

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4608542号
(P4608542)

(45) 発行日 平成23年1月12日 (2011. 1. 12)

(24) 登録日 平成22年10月15日 (2010. 10. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 25/18 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

A 6 1 P 25/18

請求項の数 20 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-517134 (P2007-517134)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月13日 (2005. 6. 13)
 (65) 公表番号 特表2008-503510 (P2008-503510A)
 (43) 公表日 平成20年2月7日 (2008. 2. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/006302
 (87) 国際公開番号 W02005/123738
 (87) 国際公開日 平成17年12月29日 (2005. 12. 29)
 審査請求日 平成19年2月16日 (2007. 2. 16)
 (31) 優先権主張番号 04102837.4
 (32) 優先日 平成16年6月21日 (2004. 6. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

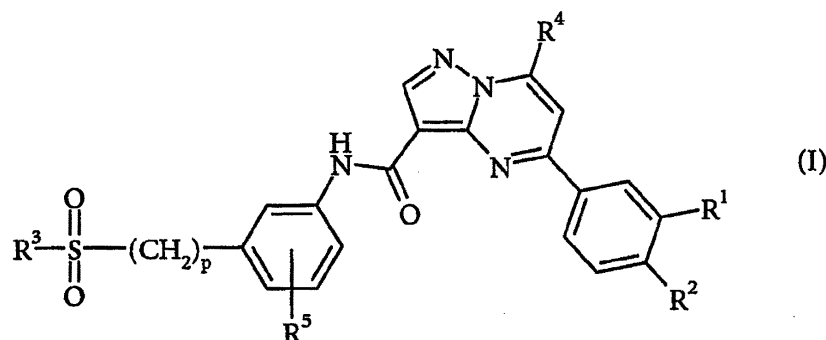
(54) 【発明の名称】 ピラゾロピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



〔式中、

p は、0 または 1 であり；

R¹ および R² は、互いに独立に、H；ハロゲン；低級アルコキシで場合により置換されている低級アルキル；1 以上のハロゲンで場合により置換されている低級アルコキシ；または C F₃ であることができ；

R³ は、低級アルキル；ヒドロキシ低級アルキル；または N R^a R^b であり；

(R^a および R^b は独立に：

H；

1以上のヒドロキシ、フルオロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは NR^cR^d （ここで、 R^c および R^d は独立に、Hもしくは低級アルキルから選択される）で場合により置換されている低級アルキル；

シクロアルキル；

アリール；

ヘテロアリールよりなる群から選択されるか；

または R^a および R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、場合により置換されている5員もしくは6員のヘテロ環を形成してもよい）；

R^4 は、H、Cl、低級アルコキシ、シクロアルキルまたは1以上のFで場合により置換されている直鎖低級アルキルであり；

R^5 は、H；ハロゲンまたは低級アルキルである]

に従う化合物ならびに薬学的に許容しうるそれらの塩；但し、以下の式：

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド、7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メチルフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]；

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド、7-(ジフルオロメチル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]-5-フェニル]；および

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド、7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]

；

を有する化合物を除く。

【請求項2】

R^1 および R^2 が独立に、H、Cl、Me、 CF_3 、MeO、EtOおよび CF_3CH_2O よりなる群から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびpが請求項1で定義されたとおりである、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項3】

pが0または1であり；

R^1 および R^2 が、独立に、H；ハロゲン；低級アルコキシで場合により置換されている低級アルキル；1以上のハロゲンで場合により置換されている低級アルコキシ；または CF_3 よりなる群から選択され；

R^3 が、低級アルキル；ヒドロキシ低級アルキル； NR^aR^b

（ここで、 R^a および R^b は独立に：

H；

1以上のフルオロ、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは NR^cR^d （ここで、 R^c および R^d は独立に、Hもしくは低級アルキルから選択される）で場合により置換されている低級アルキル；

シクロアルキル；

アリール；

ヘテロアリールよりなる群から選択されるか；

または R^a および R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4-モルホリニル；1-ピロリジニルもしくは1-ピペラジニル基を形成する）よりなる群から選択され；

R^4 が、H、シクロプロピルまたは1以上のFで場合により置換されている直鎖低級アルキルであり；

R^5 が、H；ハロゲンまたは低級アルキルである、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項4】

R^3 が、低級アルキルであり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 およびpが請求項3で定義されたとおりである、請求項3に記載の式Iの化合物。

【請求項5】

その化合物が、

10

20

30

40

50

- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ; 10
- 7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ; 20
- 5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ; 30
- 5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;
- 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ; 40
- 5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド ;
- 5-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5- 50

a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル) -7-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 7-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル) -7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル) -7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル) -7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ;
 7-クロロ-5-(4-クロロ-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド ; 及び
 5-(4-クロロ-フェニル) -7-メトキシ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル) -アミド
 よりなる群から選択されるものである、請求項 2 に記載の式 I の化合物。

【請求項 6】

R^3 が、ヒドロキシ低級アルキルであり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および p が請求項 3 で定義されたとおりである、請求項 3 に記載の式 I の化合物。

【請求項 7】

その化合物が、

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイルメチル-フェニル) -アミド ; 及び
 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイルメチル-フェニル) -アミド
 よりなる群から選択されるものである、請求項 6 に記載の式 I の化合物。

【請求項 8】

R^3 が、 NR^aR^b

(ここで、 R^a および R^b は独立に :

H ;

1 以上のヒドロキシ、フルオロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは NR^cR^d (ここで、 R^c および R^d は独立に、H もしくは低級アルキルから選択される) で場合により置換されている低級アルキル ;

シクロアルキル ;

アリール ;

ヘテロアリールから選択される) であり ;

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および p が請求項 3 で定義されたとおりである、請求項 3 に記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

その化合物が、

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル) -7-トリフルオロメチル-

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

10

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

20

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

30

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホニル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホニル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-エチルスルファモイル-フェニル)-アミド;

40

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-ジメチルスルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-エチルスルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-ジメチルスルファモイル-フェニル)-アミド

50

- ;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メチルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メチルスルファモイル-フェニル)-アミド; 10
- ;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド; 20
- 5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド; 30
- 7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- ;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド; 40
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソブチルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(シクロプロピルメチル-スルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル- 50

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-イソブチルスルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(シクロプロピルメチル-スルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-ベンジルスルファモイル-フェニル)-アミド;

10

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-フェニルスルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-ベンジルスルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

20

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-トリフルオロメタン-スルホニル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-トリフルオロメタン-スルホニル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2, 2-ジメチル-プロピルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

30

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2, 2-ジメチル-プロピルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)-アミド;

40

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

50

- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド; 10
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ピリジン-4-イル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ピリジン-4-イル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド; 20
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド; 30
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド; 40
- 5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル- 50

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (4-メチル-3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (4-メチル-3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-メチル-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-メチル-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド;

10

20

30

40

50

- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド;
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルスルファモイル)-フェニル]-アミド; 10
- 5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド; 20
- 7-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド; 30
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)-アミド; 40
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;
- 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド;
- 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
- 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルス 50

ルファモイル) - フェニル] - アミド;

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル) - アミド; 及び

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル] - アミド

よりなる群から選択されるものである、請求項3に記載の式 I の化合物。

【請求項10】

R³が、4-モルホリニルであり、R¹、R²、R⁴、R⁵および p が請求項3で定義されたとおりである、請求項3に記載の式 I の化合物。

10

【請求項11】

その化合物が、

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

20

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

30

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド;

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド; 及び

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル] - アミド

40

よりなる群から選択されるものである、請求項10に記載の式 I の化合物。

【請求項12】

R³が、ピロリジンであり、R¹、R²、R⁴、R⁵および p が請求項3で定義されたとおりである、請求項3に記載の式 I の化合物。

【請求項13】

その化合物が、

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル] - アミド;

50

5- (4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド ;
7-ジフルオロメチル-5- (3-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド ;

5- (4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド ;

5- (4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- ((S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド ; 及び

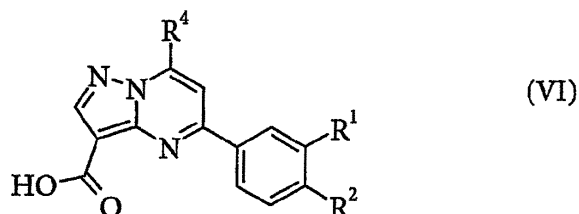
5- (4-クロロフェニル)-7-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- ((S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

よりなる群から選択されるものである、請求項 12 に記載の式 I の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法であって、式 VI :

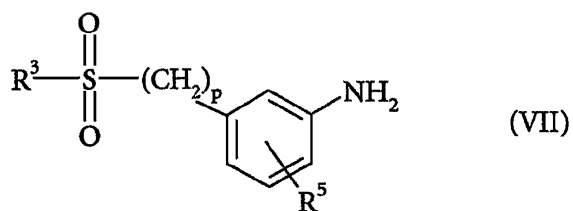
【化 2】



(VI)

の化合物を、式 VII :

【化 3】



(VII)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および p は、請求項 1 で定義されたとおりである) の化合物と反応させて、式 I の化合物を得、所望により、式 I の化合物をその薬学的に許容しうる付加塩に変換することを含む方法。

【請求項 15】

請求項 14 に従って製造される化合物。

【請求項 16】

m G l u R 2 活性化が役割を果たすかまたは関与している疾患または症状の予防または治療のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 17】

急性および／または慢性の神経疾患の予防または治療の、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

急性および／または慢性の神経疾患が、精神病、統合失調症、アルツハイマー病、認知障害、記憶障害および神経膠腫を含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

m G l u R 2 活性化が役割を果たすかまたは関与している疾患または症状の治療または予防の医薬を製造するための、以下の式：

10

20

30

40

50

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メチルフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル];
 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]-5-フェニル]; および
 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル];

を有する化合物を含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 20】

精神病、統合失調症、アルツハイマー病、認知障害、記憶障害および神経膠腫を含む急性および／または慢性の神経疾患の治療または予防のための、請求項 19 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

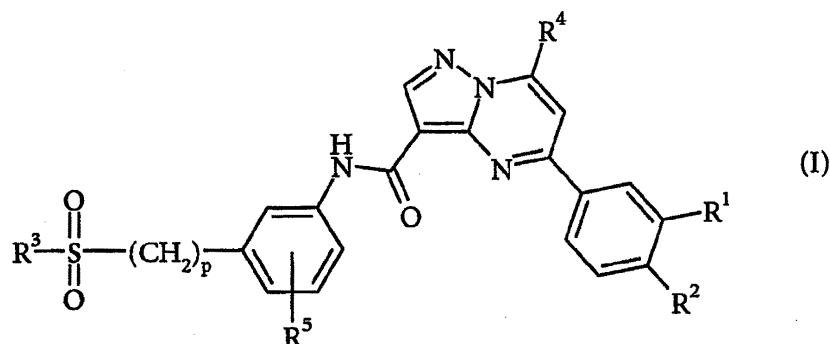
本発明は、ピラゾロピリミジン誘導体、それらの製造方法、代謝調節型グルタミン酸受容体が介在する疾患の治療または予防のためのそれらの使用、そのような疾患を処置する医薬を製造するためのそれらの使用、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

特に、本発明は、一般式 I :

【0003】

【化 4】



【0004】

[式中、

p は、0 または 1 であり；

R¹ および R² は、互いに独立に、H；ハロゲン；低級アルコキシで場合により置換されている低級アルキル；1 以上のハロゲンで場合により置換されている低級アルコキシ；または C F₃ であることができ；

R³ は、低級アルキル；ヒドロキシ低級アルキル；または N R^a R^b であり；

(R^a および R^b は独立に：

H；

1 以上のヒドロキシ、フルオロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは N R^c R^d (ここで、R^c および R^d は独立に、H もしくは低級アルキルから選択される) で場合により置換されている低級アルキル；

シクロアルキル；

アリール；

ヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または R^a および R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、場合により置換されている 5 員もしくは 6 員のヘテロ環を形成してもよい)；

R⁴ は、H、C 1、低級アルコキシ、シクロアルキルまたは 1 以上の F で場合により置換されている直鎖低級アルキルであり；

R⁵は、H；ハロゲンまたは低級アルキルである]

のピラゾロピリミジン誘導体および薬学的に許容しうるそれらの塩であって；但し、以下の式：

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メチルフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]；
 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]-5-フェニル]；および
 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]；

10

を有する化合物を除く、ピラゾロピリミジン誘導体に関する。

【0005】

式 I の範囲から放棄される 3 つの化合物は、化学ライブラリーで公知のものである。その 3 つの化合物は、代謝調節型グルタミン酸受容体に関連しては一切開示されていなかった。

【0006】

驚くことに、一般式 I の化合物は、代謝調節型のグルタミン酸受容体のアンタゴニストであることが見出された。式 I の化合物は、有益な治療特性が特徴である。

【0007】

中枢神経系 (CNS) において、刺激の伝達は、ニューロンにより送り出された神経伝達物質と、神経受容体との相互作用によって行われる。

20

【0008】

CNS において最も一般的に生じる神経伝達物質である L-グルタミン酸は、多数の生理的プロセスにおいて重要な役割を果たす。グルタミン酸依存性刺激受容体は二つの主要なグループに分けられる。最初の主要なグループは、リガンド調節型イオンチャンネルを形成する。代謝調節型のグルタミン酸受容体 (mGluR) は第二の主要なグループに属し、さらに、G-タンパク質-共役受容体ファミリーに属する。

【0009】

現在、これらの mGluR として異なる 8 種が知られており、これらのいくつかはさらにサブタイプを有する。構造パラメーター、二次代謝物の合成における異なる影響および低分子量化合物に対する異なる親和性に基づいて、これらの 8 種の受容体は 3 種のサブグループにさらに分けることができる：mGluR1 および mGluR5 はグループ I に属し、mGluR2 および mGluR3 はグループ II に属し、mGluR4、mGluR6、mGluR7 および mGluR8 はグループ III に属する。

30

【0010】

グループ II に属する代謝調節型のグルタミン酸受容体のリガンドは、精神病、統合失調症、アルツハイマー病、認知障害、記憶障害等の、急性および／または慢性の神経疾患の治療または予防に用いることができる。

【0011】

これに関連して治療しうる他の適応症は、バイパス手術または移植に起因する制限された脳機能、脳への低血液供給、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠に起因する低酸素症、心停止、および低血糖症である。さらに、治療しうる適応症は、慢性および急性の痛み、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、エイズに起因する痴呆、眼損傷、網膜症、特発性パーキンソニズムまたは医薬に起因するパーキンソニズム、ならびに、例えば、筋肉痙攣、ひきつけ、片頭痛、尿失禁、ニコチン中毒、アヘン中毒、不安、嘔吐、運動障害うつおよび神経膠腫等の、グルタミン酸欠乏機能をもたらす症状であり、これは、mGluR2 アンタゴニストが、ヒト神経膠腫細胞における細胞増殖を減少させることが見出されているからである (J. Neurochem. March 2003, 84(6): 1288-95)。

40

【0012】

本発明の目的は、式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩それ自体、ならび

50

に薬学的に活性な物質として、それらの製造法、本発明に係る化合物に基づく医薬およびそれらの製造、さらには、上記の種類の病気のコントロールおよび予防における本発明に係る化合物の使用、ならびに、それぞれに、対応する医薬の製造のための本発明の化合物の使用である。

【0013】

式 I の化合物は、また、それらのプロドラッグの形態で 사용할 ことができる。例としては、エステル、N-オキシド、リン酸エステル、糖アミドエステル、グリセリド抱合体等である。プロドラッグは、本発明化合物の価値に、脳への分布および輸送における吸収、薬物動態における利点を付加しうる。

