは60 ~ 70)で撹拌して、式(IX)：

20

【化9】



30

で示される化合物を得る。次に、式(IX)で示される化合物と、等モル量または僅かに過剰量のt-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(例えばAldrichから入手できる)とを、有機溶媒(例えば環状エーテル、特にジオキサン)中で、好ましくは大気圧下に反応させ、反応溶液を数時間(例えば12時間)にわたって高温(例えば50 ~ 80、好ましくは60 ~ 70)で撹拌する。

【0035】

式(VIII)で示される化合物は、例えばAldrichまたはFlukaから入手できる(-ブチロラクタム、-バレロラクタム、-カプロラクタム、5-メチル-2-ピロリジノン、オキサゾリジン-2-オン、5,5-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン、3-メチル-2-ピロリジノン)、または文献の方法によって製造することができる。例えば、5,5-ジメチルピロリジン-2-オンは、J. Org. Chem., 14, 1949, 605-625、J. Heterocycl. Chem., 23, 1986, 53-57またはTetrahedron Lett., 35, 1994, 293-296に記載のように合成することができる。3-モルホリノンの製造は、例えば、米国特許第5349045号、米国特許第3966766号および米国特許第4156683号、ならびにJ. Amer. Chem. Soc., 61, 1939, 1575に記載されている。3,3,4,4-テトラメチルピロリジン-2-オンは、Justus Liebig's Ann. Chem., 197

40

50

7、8-19に記載のように製造することができる。置換3-モルホリノンは、Tetrahedron Lett. 1995、36、3821-3824に記載のように、-クロロカルボニルクロリドと置換2-アミノエタノールとの反応によって製造することができる。4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-2-オンは、Tetrahedron 47、1991、2801-2820に記載のように、2-アミノ-2-メチルプロパノールと炭酸ジエチルから製造することができる。

【0036】

式(V)で示される化合物は、下記のようにして得ることができる：即ち、式(IX)で示される化合物と、過剰(例えば2~3倍過剰)の蟻酸誘導体(例えば蟻酸エステル、例えば蟻酸エチル)とを、有機溶媒[例えば環状エーテル、好ましくはテトラヒドロフラン(THF)]中で、過剰(例えば2~3倍過剰)の塩基(例えばアルカリ金属塩基、好ましくはKOtBu)の存在下に、好ましくは大気圧下に反応させ、反応溶液を室温で数時間(例えば1~2時間)攪拌し、次に、使用した塩基の量に対応する量の酢酸と反応させ、次に、酢酸誘導体(例えば塩化アセチルまたは無水酢酸)と冷却しながら反応させ、次に、好ましくは大気圧下に室温で数分~数時間(例えば30分~2時間)攪拌する。

【0037】

式(II)で示される化合物と、式(III)または(IV)または(V)で示される化合物とを、有機溶媒(例えば炭化水素、好ましくは芳香族炭化水素、特にキシレンまたはトルエン)中で、適切であれば塩基(例えば有機塩基、例えばアミン、好ましくはトリエチルアミン)の存在下に、好ましくは大気圧下に反応させ、反応溶液を、数時間(例えば12時間)にわたって高温(例えば80~130、好ましくは100~130、特に120)で攪拌して、式(I)で示される本発明の化合物を得ることができる。この場合、反応物質は、それらの性質に依存して、等モル量で使用されるか、または反応物質の1つは最大で3倍過剰量で使用される。

【0038】

一般式(I)で示される本発明の化合物は、予期されなかった有効な薬理作用を示す。

一般式(I)で示される本発明の化合物は、血管弛緩および血小板凝集の阻害をもたらす、血圧の低下および冠状動脈血流の増加を生じる。これらの作用は、可溶性グアニル酸シクラーゼの直接刺激およびcGMPの細胞内増加によって媒介される。さらに、一般式(I)で示される本発明の化合物は、cGMPレベルを増加させる物質、例えばEDRF(内皮由来の弛緩因子)、NO供与体、プロトポルフィリンIX、アラキドン酸またはフェニルヒドラジン誘導体の作用を増強する。

【0039】

従って、これら化合物は、心血管障害の治療、例えば、高血圧および心不全、安定および不安定狭心症、末梢および心臓血管障害、不整脈の治療；血栓塞栓性障害および虚血、例えば、心筋梗塞、脳卒中、一過性および虚血性発作、末梢血流障害の治療；血栓崩壊療法、経皮経管動脈形成術(PTA)、経皮経管冠状動脈形成術(PTCA)、バイパス後の再狭窄の予防；および、動脈硬化症、喘息性障害および泌尿生殖器系の疾患、例えば、前立腺肥大、勃起機能障害、女性性機能障害、骨粗鬆症、胃不全麻痺および失禁の治療；のための薬剤において使用することができる。

【0040】

また、一般式(I)で示される本発明の化合物は、NO/cGMP系の障害を特徴とする中枢神経系疾患を制御するための活性成分である。これら化合物は、中度認知障害、加齢性の学習および記憶障害、加齢性の記憶喪失、血管性痴呆、頭蓋脳外傷、脳卒中、脳卒中後に起こる痴呆(脳卒中後痴呆)、後外傷性頭蓋脳障害、全般的集中障害、学習および記憶困難を有する小児集中障害、アルツハイマー病、血管性痴呆、レヴィー小体痴呆、前頭葉の変性を有する痴呆、例えばピック症候群、パーキンソン病、進行性核性麻痺、大脳皮質基底核変性を有する痴呆、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト-ヤコブ痴呆、HIV痴呆、痴呆を伴う精神分裂病またはコルサコフ精神病のような状態/疾患/症候群に特に関連して発生する認知障害後の、

10

20

30

40

50

知覚、集中、学習または記憶を向上させるのに特に好適である。これら化合物は、中枢神経系障害、例えば、不安、緊張および抑鬱状態、CNS関連の性機能障害および睡眠障害の治療に、ならびに、食物、刺激物質および依存性物質の摂取の病理学的障害の制御にも好適である。

【0041】

該活性成分は、脳の血流を制御するのにも好適であり、従って、偏頭痛を制御するための有効物質である。

該成分は、脳卒中、脳虚血および頭蓋脳外傷のような脳梗塞の後遺症の予防および抑制にも好適である。一般式(I)で示される本発明の化合物は、疼痛状態の抑制にも使用することができる。

10

さらに、本発明の化合物は、抗炎症作用を有し、従って、抗炎症物質としても使用することができる。

【0042】

さらに、本発明は、一般式(I)で示される本発明の化合物と、有機硝酸塩およびNO供与体との組合せも包含する。

本発明の目的のために、有機硝酸塩およびNO供与体とは、一般に、NOまたはNO種の放出によってそれらの治療効果を示す物質である。ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、イソソルビドジニトレート、イソソルビドモノニトレート、モルシドミンおよびSIN-1が好ましい。

【0043】

20

さらに、本発明は、サイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)の分解を阻害する化合物との組合せも包含する。これらは、特に、ホスホジエステラーゼ1、2および5[BeavoおよびReifsnnyder(1990)、TiPS 11、p.150-155の命名法]の阻害物質である。これらの阻害物質は、本発明の化合物の作用を増強し、所望の薬理作用を増加させる。

【0044】

生物学的試験

インビトロにおける血管弛緩作用

首の後に一撃を加えてウサギを気絶させ、放血させる。大動脈を取り出し、付着組織を除去し、1.5mm幅の輪に分割し、以下の組成(mM): NaCl(119)、KCl(4.8)、CaCl₂×2H₂O(1)、MgSO₄×7H₂O(1.4)、KH₂PO₄(1.2)、NaHCO₃(25)、グルコース(10)を有する37°Cのカルボゲン(carbogen)ガス処理したKrebs-Henseleit溶液を含有する器官浴5mL中で、1つずつ緊張状態におく。収縮力をStatham UC2セルで検出し、A/D変換器(DAS-1802 HC、Keithley Instruments Munich)で増幅し、数値化し、並行してチャートレコーダーに記録する。フェニレフリンを、増加する濃度で漸増的に浴に添加することによって、収縮を発生させる。数回の対照サイクル後に、被験物質を、それぞれの後続ランにおいて、各場合に増加する用量で試験し、収縮の高さを、直前のランで到達した収縮の高さと比較する。対照値の高さを50%減少させるのに必要な濃度(IC₅₀)をこれから算出する。標準適用容量は5μlであり、浴溶液中のDMSO含量は0.1%に相当する。結果を下記の表1に示す。

30

40

【0045】

【表 1】

表 1 : インビトロにおける血管弛緩作用

実施例番号	IC ₅₀ [μ M]
2	1.1
3	1.99
5	1.05
9	0.70
13	0.69
14	0.42
15	1.2
16	1.23
19	0.41
21	0.25
22	0.60

10

【0046】

20

インビトロにおける肝臓クリアランスの測定

ラットを麻酔し、ヘパリン投与し、門脈を介して肝臓を原位置で灌流する。次に、一次ラット肝細胞を、コラゲナーゼ溶液を使用して肝臓からインビトロで得る。2・10⁶肝細胞/mLを、それぞれの場合に同濃度の被験化合物を使用して、37℃でインキュベートした。経時的な被験物質の減少を、生物学的分析(HPLC/UV、HPLC/蛍光またはLC/MSMS)によって、インキュベートの開始から0~15分の時間内に、各場合に5つの時点で測定した。これから、細胞数および肝臓重量によってクリアランスを算出した。

