

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508978

(P2005-508978A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-539771 (P2003-539771)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成14年9月12日 (2002. 9. 12)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月6日 (2004. 5. 6)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 国際出願番号	PCT/IB2002/003754	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02003/037432	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成15年5月8日 (2003. 5. 8)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	60/336, 981		
(32) 優先日	平成13年11月2日 (2001. 11. 2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PDE 9阻害薬によるインスリン抵抗性症候群及び2型糖尿病の治療

(57) 【要約】

本発明は、哺乳動物におけるインスリン抵抗性症候群 (I R S)、高血圧及び/又は2型糖尿病の治療法に向けられ、該方法は、前記哺乳動物に c G M P P D E 9 阻害薬又はその医薬組成物を投与することを含む。本発明はまた、前記 c G M P P D E 9 阻害薬を、I R S、高血圧及び/又は2型糖尿病を治療するための他の薬剤と組み合わせて使用するような方法にも向けられる。

【特許請求の範囲】

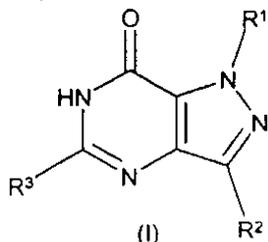
【請求項 1】

哺乳動物におけるインスリン抵抗性症候群の治療法であって、前記哺乳動物に、c G M P P D E 9 阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記 P D E 9 阻害薬、プロドラッグ、溶媒和物もしくは塩の製薬上許容しうる塩を投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記 c G M P P D E 9 阻害薬が、式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

R^1 は、H 又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^2 は、直鎖又は分枝鎖の ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル又はヘテロアリールであり；

R^3 は、Ar、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、O Ar、S Ar、N C (O) ($C_1 - C_6$) アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

Ar は、式：

【化 2】



{ 式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル、O ($C_1 - C_6$) アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって ($C_2 - C_3$) アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O、S 及び N から選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。} の基であり；そして

ヘテロアリールは、O、S 及び N からそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている；

ただし、 R^1 が $-CH_3$ の場合、 R^2 は $-CH_2CH_2CH_3$ ではあり得ない。] の化合物又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^1 が H 又は CH_3 であり； R^2 が ($C_3 - C_4$) アルキル、シクロペンチル又はピリジニルであり； R^3 が、Ar、($C_3 - C_7$) シクロアルキル及びヘテロアリールから選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換されている ($C_1 - C_3$) アルキルであり； R^4 、 R^5 及び R^6 が、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル、O ($C_1 - C_6$) アルキルからそれぞれ独立して

50

選ばれ； R^4 、 R^5 及び R^6 の定義における前記アルキルは、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されているヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換されており；又は R^4 と R^5 が一緒になって C_2 アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O 原子を組み込んでおり；ヘテロアリールは、少なくとも 2 個の窒素原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、ヘテロ環の定義における前記フェニルはハロ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記哺乳動物に、5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1, 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩を投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

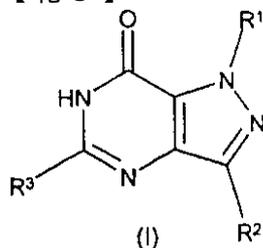
哺乳動物における 2 型糖尿病の治療法であって、前記哺乳動物に、c G M P P D E 9 阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記 P D E 9 阻害薬、プロドラッグ、溶媒和物もしくは塩の製薬上許容しうる塩を投与することを含む方法。

【請求項 6】

前記 c G M P P D E 9 阻害薬が、式 (I) :

20

【化 3】



[式中、

R^1 は、H 又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

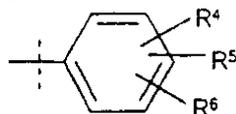
30

R^2 は、直鎖又は分枝鎖の $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル又はヘテロアリールであり；

R^3 は、Ar、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、O Ar、S Ar、NC(O) $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

Ar は、式：

【化 4】



40

{ 式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、S $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、O $(C_1 - C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって $(C_2 - C_3)$ アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O、S 及び N から選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。} の基であり；そしてヘテロアリールは、O、S 及び N からそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を

50

含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は (C₁ - C₆) アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び (C₁ - C₆) アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている；

ただし、R¹ が -CH₃ の場合、R² は -CH₂CH₂CH₃ ではあり得ない。] の化合物又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