【0014】

本発明は、また、上記の種類の疾患の治療または予防のための、以下の式：
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メチルフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]；
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]-5-フェニル]；および
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド, 7-(ジフルオロメチル)-5-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]；
を有する化合物を含む、本発明に係る式 I の化合物ならびに薬学的に許容しうるその塩の使用ならびに対応する医薬の製造のためのそれらの使用に関する。

【0015】

他に記載がない限り、本明細書において使用する下記の用語は、下記の定義を有する。用語「低級アルキル」は、1~7個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和炭化水素残基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、t-ブチルなどを意味する。

【0016】

用語「ヒドロキシ低級アルキル」は、1、2、3または4個のヒドロキシ基、好ましくは1個を含む前述の定義が意味する低級アルキル残基を意味する。「ヒドロキシ低級アルキル」残基の例として、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、3-プロパノール、i-ブタノールなどが挙げられる。

【0017】

用語「低級アルケニル」は、2~7個の炭素原子、好ましくは2~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐の不飽和炭化水素残基、例えばエテニルまたはプロペニルを意味する。

【0018】

用語「低級アルコキシ」は、酸素原子を介して結合した前述の定義が意味する低級アルキル残基を意味する。「低級アルコキシ」残基の例として、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられる。1以上のハロゲンで置換された低級アルコキシの例として、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基が挙げられる。

【0019】

用語「アリール」は、少なくとも1個の環が性質上芳香族である、1個の個々の環または1以上の縮合環よりなる芳香族炭素環式基を表す。好ましいアリール基は、フェニルである。

【0020】

用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素または硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含む芳香族の5員または6員の環をいう。好ましいものは、窒素から選択したヘテロアリール基である。そのようなヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルである。

【0021】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

【0022】

用語「シクロアルキル」は、3～12個、好ましくは3～6個の炭素原子を含むシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを意味する。

【0023】

用語「5員もしくは6員のヘテロ環」は、環構成員として少なくとも1個の炭素原子およびN、OまたはSから選択される1、2または3個の追加のヘテロ原子環構成員を含む5個または6個の環構成員を有し、残余の環構成員が炭素原子であるヘテロ環を意味する。5員もしくは6員のヘテロ環の例として、1H-テトラゾール；2H-テトラゾール；1, 2, 3-および1, 2, 4-トリアゾール；イミダゾール；ピロール；1, 2, 3-、1, 3, 4-または1, 2, 5-チアジアジン；1, 4-オキサジン；1, 2-または1, 4-チアジン；4-モルホリニル；1-ピロリジニル；1-ピペラジニル、好ましくは4-モルホリニル；1-ピロリジニルまたは1-ピペラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。そのような5員もしくは6員のヘテロ環の置換基として、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルキル、低級アルキル；または CF_3 、好ましくは低級アルキル；または CF_3 が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0024】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、無機または有機の酸または塩基から生じる任意の塩を表わす。

20

【0025】

本発明の好ましい化合物は、
 p が、0または1であり；
 R^1 および R^2 が、独立に、H；ハロゲン；低級アルコキシで場合により置換されている低級アルキル；1以上のハロゲンで場合により置換されている低級アルコキシ；または CF_3 よりなる群から選択され；
 R^3 が、低級アルキル；ヒドロキシ低級アルキル； NR^aR^b
 （ここで、 R^a および R^b は独立に：

H；

1以上のヒドロキシ、フルオロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは NR^cR^d （ここで、 R^c および R^d は独立に、Hもしくは低級アルキルから選択される）で場合により置換されている低級アルキル；

30

シクロアルキル；

アリール；

ヘテロアリールよりなる群から選択されるか；

または R^a および R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4-モルホリニル；1-ピロリジニルもしくは1-ピペラジニル基を形成する）よりなる群から選択され；
 R^4 が、H、シクロプロピルまたは1以上のFで場合により置換されている直鎖低級アルキルであり；

R^5 が、H；ハロゲンまたは低級アルキルである、それらの化合物である。

40

【0026】

本発明の他の好ましい化合物は、 R^1 および R^2 が独立に、H、Cl、Me、 CF_3 、MeO、EtOおよび $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ -よりなる群から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 および p が上で定義されたとおりであるものである。

【0027】

本発明の他の好ましい化合物は、 R^3 が、低級アルキルであり； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および p が上で定義されたとおりであるそれらの化合物、例えば、以下の化合物である：

【0028】

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；

50

- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド;
 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド;
 5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (

10

20

30

40

50

3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-
 カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-
 カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 7-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリ
 ミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-
 カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-
 カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジ
 ン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-
 a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；
 7-クロロ-5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-
 カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド；及び
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-
 カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド。

10

【0029】

20

本発明の他の好ましい化合物は、 R^3 が、ヒドロキシ低級アルキルであり； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 およびpが上で定義されたとおりであるそれらの化合物、例えば、以下の化合物である：

【0030】

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイルメチル-フェニル)-アミド；及び
 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイルメチル-フェニル)-アミド。

【0031】

30

さらに、本発明の他の好ましい化合物は、 R^3 が、 NR^aR^b

(ここで、 R^a および R^b は独立に：

H；

1以上のヒドロキシ、フルオロ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは NR^cR^d (ここで、 R^c および R^d は独立に、Hもしくは低級アルキルから選択される)で場合により置換されている低級アルキル；

シクロアルキル；

アリール；

ヘテロアリールから選択される)であり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 およびpが上で定義されたとおりであるそれらの化合物、例えば、以

40

【0032】

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド；
 5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-
 ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-
 アミド；
 7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピ
 ラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-
 アミド；

50

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド ;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホニル)-フェニル]-アミド ;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホニル)-フェニル]-アミド ;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-エチルスルファモイル-フェニル)-アミド ;

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-ジメチルスルファモイル-フェニル)-アミド ;

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド ;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-エチルスルファモイル-フェニル)-アミド ;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-ジメチルスルファモイル-フェニル)-アミド ;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メチルスルファモイル-フェニル)-アミド ;

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-

10

20

30

40

50

アミド；

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メチルスルファモイル-フェニル)-アミド；

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド；

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソブチルスルファモイル-フェニル)-アミド；

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(シクロプロピルメチル-スルファモイル)-フェニル]-アミド；

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド；

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソブチルスルファモイル-フェニル)-アミド；

10

20

30

40

50

- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(シクロプロピルメチル-スルファモイル)-フェニル]-アミド；
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-ベンジルスルファモイル-フェニル)-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-フェニルスルファモイル-フェニル)-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-ベンジルスルファモイル-フェニル)-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド；
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アミド；
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アミド；
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2-ジメチル-プロピルスルファモイル)-フェニル]-アミド；
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2-ジメチル-プロピルスルファモイル)-フェニル]-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)-アミド；
- 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド；
- 7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド；
- 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド；
- 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファ

モイル} -フェニル} -アミド；
 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-2-イルメチル) -スルファモイル} -フェニル} -アミド；
 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-2-イルメチル) -スルファモイル} -フェニル} -アミド；
 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ピリジン-4-イル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ピリジン-4-イル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド；
 5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド；
 5-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド；
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；
 5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル) -フェニル] -アミド；

10

20

30

40

50

5- (4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (4-メチル-3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (4-メチル-3-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3- [ビス- (2-ヒドロキシ-エチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド;

7-トリフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 {3- [ビス- (2-ヒドロキシ-エチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-メチル-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-メチル-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (2-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-アミド;

7-トリフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [2-クロロ-5- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [2-クロロ-5- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド;

7-トリフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド;

7-ジフルオロメチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル

10

20

30

40

50

-) -フェニル] -アミド ;
 7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 7-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル) -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル] -アミド ;
 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル) -アミド ;
 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル] -アミド ;
 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル) -アミド ; 及び
 7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-

a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド。

【0033】

本発明の他の好ましい化合物は、 R^3 が、4-モルホリニルであり； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 およびpが上で定義されたとおりであるそれらの化合物、例えば、以下の化合物である：

【0034】

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

10

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

20

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド；及び

30

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド。

【0035】

さらに、本発明の他の好ましい化合物は、 R^3 が、ピロリジンであり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 およびpが上で定義されたとおりであるそれらの化合物、例えば、以下の化合物である：

【0036】

40

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド；

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド；

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド；及び

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]

50

]-アミド；

5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド；及び

5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド。

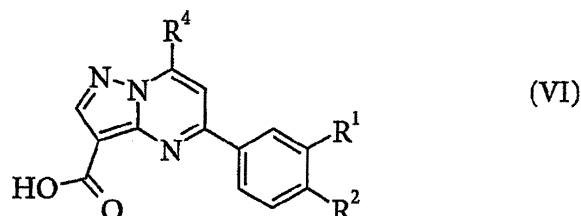
【0037】

本発明の化合物は、式VI：

【0038】

10

【化5】



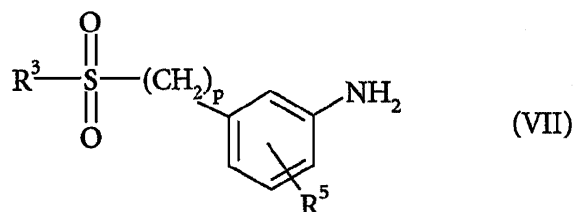
【0039】

の化合物を、式VII：

20

【0040】

【化6】



【0041】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびpが上記の式I中で定義されたとおりである)の化合物と反応させて、式Iの化合物を得、所望により、式Iの化合物をその薬学的に許容しうる付加塩に変換することを含む方法に従って製造しうる。

30

【0042】

薬学的に許容しうる塩は、それ自体公知の方法に従って、塩に変換される化合物の性質を考慮して容易に製造することができる。例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、またはクエン酸、ギ酸、フマル酸、リンゴ酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の、無機酸または有機酸が、式Iの塩基性化合物の薬学的に許容しうる塩の形成に好適である。

【0043】

上記の式(VI)の中間体化合物の合成は、その手順を以下のスキーム1およびスキーム1a中で略述する以下の一般的手順Iおよび／またはIaに従って行いうる。スキーム1に示す手順は、 R^4 が CF_3 または CHF_2 である中間体化合物VIに対して好都合であり、一方、 R^4 が直鎖の C_{1-3} アルキルまたはシクロプロピルである中間体化合物VIに対しては、スキーム1a中に略述した手順が好ましいものである。

40

【0044】

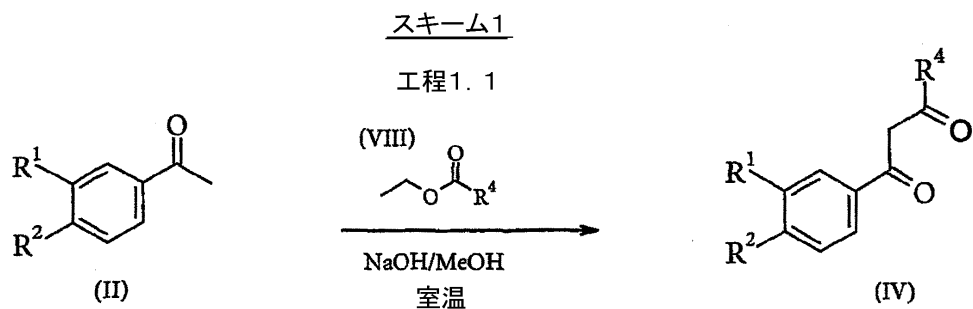
式(VII)の化合物と式(VI)の化合物との反応については、例えば、その手順を以下のスキーム2に略述する以下の一般的手順IIに従って行いうる。これらのスキーム(I、Ia、およびII)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびpは、上で定義されたとおりである。手順I／IaおよびIIは、式Iに従う全ての化合物の製造に適用可能である。

【0045】

50

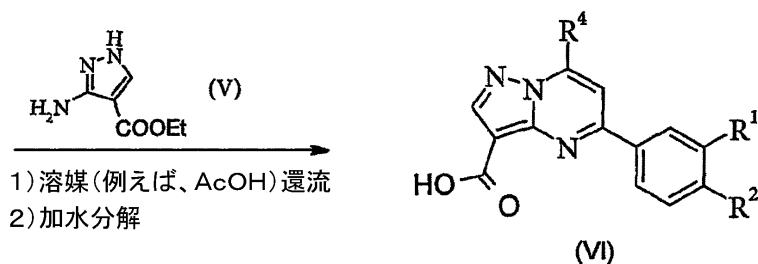
一般の手順 I

【化 7】



10

工程1. 2



20

【0046】

工程1. 1:

有機溶媒（例えば、tert-ブチルメチルエーテル）中の式 (III) の化合物の攪拌溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液を、続いて、有機溶媒（例えば、tert-ブチルメチルエーテル）中の式 (II) の化合物の溶液を室温で加えた。反応混合物を室温で約19時間攪拌し、冷却し、酸性化し、（例えば、ジエチルエーテルで）抽出する。合わせた有機層を、洗浄し、（例えば、MgSO₄で）乾燥し、次いでエバポレートして、式 (IV) の粗製化合物を得、これは、さらに精製することなく使用できる。

30

【0047】

工程1. 2:

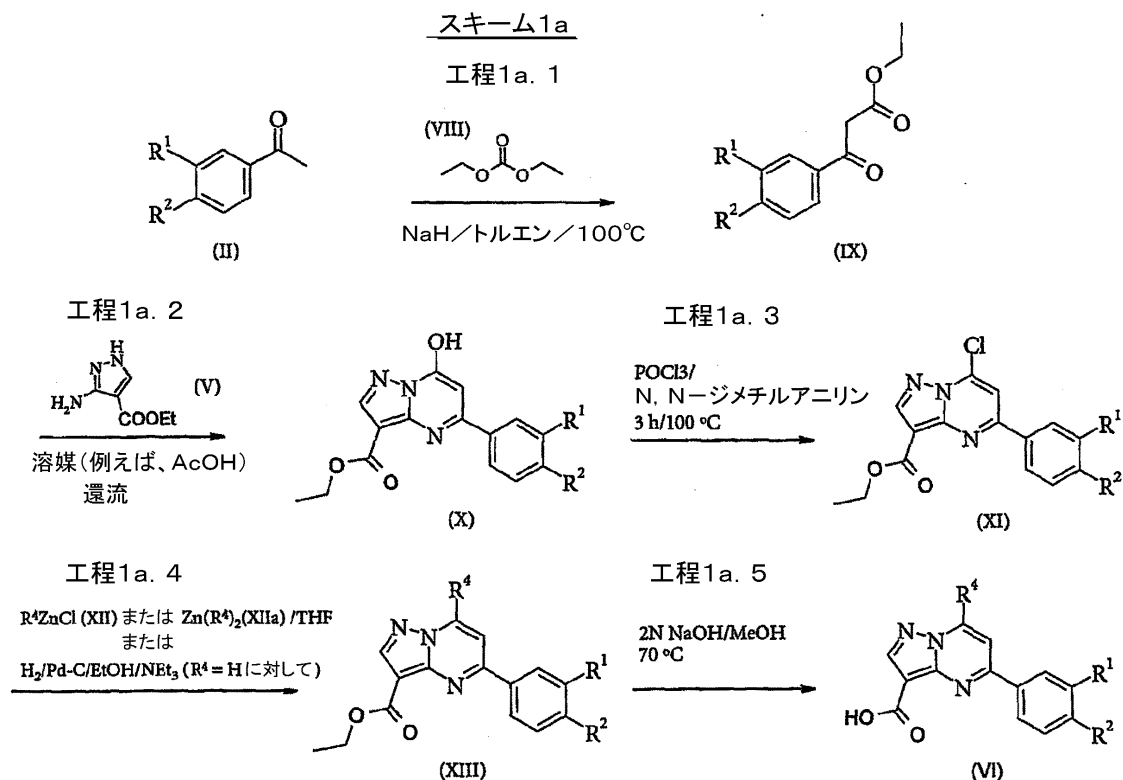
有機酸（例えば、酢酸）中の市販の3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾール（式 (V) の化合物）および式 (IV) の化合物の攪拌混合物を、還流条件下で、約1.5時間加熱する。反応混合物をエバポレートし、粗生成物を濃い塩基の混合物（例えば、メタノールと水の中のKOH）中に溶解する。反応混合物を約60℃で約1.5時間攪拌し、冷却し、酸性化し、次いで濃縮する。析出物を濾集し、さらに（例えば、ジエチルエーテル/メタノールから結晶化により）精製して、式 (VI) の化合物を得る。