【0047】

30

被験物質を、ラットの尾静脈に、溶液として静脈内投与する。所定の時点でラットから採血し、ヘパリン処理し、常法により血漿を得る。被験物質を、生物学的分析によって、血漿において定量する。この目的に使用される通常の非分画法(non-compartmental method)を使用してこのように求めた血漿濃度-時間推移から、薬物速度論パラメーターを算出した。

【0048】

本発明は、非毒性かつ不活性な薬学的に適する担体に加えて、一般式(I)で示される本発明の化合物を含んでなる医薬調製物、および該調製物の製造方法を包含する。

活性成分は、適切であれば、1つまたはそれ以上の前記担体中にマイクロカプセル封入形態で存在することができる。

【0049】

40

治療に有効な一般式(I)で示される化合物は、全混合物の約0.1~99.5重量%、好ましくは約0.5~95重量%の濃度で、前記の医薬調製物中に存在すべきである。

前記の医薬調製物は、一般式(I)で示される本発明の化合物の他に、他の活性医薬成分も含んでいてもよい。

【0050】

ヒトおよび獣医学の両方において、本発明の活性成分を、24時間につき約0.01~約700mg/kg体重、好ましくは0.01~100mg/kg体重の合計量で、適切であれば複数の単一用量の形態で投与して、所望の結果を得るのが有利であることが一般にわかっている。単一用量は、本発明の活性成分を、好ましくは約0.1~約80mg/kg体重、特に0.1~30mg/kg体重の量で含んでなる。

50

【実施例】

【0051】

下記の限定のためのものではない好ましい実施例によって、本発明をさらに詳しく説明する。他に記すことがなければ、全ての量データは重量%である。

略語

RT : 室温

EA : 酢酸エチル

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

【0052】

HPLC保持時間を確立する方法、および調製のための分離方法方法A(HPLC-MS) :溶離剤 : A = CH₃CN B = 0.6 g 30% HCl / L H₂O

流量 : 0.6 mL / 分

カラムオープン : 50

カラム : Symmetry C18 2.1 * 150 mm

勾配 :

【表2】

時間(分)	%A	%B	流量(mL/分)
0	10	90	0.6
4	90	10	0.6
9	90	10	0.8

【0053】

方法B(HPLC) :溶離剤 : A = 5 mL HClO₄ / L H₂O、B = CH₃CN

流量 : 0.75 mL / 分

L-R温度 : 30.00 29.99

カラム : Kromasil C18 60 * 2 mm

勾配 :

【表3】

時間(分)	%A	%B
0.50	98	2
4.50	10	90
6.50	10	90
6.70	98	2
7.50	98	2

【0054】

方法C(HPLC) :溶離剤 : A = H₃PO₄ 0.01モル / L、B = CH₃CN

流量 : 0.75 mL / 分

L-R温度 : 30.01 29.98

カラム : Kromasil C18 60 * 2 mm

勾配 :

【表 4】

時間(分)	%A	%B
0.00	90	10
0.50	90	10
4.50	10	90
8.00	10	90
8.50	90	10
10.00	90	10

10

【0055】

方法D(キラルHPLC):

溶離剤: 50%イソヘキサン、50%エタノール

流量: 1.00 mL/分

温度: 40

カラム: 250 * 4.6 mm、Chiralcel ODを装填、10 μm

【0056】

方法E(HPLC-MS):

溶離剤: A = CH₃CN B = 0.3 g 30% HCl / L H₂O

流量: 0.9 mL/分

カラムオープン: 50

カラム: Symmetry C18 2.1 * 150 mm

勾配:

【表 5】

時間(分)	%A	%B	流量(mL/分)
0	10	90	0.9
3	90	10	1.2
6	90	10	1.2

20

30

【0057】

方法F(分取HPLC):

溶離剤: A = ミリ-Q水、B = アセトニトリル、C = 1%トリフルオロ酢酸

流量: 2.5 mL/分

温度: 50

装填材料: Kromasil 100 C18 5 μm 250 x 20 mm No. 10113

14 R

【表 6】

時間(分)	A	B	C
0	72	10	18
30	32	60	8
30.1	4	95	1
40	4	95	1
48	72	10	18

40

50

【 0 0 5 8 】

方法 G (L C - M S) :

溶離剤 : A = アセトニトリル + 0.1 % 蟻酸、 B = 水 + 0.1 % 蟻酸

流量 : 25 mL / 分

温度 : 40

装填材料 : Symmetry C18、50 x 2.1 mm、3.5 μm

【表 7】

時間(分)	A	B
0	10	90
4.0	90	10
6.0	90	10
6.1	10	90
7.5	10	90

10

【 0 0 5 9 】

方法 H (G C - M S) :

キャリアーガス : ヘリウム

流量 : 1.5 mL / 分

初期温度 : 60

温度勾配 : 1.4 / 分で 300 まで、次に、1 分間の 300 定温

カラム : HP-5 30 m x 320 μm x 0.25 μm (フィルム厚み)

初期時間 : 2 分

フロントインジェクター温度 : 250

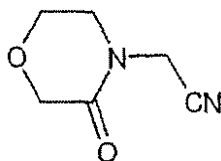
【 0 0 6 0 】

出発化合物

I . ラクタム置換アセトニトリルの合成

実施例 I a : (3-オキソ-4-モルホリニル)アセトニトリル

【化 10】



30

水素化ナトリウム 3.01 g (126 mモル)を、ジオキサン 150 mL および DMF 30 mL の混合物中のモルホリノン 12.1 g (120 mモル)に、氷で冷却しながら少しずつ添加し、混合物を 0 で 40 分間攪拌した。次に、無水臭化リチウム 11.4 g (132 mモル)を添加し、混合物を RT で 30 分間攪拌した。ブromoアセトニトリル 15.8 g (132 mモル)を滴下し、次に、65 で一晩攪拌した。懸濁液を RT まで冷却し、NaCl 飽和溶液に注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発器で蒸留して溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(30 : 1)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、33%のDMFをなお含有する生成物を得た。これを、さらに精製せずに次の反応に使用した。

40

収量 : 13.0 g (52%、DMF 不含)。

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 3.45 (t、2 H、 CH_2N)、3.88 (t、2 H、 CH_2O)、4.12 (s、2 H、 CH_2O)、4.48 (s、2 H、 CH_2CN)。

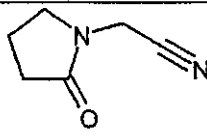
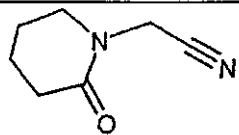
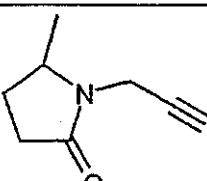
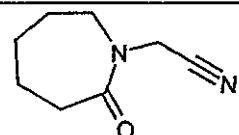
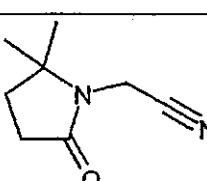
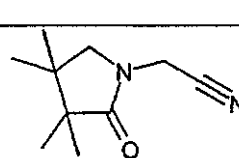
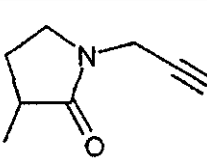
MS : (ESI pos.)、 m/z = 141 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)、182 ($[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$)。

50

【 0 0 6 1 】

下記の化合物を、同様の方法によって、適切なラクタムまたは適切な環状カルバメートから、プロモアセトニトリルとの反応によって製造した。下記の表において、(a) = 反応をジメトキシメタン / DMF (5 : 1) 中で行った ; (b) = ラセミ化合物。

【表 8】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
Ib		23 (a)	MS-ESI pos. (m/z): 166 [M+H+CH ₃ CN] ⁺ Rf(CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0.57
Ic		34	MS-ESI pos. (m/z): 139 [M+H] ⁺ , 180 [M+H+CH ₃ CN] ⁺ Rf(CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0.61
Id		39 (b)	MS-ESI pos. (m/z): 139 [M+H] ⁺ , 156 [M+H+NH ₃] ⁺ Rf(CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0.56
Ie		32	MS-ESI pos. (m/z): 153 [M+H] ⁺ , 194 [M+H+CH ₃ CN] ⁺
If		58	MS-ESI pos. (m/z): 153 [M+H] ⁺ , 170 [M+H+NH ₃] ⁺ Rf(CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0.56
Ig		27	MS-ESI pos. (m/z): 170 ([M+H] ⁺), 187 ([M+H+NH ₃] ⁺) ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 0.88 (s, 6H, 2CH ₃), 0.95 (s, 6H, 2CH ₃), 3.12 (s, 2H, CH ₂), 4.38 (s, 2H, CH ₂ CN)
Ih		33	MS-ESI pos. (m/z): 139 ([M+H] ⁺), 156 ([M+H+NH ₃] ⁺) ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 1.06 (d, 3H, CH ₃), 1.50-1.70 (m, 1H, CH), 2.13-2.45 (m, 2H, 2CH), 3.28-3.40 (m, 2H, 2CH), 4.36 (s, 2H, CH ₂ CN)

10

20

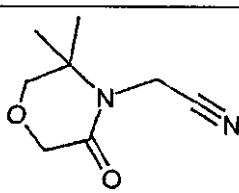
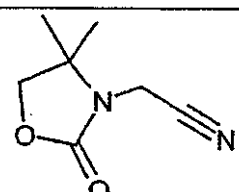
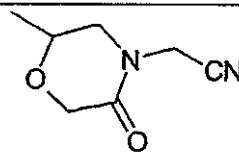
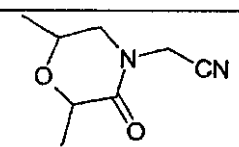
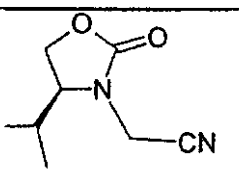
30