R¹ が H 又は CH₃ であり；R² が (C₃ - C₄) アルキル、シクロペンチル又はピリジニルであり；R³ が、Ar、(C₃ - C₇) シクロアルキル及びヘテロアリールから選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換されている (C₁ - C₃) アルキルであり；R⁴、R⁵ 及び R⁶ が、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、CF₃、OCF₃、S(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル、O(C₁ - C₆) アルキルからそれぞれ独立して選られ；R⁴、R⁵ 及び R⁶ の定義における前記アルキルは、ハロ、CF₃、OCF₃ 及び (C₁ - C₆) アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されているヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換されており；又は R⁴ と R⁵ が一緒になって C₂ アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O 原子を組み込んでおり；ヘテロアリールは、少なくとも 2 個の窒素原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は (C₁ - C₆) アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、ヘテロ環の定義における前記フェニルはハロ及び (C₁ - C₆) アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている、請求項 6 に記載の方法。

10

20

【請求項 8】

前記哺乳動物に、5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1, 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩を投与することを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

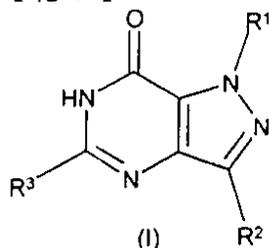
哺乳動物における異常脂質血症の治療法であって、前記哺乳動物に、cGMP PDE 9 阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記 PDE 9 阻害薬、プロドラッグ、溶媒和物もしくは塩の製薬上許容しうる塩を投与することを含む方法。

30

【請求項 10】

前記 cGMP PDE 9 阻害薬が、式 (I)：

【化 5】



40

[式中、

R¹ は、H 又は (C₁ - C₆) アルキルであり；

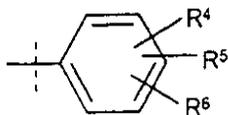
R² は、直鎖又は分枝鎖の (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル又はヘテロアリールであり；

R³ は、Ar、(C₃ - C₇) シクロアルキル、OAr、SAr、NC(O)(C₁ - C₆) アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の (C₁ - C₆) アルキルであり；

Ar は、式：

50

【化 6】



{ 式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $O(C_1 - C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって

10

$(C_2 - C_3)$ アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O、S 及び N から選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。} の基であり；そしてヘテロアリールは、O、S 及び N からそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている；

ただし、 R^1 が $-CH_3$ の場合、 R^2 は $-CH_2CH_2CH_3$ ではあり得ない。] の化合物又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 9 に記載の方法。

20

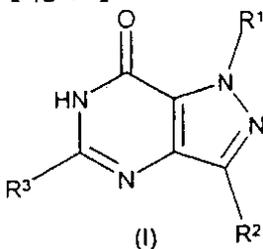
【請求項 11】

cGMP PDE9 阻害薬と、プロテインキナーゼ阻害薬；AMP - 活性化プロテインキナーゼ；減量剤；インスリン；PPAR - アゴニスト；PPAR - アンタゴニスト；PPAR - アゴニスト；デュアル PPAR - / PPAR - アゴニスト；ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬；ビッグアニド；HMG - CoA レダクターゼ阻害薬；アルドースレダクターゼ阻害薬；又は PDE5 阻害薬の一つ以上とを含む組合せ剤。

【請求項 12】

前記 cGMP PDE9 阻害薬が、式 (I)：

【化 7】



30

[式中、

R^1 は、H 又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R^2 は、直鎖又は分枝鎖の $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル又はヘテロアリールであり；

40

R^3 は、Ar、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OAr、SAr、 $NC(O)(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

Ar は、式：

【化 8】



{ 式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $O(C_1 - C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって

10

$(C_2 - C_3)$ アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O、S 及び N から選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。} の基であり；そしてヘテロアリールは、O、S 及び N からそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている；

ただし、 R^1 が $-CH_3$ の場合、 R^2 は $-CH_2CH_2CH_3$ ではあり得ない。] の化合物又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 11 に記載の組合せ剤。