【0048】

一般の手順 I a

40

【化 8】



10

20

【0049】

工程 1 a. 1 :

トルエン中の水素化ナトリウムの懸濁液に、炭酸ジエチルと式 (II) の化合物を続けて加える。溶液を徐々に、100℃まで加温するが、その過程で、水素ガスが生成する。混合物を還流温度で6～15時間攪拌する。混合物を10℃に冷却後、酢酸を、続いて、氷水および濃HClを加える。混合物を、(例えば、酢酸エチルで)抽出する。有機層を、NaHCO₃水溶液、水およびブラインで連続的に洗浄し、(例えば、Na₂SO₄)で乾燥し、エバポレートする。残った式 (IX) の粗生成物は、次の工程で直接使用できるか、あるいは、場合により、例えば蒸留により精製する。

30

【0050】

工程 1 a. 2 :

式 (IX) の化合物および3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾール (式 (V) の化合物) の混合物を、溶媒なしで約150℃で2～6時間攪拌しながら、あるいは、好ましくは溶媒 (例えば、酢酸) 中で8～20時間加熱する。式 (X) の生成物は、慣用の後処理手順により、例えば、生成物を水で析出させるか、あるいは反応混合物を水とジクロロメタン等の有機溶媒の間で分配することにより単離することができ、粗生成物は、さらに、例えば、結晶化により精製しうる。

40

【0051】

工程 1 a. 3 :

式 (X) の化合物を、好ましくは塩基性触媒 (例えば、ジメチルアニリン) の存在下に、80～100℃で1～15時間、攪拌しながらPOCl₃と共に加熱した。混合物を冷却し、真空下にエバポレートする。残渣を、水と有機溶媒 (例えば、ジクロロメタンまたは酢酸エチル) の間で分配し、有機層を、水およびブラインで洗浄し、(例えば、Na₂SO₄)で乾燥し、次いでエバポレートする。残った式 (XI) の粗生成物は、次の工程で直接使用できるか、あるいは、好ましくは、例えば結晶化により精製する。

【0052】

工程 1 a. 4 :

50

R^4 が直鎖 C_{1-3} アルキルまたはシクロプロピルを表す化合物(XIII)の製造のためには、THF中の式(XIII)の化合物、試薬 R^4ZnCl (XII)または $Zn(R^4)_2$ (XIIb)、およびPd(0)触媒(例えば、 $Pd(PPh_3)_4$)の溶液を、 $40\sim70^\circ C$ で0.5~6時間加熱する。冷却した反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を、水およびブラインで洗浄し、(例えば、 Na_2SO_4)で乾燥し、エバポレートする。粗生成物は、次の工程で直接使用できるか、あるいは、まず、クロマトグラフィーおよび/または結晶化により精製することができる。

R^4 が水素を表す化合物(XIII)の製造のためには、溶媒(例えば、エタノール)中の式(XIII)の化合物の溶液を、パラジウム炭素および塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下に、水素雰囲気中、 $20^\circ C$ で0.1~0.3時間撹拌する。混合物を濾過し、溶媒をエバポレートして、 R^4 が水素である式(XIII)の化合物を得る。

10

【0053】

工程1a. 5:

R^4 が直鎖 C_{1-3} アルキルまたはシクロプロピルである中間体化合物VIは、中間体化合物(XIII)を、エチルエステルを加水分解するために使用される慣用の手順に付することにより、例えば、場合によりメタノール等の共溶媒の存在下に、 $20\sim70^\circ C$ で、水性塩基、例えば2N水酸化ナトリウムで処理することにより製造することができる。

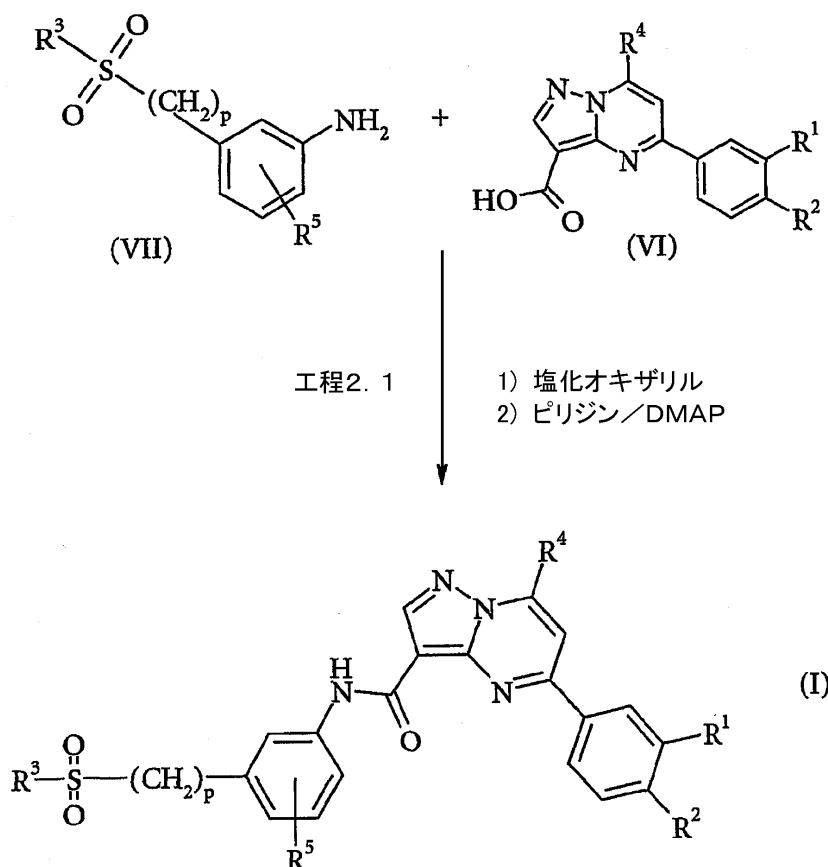
【0054】

一般的手順II

【化9】

20

スキーム2



30

40

【0055】

工程2. 1:

溶媒(例えば、THF)中の式(VI)の化合物の撹拌溶液に、DMFを室温に加え、溶

50

液を約 0℃に冷却し、塩化オキザリルを加える。反応混合物を室温で約 3 時間攪拌し、乾固までエバポレートする。析出物をピリジンに溶解し、室温で攪拌しながら、4-ジメチルアミノピリジンおよび式 (VII) の化合物を加える。反応混合物を室温で約 16 時間攪拌し、乾固までエバポレートし、粗生成物を、(例えば、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより) 精製して、生成物を得、これは、さらに (例えば、メタノール/ヘキサンからの結晶化により) 精製することができる。

【0056】

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩は、代謝調節型グルタミン酸受容体のアンタゴニストであり、精神病、統合失調症、アルツハイマー病、認知障害および記憶障害等の、急性および/または慢性の神経疾患の治療または予防に使用することができる。他に治療しうる適応症として、バイパス手術または移植に起因する制限された脳機能、脳への低血液供給、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠に起因する低酸素症、心停止、低血糖症が挙げられる。さらに、治療しうる適応症は、慢性および急性の痛み、ハンチントン舞蹈病、ALS、エイズに起因する痴呆、眼損傷、網膜症、特発性パーキンソニズムまたは医薬に起因するパーキンソニズム、ならびに、例えば、筋肉痙攣、ひきつけ、片頭痛、尿失禁、ニコチン中毒、精神病、アヘン中毒、不安、嘔吐、運動障害うつおよび神経膠腫等の、グルタミン酸欠乏機能をもたらす症状であり、これは、mGluR2 アンタゴニストが、ヒト神経膠腫細胞における細胞増殖を減少させることが見出されているからである (J. Neurochem. March 2003, 84(6): 1288-95)。

【0057】

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩は、例えば薬学的製剤の形態で、医薬として用いることができる。薬学的製剤は、例えば錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセル、液剤、乳剤または懸濁剤の形態で、経口的に投与することができる。しかしながら、投与は、例えば座薬の形態で経直腸的に、あるいは例えば注射液の形態で非経口的に行うこともできる。

【0058】

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩は、薬学的製剤を製造するための、薬学的に不活性な無機または有機担体で加工処理することができる。ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等が、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル用の担体などとして使用することができる。軟ゼラチンカプセル用の適切な担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体状および液状ポリオール等であるが、ただし、活性物質の性質にもよるが、軟ゼラチンカプセルの場合には、通常担体を必要とはしない。液剤およびシロップ剤を製造するための適切な担体は、例えば、水、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース等である。アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油等のような補助剤を、式 I の化合物の水溶性塩の注射水溶液に使用することができるが、普通は、必要ではない。座薬用の適切な担体は、例えば、天然油または硬化油、ワックス、脂肪、半固体状および液状ポリオール等である。

【0059】

さらに、薬学的製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、風味剤、浸透圧改変用の塩、緩衝液、マスキング剤または抗酸化剤を含有することができる。それらはまた、さらに他の治療上有益な物質を含有することもできる。

【0060】

前述のように、式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩および薬学的に不活性な賦形剤を含む医薬もまた本発明の目的であり、1 以上の式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩、および所望ならば、1 以上の他の治療上有益な物質を、1 以上の治療上不活性な担体と共に、薬物投与形態にすることを含んでなる、そのような医薬の製造方法も同様である。

【0061】

投与量は、広い範囲で変えることができ、もちろん、各々の特定の場合において個々の

10

20

30

40

50

必要に適合される。一般に、経口または非経口投与での有効投与量は、 $0.01 \sim 20 \text{ mg/kg/day}$ の間であり、記載したすべての適応に対して、 $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg/day}$ の投与量が好ましい。従って、体重 70 kg の成人への一日投与量は、 $0.7 \sim 1400 \text{ mg/day}$ の間、好ましくは $7 \sim 700 \text{ mg/day}$ の間である。

【0062】

本発明は、また、式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩の、特に、上記の種類急性および／または慢性の神経疾患のコントロールまたは予防用の医薬の製造のための使用に関する。

【0063】

本発明の化合物はグループIIの mGlu 受容体アンタゴニストである。化合物は、以下のアッセイで測定して、 $0.060 \mu\text{M}$ 以下、典型的には $0.025 \mu\text{M}$ 以下、理想的には $0.010 \mu\text{M}$ 以下の活性を示す。下表に、好ましい化合物のいくつかの特異的な K_i 値を示す。

【0064】

【表1】

Ex. No.	1	74	79	88	144
$K_i \text{ mGlu2 } (\mu\text{M})$	0.03	0.067	0.011	0.015	0.007

【0065】

mGlu2 トランスフェクト CHO 細胞膜での $[^3\text{H}]$ -LY354740 の結合トランスフェクションおよび細胞培養

pBluescript II 中のラット mGlu2 受容体タンパク質をコードする cDNA を、Invitrogen 社 (Paisley, UK) からの真核生物発現ベクター pCDNA1-amp にサブクローニングした。このベクター構築体 (pCD1mGR2) を、ネオマイシン耐性遺伝子をコードする psvNeo プラスミドと共に、Chen & Okayama (1988) により記述された、修正リン酸カルシウム法により、CHO 細胞に共トランスフェクトした。細胞は、還元された L-グルタミン (2 mM 最終濃度) と Gibco-Invitrogen (Carlsbad, CA, USA) からの 10% 透析ウシ胎仔血清を含むダルベッコの変性イーグル培地中で保持した。G-418 (最終 1000 ug/ml) および MCPG?? の存在下に選択した。 $5 \mu\text{g}$ 総 RNA の逆転写と、 60°C で 1 分間のアニーリング、 72°C で 30 秒間のエクステンション、および 95°C で 1 分間の変性の 30 サイクルでの、 60 mM トリス HCl ($\text{pH } 10$) 中の mGlu2 受容体特異的プライマー：

【0066】

【表2】

5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' および 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3'

【0067】

15 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 2 mM MgCl_2 、 25 単位/ ml Taq ポリメラーゼを用いる PCR により、クローンを同定した。

【0068】

膜調製

上記のようにして培養した細胞を採集し、冷 PBS で 3 回洗浄し、 -80°C で凍結した。ペレットを、 10 mM EDTA を含む冷 20 mM HEPES-NaOH 緩衝液 ($\text{pH } 7.4$) 中に再懸濁し、ポリトロン (Kinematica, AG, Littau, Switzerland) で、 10000 rpm で 10 秒間ホモジナイズした。 4°C で 30 分間遠心分離した後、ペレットを同じ緩衝液で 1 回、 0.1 mM EDTA を含む 20 mM HEPES-NaOH 緩衝液 ($\text{pH } 7.4$) で 1 回洗浄した。タンパク質含量は、ウシ血清アルブミンを標準として用いる、Pierce-Perbio (Rockford, IL, USA) からのマイクロ BCA 法を用いて測定した。

【0069】

[³H]－LY354740の結合

解凍後、膜を、2 mM MgCl₂を含む冷50 mM トリス－HCl 緩衝液（pH 7）（結合用緩衝液）中に再懸濁した。アッセイにおける膜の最終濃度は、25 μg タンパク質／ml であった。阻害実験は、種々の濃度の試験すべき化合物の存在下に、室温で1時間、10 nM [³H]－LY354740と共にインキュベートした膜で行った。インキュベーションに続いて、膜をワットマンGF／B グラスファイバーフィルターで濾過し、冷結合用緩衝液で5回洗浄した。非特異的結合を、10 μM DCGIVの存在下に測定した。Perkin-Elmer (Boston, MA, USA) からの10 ml のUltima-gold シンチレーション液を含むプラスチック瓶にフィルターを移した後、放射能を、Tri-Carb 2500 TR カウンター (Packard, Zeurich, Switzerland) 中で液体シンチレーションにより測定した。

10

【0070】

データ分析

阻害曲線を、4パラメーターロジスティック式とフィットさせ、IC₅₀値およびヒル係数を得た。

【0071】

実施例

出発物質の合成

一般手順I及びIIにおいて使用する出発物質の幾つかは市販されている。しかし、前記出発物質の幾つかは、下記に概説する手順に従って調製した。また、特記のない限り本明細書に記載の中間化合物は新規の化合物である。一般手順I及びIIにおいて有用な他の出発物質を、下記の調製実施例を考慮し、既知の方法を使用して調製してもよい。

20

【0072】

アセトフェノン誘導体（式IIの出発物質）の合成

実施例A. 1

4－メチルー3－トリフルオロメチルーアセトフェノン

DMSO（3ml）中のカリウムtert．ブタノラート（1.39 g、12 mmol）の撹拌した冷却（0℃）溶液に、マロン酸ジエチル（1.9 ml、12 mmol）を加え、反応混合物を室温で20分間撹拌した。白色の懸濁液に、室温で、4－フルオロー3－トリフルオロメチルーアセトフェノン（1 g、5 mmol）及びDMSO（2 ml）を加えた。反応混合物を60℃で6時間、並びに室温で16時間撹拌した。反応混合物を冷却し（0℃）、水（2 ml）中の水酸化カリウム（1.09 g、19 mmol）の溶液を加えて、混合物を100℃で23時間撹拌した。混合物を氷／水（40 ml）に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した（2×40 ml）。合わせた有機層を水（3×30 ml）、ブライン（30 ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物（0.92 g）を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 3：1）により更に精製して、標記化合物（0.76 g、77%）を明黄色の液体として得た。MS（EI）202.0 [M]。