40

50

【 0 0 6 2 】

【 表 9 】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
Ii		30	MS-DCI (m/z): 169.1 ([M+H] ⁺), 186.1 ([M+H+NH ₃] ⁺), 354.4 ([2M+H+NH ₃] ⁺) ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 1.28 (s, 6H, 2CH ₃), 3.62 (s, 2H, CH ₂ N), 4.16 (s, 2H, CH ₂ O), 4.40 (s, 2H, CH ₂ CN)
Ij		14	MS-Cl pos. (m/z): 172 ([M+H+NH ₃] ⁺) ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 1.31 (s, 6H, 2CH ₃), 4.10 (s, 2H, CH ₂), 4.35 (s, 2H, CH ₂ CN)
Ik		39	R _f : 0.55 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) HPLC: R _t = 1.59分 (方法B).
Il		65	R _f : 0.60 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) HPLC: R _t = 2.57分 (18%) および 2.66分 (80%), ジアステレオマー 混合物, (方法B).
Im		55	R _f : 0.51 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) GC-MS: R _t = 8.84分 (方法H). MS (TOF-EI), m/z = 125 ([M- C ₃ H ₇] ⁺).

10

20

30

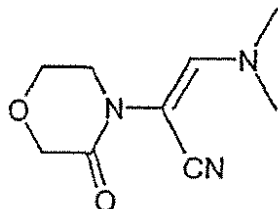
40

【 0 0 6 3 】

II. ラクタム置換アクリロニトリルおよびプロピオニトリルの合成

実施例II a : 3-(ジメチルアミノ)-2-(3-オキソ-4-ホルホルニル)-2-プロペノニトリル(E/Z混合物)

【化 1 1】



tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン 16.2 g (19.2 mL、92.8 mモ
ル)を、ジオキサン 150 mL 中の実施例 I a の(3-オキソ-4-モルホリニル)アセトニト
リル 13.0 g (DMF 中 67% の濃度、62.2 mモル)の溶液に室温で添加し、次に、混
合物を 80 で一晩攪拌した。回転蒸発器で溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/
メタノール(20 : 1)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。褐色油状物を
得た。これから生成物を結晶化した。超音波浴においてメタノールで処理した後、シクロ
ヘキサンを添加して、生成物を淡褐色固形物として沈殿させた。生成物は、NMR スペク
トル(300 MHz、D₆-DMSO)によれば、E/Z 混合物の形態である。

10

収量：10.2 g (84%)。

¹H-NMR : (200 MHz、D₆-DMSO)、 = 2.88 および 3.03 (2 s、一緒
に 6 H、N(CH₃)₂)、3.38-3.52 (m、2 H、CH₂N)、3.80-3.91 (m、2
H、CH₂O)、4.09 および 4.12 (2 s、一緒に 2 H、CH₂O)、6.91 および 7.
01 (2 s、一緒に 1 H、オレフィン CH)。

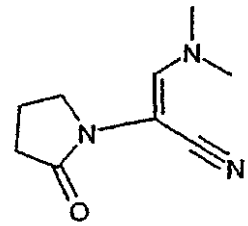
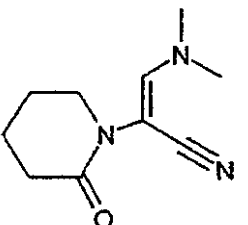
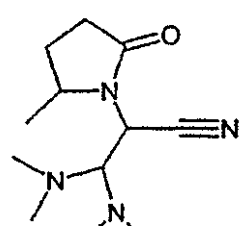
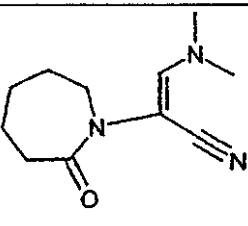
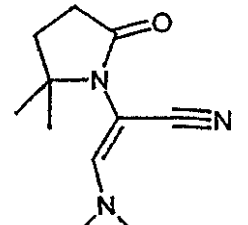
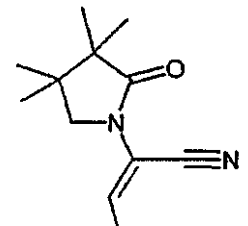
20

MS : (ESI pos.)、m/z = 196 ([M + H]⁺)。

【0064】

下記の化合物を、同様の方法で得た。下記の表において、[α]_D = HNMe₂ 脱離が明らか
に MS 装置中で起こる。

【表 10】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
IIb (Ib から)		69	MS-ESI pos. (m/z): 180 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 A) : 2.034 および 2.146 (E/Z 混合物)
IIc (Ic から)		21	MS-ESI pos. (m/z): 194 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 A) : 2.272 (E/Z 混合物)
II d (Id から)		28	MS-ESI pos. (m/z): 239 [M+H] ⁺ , 194 [M+H-HNMe ₂] ^{+la} 保持時間 (分) (方法 A) : 2.388 および 2.460 (2 nd アステロマー)
IIe (Ie から)		31	MS-ESI pos. (m/z): 208 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 A) : 2.521 および 2.598 (E/Z 混合物)
II f (If から)		45	MS-ESI pos. (m/z): 208 [M+H] ⁺ , 415 [2 M+H] ⁺ , 保持時間 (分) (方法 A) : 1.819 および 1.869 (E/Z 混合物)
II g (Ig から)		61	MS-ESI pos. (m/z): 236 ([M+H] ⁺), 471 ([2M+H] ⁺) 保持時間 (分) (方法 A) : 2.214 (ショルダーを有するピーク, E/Z 混合物)

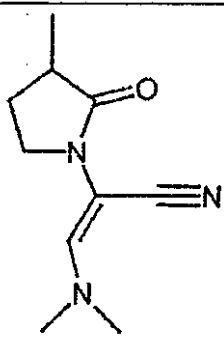
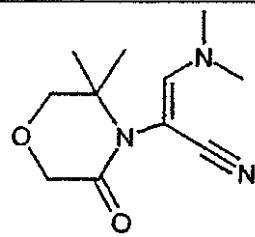
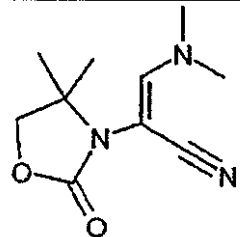
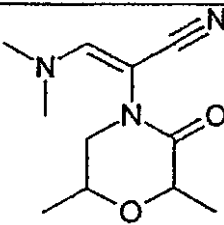
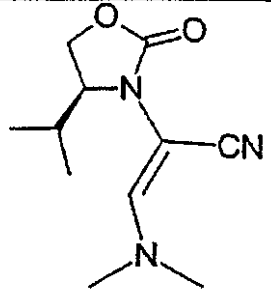
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
IIh (Ih から)		43	MS-ESI pos. (m/z): 194 ([M+H] ⁺), 387 ([2M+H] ⁺) 保持時間 (分) (方法 A) : 1.626 および 1.685 (E/Z 混合物)
IIi (Ii から)		32	MS-ESI pos. (m/z): 224 ([M+H] ⁺), 447 ([2M+H] ⁺) 保持時間 (分) (方法 A) : 1.599 および 1.658 (E/Z 混合物)
IIj (Ij から)		14	MS-ESI pos. (m/z): 224 ([M+H] ⁺), 447 ([2M+H] ⁺) 保持時間 (分) (方法 A) : 1.599 および 1.658 (E/Z 混合物)
IIk (Ik から)		4	粗生成物としてさらに反応
III (Im から)		21	LC-MS: R _t = 1.98 分 (14%) および 2.05 分 (78%), ジアステロマー混合物 (方法 E). MS (ESI pos.), m/z = 224 ([M+H] ⁺ , 447 ([2M+H] ⁺).

【 0 0 6 6 】

III. 3-(ジメチルアミノ)-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2-プロペノニトリルの合成

III a : (5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)アセトニトリル

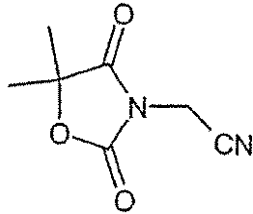
10

20

30

40

【化 1 2】



DMF 30 mL 中の 5,5-ジメチルオキサゾリジン-2,4-ジオン 10.0 g (77.5 m
モル)の溶液を、ジオキサン 200 mL 中の水素化ナトリウム(鉱油中 60%) 3.25 g (
81.3 mモル)の懸濁液に、氷で冷却しながら滴下した。室温に温めながら混合物を 40
分間攪拌した。次に、無水臭化リチウム 7.40 g (85.2 mモル)を添加し、混合物を R
T で 20 分間攪拌した。プロモアセトニトリル 10.2 g (85.2 mモル)を滴下し、次に
、65 で一晩攪拌した。懸濁液を RT に冷却し、NaCl 飽和溶液に注いだ。有機相を
シリカゲルに吸収させ、ジクロロメタン/メタノール(50 : 1)を使用してクロマトグラ
フィーにかけた。生成物を含有する分画を、高真空下に乾燥して、残留する DMF を部分
除去した。このように処理した生成物は、44 モル%の DMF をなお含有し、さらに精製
せずに次の反応に使用した。