20

【請求項 13】

R^1 が H 又は CH_3 であり； R^2 が $(C_3 - C_4)$ アルキル、シクロペンチル又はピリジニルであり； R^3 が、Ar、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換されている $(C_1 - C_3)$ アルキルであり； R^4 、 R^5 及び R^6 が、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $O(C_1 - C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれ； R^4 、 R^5 及び R^6 の定義における前記アルキルは、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されているヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換されており；又は R^4 と R^5 が一緒になって C_2 アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O 原子を組み込んでおり；ヘテロアリールは、少なくとも 2 個の窒素原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、ヘテロ環の定義における前記フェニルはハロ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている、請求項 12 に記載の組合せ剤。

30

【請求項 14】

前記 cGMP PDE9 阻害薬が、5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1,6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4,3 - d] ピリミジン - 7 - オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容しうるビヒクル、担体又は希釈剤である、請求項 13 に記載の組合せ剤。

40

【請求項 15】

a) cGMP PDE9 阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記化合物、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容しうる担体、ビヒクル、又は希釈剤を含む第一の単位剤形と；

b) プロテインキナーゼ阻害薬；

AMP - 活性化プロテインキナーゼ；

減量剤；

インスリン；

PPAR - アゴニスト；

PPAR - アンタゴニスト；

50

P P A R - アゴニスト ;
 デュアル P P A R - / P P A R - アゴニスト ;
 ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬 ;
 グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬 ;
 ビグアニド ;
 H M G - C o A レダクターゼ阻害薬 ;
 アルドースレダクターゼ阻害薬 ; 又は
 P D E 5 阻害薬 ;
 前記プロテインキナーゼ阻害薬、A M P - 活性化プロテイン、減量剤、インスリン、P P
 A R - アゴニスト、P P A R - アンタゴニスト、P P A R - アゴニスト、デュアル
 P P A R - / P P A R - アゴニスト、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬、グリコ
 ーゲンホスホリラーゼ阻害薬、ビグアニド、バスタチン、アルドースレダクターゼ阻害薬
 もしくは P D E 5 阻害薬のプロドラッグもしくは溶媒和物 ; 又はその、もしくは前記プロ
 ドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び、製薬上許容しうる担体、ビヒク
 ル又は希釈剤を含む第二の単位剤形と ; そして

c) 容器と

を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2型糖尿病、高血糖、異常脂質血症、耐糖能障害、1型糖尿病及び/又はイ
 ンスリン抵抗性症候群 (I R S) 治療のための c G M P P D E 9 阻害薬の使用に関する
 。本発明はまた、c G M P P D E 9 阻害薬と他の薬剤とを含む組合せ剤にも関し、前記
 組合せ剤は、2型糖尿病、高血糖、異常脂質血症、耐糖能障害、1型糖尿病及び/又はイ
 ンスリン抵抗性症候群の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

本明細書中で定義している I R S は、1人の患者に、高インスリン血症、異常脂質血症
 、高血圧、2型糖尿病又は耐糖能障害、高尿酸血症又は痛風、凝血促進状態、アテローム
 性動脈硬化症及び/又は胴体肥満 (truncal obesity) の二つ以上が共存していることを
 意味する。I R S は、バイオメディカル文献では“シンドローム X ” 及び“代謝症候群”
 としても知られているが、その中心にはインスリンの作用に対する組織抵抗性という共通
 の特徴がある。インスリンに対するこの生物学的反応の障害は、インスリンの代謝作用及
 び血管作用において明白となる。明確な遺伝子がインスリン抵抗性 (I R) の原因として
 確認されているインスリン抵抗性の単一遺伝子性症候群もあるが (例えば妖精症) 、これ
 らは比較的稀である。これに対し、より一般的な I R S の発症は肥満 (特に腹部) と関連
 し、多遺伝子性のものである。

【0003】

個々の I R S 保有者における I R に対する適応反応によって代償性高インスリン血症が
 引き起こされる。I R S 患者は徐々にインスリン抵抗性となるので、血圧、及び/又は血
 清グルコース及び/又はコレステロール及び/又はトリグリセリド及び/又は尿酸及び/
 又は凝血促進因子の濃度増大を含む臨床パラメータに様々な程度の変化が現れる。これら
 の臨床パラメータが十分に変化すると、I R S 患者に、よく認識された臨床状態又は診断
 が特異的に現れてくる。