30

【0073】

実施例A. 2

4－エトキシ－3－トリフルオロメチルーアセトフェノン

エタノール（30 ml）中のカリウムエタノラート（2.36 g、27 mmol）の撹拌懸濁液に、室温で、エタノール（10 ml）中の4－フルオロー3－トリフルオロメチルーアセトフェノン（2.5 g、12 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を60℃で2時間撹拌し、蒸発させた。氷／2 N HCl（50 ml）を加え、水層をジエチルエーテルで抽出した（2×100 ml）。合わせた有機層を氷－水（50 ml）、ブライン（50 ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させて、標記化合物（2.9 g、98%）を褐色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。MS（EI）232.1 [M]。

40

【0074】

実施例A. 3

50

4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチルーアセトフェノン

DMSO (15 ml) 中の4-フルオロ-3-トリフルオロメチルーアセトフェノン (2.5 g、12 mmol) の攪拌溶液に、室温で、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.7 g、17 mmol) 及び水酸化カリウム (1.74 g、27 mmol) を加えた。反応混合物を40℃で30分間攪拌し、氷/2N HCl (50 ml) を加え、水層をジエチルエーテルで抽出した (2×100 ml)。合わせた有機層を氷-水 (50 ml)、ブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、標記化合物 (3.6 g、98%) を褐色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。MS (EI) 286.1 [M]。

10

【0075】

実施例 A. 4

3-メチルー4-トリフルオロメチルーアセトフェノン

1-(3-メチルー4-トリフルオロメチルーフェニル)-エタノンを下記の順序により調製した：

工程1：5-メチルー2-ニトロ-4-トリフルオロメチルーフェニルアミン

アルゴン雰囲気下、DMSO (150 mL) 中のカリウムtert-ブタノラート (71.6 g、625 mmol) の懸濁液を、機械式攪拌器を取り付けた1.5 Lフラスコに置いた。次に、マロン酸ジエチル (97.9 mL、625 mmol) を、20~30℃で、氷浴で冷却しながら滴下により加えた。粘ちょうな白色懸濁液に、市販の5-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルーフェニルアミン [CAS-No. 35375-74-7] の固体 (60.14 g、250 mmol) を一度に加え、混合物をDMSO (100 mL) で希釈し、赤色の溶液を60℃まで温め、60℃で20時間攪拌した。混合物を23℃に冷却し、水 (100 mL) 中の水酸化カリウム (85%、65.24 g、1 mol) の溶液を滴下により加えた。次に混合物を100℃に加熱し、更に4時間攪拌した。混合物を23℃に冷却し、水 (約100 mL) で希釈し、37% HCl 3で酸性化し、pH 3にし、tert-ブチルメチルエーテル (TBME) で3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させて褐色の固体を得て、それを高温ヘプタンで粉碎し、濾取し、ヘプタンで洗浄して、標記化合物を褐色の固体 (50.0 g、91%) として得て、それを更に精製しないで使用した。MS (ISN) 218.9 [M-H]。

20

30

【0076】

工程2：1-ブロモ-5-メチルー2-ニトロ-4-トリフルオロメチルーベンゼン

アセトニトリル (450 mL) 中の亜硝酸tert-ブチル (45.33 mL、382 mmol) 及び臭化銅 (II) (76.1 g、341 mmol) の急速に攪拌した混合物に、65℃で、工程1の5-メチルー2-ニトロ-4-トリフルオロメチルーフェニルアミンの固体 (50.0 g、227 mmol) を注意深く加えた。添加の完了後、攪拌を65℃で更に1時間続けた。混合物を23℃に冷却し、1N HCl (1000 mL) に注ぎ、TBMEで2回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、褐色の油状物が残り、それを、ヘプタン/酢酸エチル 9：1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色の液体 (49.8 g、77%) として得た。MS (EI) 283.0 [M] 及び285.0 [M⁺2]。

40

【0077】

工程3：5-メチルー2-ニトロ-4-トリフルオロメチルーベンゾニトリル

1-メチルー2-ピロリドン (NMP) (180 mL) 中の工程2の1-ブロモ-5-メチルー2-ニトロ-4-トリフルオロメチルーベンゼン (49.80 g、175 mmol) 及びシアニ化銅 (I) (16.5 g、184 mmol) の混合物を150℃まで加熱し、窒素雰囲気下、30分間攪拌した。混合物を23℃に冷却し、1N HCl に注ぎ、TBMEで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、褐色の油状物が残り、それを、ヘプタン/酢酸エチル 4：1→2：1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を明黄色の固体 (35.48 g、

50

88%)として得た。MS (EI) 230.1 [M]。

【0078】

工程4: 2-アミノ-5-メチル-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

鉄粉末 (37.42 g、670 mmol) を、メタノール (75 mL) 及び 37% の HCl (93 mL) 中の工程3の微粉化した5-メチル-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (34.58 g、150 mmol) の攪拌懸濁液に、少量ずつ加えた。内部温度を、外部水浴の冷却により 40~60℃に保持した。得られた褐色の溶液を 50℃で1時間攪拌して、緑色の懸濁液を得た。混合物を氷冷水 (600 mL) に注ぎ、沈殿した固体を濾取し、水で洗浄して、緑色の固体を得て、それを沸騰しているエタノール (700 mL) に溶解し、活性炭 (約 10 g) を加え、混合物を1時間還流した。高温溶液を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて、標記化合物を褐色-黄色の固体 (23.55 g、78%) として得て、それを更に精製しないで使用した。MS (EI) 200.1 [M]。

10

【0079】

工程5: 3-メチル-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

乾燥 THF (350 mL) 中の工程4の2-アミノ-5-メチル-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (23.34 g、117 mmol) の溶液に、亜硝酸イソアミル (34.3 mL、257 mmol) を加え、混合物を20時間還流した。更に、亜硝酸イソアミル (16.6 mL、129 mmol) を加え、混合物を更に20時間還流した。混合物を 23℃に冷却し、TBMEで希釈し、有機層を 1N HCl、飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、褐色の油状物 (25.82 g) が残り、それを、バルブ・ツー・バルブ蒸留 (bulb to bulb distillation) により精製して、黄色の液体 (20.11 g) を得て、最後にそれを蒸留により精製して、標記化合物を黄色の液体 (17.10 g、79%; 0.8 mbar で沸点 38~42℃) として得た。MS (EI) 185.1 [M]。

20

【0080】

工程6: 3-メチル-4-トリフルオロメチル-安息香酸

ジオキサン (90 mL) 中の工程5の3-メチル-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (16.25 g、88 mmol) 及び 3N NaOH (88 mL、264 mmol) の混合物を18時間還流した。混合物を 23℃に冷却し、TBMEで希釈し、1N HCl で酸性化して、pH 1にし、TBMEで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、標記化合物がオフホワイトの固体 (14.46 g、81%) として残り、それを更に精製しないで使用した。MS (ISN) 203.1 [M-H]。

30

【0081】

工程7: N-メトキシ-3, N-ジメチル-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

DCM (230 mL) 中の工程6の3-メチル-4-トリフルオロメチル-安息香酸 (14.1 g、69.1 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (10.78 g、111 mmol)、N-メチルモルホリン (12.14 mL、111 mmol) 及び 4-DMA P (844 mg、691 mmol) の懸濁液に、0℃で、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) (15.98 g、82.9 mmol) 及び DMF (85 mL) を加えた。混合物を 23℃まで温め、窒素雰囲気下、18時間攪拌した。混合物を TBME で希釈し、水、並びにブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、標記化合物が褐色の油状物 (16.92 g、99%) として残り、それを更に精製しないで使用した。MS (ISP) 248.0 [M⁺H]。

40

【0082】

工程8: 1-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノン

THF (280 mL) 中の工程7のN-メトキシ-3, N-ジメチル-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド (16.90 g、68.36 mmol) の溶液に、-5℃で、ジエチルエーテル中の 3M 臭化メチルマグネシウム溶液 (45.6 mL、136.7 mmol) を加えた。混合物を 0℃で1時間攪拌し、次に 23℃まで温め、攪拌を、窒素雰囲気下、23℃

50

で更に1.5時間続けた。次に、1N HCl (100 mL)を滴下により混合物に加え、攪拌を30分間続けた。混合物をEtOAcで希釈し、水層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、標記化合物が明褐色の液体 (12.87 g、93.1%) として残り、それを更に精製しないで使用した。MS (EI) 202.1 [M]。

【0083】

実施例 A. 5

3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-アセトフェノン

1-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノンを下記の順序に従って調製した：

工程1：5-エトキシ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン

EtOH (500 mL) に、金属カリウム (約21 g、約537 mmol) を加え、激しい反応を氷浴で冷却しなければならなかった。全ての金属カリウムが溶解するまで攪拌を続けた。市販の5-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン [CAS-No. 35375-74-7] の固体 (57.74 g、240 mmol) を一度に加え、得られた暗赤色の混合物を55~60℃で4日間攪拌した。温かい反応混合物をH₂O (約2000 mL) にゆっくりと注ぎ、pHを濃HClで調整してpH2にし、黄色の沈殿物を濾取し、H₂Oで洗浄し、60℃で風乾させ、黄色の固体 (57.81 g、96%) を得て、それを更に精製しないで使用した。MS (ISN) 249 [M⁺H]。

【0084】

工程2：1-ブロモ-5-エトキシ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼン

工程1の5-エトキシ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン (57.81 g、231 mmol) の固体を15分かけて、アセトニトリル (462 mL) 中の亜硝酸tert-ブチル (45.8 mL、347 mmol) 及び無水臭化銅 (II) (77.4 g、347 mmol) の急速に攪拌した混合物にゆっくりと加え、それを油浴中で65℃に加熱した。65℃での攪拌を30分続け、反応混合物を23℃に冷却し、1N HClに注ぎ、NaClの固体で飽和させ、TBMEで抽出し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させると、暗褐色の油状物 (74.5 g) が残った。ヘプタン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標記化合物を黄色の固体 (63.03 g、87%) として得た。MS (EI) 313.0 [M] 及び 315.0 [M⁺2]。

【0085】

工程3：5-エトキシ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

NMP (197 mL) 中の工程2の1-ブロモ-5-エトキシ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼン (61.81 g、197 mmol) 及びCuCN (18.51 g、207 mmol) の混合物を150℃に30分間加熱した。23℃に冷却し、1N HClに注ぎ、TBMEで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、褐色の油状物が残った。ヘプタン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標記化合物を黄色の固体 (46.73 g、91%) として得た。MS (EI) 260.1 [M]。

【0086】

工程4：2-アミノ-5-エトキシ-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

鉄粉末 (40.96 g、733 mmol) を5分間かけて、MeOH (85 mL) 及び濃HCl (102 mL) 中の微粉化した工程3の5-エトキシ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (42.79 g、164.5 mmol) の攪拌懸濁液に、水浴による冷却で内部温度を40~50℃に保持しながら少量ずつ加えた。得られた混合物を約50℃で更に1時間攪拌し、次に氷冷H₂O (700 mL) に注いだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、沸騰EtOH (800 mL) に溶解し、活性炭 (約10 g) を加え、混合物を45分間還流し、高温溶液を濾過し、蒸発乾固して、黄色の固体 (31.81 g、84%) を得て、それを更に精製しないで使用した。MS (EI) 230.1 [M]。

【0087】

工程5：3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

乾燥THF（410 mL）中の工程4の2-アミノ-5-エトキシ-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル（31.62 g、137.4 mmol）の溶液に、亜硝酸イソアミル（40.4 mL、302 mmol）を加え、混合物を16時間還流した。溶媒を真空下で除去し、橙色の油状物を得て、それを飽和NaHCO₃溶液に溶解し、ジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を1N HCl及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、橙色の油状物が残り、それを二重のKugelrohr蒸留（1.5 mbarで浴温度160℃まで）により精製して、標記化合物を明黄色の固体（25.06 g、85%）として得た。MS（EI）185.1 [M]。

【0088】

10

工程6：1-（3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル）-エタノン

乾燥THF（30 mL）中の工程5の3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル（5.00 g、23.2 mmol）、臭化銅（I）（100 mg、0.7 mmol）、tert-ブチルジメチルクロロシラン（4.20 g、27.9 mmol）の溶液に、-70℃で、ジエチルエーテル中の3M 臭化メチルマグネシウム溶液（13.2 mL、39.6 mmol）を滴下により加えた。混合物を-70℃で10分間攪拌し、次に0℃に温め、窒素雰囲気下、攪拌を0℃で更に2時間続けた。反応混合物を氷及び飽和NH₄Cl溶液上に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、褐色の油状物が残り、それを、ヘプタン/EtOAc 4：1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色の液体（1.84 g、34%）として得た。MS（EI）232 [M]。

20

【0089】

実施例A. 6

3-（2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ）-4-トリフルオロメチル-アセトフェノン

1-〔3-（2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ）-4-トリフルオロメチル-フェニル〕-エタノンを下記の順序に従って調製した：

工程1：2-ニトロ-5-（2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ）-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン

市販の5-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン [CAS-No. 35375-74-7]（72.2 g、300 mmol）をDMSO（600 mL）に溶解し、2, 2, 2-トリフルオロエタノール（270 mL）を23℃で加え、僅かに発熱性の反応物を、氷浴で冷却した。KOH（85%、99.0 g、1500 mmol）をゆっくりと加え、暗赤色の反応混合物を23℃で4日間攪拌した。3 Lフラスコに移し、氷浴による冷却下、H₂O 1500 mLを加え、3N HClで酸性化し、23℃で3時間攪拌し、黄色の沈殿物を濾取し、H₂Oで洗浄し、60℃で風乾させ、標記化合物を黄色の固体（89.47 g、98%）として得た。MS（ISN）303.1 [M⁻H]。

30

【0090】

工程2：1-ブロモ-2-ニトロ-5-（2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ）-4-トリフルオロメチル-ベンゼン

40

工程1の2-ニトロ-5-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-4-トリフルオロメチル-フェニルアミンの固体（24.28 g、80 mmol）を15分かけて、アセトニトリル（160 mL）中の亜硝酸tert-ブチル（14.23 mL、120 mmol）及び無水臭化銅（II）（26.75 g、120 mmol）の急速に攪拌した混合物にゆっくりと加え、それを油浴中で65℃に加熱した。65℃での攪拌を2時間続け、反応混合物を23℃に冷却し、1N HClに注ぎ、NaClの固体で飽和させ、TBMEで抽出し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、暗褐色の油状物（35.57 g）が残った。ヘプタン/EtOAc 4：1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標記化合物を橙色の固体（30.54 g、104%）として得て、それを更に精製しないで使用した。MS（EI）367 [M] 及び369 [M⁺2]。

50

【0091】

工程3：2-ニトロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

NMP (83 mL) 中の工程2の1-ブロモ-2-ニトロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンゼン (30.54 g、83.0 mmol) 及び CuCN (7.80 g、87.1 mmol) の混合物を 150 °C に 30 分間加熱した。23 °C に冷却し、1 N HCl に注ぎ、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、暗褐色の油状物 (33.9 g) が残った。ヘプタン/EtOAc 9:1 → 4:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標記化合物を黄色の固体 (22.05 g、85%) として得た。MS (EI) 314 [M]。 10