収量 : 16.0 g (69%)。

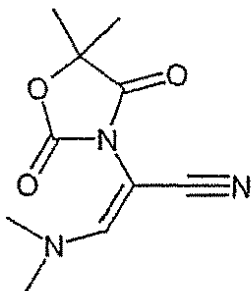
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 1.52 (s、6 H、 CH_3)、4.6
1 (s、2 H、 CH_2CN)。

R_f : 0.76 (ジクロロメタン/メタノール 20 : 1)。

【0067】

III b : 3-(ジメチルアミノ)-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン
-3-イル)-2-プロペノニトリル(E/Z 混合物)

【化 1 3】



tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン 5.80 g (6.88 mL、33.3 mモ
ル)を、ジオキサン 150 mL 中の実施例 III a の(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,3
-オキサゾリジン-3-イル)アセトニトリル 10.0 g (DMF 中 56% の濃度、33.3 m
モル)の溶液に室温で添加し、次に、混合物を 80 で一晩攪拌した。混合物をシリカゲ
ルに吸収させ、シクロヘキサン/酢酸エチルの勾配(1 : 1、1 : 2、1 : 3)を使用して
クロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する分画を濃縮し、酢酸エチルに取り、シク
ロヘキサンで沈殿させた。沈殿物を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、淡黄色固
形物を得た。生成物は、NMR スペクトル(300 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$)によれば、E /
Z 混合物の形態である。

収量 : 2.44 g (57%)。

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 1.54 (s、6 H、 CH_3)、3.1
1 および 3.22 (2 s、一緒に 6 H、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、7.27 および 7.37 (2 s、一緒に
1 H、オレフィン CH)。

MS : (ESI pos.)、 m/z = 224 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)、265 ($[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$
)。

10

20

30

40

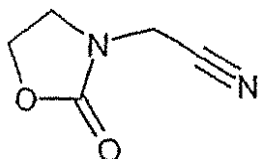
50

【0068】

IV. 3-(ジメチルアミノ)-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2-プロペノニトリルの合成

IVa : (2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)アセトニトリル

【化14】



10

DMF 30 mL 中の 2-オキサゾリジノン 15.0 g (172.3 mモル) の溶液を、ジオキサン 200 mL 中の水素化ナトリウム(鉱油中 60%) 7.23 g (180.9 mモル) の懸濁液に、氷で冷却しながら滴下した。室温に温めながら、混合物を 40 分間攪拌した。次に、無水臭化リチウム 16.5 g (189.5 mモル) を添加し、混合物を RT で 40 分間攪拌した。プロモアセトニトリル 22.7 g (189.5 mモル) を滴下し、次に、65 で一晩攪拌した。懸濁液を RT まで冷却し、NaCl 飽和溶液に注いだ。有機相をシリカゲルに吸収させ、ジクロロメタン/メタノール(50 : 1) を使用してクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する分画を、シクロヘキサン/酢酸エチル(1 : 1) を溶離剤として使用してさらにシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。

20

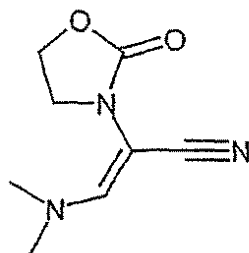
収量 : 19.9 g (91%)。

 $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 3.61 (t, 2H, CH_2N)、4.35 (t, 2H, CH_2O)、4.39 (s, 2H, CH_2CN)。 R_f : 0.56 (ジクロロメタン/メタノール 20 : 1)MS : (EI)、 m/z (%) = 126 (60, M^+)、67 (100)。

【0069】

IVb : 3-(ジメチルアミノ)-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2-プロペノニトリル(E/Z混合物)

【化15】



30

tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン 13.8 g (16.4 mL, 79.3 mモル) を、ジオキサン 200 mL 中の実施例 IV の (2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)アセトニトリル 10.0 g (79.3 mモル) の溶液に室温で添加し、次に、混合物を 80

40

で 6 時間および室温で一晩攪拌した。混合物を回転蒸発器で蒸発乾固し、シクロヘキサン/酢酸エチルの勾配(1 : 1、1 : 2、1 : 3) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。生成物は、NMR スペクトル(300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) によれば、E/Z 混合物の形態である。

収量 : 12.3 g (67%)。

 $^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 2.94 および 3.03 (2s、一緒に 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、3.58-3.68 (m、一緒に 2H, CH_2N)、4.23-4.42 (m、一緒に 2H, CH_2O)、6.97 および 7.13 (2s、一緒に 1H, オレフィン CH)。MS : (DCI)、 m/z = 182 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)、199 ($[\text{M} + \text{H} + \text{NH}_3]^+$)、380 ($[\text{2}$

50

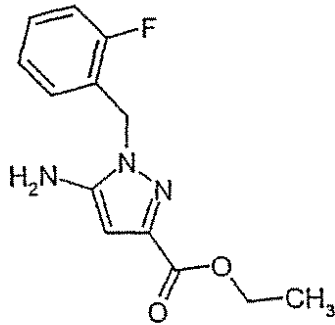
$M + H + NH_3]^+$ 。

【0070】

V. 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミジン

Va : 5-アミノ-1-(2-フルオロベンジル)ピラゾール-3-カルボン酸エチル

【化16】



10

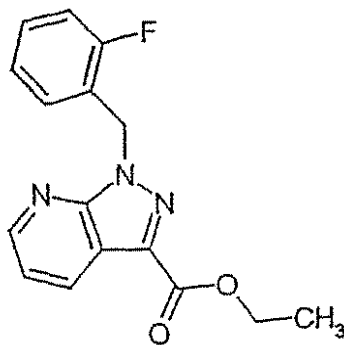
トリフルオロ酢酸 11.75 g (75 mL、0.98 モル)を、シアノピルビン酸エチルのナトリウム塩(BorscheおよびManteuffel、Liebigs Ann. 1934、512、97と同様に製造)100 g (0.613 モル)に、ジオキサン 2.5 L 中、アルゴン下に室温で効果的に攪拌しながら添加し、混合物を10分間攪拌した。その間に大部分の前駆体が溶解した。次に、2-フルオロベンジルヒドラジン 85.93 g (0.613 モル)を添加し、混合物を一晩沸騰させた。冷却した後、分離したトリフルオロ酢酸ナトリウムの結晶を吸引濾過し、ジオキサンで洗浄し、粗溶液をさらに反応させた。

20

【0071】

Vb : 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【化17】



30

Va から得た溶液を、ジメチルアミノアクロレイン 61.25 mL (60.77 g、0.613 モル)およびトリフルオロ酢酸 56.28 mL (83.88 g、0.736 モル)と混合し、アルゴン下に3日間沸騰させた。次に、溶媒を真空蒸発させ、残留物を水 2 L に注ぎ、酢酸エチル各 1 L で3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、回転蒸発器で濃縮した。シリカゲル 2.5 kg のクロマトグラフィーにかけ、トルエン/トルエン-酢酸エチル = 4 : 1 の勾配を使用して溶離した。

40

収量 : 91.6 g (2段階で理論量の49.9%)

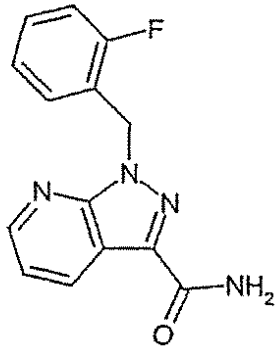
融点 : 85

R_f (SiO₂, TE1) : 0.83

【0072】

Vc : 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【化18】



10

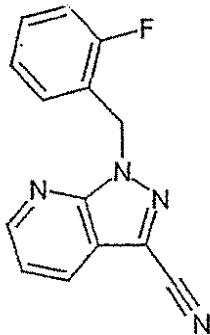
実施例 V b で得たエステル 10.18 g (34 mモル) を、アンモニアで飽和したメタノール 150 mL に 0 ~ 10 で導入した。室温で 2 日間攪拌し、次に、真空濃縮した。

R_f (SiO₂, TE1) : 0.33

【0073】

V d : 3-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化19】



20

実施例 V c の 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド 36.1 g (133 mモル) を、THF 330 mL に溶解し、ピリジン 27 g (341 mモル) を添加した。次に、10 分間で無水トリフルオロ酢酸 47.76 mL (71.66 g、341 mモル) を添加した。その間に温度が 40 に上昇した。混合物を室温で一晩攪拌した。次に、混合物を水 1 L に注ぎ、酢酸エチル各 0.5 L で 3 回抽出した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和溶液および 1 N HCl で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、回転蒸発器で濃縮した。

30

収量 : 33.7 g (理論量の 100%)

融点 : 81

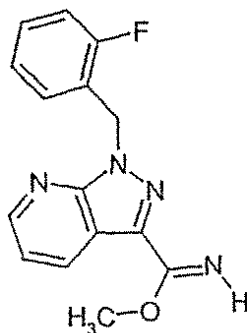
R_f (SiO₂, TE1) : 0.74

【0074】

V e : (2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミド酸メチル

40

【化20】



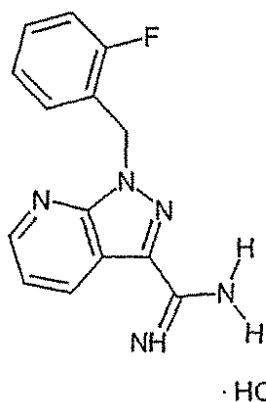
10

ナトリウムメトキシド 30.37 g (562 mモル) をメタノール 1.5 L に溶解し、3-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(実施例 V d) 36.45 g (144.5 mモル) を添加した。室温で2時間攪拌した後に得られた溶液を、次の段階に直接使用した。