【0092】

工程4：2-アミノ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

鉄粉末 (15.80 g、283.0 mmol) を 5 分間かけて、MeOH (32 mL) 及び濃 HCl (40 mL) 中の微粉化した工程3の2-ニトロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (19.93 g、63.4 mmol) の攪拌懸濁液に、水浴による冷却で内部温度を 25 ~ 35 °C に保持しながら少量ずつ加えた。得られた混合物を約 30 °C で更に 1 時間攪拌し、次に氷冷 H₂O (400 mL) に注いだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、沸騰 EtOH (400 mL) に溶解し、活性炭 (約 10 g) を加え、混合物を 45 分間還流し、高温溶液を濾過し、蒸発乾固して、暗緑色の固体 (15.96 g、84%) を得て、それを、ヘプタン/EtOAc 4:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより更に精製して、標記化合物を黄色の固体 (14.56 g、81%) として得た。MS (ISN) 283 [M-H]。 20

【0093】

工程5：3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

乾燥 THF (153 mL) 中の工程4の2-アミノ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (14.47 g、50.9 mmol) の溶液に、亜硝酸イソアミル (15.0 mL、112.0 mmol) を加え、混合物を 20 時間還流した。溶媒を真空下で除去し、橙色の油状物を得て、それを TBME に溶解し、1 N HCl、飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、褐色の固体 (15.05 g) が残り、それを Kugelrohr 蒸留 (1.2 mbar で浴温度 155 °C まで) により精製して、標記化合物を明黄色の固体 (10.83 g、79%) として得た。MS (EI) 269 [M]。 30

【0094】

工程6：3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-安息香酸

ジオキサン (33 mL) 中の工程5の3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (8.75 g、33 mmol) 及び 3 M NaOH (H₂O 33 mL 中 3.9 g、98 mmol) の混合物を 7.5 時間還流した。氷に注ぎ、濃 HCl で酸性化して pH 1 にし、NaCl の固体で飽和させ、TBME で抽出し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、標記化合物がオフホワイトの固体 (9.22 g、98%) として残り、それを更に精製しないで使用した。MS (ISN) 286.9 [M-H]。 40

【0095】

工程7：N-メトキシ-N-メチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

DCM (100 mL) 及び DMF (20 mL) 中の工程6の3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-安息香酸 (9.22 g、32 mmol)、N, O 50

ージメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（5.00 g、51 mmol）、N-メチルモルホリン（5.62 mL、51 mmol）及び4-DMA P（391 mg、3.2 mmol）の混合物に、0℃で、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC）（7.36 g、38 mmol）を加え、混合物を23℃で18時間攪拌した。氷冷1N HClに注ぎ、TBMEで抽出し、飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、標記化合物が褐色の油状物（10.555 g、100%）として残り、それを更に精製しないで使用した。MS（EI）331.0 [M]。

【0096】

工程8：1-〔3-（2，2，2-トリフルオロエトキシ）-4-トリフルオロメチル-フェニル〕-エタノン

10

THF（100 mL）中の工程7のN-メトキシ-N-メチル-3-（2，2，2-トリフルオロエトキシ）-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド（10.467 g、32 mmol）の溶液に、-5℃で、臭化メチルマグネシウム（Et₂O中3 M、21.1 mL、64 mmol）を加えた。混合物を0℃で15分間攪拌し、次に23℃まで温め、攪拌を、23℃で更に1.5時間続けた。0℃に冷却し、1N HCl（150 mL）を滴下により加え、攪拌を23℃で15分間続け、混合物をTBMEで希釈し、相を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、黄色の固体（9.021 g、100%）が残り、それを更に精製しないで使用した。MS（EI）286.1 [M]。

20

【0097】

アニリン誘導体の合成（式VIIの出発物質）

実施例B. 1

3-アミノ-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）-ベンゼンスルホンアミド

a) ジオキサン（37 mL）中の2，2，2-トリフルオロエチルアミン（1.17 mL、15 mmol）の攪拌溶液に、室温で、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（3.0 g、14 mmol）及びトリエチルアミン（2.06 mL、15 mmol）を加えた。明黄色の懸濁液を室温で4時間攪拌し、水（100 mL）に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した（3×75 mL）。合わせた有機層を水（100 mL）及びブライン（70 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 1：1）により更に精製して、3-ニトロ-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）-ベンゼンスルホンアミド（3.18 g、83%）を明黄色の固体として得た。MS（ISP）283.9 [(M-H)⁻]。

30

b) 3-ニトロ-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）-ベンゼンスルホンアミド（3.12 g、11 mmol）、亜ジチオン酸ナトリウム（8.09 g、40 mmol）、水（21.5 mL）及び2-メトキシエタノール（21.5 mL）の混合物を100℃で2時間攪拌し、更に水（18.5 mL）を70℃に加え、その後HCl（37%、18.5 mL）を10分間かけて加えた（SO₂の発生）。反応混合物を70℃で20分間攪拌し、氷／水（50 mL）に注ぎ、溶液が塩基性であることが示されるまで炭酸ナトリウムを加えた。溶液を酢酸エチルで抽出し（3×75 mL）、合わせた有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 1：1）により更に精製して、標記化合物（2.05 g、73%）を白色の固体として得た。MS（ISP）252.9 [(M-H)⁻]；融点131℃。

40

【0098】

実施例B. 2

3-アミノ-N-シクロプロピルメチル-ベンゼンスルホンアミド

a) ジオキサン（37 mL）中のシクロプロピルメチルアミン（1.28 mL、15 mmol）の攪拌溶液に、室温で、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（3.0 g、14 mmol）及びトリエチルアミン（2.06 mL、15 mmol）を加えた。明黄色の懸濁液を室温で4時間

50

攪拌し、水（100ml）に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した（3×75ml）。合わせた有機層を水（100ml）及びブライン（70ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 1：1）により更に精製して、3-ニトロ-N-シクロプロピルメチル-ベンゼンスルホンアミド（3.08g、89%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ISP）254.9 [(M-H)⁻]；融点91℃。

b) パラジウム／炭素（10%、0.25g）によりメタノール（167ml）中の3-ニトロ-N-シクロプロピルメチル-ベンゼンスルホンアミド（2.46g、10mmol）の攪拌溶液を室温で1時間水素化することにより、濾過による触媒の除去及び蒸発後、標記化合物を明黄色の液体として得た。MS（ISP）225.1 [(M-H)⁻]。

10

【0099】

実施例B. 3

3-アミノ-N-ピリジン-4-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド

3-ニトロ-N-（ピリジン-4-イルメチル）-ベンゼンスルホンアミド [CAS No. 332942-34-4、市販]（1.23g、4.2mmol）、亜ジチオン酸ナトリウム（3.09g、15.1mmol）、水（10ml）及び2-メトキシエタノール（10ml）の混合物を100℃で2時間攪拌し、更に水（7ml）を70℃で加え、その後HCl（37%、7ml）を10分間かけて加えた（SO₂の発生）。反応混合物を70℃で20分間攪拌し、氷／水（50ml）に注ぎ、溶液が塩基性であることが示されるまで炭酸ナトリウムを加えた。溶液を酢酸エチル／MeOH 9：1で抽出し（3×75ml）、合わせた有機層をブライン（80ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（MeOH／酢酸エチル 1：9）により更に精製して、標記化合物（0.8g、72%）を明黄色の固体として得た。MS（ISP）261.9 [(M-H)⁻]；融点139℃。

20

【0100】

実施例B. 4

3-アミノ-N-（2,2-ジメチル-プロピル）-ベンゼンスルホンアミド

a) ジオキサン（25ml）中のネオペンチルアミン（0.86gml、9.93mmol）の攪拌溶液に、室温で、3-ニトロベンゼンスルホンクロリド（2.0g、9.02mmol）及びトリエチルアミン（1.38ml、9.93mmol）を加えた。明黄色の懸濁液を室温で17時間攪拌し、水（100ml）に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した（3×75ml）。合わせた有機層を水（100ml）及びブライン（70ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物を、酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化により更に精製して、3-ニトロ-N-（2,2-ジメチル-プロピル）-ベンゼンスルホンアミド（2.14g、87%）を白色の固体として得た。MS（ISP）271.1 [(M-H)⁻]；融点117℃。

30

b) パラジウム／炭素（10%、0.20g）によりメタノール（130ml）中の3-ニトロ-N-（2,2-ジメチル-プロピル）-ベンゼンスルホンアミド（2.04g、7.49mmol）の攪拌溶液を室温で1時間水素化することにより、濾過による触媒の除去、蒸発及びヘキサンからの結晶化後、標記化合物を白色の固体として得た。MS（ISP）243.2 [(M+H)⁺]；融点99℃。

40

【0101】

実施例B. 5

3-アミノ-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド

a) パラジウム／炭素（10%、0.14g）によりメタノール（90ml）及びTHF（50ml）中の3-ニトロ-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド [CAS No. 436095-43-1；市販]（1.42g、4.84mmol）の攪拌溶液を室温で2時間水素化することにより、濾過による触媒の除去、蒸発及び酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化後、標記化合物（1.15g、90%）を明黄色の固体として得た。MS（ISP）264.1 [(M+H)⁺]；融点129℃。

50

【0102】

実施例 B. 6

3-アミノ-N-ピリジン-2-イルメチルーベンゼンスルホンアミド

a) パラジウム／炭素（10%、0.14 g）によりメタノール（140 ml）中の3-ニトロ-N-ピリジン-2-イルメチルーベンゼンスルホンアミド [CAS-No. 309726-30-5; 市販]（1.37 g、4.67 mmol）の攪拌溶液を室温で2時間水素化することにより、濾過による触媒の除去、蒸発及び酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化後、標記化合物（1.16 g、94%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ISP）262.0 [(M-H)⁻]; 融点124℃。

【0103】

実施例 B. 7

3-アミノ-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

a) ジオキサン（25 ml）中の4-(2-アミノエチル)-ピリジン（1.21 g、9.93 mmol）の攪拌溶液に、室温で、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（2.0 g、9.02 mmol）及びトリエチルアミン（1.38 ml、9.93 mmol）を加えた。明黄色の懸濁液を室温で6時間攪拌し、水（100 ml）に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した（6×75 ml）。合わせた有機層を水（100 ml）及びブライン（70 ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物を、メタノール／ヘキサンからの結晶化により更に精製して、3-ニトロ-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド（1.63 g、59%）を橙色の固体として得た。MS（ISP）306.1 [(M-H)⁻]; 融点153℃。

b) パラジウム／炭素（10%、0.15 g）によりメタノール（95 ml）及びTHF（55 ml）中の3-ニトロ-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド（1.52 g、4.95 mmol）の攪拌溶液を室温で4時間水素化することにより、濾過による触媒の除去、蒸発及び酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化後、標記化合物を明黄色の固体として得た。MS（ISP）276.0 [(M-H)⁻]; 融点138℃。

【0104】

実施例 B. 8

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルーエチル)-ベンゼンスルホンアミド

a) ジオキサン（25 ml）中の2-アミノ-2-メチルー1-プロパノール（0.95 ml、9.93 mmol）の攪拌溶液に、室温で、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（2.0 g、9.02 mmol）及びトリエチルアミン（1.38 ml、9.93 mmol）を加えた。明黄色の懸濁液を室温で6時間攪拌し、水（100 ml）に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した（3×75 ml）。合わせた有機層を水（100 ml）及びブライン（70 ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 1:1）により更に精製して、3-ニトロ-N-シクロプロピルメチルーベンゼンスルホンアミド（1.04 g、42%）を明黄色の固体として得た。MS（ISP）273.2 [(M-H)⁻]。

b) パラジウム／炭素（10%、0.44 g）によりメタノール（300 ml）中の3-ニトロ-N-シクロプロピルメチルーベンゼンスルホンアミド（4.37 g、15.9 mmol）の攪拌溶液を室温で2時間水素化することにより、濾過による触媒の除去、蒸発及び酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化後、標記化合物（3.79 g、97%）を白色の固体として得た。MS（ISP）243.2 [(M-H)⁻]; 融点96℃。

【0105】

実施例 B. 9

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルー1-メチルーエチル)-ベンゼンスルホンアミド

a) ジオキサン（25 ml）中の2-アミノ-2-メチルー1,3-プロパンジオール（1.04 ml、9.93 mmol）の攪拌溶液に、室温で、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリ

ド (2.0 g、9.02 mmol) 及びトリエチルアミン (1.38 ml、9.93 mmol) を加えた。明黄色の懸濁液を室温で6時間攪拌し、水 (100 ml) に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した (3×75 ml)。合わせた有機層を水 (100 ml) 及びブライン (70 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル 1:1) により更に精製して、N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.65 g、25%) を白色の固体として得た。MS (ISP) 289.1 [(M-H)⁻]; 融点 116 °C。

b) パラジウム/炭素 (10%、0.06 g) によりメタノール (60 ml) 中の N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.59 g、2.03 mmol) の攪拌溶液を室温で2.5時間水素化することにより、濾過による触媒の除去、蒸発及び酢酸エチル/ヘキサンからの結晶化後、標記化合物 (0.22 g、42%) を橙色の固体として得た。MS (ISP) 259.3 [(M-H)⁻]; 融点 129 °C。

【0106】

実施例 B. 10

3-アミノ-4-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

a) 1N NaOH (25 ml) 中の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (3.48 g、39 mmol) の攪拌溶液に、室温で、4-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (5.0 g、19.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、ブライン (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3×70 ml)。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル 1:4) 及びその後の酢酸エチル/ヘプタンからの結晶化により更に精製して、4-クロロ-3-ニトロ-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド (0.93 g、15%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ISP) 307.0 [(M-H)⁻]; 融点 119 °C。

b) 4-クロロ-3-ニトロ-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド (0.89 g、2.89 mmol)、亜ジチオン酸ナトリウム (2.13 g、10 mmol)、水 (9 ml) 及び2-メトキシエタノール (9 ml) の混合物を100 °Cで2時間攪拌し、更に水 (9 ml) を70 °Cに加え、その後HCl (37%、6 ml) を5分間かけて加えた (SO₂の発生)。反応混合物を70 °Cで20分間攪拌し、氷/水 (50 ml) に注ぎ、溶液が塩基性であることが示されるまで炭酸ナトリウムを加えた。溶液を酢酸エチルで抽出し (3×70 ml)、合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチルからの結晶化により更に精製して、標記化合物 (0.65 g、81%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ISP) 277.1 [(M-H)⁻]; 融点 108 °C。

【0107】

実施例 B. 11

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド

a) 1N NaOH (25 ml) 中の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (3.78 g、42 mmol) の攪拌溶液に、室温で、4-メチル-3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (5.0 g、21 mmol) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、ブライン (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3×70 ml)。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル 1:4) 及びその後の酢酸エチル/ヘプタンからの結晶化により更に精製して、(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-4-メチル-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.5 g、25%) をオフホイ

10

20

30

40

50

トの固体として得た。MS (ISP) 287.0 [(M-H)⁻] ; 融点109℃。

b) パラジウム／炭素 (10%、0.15 g) によりメタノール (50 ml) 中の (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-4-メチル-3-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (1.46 g、5.06 mmol) の攪拌溶液を室温で1.5時間水素化することにより、濾過による触媒の除去、蒸発及びMeOH／ジエチルエーテル／ヘキサンからの結晶化後、標記化合物 (1.15 g、88%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ISP) 257.2 [(M-H)⁻] ; 融点133℃。

【0108】

実施例B. 12

3-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

10

パラジウム／炭素 (10%、0.14 g) によりメタノール (145 ml) 中のN-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド [CAS-No. 117082-97-0] (1.44 g、5.27 mmol) の攪拌溶液を室温で2.5時間水素化することにより、濾過による触媒の除去及び蒸発後、標記化合物 (1.25 g、98%) を明黄色の液体として得て、それを更に精製しないで使用した。MS (ISP) 242.2 [(M-H)⁻]。

【0109】

実施例B. 13

3-アミノ-N-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ベンゼンスルホンアミド

20

ジクロロメタン (4 mL) / 飽和重炭酸ナトリウム溶液 (4 mL) 中の3-ニトロ-ベンゼンスルホニルクロリド (0.89 g、4 mmol) 及び (1-アミノ-シクロペンチル)-メタノール (0.46 g、4 mmol) の混合物を20℃で20時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で蒸発させた。固体の残渣をエタノール (20 mL) に溶解し、5%パラジウム担持炭 (0.2 g) の存在下で水素化して、標記化合物 (0.64 g、59%) を得た。オフホワイトの固体。MS (ISP) 271.4 [(M+H)⁺] ; 融点130~132℃。

【0110】

実施例B. 14

(S)-[1-(3-アミノ-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール

30

3-ニトロ-ベンゼンスルホニルクロリド及びL-プロリノールを、実施例B. 13に記載の手順と同様の方法に付して、標記化合物を得た。淡黄色の油状物。MS (ISP) 257.3 [(M+H)⁺]。

【0111】

アセトフェノンからの中間体化合物：ピラゾローピリミジン-カルボン酸 (式VIの中間体) の合成

幾つかの中間体化合物、例えば、一般手順I及びIIに従って使用することができるピラゾローピリミジン-カルボン酸誘導体は市販されている。しかし、前記中間体の幾つかは、下記に概説する手順に従ってアセトフェノンから調製した。また、特記のない限り、これらの化合物は新規である。当業者は、一般手順I及びIIにおいて有用な他のピラゾローピリミジン-カルボン酸誘導体を、下記の調製実施例を考慮して調製することができる。

40

【0112】

実施例C. 1

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

a) tert-ブチル-メチル-エーテル (30 mL) 中のジフルオロ酢酸エチル (5.0 mL、21 mmol) の攪拌溶液に、室温で、メタノール中のナトリウムメタノラートの5.4 M溶液 (4.65 mL、25 mmol)、続いてtert-ブチル-メチル-エーテル (10 mL) 中の市

50

販の 4-トリフルオロメチルーアセトフェノン (4.0 g、21 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で 19 時間攪拌し、氷/水 (50 ml) に注ぎ、2 N HCl (40 ml) で酸性化し、ジエチルエーテル (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、粗 4,4-ジフルオロ-1-(4-トリフルオロメチルーフェニル)-ブタン-1,3-ジオン (5.87 g) を黄色の液体として得て、それを更に精製しないで使用した。

b) 酢酸 (45 ml) 中の市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルーピラゾール (3.38 g、22 mmol) 及び 4,4-ジフルオロ-1-(4-トリフルオロメチルーフェニル)-ブタン-1,3-ジオン (5.8 g、22 mmol) の攪拌混合物を還流条件下で 1.5 時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗生成物 (黄色の固体、8.5 g、22 mmol) を、メタノール中の 2 M KOH (176.5 ml、0.35 mol) 及び水 (85 ml) の混合物に溶解した。反応混合物を 60 °C で 1.5 時間攪拌し、氷/水 (200 ml) に注ぎ、3 N 硫酸 (pH = 4) で酸性化し、室温で 30 分間攪拌した。沈殿物を濾過により回収し、ジエチルエーテル/メタノールからの結晶化により更に精製して、標記化合物 (4.51 g、57%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ISP) 356.1 [(M-H)⁻]; 融点 261 °C。

【0113】

実施例 C. 2

7-トリフルオロメチルー5-(4-トリフルオロメチルーフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、市販の 4-トリフルオロメチルーアセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルーピラゾールから調製した。明黄色の固体。MS (EI) 374.9 [M]; 融点 248 °C。

【0114】

実施例 C. 3

5-(4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチルーピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、市販の 4-クロロアセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルーピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 322.2 [(M-H)⁻]; 融点 232 °C。

【0115】

実施例 C. 4

5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチルーピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、市販の 4-クロロアセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルーピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 340.0 [(M-H)⁻]; 融点 238 °C。

【0116】

実施例 C. 5

7-ジフルオロメチルー5-(3-メチル-4-トリフルオロメチルーフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、3-メチル-4-トリフルオロアセトフェノン (実施例 A. 4) 及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルーピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 370.1 [(M-H)⁻]; 融点 217 °C。

【0117】

実施例 C. 6

5-(4-クロロ-3-メチルーフェニル)-7-トリフルオロメチルーピラゾロ [1,

10

20

30

40

50

5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、市販の 4-クロロ-3-メチル-アセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 354.0 [(M-H)⁻]; 融点 243 °C。

【0118】

実施例 C. 7

5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、市販の 3,4-ジクロロ-アセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 356.0 [(M-H)⁻]; 融点 263 °C。

【0119】

実施例 C. 8

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、3-メチル-4-トリフルオロ-アセトフェノン (実施例 A. 4) 及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 388.1 [(M-H)⁻]; 融点 250 °C。

【0120】

実施例 C. 9

5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、市販の 3,4-ジクロロ-アセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 374.1 [(M-H)⁻]; 融点 264 °C。

【0121】

実施例 C. 10

5-[3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロ-アセトフェノン (実施例 A. 6) 及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 471.9 [(M-H)⁻]; 融点 264 °C。

【0122】

実施例 C. 11

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、3-エトキシ-4-トリフルオロ-アセトフェノン (実施例 A. 5) 及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 418.0 [(M-H)⁻]; 融点 264 °C。

【0123】

実施例 C. 12

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、3-エトキシ-4

10

20

30

40

50

ートリフルオロアセトフェノン（実施例 A. 5）及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。黄色の固体。MS (ISP) 400.2 [(M-H)⁻]; 融点 247℃。

【0124】

実施例 C. 13

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、市販の 4-クロロ-3-メチル-アセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 336.0 [(M-H)⁻]; 融点 238℃。

10

【0125】

実施例 C. 14

7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロアセトフェノン（実施例 A. 6）及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 454.2 [(M-H)⁻]; 融点 261℃。

20

【0126】

実施例 C. 15

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、3-クロロ-4-トリフルオロメチル-アセトフェノン [CAS-No. 129322-80-1] 及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。明赤色の固体。MS (ISP) 390.2 [(M-H)⁻]; 融点 216℃。

【0127】

実施例 C. 16

7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

30

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、市販の 3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-アセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。明褐色の固体。MS (ISP) 374.1 [(M-H)⁻]; 融点 233℃。

【0128】

実施例 C. 17

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、3-クロロ-4-トリフルオロメチル-アセトフェノン [CAS-No. 129322-80-1] 及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 408.0 [(M-H)⁻]; 融点 244℃。

40

【0129】

実施例 C. 18

5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、市販の 3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-アセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾールから調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 392.0 [(M-

50

H) ⁻] ; 融点 212 °C。

【0130】

実施例 C. 19

5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、市販の 4-トリフルオロメトキシアセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールから調製した。白色の固体。MS (ISP) 390.0 [(M-H) ⁻] ; 融点 225 °C。

【0131】

実施例 C. 20

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のジフルオロ酢酸エチル、市販の 4-トリフルオロメトキシアセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールから調製した。オフホワイトの固体。MS (ISP) 372.1 [(M-H) ⁻] ; 融点 231 °C。

【0132】

実施例 C. 21

5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

標記化合物を、一般手順 I に従って、市販のトリフルオロ酢酸エチル、市販の 3, 4-ジフルオロアセトフェノン及び市販の 3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールから調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 342.0 [(M-H) ⁻] ; 融点 274 °C。

【0133】

実施例 C. 22

5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸
a. エチル 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオナート (18.1 g、0.080 mol) 及びエチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (13.7 g、0.088 mol) の混合物を 160 °C で 3 時間撹拌した。酢酸エチル (40 mL) 及びヘキサン (40 mL) を順次冷却した混合物に加え、撹拌を 0 °C で 0.5 時間続けた。結晶を濾過により単離し、0.2 N HCl (80 mL) で 1.2 時間粉碎した。固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて、エチル 5-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート (13.3 g、52%) を得た。白色の固体。MS (ISN) 316.3 [(M-H) ⁻] ; 融点 190 ~ 192 °C。

b. 5-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート (9.53 g、0.03 mol)、オキシ塩化リン (11.0 mL、0.12 mol) 及び N, N-ジメチルアニリン (1.3 mL、0.01 mol) の混合物を 100 °C で 2 時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発させ、残渣を水とジクロロメタンに分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で蒸発させた。残留固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させて、7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン (6.80 g、67%) を得た。淡黄色の固体。MS (ISP) 336.0 [(M+H) ⁺] ; 融点 133 ~ 135 °C。

c. エタノール (60 mL) 中の 7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン (0.34 g、1.0 mmol)、トリエチルアミン (0.28 mL、2.0 mmol) 及び 5% パラジウム担持炭 (0.03 g) の混合物を水素雰囲気下、20 °C で 12 分間撹拌した。触媒を濾過により除去し、溶液を蒸発させた。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で蒸発させた。残渣を、酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル／シクロヘキサンから結晶化させて、エチル 5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート (0.18 g、59%) を得た。オフホワイトの固体；MS (ISP) 301.9 [(M+H)⁺]。

d. メタノール (4 mL) 中のエチル 5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート (0.12 g、0.4 mmol) 及び 0.5 N 水酸化ナトリウム溶液 (4 mL) の混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。混合物を冷却し、水 (8 mL) で希釈し、真空下で濃縮した。3 N HCl を加えて、水溶液を pH 2 に酸性化した。沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥させて、5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.11 g、100%) を得た。オフホワイトの固体。MS (ISN) 272.3 [(M-H)⁻]；融点 309 ~ 311 °C。

10

【0134】

実施例 C. 23

5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

エチル 3-(4-トリフルオロフェニル)-3-オキソプロピオナートを、実施例 C. 22、工程 a ~ d に記載の手順と同様の方法に付して、標記化合物を得た。白色の固体。

【0135】

【表 3】

20

NMR (DMSO-d₆): δ 7.97/8.52 (2 d, 2 x 2H), 7.98/9.41 (2 d, 2 x 1 H), 8.63 (s, 1H), 12.46 (s, 1H) ppm.

【0136】

実施例 C. 24

5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

THF (15 mL) 中の 7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン (0.34 g、1.0 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.35 g、0.3 mmol) の溶液に、20 °C で、2 M ジメチル亜鉛／トルエン溶液 (1.3 mL、3.6 mmol) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で 2 時間還流した。0 °C で飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) をゆっくりと加えた後、混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチル／ヘキサン (1 : 2 v/v) を溶離剤として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、エチル 5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート (0.15 g) を白色の固体として得た。この物質を、実施例 C. 22、工程 d) に記載の手順と同様の方法を用いて鹼化して、標記化合物を得た。白色の固体。MS (ISN) 286.0 [(M-H)⁻]；融点 233 ~ 235 °C。

30

【0137】

実施例 C. 25

7-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

エチル 3-(4-トリフルオロフェニル)-3-オキソプロピオナートを、実施例 C. 22、工程 a ~ b に記載の手順と同様の方法に付し、得られた生成物に実施例 C. 24 に記載の手順を適用して、標記化合物を得た。白色の固体。MS (ISP) 320.3 [(M-H)⁻]；融点 244 ~ 245 °C。

40

【0138】

実施例 C. 26

5-(4-クロロフェニル)-7-エチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

50

THF (5 mL) 中の 7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン (1.0 g、3.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.35 g、0.3 mmol) の溶液に、20℃で、0.4 M 塩化エチル亜鉛/THF 溶液 (30 mL、12 mmol；2 M 塩化エチルマグネシウム/THF 6 mL 及び 0.5 M 塩化亜鉛/THF 24 mL の混合物を 0℃で 1 時間、続いて 20℃で 1 時間攪拌することにより用時調製) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で 2 時間還流した。0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液 (8 mL) をゆっくりと加えた後、混合物を酢酸エチルと 10% 塩化ナトリウム溶液に分配した。有機層を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチル/シクロヘキサン (1:4 v/v) を溶離剤として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、5-(4-クロロフェニル)-7-エチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチル (0.53 g、54%) を得た。この物質を、実施例 C. 22、工程 d) に記載の手順と同様の方法を用いて鹼化して、標記化合物を得た。白色の固体。MS (ISN) 330.1 [(M-H)⁻]；融点 227℃。

【0139】

実施例 C. 27

5-(4-クロロフェニル)-7-プロピルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

エチル 7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジンを、塩化エチル亜鉛/THF 溶液を 0.4 M 塩化プロピル亜鉛/THF 溶液 (塩化エチルマグネシウム及び塩化亜鉛から用時に調製) に代えたことを除いては、実施例 C. 26 に記載の手順と同様の方法に付し、標記化合物を得た。白色の固体。MS (ISN) 314.1 [(M-H)⁻]；融点 208℃。

【0140】

実施例 C. 28

5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

THF (20 mL) 中の 7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン (4.0 g、12.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.15 g、1.0 mmol) の溶液に、20℃で、0.25 M 塩化シクロプロピル亜鉛/THF 懸濁液 (約 192 mL、48 mmol；0.5 M 臭化シクロプロピルマグネシウム/THF 96 mL 及び 0.5 M 塩化亜鉛/THF 96 mL の混合物を 0℃で 1 時間、続いて 20℃で 1 時間攪拌することにより用時調製) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で 2.5 時間還流した。0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) をゆっくりと加えた後、混合物を酢酸エチルと 10% 塩化ナトリウム溶液に分配した。有機層を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチル/シクロヘキサン (1:4 v/v) を溶離剤として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、酢酸エチルからの結晶化の後、5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチル (2.54 g、62%) をオフホワイトの固体として得た；融点 141~143℃。この物質を、同様に、実施例 C. 22、工程 d) に記載の手順と同様の方法を用いて鹼化して、標記化合物を得た。オフホワイトの固体。MS (ISN) 312.3 [(M-H)⁻]；融点 242~243℃。

【0141】

実施例 C. 29

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

エチル 3-(4-トリフルオロフェニル)-3-オキソプロピオナートを、実施例 C. 22、工程 a~b に記載の手順と同様の方法に付し、得られた生成物に実施例 C. 28 に記載の手順を適用して、標記化合物を得た。オフホワイトの固体。MS (ISP) 346.3 [(M-H)⁻]；融点 233~235℃。

【0142】

10

20

30

40

50

本発明の化合物の合成

下記の実施例は本発明を説明するが、その範囲をこれらの実施例のみに制限するものではない。

【0143】

実施例 1

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C . 1) 及び 3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 22184-97-0; 市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 600.3 [(M+H)⁺]; 融点 233 °C。

10

【0144】

実施例 2

5-(4-メトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-メトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [CAS 333761-72-1; 市販] 及び 3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 22184-97-0; 市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 562.4 [(M+H)⁺]; 融点 203 °C。

20

【0145】

実施例 3

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、下記の通り、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]-ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C . 1) 及び 3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 22184-97-0; 市販] から調製した: THF (4 mL) 中のピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (1.0 mmol) の攪拌溶液に、室温で DMF (2 滴) を加え、溶液を 0 °C に冷却し、塩化オキサリル (1.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、蒸発乾固した。沈殿物をピリジン (6 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら 4-ジメチルアミノピリジン (1 mmol) 及びアニリン誘導体 (1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、蒸発乾固し、粗生成物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (20 g、ジクロロメタン/メタノール) により精製して、生成物を明黄色の固体として得て、それをメタノール/ヘキサンからの結晶化により更に精製した。MS (ISP) 580.1 [(M-H)⁻]; 融点 221 °C。

30

【0146】

実施例 4

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C . 2) 及び 3-(ピロリジン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 91619-38-4; 市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 584.2 [(M+H)⁺]; 融点 241 °C。

40

【0147】

50

実施例 5

5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 3)及び3-(ピロリジン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 91619-38-4; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 550.2 [(M+H)⁺]; 融点 252℃。