【0075】

V f : 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミジン

【化21】



20

30

実施例 V e から得たメタノール中の(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミド酸メチルの溶液を、氷酢酸 33.76 g (32.19 mL、562 mモル) および塩化アンモニウム 9.28 g (173 mモル) と混合し、還流下に一晚攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、残留物をアセトンで徹底的にトリチュレーションし、沈殿した固形物を吸引濾過した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$ 、200 MHz) : δ = 5.93 (s、2H)、7.1-7.5 (m、4H)、7.55 (dd、1H)、8.12 (dd、1H)、8.30 (dd、1H)、9.5 (bs、4H 交換可能) ppm。

MS (EI) : m/z = 270.2 (M-HCl)。

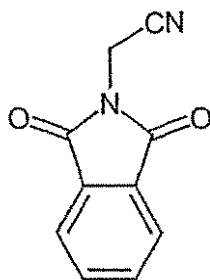
40

【0076】

VI . 2-シアノ-1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチルアセテートの合成

VI a : (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)アセトニトリル

【化 2 2】



10

フタルイミド(1.35 g、9.17 mモル、1.1当量)および炭酸カリウム(5.76 g、41.7 mモル、5.0当量)をDMFに懸濁し、10分後にプロモアセトニトリル(1.00 g、8.34 mモル)を添加した。室温で2時間撹拌した後、分離した沈殿物を濾過によって除去した。母液をEAで希釈し、NaCl飽和水溶液で抽出した。合わせた有機相を回転蒸発器で濃縮した。目的とする化合物1.48 g(95%)をこのようにして得た。

収量：1.48 g(95%)。

R_f ：0.76($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/1)。

$^1\text{H-NMR}$ ：(200 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 4.75(s、2H、 CH_2)、7.8-8.0(m、4H、Ar-H)。

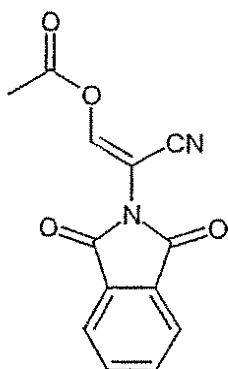
MS：(DCI)、 m/z = 204($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$)、221($[\text{M} + \text{N}_2\text{H}_7]^+$)、390($[\text{2M} + \text{NH}_4]^+$)。 20

LCMS：保持時間：2.8分(カラム：Symmetry、C-18、 $3.5\ \mu\text{m}$ 、 $50 \times 2.1\ \text{mm}$ 、流量0.5 mL/分、40、勾配：水(+0.1%蟻酸)：アセトニトリル(+0.1%蟻酸) 0分において90：10、7.5分において10：90)；MS：(ESI pos.)、 m/z = イオン化なし、(ESI neg.)、 m/z = イオン化なし。

【0077】

VIb：2-シアノ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エテニルアセテート(E,Z混合物)

【化 2 3】



30

40

KOtBu(379 mg、3.55 mモル、2.2当量)をTHFに懸濁し、THF中の実施例VIaの(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)アセトニトリル(0.30 g、1.6 mモル)および蟻酸エチル(0.29 mL、0.26 g、3.6 mモル、2.2当量)の溶液を10分間で添加した。室温で2時間の後、混合物を0℃まで冷却し、無水酢酸(0.21 mL、0.23 g、2.3 mモル、1.4当量)および酢酸(0.18 mL、0.19 g、3.2 mモル、2当量)の溶液を添加した。混合物を室温まで温め、次に、1時間撹拌し、EAおよび H_2O を添加した。相を分離した後、有機相を合わせ、回転蒸発器で濃縮した。

収量：0.36 g(88%)。

R_f ：0.58($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5/1)。

50

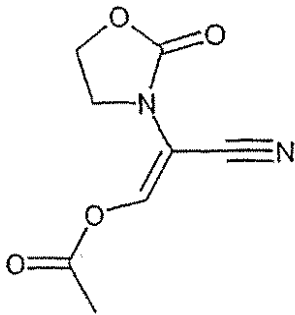
MS : (DCI)、 $m/z = 274$ ($[M + NH_4]^+$)。

LCMS : 保持時間 : 2.9分(カラム : Symmetry、C-18、 $3.5 \mu m$ 、 $50 \times 2.1 mm$ 、流量 $0.5 mL / 分$ 、 $40^\circ C$ 、勾配 : 水(+0.1%蟻酸) : アセトニトリル(+0.1%蟻酸) 0分において $90 : 10$ 、7.5分において $10 : 90$) ; MS : (ESI pos.)、 $m/z = 256$ ($[M + H]^+$)。

【0078】

VIIa . 2-シアノ-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エテニルアセテート(E/Z混合物)の合成

【化24】



無水THF 20 mL 中の実施例IVaの(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)アセトニトリル 4.10 g (32.5 mモル)および蟻酸エチル 5.30 g (71.5 mモル)の溶液を、無水THF 40 mL 中のカリウムtert-ブタノレート 8.03 g (71.5 mモル)の懸濁液に、氷で冷却しながら滴下した。次に、混合物を室温で1時間攪拌した。次に、氷で冷却しながら、酢酸 4.30 g ($4.09 mL = 7.15 mモル$)中の無水酢酸 4.65 g ($4.29 mL = 45.5 mモル$)の溶液を滴下し、混合物を室温で40分間攪拌した。ジクロロメタン/メタノールを溶離剤として使用して、混合物を短いシリカゲルフリットで濾過した。溶出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発器で $40^\circ C$ において蒸発乾固した。粗生成物が57%収率で得られ、これを次の反応に直接使用した。

【0079】

下記の化合物を同様に製造した。

【表12】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
VIIb (Ii から)		79	$R_f: 0.63$ ($CH_2Cl_2/MeOH 20:1$)
VIIc (Ik から)		粗生成物 として反応	$R_f: 0.60$ ($CH_2Cl_2/MeOH 20:1$)

10

20

30

40

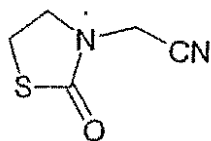
50

【0080】

VIII. 2-シアノ-2-(2-オキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)エテニルアセテート(E/Z混合物)の合成

VIII a : (2-オキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)アセトニトリル

【化25】



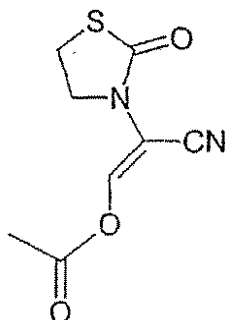
10

プロモアセトニトリルおよび2-チアゾリジノンから、実施例IVと同様に製造した。該物質を、DMF含有粗生成物として次の反応に使用した。

【0081】

VIII b : 2-シアノ-2-(2-オキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)エテニルアセテート(E/Z混合物)

【化26】



20

実施例VIII aの(2-オキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)アセトニトリル、蟻酸エチルおよび無水酢酸から、実施例VIIと同様に製造した。該物質を、粗生成物として次の反応に使用した。

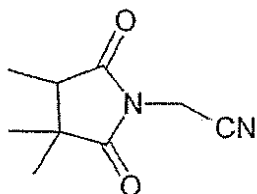
【0082】

IX. (2E/Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-(3,3,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-2-プロペノニトリルの合成

30

IX a : (3,3,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)アセトニトリル

【化27】



40

DMFの代わりにアセトンを溶媒として使用する以外は実施例VI aと同様にして、3,3,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-ピロリジン(Auwers; Oswald; Justus Liebigs Ann. Chem. 285, 1895, 307に記載のようにトリメチル琥珀酸およびアンモニアから得られる; トリメチル琥珀酸は、Bredt; Chem. Ber. 27, 1894, 2093に記載のように、2-ボルナノンから硝酸との反応によって得られる)およびプロモアセトニトリルから合成した。該物質を、粗生成物として次の反応に使用した。

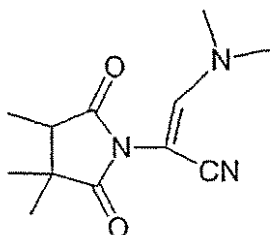
収率: 99.9%

GC-MS: $R_t = 8.08$ 分(方法H); MS(TOF-CI), $m/z = 181$ ($[M+H]^+$)

【0083】

50

IXb : (2E/Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-(3,3,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-2-プロペノニトリル
【化28】



10

実施例IXaの(3,3,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)アセトニトリルおよびtert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタンから、実施例IIと同様に合成した。

収率 : 27%

LC-MS : $R_t = 2.02$ 分(方法E) ; MS(ESI pos.)、 $m/z = 236$ ($[M+H]^+$)、 471 ($[2M+H]^+$)

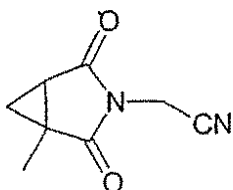
【0084】

X : 2-シアノ-2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)エテニルアセテート(E/Z混合物)の合成

Xa : (1-メチル-2,4-ジオキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)アセトニトリル

20

【化29】



DMFの代わりにアセトンを用いる以外は実施例VIaと同様にして、1-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン(既知の方法によって、例えば、Annoura, H.; Fukunaga, A.; Uesugi, M.; Tasuoka, T.; Horikawa, Y.; Bioorg Med Chem Lett 1996、6、763-766に記載のように、3-メチル-1H-ピロール-2,5-ジオンからシクロプロパン化によって得られる)およびプロモアセトニトリルから合成した。該物質を、粗生成物として次の反応に使用した。