【0148】

実施例 6

5-(4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 3)及び3-(ピロリジン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 91619-38-4; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 532.2 [(M+H)⁺]; 融点 227℃。

【0149】

実施例 7

5-(4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 3)及び3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 436095-35-1]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 561.5 [(M+H)⁺]; 融点 147℃。

【0150】

実施例 8

5-(4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 3)及び3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 22184-97-0; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 548.3 [(M+H)⁺]; 融点 253℃。

【0151】

実施例 9

5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 4)及び3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 436095-35-1]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 579.2 [(M+H)⁺]; 融点 195℃。

【0152】

実施例 10

5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 4)及び3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 22184-97-0; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 566.1 [(M+H)⁺]; 融点 144℃。

【0153】

実施例 1 1

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 5) 及び 3-(ピロリジン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 91619-38-4; 市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 580.0 [(M+H)⁺]; 融点 226 °C。

10

【0154】

実施例 1 2

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 5) 及び 3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 22184-97-0; 市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 595.2 [(M+H)⁺]; 融点 261 °C。

20

【0155】

実施例 1 3

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 2) 及び 3-スルファモイル-フェニルアミン [市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 529.0 [(M+H)⁺]; 融点 155 °C。

【0156】

実施例 1 4

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 4) 及び 3-(ピロリジン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 91619-38-4; 市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 564.3 [(M+H)⁺]; 融点 230 °C。

30

【0157】

実施例 1 5

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 6) 及び 3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 22184-97-0; 市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 580.2 [(M+H)⁺]; 融点 251 °C。

40

【0158】

実施例 1 6

50

5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 7)及び3-(ピロリジン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 91619-38-4; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 567.2 [(M+H)⁺]; 融点245℃。

【0159】

実施例17

5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

10

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 7)及び3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 22184-97-0; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 582.1 [(M+H)⁺]; 融点231℃。

【0160】

実施例18

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-エチルスルファモイル-フェニル)-アミド

20

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 56445-08-0]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 556.0 [(M+H)⁺]; 融点207℃。

【0161】

実施例19

5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 9)及び3-(ピロリジン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 91619-38-4; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 584.1 [(M+H)⁺]; 融点280℃。

30

【0162】

実施例20

5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 9)及び3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 22184-97-0; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 601.3 [(M+H)⁺]; 融点239℃。

40

【0163】

実施例21

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-ジメチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 6274-18-6;

50

市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 558.3 [(M+H)⁺] ; 融点 210 °C。

【0164】

実施例 22

5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 6) 及び 3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 436095-35-1] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 593.3 [(M+H)⁺] ; 融点 143 °C。

【0165】

実施例 23

5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 7) 及び 3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 436095-35-1] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 595.3 [(M+H)⁺] ; 融点 229 °C。

【0166】

実施例 24

5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 9) 及び 3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-フェニルアミン [CAS 436095-35-1] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 613.3 [(M+H)⁺] ; 融点 181 °C。

【0167】

実施例 25

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (3-エチルスルファモイルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 1) 及び 3-アミノ-N-エチルベンゼンスルホンアミド [CAS 56445-08-0] から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 538.1 [(M-H)⁻] ; 融点 259 °C。

【0168】

実施例 26

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (3-ジメチルスルファモイルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 1) 及び 3-アミノ-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド [CAS 6274-18-6; 市販] から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 540.4 [(M+H)⁺] ; 融点 197 °C。

【0169】

10

20

30

40

50

実施例 27

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 8)及び3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 22184-97-0; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 614. 4 [(M+H)⁺]; 融点272℃。

【0170】

10

実施例 28

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 8)及び3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 436095-35-1]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 627. 4 [(M+H)⁺]; 融点199℃。

【0171】

20

実施例 29

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 5)及び3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 436095-35-1]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 609. 3 [(M+H)⁺]; 融点198℃。

【0172】

30

実施例 30

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 10)及び3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 22184-97-0; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 642. 2 [(M-H)⁻]; 融点235℃。

【0173】

40

実施例 31

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 12)及び3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニルアミン[CAS 22184-97-0; 市販]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 624. 3 [(M-H)⁻]; 融点231℃。

【0174】

50

実施例 3 2

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 11)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 572.1 [(M-H)⁻]; 融点 253℃。

【0175】

実施例 3 3

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 12)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 554.0 [(M-H)⁻]; 融点 254℃。

【0176】

実施例 3 4

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-エチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 11)及び3-アミノ-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 56445-08-0]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 600.0 [(M-H)⁻]; 融点 226℃。

【0177】

実施例 3 5

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-エチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 12)及び3-アミノ-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 56445-08-0]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 582.0 [(M-H)⁻]; 融点 222℃。

【0178】

実施例 3 6

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 5)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 524.0 [(M-H)⁻]; 融点 252℃。

【0179】

実施例 3 7

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-

10

20

30

40

50

アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 8)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 542.1 [(M-H)⁻]; 融点245℃。

【0180】

実施例38

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 7)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 410.1 [(M-H)⁻]; 融点306℃。

10

【0181】

実施例39

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 9)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 528.0 [(M-H)⁻]; 融点302℃。

20

【0182】

実施例40

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 4)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 476.0 [(M-H)⁻]; 融点278℃。

【0183】

30

実施例41

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 6)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 510.2 [(M+H)⁺]; 融点275℃。

【0184】

実施例42

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メチルスルファモイル-フェニル)-アミド

40

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 459434-40-3]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 524.1 [(M-H)⁻]; 融点255℃。

【0185】

実施例43

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

50

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 459434-39-0]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 550.1 [(M-H)⁻]; 融点252℃。

【0186】

実施例44

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

10

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 118837-66-4]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 552.0 [(M-H)⁻]; 融点229℃。

【0187】

実施例45

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 510.2 [(M-H)⁻]; 融点258℃。

20

【0188】

実施例46

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 459434-39-0]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 568.0 [(M-H)⁻]; 融点232℃。

30

【0189】

実施例47

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 459434-40-3]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 542.0 [(M-H)⁻]; 融点232℃。

40

【0190】

実施例48

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 511.4 [(M+H)⁺]; 融点251℃。

【0191】

50

実施例 49

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 118837-66-4]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 570.2 [(M-H)⁻]; 融点 222 °C。

【0192】

10

実施例 50

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 529.3 [(M+H)⁺]; 融点 259 °C。

【0193】

実施例 51

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

20

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 4)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 494.0 [(M-H)⁻]; 融点 260 °C。

【0194】

実施例 52

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

30

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ベンゼンスルホンアミド[合成: アニリン誘導体の部を参照]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 592.0 [(M-H)⁻]; 融点 257 °C。

【0195】

実施例 53

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

40

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 4)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 495.3 [(M+H)⁺]; 融点 305 °C。

【0196】

実施例 54

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C

50

． 2) 及び 3-アミノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ベンゼンスルホンアミド (実施例 B. 1) から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 610.0 [(M-H)⁻]; 融点 259℃。

【0197】

実施例 55

5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 9) 及び 3-メタンスルホニルフェニルアミン [塩酸塩として市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 511.3 [(M+H)⁺]; 融点 262℃。

10

【0198】

実施例 56

5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 7) 及び 3-メタンスルホニルフェニルアミン [塩酸塩として市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 529.2 [(M+H)⁺]; 融点 263℃。

20

【0199】

実施例 57

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 5) 及び 3-メタンスルホニルフェニルアミン [塩酸塩として市販] から調製した。明褐色の固体。MS (ISP) 525.2 [(M+H)⁺]; 融点 261℃。

【0200】

実施例 58

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 8) 及び 3-メタンスルホニルフェニルアミン [塩酸塩として市販] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 543.3 [(M+H)⁺]; 融点 233℃。

30

【0201】

実施例 59

5-(3-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 8) 及び 3-アミノ-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド [CAS 459434-39-0] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 582.0 [(M-H)⁻]; 融点 201℃。

40

【0202】

実施例 60

5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a

50

] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 9) 及び 3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド [CAS 459434-39-0] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 567.9 [(M-H)⁻]; 融点 248 °C。

【0203】

実施例 61

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

10

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 4) 及び 3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド [CAS 459434-39-0] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 534.1 [(M-H)⁻]; 融点 257 °C。

【0204】

実施例 62

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 6) 及び 3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド [CAS 459434-39-0] から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 548.1 [(M-H)⁻]; 融点 244 °C。

20

【0205】

実施例 63

7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 5) 及び 3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド [CAS 459434-39-0] から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 564.2 [(M-H)⁻]; 融点 199 °C。

30

【0206】

実施例 64

5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 7) 及び 3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド [CAS 459434-39-0] から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 550.1 [(M-H)⁻]; 融点 254 °C。

40

【0207】

実施例 65

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-ジクロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 3) 及び 3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド [CAS 459434-39-0] から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 516.1 [(M-H)⁻]; 融点 262 °C。

50

【0208】

実施例66

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソブチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-イソブチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 608523-95-1]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 584.1 [(M-H)⁻]; 融点205℃。

10

【0209】

実施例67

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(シクロプロピルメチル-スルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-シクロプロピルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 2)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 582.1 [(M-H)⁻]; 融点234℃。

20

【0210】

実施例68

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 11)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 573.2 [(M+H)⁺]; 融点215℃。

30

【0211】

実施例69

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 12)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 555.3 [(M+H)⁺]; 融点211℃。

40

【0212】

実施例70

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 12)及び3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 459434-39-0]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 594.1 [(M-H)⁻]; 融点213℃。

50

【0213】

実施例71

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-シクロプロピルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 11)及び3-アミノ-N-シクロプロピル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 459434-39-0]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 612. 2 [(M-H)⁻]; 融点225℃。

10

【0214】

実施例72

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-イソブチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-イソブチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 608523-95-1]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 566. 2 [(M-H)⁻]; 融点186℃。

20

【0215】

実施例73

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(シクロプロピルメチル-スルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-シクロプロピルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 2)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 564. 2 [(M-H)⁻]; 融点238℃。

30

【0216】

実施例74

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-フェニルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 586. 2 [(M-H)⁻]; 融点228℃。

【0217】

実施例75

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-ベンジルスルファモイル-フェニル)-アミド

40

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-ベンジル-ベンゼンスルホンアミド[CAS No. 303780-52-1]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 600. 1 [(M-H)⁻]; 融点230℃。

【0218】

実施例76

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-フェニルスルファモイル-フェニル)-アミド

50

ド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 604.0 [(M-H)⁻]; 融点258℃。

【0219】

実施例77

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-ベンジルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-ベンジル-ベンゼンスルホンアミド[CAS No. 303780-52-1]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 618.1 [(M-H)⁻]; 融点227℃。

【0220】

実施例78

5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 10)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 626.1 [(M-H)⁻]; 融点233℃。

【0221】

実施例79

7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 13)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 607.9 [(M-H)⁻]; 融点241℃。

【0222】

実施例80

5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 10)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (EI) 626.3 [M]; 融点227℃。

【0223】

実施例81

7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 13)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS(EI) 608.3[M]; 融点207℃。

【0224】

実施例82

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

10

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド[CA S 436095-41-9]から調製した。黄色の固体。MS(ISP) 572.0[(M-H)⁻]; 融点227℃。

【0225】

実施例83

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

20

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド[CA S 436095-41-9]から調製した。明黄色の固体。MS(ISP) 554.0[(M-H)⁻]; 融点231℃。

【0226】

実施例84

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 14)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS(EI) 491.1[M]; 融点264℃。

30

【0227】

実施例85

5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-メチル-4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 14)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS(ISP) 488.9[(M-H)⁻]; 融点270℃。

40

【0228】

実施例86

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS(ISP) 565.3[(M+H)⁺]; 融点207℃。

50

【0229】

実施例87

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-トリフルオロメタンスルホンル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-トリフルオロメタンスルホンル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 583.3 [(M+H)⁺]; 融点207℃。

【0230】

実施例88

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[(ピリジン-4-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-ピリジン-4-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 3)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 601.2 [(M-H)⁻]; 融点221℃。

【0231】

実施例89

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[(ピリジン-4-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-ピリジン-4-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 3)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 619.2 [(M-H)⁻]; 融点251℃。

【0232】

実施例90

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホンル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホンル)-アニリン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 541.4 [(M+H)⁺]; 融点205℃。

【0233】

実施例91

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホンル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-(2-ヒドロキシ-エタンスルホンル)-アニリン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 559.4 [(M+H)⁺]; 融点237℃。

【0234】

実施例92

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5

10

20

30

40

50

－a] ピリミジン－3－カルボン酸（3－スルファモイルメチル－フェニル）－アミド
標記化合物を、一般手順IIに従って、7－ジフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（実施例 C. 1）及び3－（2－ヒドロキシ－エタンスルホニル）－アニリン [CAS-Nr. 344750-15-8; 市販の3－ニトロ－フェニルメタンスルホニルクロリドから調製] から調製した。黄色の固体。MS (I S P) 524.0 [(M-H)⁻]; 融点280℃。

【0235】

実施例93

7－トリフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（3－スルファモイルメチル－フェニル）－アミド
標記化合物を、一般手順IIに従って、7－トリフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（実施例 C. 2）及び3－（2－ヒドロキシ－エタンスルホニル）－アニリン [CAS-Nr. 344750-15-8; 市販の3－ニトロ－フェニルメタンスルホニルクロリドから調製] から調製した。黄色の固体。MS (I S P) 542.0 [(M-H)⁻]; 融点298℃。

【0236】

実施例94

7－ジフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸 [3－（2, 2－ジメチル－プロピルスルファモイル）－フェニル]－アミド
標記化合物を、一般手順IIに従って、7－ジフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（実施例 C. 1）及び3－アミノ－N－（2, 2－ジメチル－プロピル）－ベンゼンスルホンアミド（実施例 B. 4）から調製した。明黄色の固体。MS (I S P) 580.3 [(M-H)⁻]; 融点208℃。

【0237】

実施例95

7－ジフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（3－tert－ブチルスルファモイル－フェニル）－アミド
標記化合物を、一般手順IIに従って、7－ジフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（実施例 C. 1）及び3－アミノ－N－tert－ブチル－ベンゼンスルホンアミド [CAS 608523-94-0] から調製した。明黄色の固体。MS (I S P) 566.2 [(M-H)⁻]; 融点228℃。

【0238】

実施例96

7－トリフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸 [3－（2, 2－ジメチル－プロピルスルファモイル）－フェニル]－アミド
標記化合物を、一般手順IIに従って、7－トリフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（実施例 C. 2）及び3－アミノ－N－（2, 2－ジメチル－プロピル）－ベンゼンスルホンアミド（実施例 B. 4）から調製した。明黄色の固体。MS (I S P) 598.1 [(M-H)⁻]; 融点231℃。

【0239】

実施例97

7－トリフルオロメチル－5－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸（3－tert－ブチルスルファモイル－フェニル）－アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS 608523-94-0]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 584.1 [(M-H)⁻]; 融点232℃。

【0240】

実施例98

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

10

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 15)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。褐色の固体。MS (ISP) 543.9 [(M-H)⁻]; 融点272℃。

【0241】

実施例99

7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 16)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 528.0 [(M-H)⁻]; 融点262℃。

20

【0242】

実施例100

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 17)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 562.1 [(M+H)⁺]; 融点287℃。

30

【0243】

実施例101

5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 18)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 546.1 [(M+H)⁺]; 融点259℃。

40

【0244】

実施例102

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 15)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。明褐色の固体。MS (ISP) 543.0 [(M+H)⁺]; 融点228℃

50

。

【0245】

実施例103

7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 16)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。明褐色の固体。MS (ISP) 527.0 [(M+H)⁺]; 融点238 °C。

10

【0246】

実施例104

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 17)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 561.1 [(M+H)⁺]; 融点268 °C

20

。

【0247】

実施例105

5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 18)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 545.1 [(M+H)⁺]; 融点246 °C。

30

【0248】

実施例106

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 5)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 603.2 [(M+H)⁺]; 融点256 °C。

40

【0249】

実施例107

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 5)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 619.2 [(M-H)⁻]; 融

50

点 257℃。

【0250】

実施例 108

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-ピリジン-2-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 6)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 601.1 [(M-H)⁻]; 融点 208℃。

10

【0251】

実施例 109

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 {3-[(ピリジン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-ピリジン-2-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 6)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 619.3 [(M-H)⁻]; 融点 229℃。

20

【0252】

実施例 110

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ピリジン-4-イル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 7)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 615.3 [(M-H)⁻]; 融点 238℃。

30

【0253】

実施例 111

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ピリジン-4-イル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 7)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 633.0 [(M-H)⁻]; 融点 236℃。

40

【0254】

実施例 112

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。橙色の固体。MS (ISP) 582.0 [

50

(M-H)⁻]; 融点 232℃。

【0255】

実施例 113

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 600. 1 [(M-H)⁻]; 融点 227℃。

10

【0256】

実施例 114

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 20)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 526. 2 [(M-H)⁻]; 融点 231℃。

20

【0257】

実施例 115

5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 19)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 544. 2 [(M-H)⁻]; 融点 257℃。

【0258】

実施例 116

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 20)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 527. 2 [(M+H)⁺]; 融点 223℃。

30

【0259】

実施例 117

5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 19)及び3-メタンスルホニル-フェニルアミン[塩酸塩として市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 545. 3 [(M+H)⁺]; 融点 245℃。

40

【0260】

実施例 118

5-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 21)及び3-スルファモイル-フェニルアミン[市販]から調製した。黄色の固体。MS

50

(I S P) 4 9 8 . 2 [(M + H) ⁺] ; 融点 2 7 5 °C。

【 0 2 6 1 】

実施例 1 1 9

5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニルフェニル) - アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (実施例 C . 2 1) 及び 3 - メタンスルホニルフェニルアミン [塩酸塩として市販] から調製した。黄色の固体。MS (I S P) 4 9 7 . 1 [(M + H) ⁺] ; 融点 2 5 6 °C。

【 0 2 6 2 】

10

実施例 1 2 0

5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルスルファモイル) - フェニル] - アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (実施例 C . 4) 及び 3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (実施例 B . 8) から調製した。黄色の固体。MS (I S P) 5 6 6 . 2 [(M - H) ⁻] ; 融点 2 7 1 °C。

【 0 2 6 3 】

20

実施例 1 2 1

5 - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルスルファモイル) - フェニル] - アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5 - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (実施例 C . 1 7) 及び 3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (実施例 B . 8) から調製した。黄色の固体。MS (I S P) 6 3 4 . 0 [(M - H) ⁻] ; 融点 2 5 1 °C。

【 0 2 6 4 】

30

実施例 1 2 2

5 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 4 - トリフルオロメチルフェニル] - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルスルファモイル) - フェニル] - アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 4 - トリフルオロメチルフェニル] - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (実施例 C . 1 0) 及び 3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (実施例 B . 8) から調製した。黄色の固体。MS (I S P) 6 9 8 . 3 [(M - H) ⁻] ; 融点 2 5 1 °C。

40

【 0 2 6 5 】

実施例 1 2 3

5 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルスルファモイル) - フェニル] - アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 7 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (実施例 C . 8) 及び 3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (実施例 B . 8) から調製した。黄色の固体。MS (I S P) 6 1 4 . 2 [(M - H) ⁻] ; 融点 2 3 0 °C。

50

【0266】

実施例124

5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 11)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 646.4 [(M+H)⁺]; 融点268℃。

10

【0267】

実施例125

5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 9)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 599.8 [(M-H)⁻]; 融点269℃。

20

【0268】

実施例126

5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 18)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 620.3 [(M+H)⁺]; 融点221℃。

30

【0269】

実施例127

5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 19)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 618.3 [(M+H)⁺]; 融点212℃。

40

【0270】

実施例128

5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-ジフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 3)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 550.1 [(M+H)⁺]; 融点229℃。

50

【0271】

実施例129

7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(3-エトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 12)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 626. 6 [(M-H)⁻]; 融点250℃。

10

【0272】

実施例130

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(4-メチル-3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-6-メチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 6973-09-7]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 526. 2 [(M+H)⁺]; 融点249℃。

【0273】

実施例131

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(4-メチル-3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-6-メチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 6973-09-7]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 544. 0 [(M+H)⁺]; 融点297℃。

【0274】

実施例132

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及びN-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-3-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 6374-97-6; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 600. 4 [(M+H)⁺]; 融点208℃。

【0275】

実施例133

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸{3-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)-スルファモイル]-フェニル}-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及びN-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-3-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 6374-97-6; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 618. 4 [(M+H)⁺]; 融点209℃。

【0276】

実施例134

20

30

40

50

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 9)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 600.4 [(M+H)⁺]; 融点246℃。

【0277】

実施例135

10

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 9)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 616.2 [(M-H)⁻]; 融点248℃。

【0278】

実施例136

20

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(2-メチル-5-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 6274-28-8; 市販]から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 542.1 [(M-H)⁻]; 融点310℃。

【0279】

実施例137

30

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(2-メチル-5-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 6274-28-8; 市販]から調製した。明褐色の固体。MS (ISP) 524.0 [(M-H)⁻]; 融点293℃。

【0280】

実施例138

40

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(2-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 29092-34-0; 市販]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 563.1 [(M-H)⁻]; 融点300℃。

【0281】

実施例139

50

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(2-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド[CAS-No. 29092-34-0; 市販]から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 545.1 [(M-H)⁻]; 融点286℃。

【0282】

実施例140

10

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-4-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 10)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 634.0 [(M-H)⁻]; 融点246℃。

【0283】

実施例141

20

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-4-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 10)から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 616.2 [(M-H)⁻]; 融点234℃。

【0284】

実施例142

30

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 11)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 614.2 [(M-H)⁻]; 融点240℃。

【0285】

実施例143

40

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 11)から調製した。明黄色の固体。MS (ISP) 596.1 [(M-H)⁻]; 融点214℃。

【0286】

実施例144

50

7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-ジフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 1)及び3-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 12)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 583.4 [(M+H)⁺]; 融点184℃。

【0287】

実施例145

10

7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-トリフルオロメチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 2)及び3-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 12)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 601.3 [(M+H)⁺]; 融点224℃。

【0288】

実施例146

20

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 4)及び3-アミノ-N-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 13)から調製した。黄色の固体。MS (ISP) 594.0 [(M+H)⁺]; 融点253~255℃。

【0289】

実施例147

30

5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル]-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 4)及び(S)-[1-(3-アミノ-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール(実施例B. 14)から調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 580.3 [(M+H)⁺]; 融点227~229℃。

【0290】

実施例148

40

5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 22)及び3-アミノ-ベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 428.3 [(M+H)⁺]; 融点345℃。

【0291】

実施例149

5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

50

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 22)及び3-メタンスルホンルフェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 427.4 [(M+H)⁺]; 融点258~260℃。

【0292】

実施例150

5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 23)及び3-アミノベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISN) 460.1 [(M-H)⁻]; 融点318~320℃。

10

【0293】

実施例151

5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホンルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 23)及び3-メタンスルホンルフェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 461.3 [(M+H)⁺]; 融点254~255℃。

20

【0294】

実施例152

5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 24)及び3-アミノベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 442.4 [(M+H)⁺]; 融点308~310℃。

【0295】

実施例153

5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホンルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 24)及び3-メタンスルホンルフェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 441.3 [(M+H)⁺]; 融点250~251℃。

30

【0296】

実施例154

5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルスルファモイル)フェニル]-アミド

40

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例C. 24)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例B. 8)から調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 514.5 [(M+H)⁺]。

【0297】

実施例155

7-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-スルファモイルフェニル)-アミド

50

ェニル)－ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 25) 及び 3-アミノ-ベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 476.5 [(M+H)⁺] ; 融点 270~272℃。

【0298】

実施例 156

7-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 25) 及び 3-メタンスルホニル-フェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 475.1 [(M+H)⁺] ; 融点 198~200℃。

10

【0299】

実施例 157

5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 26) 及び 3-アミノ-ベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 454.3 [(M+H)⁺] ; 融点 252~253℃。

20

【0300】

実施例 158

5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 26) 及び 3-メタンスルホニル-フェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 455.92 [(M+H)⁺] ; 融点 230~232℃。

【0301】

実施例 159

5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

30

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-エチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 26) 及び 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド (実施例 B. 8) から調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 528.0 [(M+H)⁺] ; 融点 239~240℃。

【0302】

実施例 160

5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド

40

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 27) 及び 3-アミノ-ベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 470.5 [(M+H)⁺] ; 融点 252~254℃。

【0303】

実施例 161

5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-

50

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 27) 及び 3-メタン
スルホニル-フェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 469.5 [
(M+H)⁺] ; 融点 214~217℃。

【0304】

実施例 162

5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-
カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェ
ニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-プロピル-
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 27) 及び 3-アミノ
-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド (実施
例 B. 8) から調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 542.3 [(M+H)⁺] ;
融点 207~208℃。

10

【0305】

実施例 163

5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ
ン-3-カルボン酸 (3-スルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロ
ピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 28) 及び 3-
アミノ-ベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 468.
5 [(M+H)⁺] 。

20

【0306】

実施例 164

5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ
ン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロ
ピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 28) 及び 3-
メタンスルホニル-フェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 467
.4 [(M+H)⁺] ; 融点 235~238℃。

【0307】

実施例 165

5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ
ン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル
) -フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロ
ピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 28) 及び 3-
アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
(実施例 B. 8) から調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 540.5 [(M+H)
⁺] 。

30

【0308】

実施例 166

5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ
ン-3-カルボン酸 (3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロ
ピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例 C. 28) 及び 3-
アミノ-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS
(ISP) 524.5 [(M+H)⁺] ; 融点 238~239℃。

40

【0309】

実施例 167

5-(4-クロロ-フェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ

50

ン-3-カルボン酸 [3-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-スルホニル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例C. 28) 及び (S)-[1-(3-アミノベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール (実施例B. 13) から調製した。淡黄色の固体。融点 180~182℃。

【0310】

実施例 168

5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

10

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例C. 28) 及び 3-アミノ-N-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ベンゼンスルホンアミド (実施例B. 13) から調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 566.3 [(M+H)⁺]; 融点 255~257℃。

【0311】

実施例 169

5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチルフェニル]-アミド

20

標記化合物を、一般手順IIに従って、5-(4-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例C. 28) 及び 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例B. 11) から調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 554.3 [(M+H)⁺]。

【0312】

実施例 170

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-スルファモイルフェニル)-アミド

30

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例C. 29) 及び 3-アミノベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 502.3 [(M+H)⁺]; 融点 249~250℃。

【0313】

実施例 171

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (3-メタンスルホニルフェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例C. 29) 及び 3-メタンスルホニルフェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 501.3 [(M+H)⁺]; 融点 231~234℃。

40

【0314】

実施例 172

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (実施例C. 29) 及び 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-ベンゼンス

50

ルホンアミド（実施例 B. 8）から調製した。淡黄色の固体。MS（ISP）574.5
[（M+H）⁺]；融点 228～230℃。

【0315】

実施例 173

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例 C. 29)及び3-アミノ-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミドから調製した。淡黄色の固体。MS（ISP）558.2[（M+H）⁺]；融点 258～259℃。

10

【0316】

実施例 174

7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸[5-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチルスルファモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-シクロプロピル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(実施例 C. 29)及び3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例 B. 11)から調製した。淡黄色の固体。融点 232～233℃。

20

【0317】

実施例 175

7-クロロ-5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド

標記化合物を、一般手順IIに従って、7-クロロ-5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニルクロリド及び3-メタンスルホニル-フェニルアミンから調製した。淡黄色の固体。MS（ISP）461.3[（M+H）⁺]；融点 253～255℃。

【0318】

出発物質を下記の方法で調製した：

30

【0319】

7-クロロ-5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニルクロリド

ジメチルスルホキシド(30 mL)／2N NaOH(10 mL)中のエチル 5-(4-クロロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(1.59 g, 5.0 mmol)(実施例 C. 22、工程 a)の混合物を80℃で1時間加熱すると、白色の沈殿物が形成された。冷却した混合物に水(100 mL)を加えると、明澄な溶液が形成され、それを最初にジエチルエーテルで洗浄し、その後3N HClを加えてpH 2に酸性化した。濾過により白色の沈殿物を単離し、乾燥させ、5-(4-クロロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(1.44 g, 99%)を得た。白色の固体。MS（ISN）288.0[（M-H）⁻]；融点 258℃。

40

【0320】

この物質をオキシ塩化リン(4.0 mL, 0.15 mol)、及びN, N-ジメチルアニリン(0.19 mL, 2 mmol)とともに100℃に2時間加熱した。混合物を真空下で蒸発させ、残渣を水とジクロロメタンに分配した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で蒸発させて、粗標記化合物(1.6 g)を淡黄色の固体として得た。

【0321】

実施例 176

50

5-(4-クロロフェニル)-7-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニルフェニル)-アミド

メタノール(1.5 mL)中のナトリウムメトキシド(11 mg)の溶液とともに7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(3-メタンスルホニルフェニル)-アミド(実施例175)(46 mg)を50℃で2時間攪拌し、続いて水(10 mL)を加えて生成物を沈殿させることにより、標記化合物を調製した。淡黄色の固体。MS (ISP) 457.5 [(M+H)⁺]; 融点265℃。

【0322】

本発明の化合物を含む医薬組成物の調製

10

実施例 I

以下の組成の錠剤を常法により製造した。

	mg/錠剤	
活性成分	100	
粉末ラクトース	95	
白色トウモロコシデンプン	35	
ポリビニルピロリドン	8	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	10	
ステアリン酸マグネシウム	2	
錠剤重量	250	20

【0323】

実施例 II

以下の組成の錠剤を常法により製造した。

	mg/錠剤	
活性成分	200	
粉末ラクトース	100	
白色トウモロコシデンプン	64	
ポリビニルピロリドン	12	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	20	
ステアリン酸マグネシウム	4	
錠剤重量	400	30

【0324】

実施例 III

以下の組成のカプセル剤を製造した。

	mg/カプセル剤	
活性成分	50	
結晶質乳糖	60	
微晶質セルロース	34	
タルク	5	
ステアリン酸マグネシウム	1	
カプセル剤充填重量	150	40

【0325】

適切な粒径の活性成分、結晶質ラクトース及び微晶質セルロースを、互いに均質に混合し、ふるい分けした後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合した。最終混合物を、適切なサイズの硬質ゼラチンカプセル剤に充填した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00 1 0 1

(72)発明者 ゲッチ, エルヴィン
スイス国、ツェーハー 4 1 5 3 ライナッハ、ラントホフヴェーク 2 3

(72)発明者 ヴィッヒマン, ユルゲン
ドイツ国、7 9 5 8 5 シュタイネン、ビルケンヴェーク 2 5

(72)発明者 ヴォルテリング, トーマス・ヨハネス
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、イン・デン・アプツマッテン 6

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 3 / 0 8 2 8 6 8 (WO, A 1)
特表2 0 0 3 - 5 1 0 3 2 5 (JP, A)
国際公開第2 0 0 5 / 0 4 0 1 7 1 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/00-487/22
A61K 31/00-31/80
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)