30

収率 : 99.8%

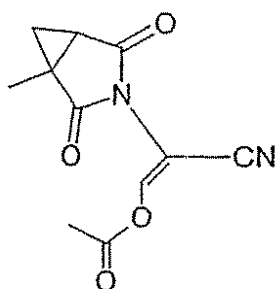
$R_t = 0.52$ (CH_2Cl_2 / MeOH 20 : 1)

【0085】

Xb : 2-シアノ-2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)エテニルアセテート(E/Z混合物)

40

【化30】



50

実施例 X a の (1-メチル-2,4-ジオキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)アセトニトリルならびに蟻酸エチル、カリウム *tert*-ブタノレートおよび無水酢酸/酢酸から、実施例 VII と同様に合成した。該物質を、粗生成物として次の反応に使用した。

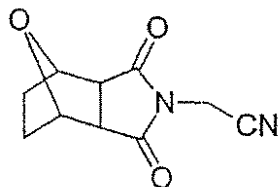
収率：65%

【0086】

XI . (E/Z)-2-シアノ-2-(3,5-ジオキソ-10-オキサ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)エテニルアセテートの合成

XI a : (3,5-ジオキソ-10-オキサ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)アセトニトリル

【化31】



DMF の代わりにアセトン を溶媒として使用する以外は実施例 VI a と同様にして、10-オキサ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカン-3,5-ジオン (例えば Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A.G.; Wu, T.; J Org Chem 1997, 62, 4088-4096 に記載されている Diels-Alder 反応、次に、Ansell, M.F.; Caton, M.P.L.; North, P.C.; Tetrahedron Lett. 1982, 23, 2811 に記載されている水素化によって、マレイミドおよびフランから得られる) およびプロモアセトニトリルから合成した。該物質を、粗生成物として次の反応に使用した。

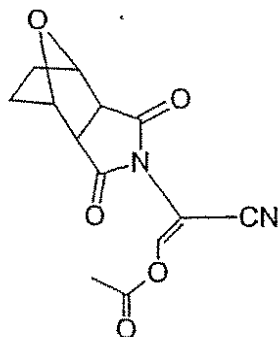
収率：15%

GC-MS : R_t = 12.05 分 (方法 H) ; MS (TOF-CI)、m/z = 224 ([M + N H₄]⁺)

【0087】

XI b : (E/Z)-2-シアノ-2-(3,5-ジオキソ-10-オキサ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)エテニルアセテート

【化32】



実施例 XI a の (3,5-ジオキソ-10-オキサ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)アセトニトリルならびに蟻酸エチル、カリウム *tert*-ブタノレートおよび無水酢酸/酢酸から、実施例 VII と同様に合成した。該物質を、粗生成物として次の反応に使用した。

収率：61%

R_f : 0.75 (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1)

【0088】

実施例 1 : 4-{4-アミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピ

10

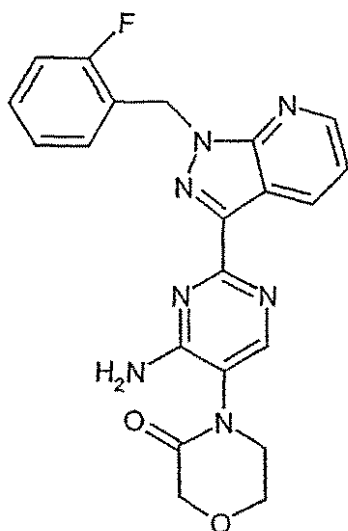
20

30

40

50

リジン-3-イル]-5-ピリミジニル}-3-モルホリノン
【化33】



10

実施例IIaの(2)-3-(ジメチルアミノ)-2-(3-オキソ-4-モルホリニル)-2-プロピ
オニトリル(E/Z混合物)1.50g(7.68mモル)および実施例Vの1-(2-フルオロ
ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミド2.48g(9.
22mモル)を、キシレン90mLに溶解し、120 で一晩攪拌した。混合物を、ジク
ロロメタン/メタノール(勾配200:1/50:1/20:1)を使用してシリカゲルク
ロマトグラフィーにかけた。

20

収量: 200mg(5.65%)。

R_f : 0.50(ジクロロメタン/メタノール 10:1)。

$^1\text{H-NMR}$: (300MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 3.51-3.60(br.s、2H、
 CH_2N)、3.98-4.06(br.t、2H、 CH_2O)、4.20(s、2H、 CH_2O)、
5.83(s、2H、 CH_2)、7.10-7.41(m、7H、Ar-Hおよび NH_2)、8.24
(s、1H、ピリミジンH)、8.66(dd、1H、ピリジンH)、8.96(dd、1H、
ピリジンH)。

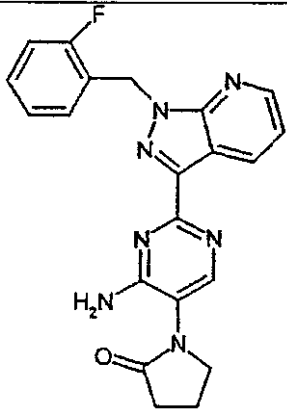
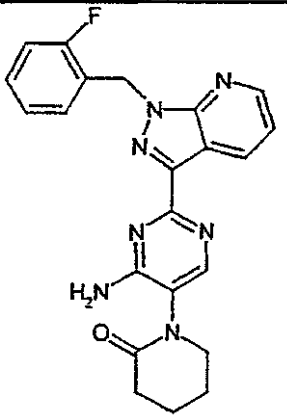
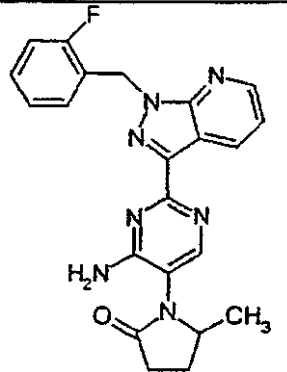
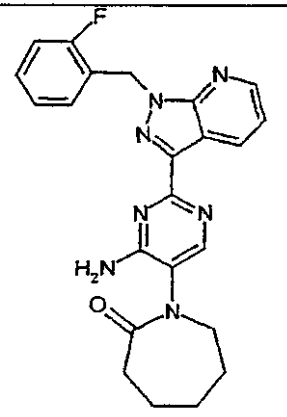
30

MS:(ESI pos.)、 m/z = 420($[\text{M} + \text{H}]^+$)。

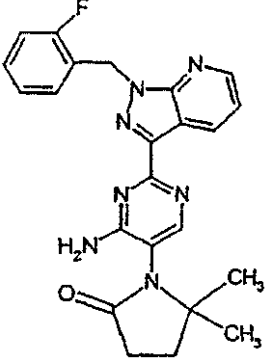
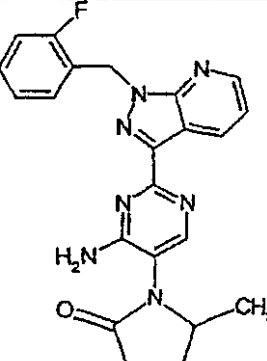
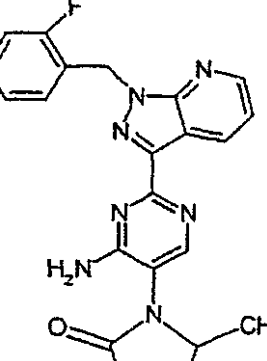
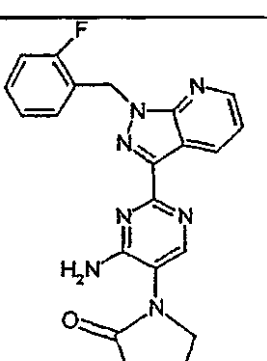
【0089】

下記の化合物を同様の方法で製造した。下記の表において、(a) = ラセミ化合物。

【表 1 3】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ	
2 (II b から)		2	MS-ESI pos. (m/z): 404.2 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 B) : 3.80 Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.49	10
3 (II c から)		18	MS-ESI pos. (m/z): 418 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 A) : 2.623 Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.62	20
4 (II d から) (ラセミ化合物)		6 (ラセミ化合物)	MS-ESI pos. (m/z): 418.4 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 B) : 3.86 Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.49	30
5 (II e から)		5	MS-ESI pos. (m/z): 432 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 A) : 2.699 Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.58	40

【表 14】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
6 (II f から)		2	MS-ESI pos. (m/z): 432 [M+H] ⁺ 保持時間 (分) (方法 A) : 2.008 Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1:0.25
7 (II d から) (+)- イソチオマー		2.42	保持時間 (分) (キラル HPLC, 方法 D) : 5.300 Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.49 (+)-イソチオマー, 比旋光度 (20.9°C および 589 nm) : +115.8°
8 (II d から) (-)- イソチオマー		2.55	保持時間 (分) (キラル HPLC, 方法 D) : 6.990 Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.49 (-)-イソチオマー, 比旋光度 (20.8°C および 589 nm) : +113.6°
9 (II g から)		3.41	MS-ESI pos. (m/z): 460 ([M+H] ⁺), 919 ([2M+H] ⁺) 保持時間 (分) (方法 E) : 2.437 Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1): 0.49

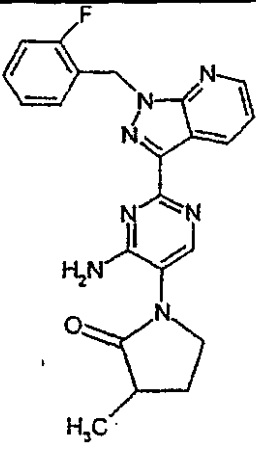
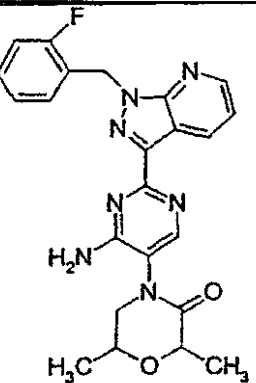
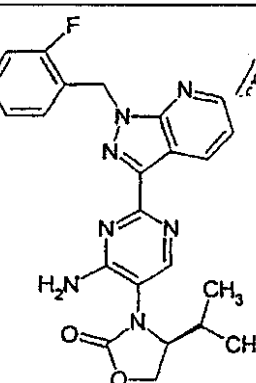
10

20

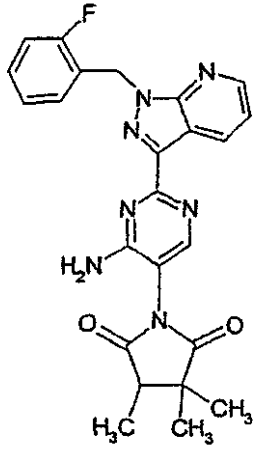
30

40

【表 15】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
10 (II h から)		5.62 (a)	MS-ESI pos. (m/z): 418 ([M+H] ⁺), 835 ([2M+H] ⁺) 保持時間 (分) (方法 E): 1.999 R _f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1): 0.35
11 (II k から)		6	R _f : 0.31 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R _t = 2.06 分 (方法 E) MS (ESI pos.), m/z = 448 ([M+H] ⁺), 895 ([2M+H] ⁺).
12 (II l から)		7	R _f : 0.43 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) ¹ H-NMR: (200 MHz, D ₆ -DMSO), δ = 0.75-0.90 (2d, 6H, 2CH ₃), 1.72-1.93 (m, 1H, CH), 4.20-4.32 (m, 2H, CH ₂), 4.50-4.63 (m, 1H, CH), 5.91 (s, 2H, CH ₂), 7.10-7.46 (m, 5H, Ar-H および NH ₂), 7.49- 7.58 (m, 2H, Ar-H), 8.39 (s, 1H, ピリミジンH), 8.74 (dd, 1H, ピリジンH), 8.98 (dd, 1H, ピリジンH), LC-MS: R _t = 2.30 分 (方法 E) MS (ESI pos.), m/z = 448 ([M+H] ⁺), 895 ([2M+H] ⁺).

【表 16】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
13 (IXから)		6	R _f : 0.24 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) ¹ H-NMR: (300 MHz, D ₆ -DMSO), δ = 1.13-1.25 (d および s, 6H, 2CH ₃), 1.33 (s, 3H, CH ₃), 2.98-3.16 (m, 1H, CH), 5.91 (s, 2H, CH ₂), 7.10-7.46 (m, 5H, Ar-H), 7.50-7.75 (br. s, 2H, NH ₂), 8.21 (s, 1H, ピリミジン H), 8.64 (dd, 1H, ピリジン H), 8.94 (dd, 1H, ピリジン H). LC-MS: R _t = 3.73 分 (方法 G). MS (ESI pos.), m/z = 460 ([M+H] ⁺).

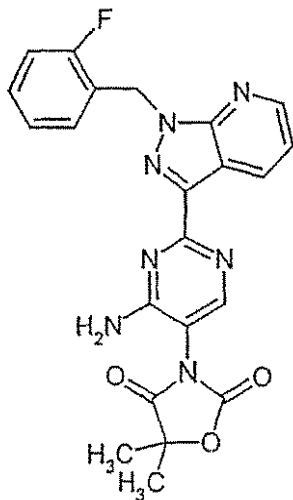
10

20

【0093】

実施例 14 : 3-{4-アミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-5-ピリミジニル}-5,5-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン

【化 34】



30

40

実施例 III の (2)-3-(ジメチルアミノ)-2-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2-プロピオニトリル(E/Z混合物) 2.30 g (10.3 mモル) および実施例 V の 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミド 1.39 g (5.15 mモル) を、キシレン 90 mL に溶解し、120 で一晩撹拌した。混合物を、ジクロロメタン/メタノール(第1勾配 200 : 1 / 50 : 1 / 20 : 1、第2勾配 100 : 1 / 50 : 1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーに2回かけ、次に、分取 HPLC (カラム: Kromasil 100 C 18 5 μm 250 x 20 mm No. 101131R、流量: 25 mL / 分、温度: 50、勾配: 水

50

ノアセトニトリル 0分において55 / 45、14分において55 / 45)によってさらに精製した。

収量：33.9 g (1.47%)。

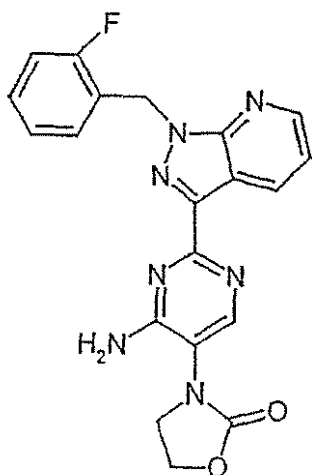
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 1.69 (s, 6H, CH_3)、5.85 (s, 2H, CH_2)、7.10-7.26 (m, 3H, Ar-H)、7.30-7.42 (m, 2H, Ar-H)、7.59 (br. s, 2H, NH_2)、8.41 (s, 1H, ピリミジンH)、8.66 (dd, 1H, ピリジンH)、8.95 (dd, 1H, ピリジンH)。

MS : (ESI pos.), m/z = 448.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)、895.6 ($[2\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0094】

実施例15：3-{4-アミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-5-ピリミジニル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化35】



実施例IVの(2)-3-(ジメチルアミノ)-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2-プロピオニトリル(E/Z混合物)1.14 g (6.29 mmol)および実施例Vの1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド1.69 g (6.29 mmol)を、キシレン50 mLに溶解し、120 で一晩撹拌した。混合物を、ジクロロメタン/メタノール(勾配100 : 1 / 50 : 1)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。

収量：44.0 g (1.70%)。

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 3.80 (t, 2H, CH_2N)、4.48 (t, 2H, CH_2O)、5.82 (s, 2H, CH_2)、7.10-7.42 (m, 7H, Ar-Hおよび NH_2)、8.40 (s, 1H, ピリミジンH)、8.65 (dd, 1H, ピリジンH)、8.95 (dd, 1H, ピリジンH)。

MS : (ESI pos.), m/z = 406 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)、811 ($[2\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0095】

別法によれば、実施例VIIaの2-シアノ-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチルアセテート(E/Z混合物、約10%のDMFを含有)1.00 g (5.10 mmol)および実施例Vの1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド1.06 g (3.92 mmol)を、トルエン5 mLに懸濁し、120 で一晩撹拌した。室温で3日間置いた後、酢酸エチルを混合物に添加し、次に、回転蒸発器で濃縮した。残留物を、短いシリカゲルフリットでジクロロメタン/メタノール(10 : 1)を使用して濾過した。濾液を回転蒸発器で濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 に取った。溶液をセライトで濾過した。濾液を濃縮して、生成物を淡ベージュ色固形物として得た。このようにして得た物質のスペクトルデータ($^1\text{H-NMR}$ 、LC-MS-ESI)は、エナミンから先に製造した化合物(実施例4B)と同じであった。

収量：62.9 mg (39.6%)

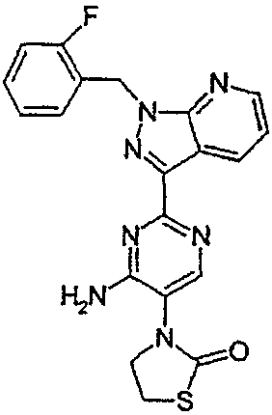
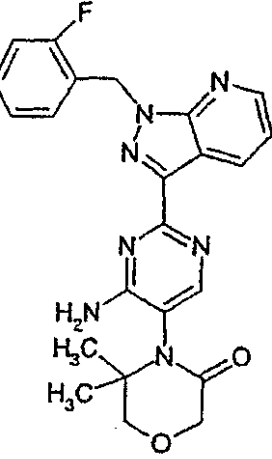
【 0 0 9 6 】

この反応は、キシレン中 120 ~ 140 または酢酸中 120 で行うこともできる。ルイス酸、例えば、酢酸亜鉛(II)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)、酢酸マンガン(II)、酢酸コバルト(II)、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム(III)、三弗化硼素ジエチルエーテル錯体を添加することもできる。精製は、シリカゲルクロマトグラフィー[ジクロロメタン/メタノール(勾配 30 : 1 / 20 : 1)]、および適切であれば分取 HPLC による次の精製(方法 G)によって行うこともできる。

【 0 0 9 7 】

下記の化合物は、これらの選択的製造方法と同様の方法で製造した。

【表 17】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
16 (VIIIb から)		5.81	R _f : 0.34 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) ¹ H-NMR: (300 MHz, D ₆ -DMSO), δ = 3.57 (t, 2H, (CH ₂ N), 3.88 (t, 2H, CH ₂ S), 5.81 (s, 2H, CH ₂), 7.10-7.42 (m, 7H, Ar-H および NH ₂), 8.26 (s, 1H, ピリミジン H), 8.65 (dd, 1H, ピリジン H), 8.95 (dd, 1H, ピリジン H). HPLC: R _t = 3.90 分 (方法 B). LC-MS: R _t = 3.08 分 (方法 G). MS (ESI pos.), m/z = 422 ([M+H] ⁺), 843 ([2M+H] ⁺).
17 (VIIIb から)		14	R _f : 0.31 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) ¹ H-NMR: (300 MHz, D ₆ -DMSO), δ = 1.08 (s, 3H, CH ₃), 1.39 (s, 3H, CH ₃), 3.71 (d, AB系, 1H, モルホリノン 6-H), 3.99 (d, AB系, 1H, モルホリノン 6-H), 4.18 (d, AB系, 1H, モルホリノン 2- H), 4.29 (d, AB系, 1H, モルホリノン 2-H), 5.83 (s, 2H, CH ₂), 7.10-7.45 (m, 7H, Ar-H および NH ₂), 8.09 (s, 1H, ピリミジン H), 8.66 (dd, 1H, ピリジン H), 8.98 (dd, 1H, ピリジン H). LC-MS: R _t = 3.07 分 (方法 G). MS (ESI pos.), m/z = 448 ([M+H] ⁺), 895 ([2M+H] ⁺).

10

20

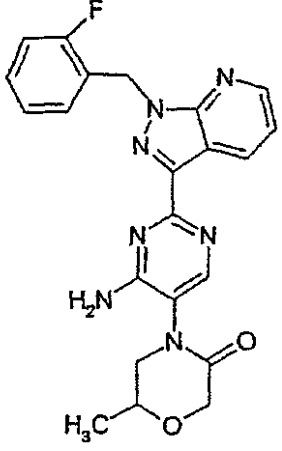
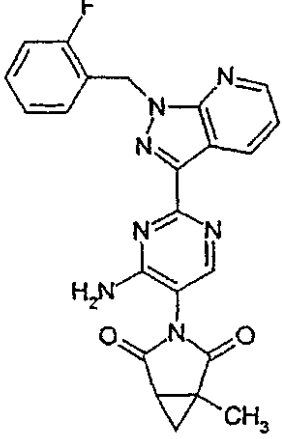
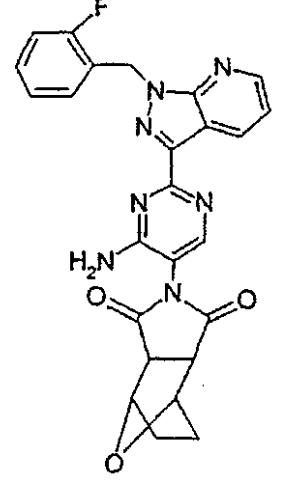
30

40

50

【 0 0 9 8 】

【 表 1 8 】

実施例	式	収率 (%)	スペクトルデータ
18 (VIIc から)		2	R_f : 0.32 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R_t = 3.00 分 (方法 G). MS (ESI pos.), m/z = 434 ([M+H] ⁺).
19 (X から)		27	R_f : 0.23 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R_t = 2.25 分 (方法 E). MS (ESI pos.), m/z = 444 ([M+H] ⁺), 887 ([2M+H] ⁺).
20 (XI から)		0.5	R_f : 0.42 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R_t = 2.33 分 (方法 E). MS (ESI pos.), m/z = 486 ([M+H] ⁺), 971 ([2M+H] ⁺).

10

20

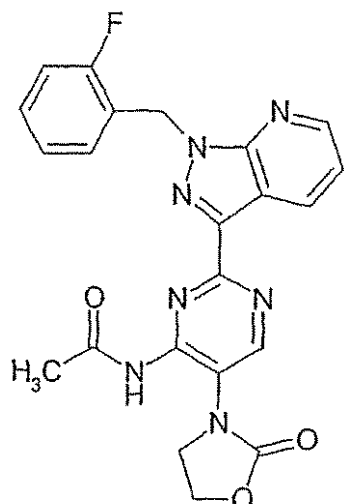
30

40

【 0 0 9 9 】

実施例 21 : N-[2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-5-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-4-ピリミジニル]アセトアミド

【化 3 6】



10

実施例 15 の選択的製造方法により、実施例 VII a の 2-シアノ-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチルアセテート (E/Z 混合物) および実施例 V の 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミドから、酢酸中 125 で 4 日間攪拌することによって合成した。分取 HPLC (方法 F) によって精製した。このようにして得た生成物を酢酸エチルに懸濁し、吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。

20

収率：4%

R_f : 0.49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 20 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 1.91 (s, 3H, COCH_3)、4.13 (t, 2H, CH_2N)、4.32 (t, 2H, CH_2O)、5.82 (s, 2H, CH_2)、7.10-7.44 (m, 5H, Ar-H)、8.58 (s, 1H, ピリミジンH)、8.64 (dd, 1H, ピリジンH)、8.88 (dd, 1H, ピリジンH)、12.18-12.32 (br, s, 1H, NHCO)。

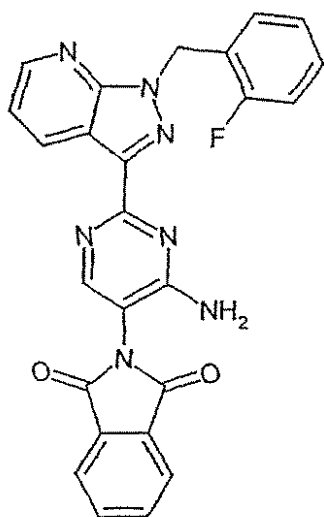
LC-MS : R_t = 3.73 分 (方法 E) ; MS (ESI pos.)、 m/z = 448 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)、895 ($[\text{2M} + \text{H}]^+$)。

30

【0100】

実施例 22 : 2-{4-アミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-5-ピリミジニル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

【化 3 7】



40

実施例 V の 1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキ

50

シイミドアミド(0.325 g、1.06 mモル)、実施例VIの2-シアノ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エテニルアセテート(E,Z混合物、0.300 g、1.17 mモル、1.1当量)およびトリエチルアミン(0.30 mL、0.22 g、2.1 mモル、2.0当量)を、トルエンに懸濁し、還流下に9時間加熱した。室温まで冷却し、EAを添加した後に、分離した沈殿物を濾過した。沈殿物を、分取HPLC(カラム: Cromsil 120 ODS、C-18、10 μm、250 x 30 mm、流量50 mL/分、室温、勾配: 水/アセトニトリル 0分において90:10、28分において5:95)によって精製した。

収量: 0.027 g (5%)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$)、 δ = 5.86 (s、2H、 OCH_2)、7.1-7.3および7.32-7.6 (m、7H、Ar-H、 NH_2)、7.9-8.0 (m、4H、Ar-H)、8.32 (s、1H、Ar-H)、8.65 (d、1H、Ar-H)、8.98 (d、1H、Ar-H)。

LCMS: 保持時間: 3.79分(カラム: Symmetry、C-18、3.5 μm、50 x 2.1 mm、流量0.5 mL/分、40、勾配: 水(+0.1% 蟻酸): アセトニトリル(+0.1% 蟻酸) 0分において90:10、7.5分において10:90); MS: (ESI pos.)、 m/z = 466 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)、(ESI neg.)、 m/z = 464 ($[\text{M}-\text{H}]^+$)。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
			A 6 1 P	15/10	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ヨハネス - ペーター・シュタツシュ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 5 1ゾーリンゲン、アルフレート - ノーベル - シュトラーセ 1 0 9 番
- (72)発明者 アヒム・フォイラー
ドイツ連邦共和国デー - 6 9 2 5 9ヴィルヘルムスフェルト、エルルブルンネンヴェーク 5 番
- (72)発明者 シュテファン・ヴァイガント
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5ヴッパータール、リュッケルトヴェーク 3 5 番
- (72)発明者 エルケ・シュタール
ドイツ連邦共和国デー - 5 1 4 6 7ベルギッシュ・グラートバッハ、ロイターシュトラーセ 1 2 4 番
- (72)発明者 ディートマル・フルバッハー
ドイツ連邦共和国デー - 7 9 1 1 0フライブルク、ショーンガウアーヴェーク 5 7 番
- (72)発明者 クリスティナ・アロンソ - アリヤ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 7 8 1ハーン、アウグスト - マッケ - ヴェーク 3 番
- (72)発明者 フランク・ヴンダー
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 7ヴッパータール、シュヴァルツァー・ヴェーク 2 5 1 番
- (72)発明者 ディーター・ラング
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 5 5 3ヴェルベルト、ヴィンメルスベルガー・シュトラーセ 6 0 番
- (72)発明者 クラウス・デムボヴスキー
アメリカ合衆国 0 2 1 1 8 マサチューセッツ州ボストン、ショーマット・アベニュー 2 8 9 番
- (72)発明者 アレキサンダー・シュトラウブ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 7ヴッパータール、ヴォタンシュトラーセ 1 3 番
- (72)発明者 エリーザベト・ペルトツボルン
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 2 7ヴッパータール、アム・テッシャー・ブッシュ 1 3 番

審査官 當麻 博文

- (56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 0 6 5 6 9 (WO, A 1)
国際公開第 0 0 / 0 0 6 5 6 8 (WO, A 1)
国際公開第 0 0 / 0 2 1 9 5 4 (WO, A 1)
国際公開第 0 0 / 0 6 6 5 8 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 471/04

A61K 31/33 ~ 33/44

A61P 7/02

A61P 9/00

A61P 9/04

A61P 9/06

A61P 9/08

A61P 9/10

A61P 9/12

A61P 15/00

A61P 15/08

A61P 15/10

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

MARPAT(STN)