【0004】

これらの状態には、2型糖尿病、高血圧症 (高血圧) 、高脂血症又は異常脂質血症、特
 に高トリグリセリド血症 (これに限定されない) 、高尿酸血症又は痛風、及び凝固亢進 (異
 常かつ増大した凝血塊形成傾向、特に血管内におけるものと定義される) が含まれる。
 これらの臨床状態は、心血管 (冠状動脈及び脳血管) 疾患の危険因子としてよく認識され
 ている。

【0005】

一般大衆におけるIRSの有病率を推定することは、それら症候群に関連する集積された危険因子の多様性故に、そして、IRSに罹患している多くの人がおそらく外面的症状を示さず冠状動脈性心疾患の既往歴もないために検出されないという可能性故に困難であるが、IRS発症のリスクがある患者集団は最小限、肥満、特に胴体（腹部）肥満の人を含むと考えられる。肥満は先進工業国における極めて身近な問題であり、前述の臨床状態に関連する。従って、IRSの有病率は非常に高いと考えられる。この潜在的患者群を考えただけでも、IRSの合併症を発症するリスクがあり得る巨大な集団が形成される。例えば、米国では1994年に20～74歳の人口の23%が高血圧であり、人口100,000人中5人の死因はこれで説明された（1997年）。2000年の糖尿病患者は全世界で154,392,000人と推定されるが、このうち15,000,000人が米国、934,000人が英国にいるであろう。虚血性心疾患の疾病に苦しんでいるのは、WHO管轄区内の男女両性別について、1998年の推定で51,948,000人、そのうち死亡が7,375,000人で、全死亡の13.7%を構成し、死亡率の最上位にランクされていた。WHO管轄区内の両性において糖尿病に苦しんでいるのは、1998年の推定で11,668,000人であった。従って、IRSの治療並びにIRS及びその臨床結果の発症防止のための有効で安全な経口療法に対する大きな医学的需要がある。

10

【0006】

インスリンの作用に対する抵抗性は、インスリンの血管作用に対する内皮の生体応答の減退にも観察される。すなわち、インスリンは血管の弛緩を少なくとも一部は一酸化窒素（NO）の作用を通じて促進する。すると内皮で産生された一酸化窒素が血管のcGMP産生を刺激し、血管の弛緩又は拡張を起こす。血管のこの開口はより多くの血流を可能にするので、このことは心臓のような決定器官に多量の血流が必要な場合は特に重要である。IR患者では内皮からのNOの放出が減少することが示されている。このNO放出の減少はインスリンだけでなく、アセチルコリンのような他の重要な血管拡張剤にも由来している。このいわゆる“内皮機能不全”は、IRSに伴う心臓血管疾患の危険因子に与する。インスリンの血管作用は、インスリンの代謝調節作用、特にグルコース代謝調節作用（必ずしもこれだけに限定されないが）に影響する。

20

【0007】

NOは、骨格筋によるグルコース取込みにも直接的な影響を及ぼす。すなわち、ニトロプルシドのようなNO供与物質、又はcGMPの類似体でインビトロで処理するとグルコース取込みが増大する（GLUT4グルコース輸送体による輸送）。この血管拡張に依存しない経路については、G. J. Etgen, D. A. Fryburg及びE. M. Gibbsにより、Diabetes, 46, 1997, pp. 1915-1919に記載されており、前記文献は引用により本明細書に援用する。総合すれば、NOとcGMPは、インスリンの作用に影響を及ぼし、それを媒介し、又は模倣する直接的な標的組織（骨格筋）作用及び血管作用を有している。

30

【0008】

内皮によるNO放出障害の更なる効果には、卒中につながりかねないアテローム斑形成の重要なステップである血管平滑筋細胞（VSMC）の成長、増殖及び遊走の増加；血小板凝集及び接着性の増加；脂質過酸化の増加、及び血管細胞接着分子（VCAM-1）、細胞内接着分子（ICAM）、E-セレクトインを含む細胞接着分子発現の抑制に及ぼす作用が含まれる。内皮のNO放出障害は、転写アクチベータの核因子カッパBの活性低下を通じて、腫瘍壊死因子-（TNF-）のような炎症性サイトカインの活性、及び単球走化性因子の産生にも影響を及ぼす。血小板でのこれら作用も、cGMP駆動性である。

40

【0009】

最後に、IRSに与している因子（例えば肥満）の治療、又はIRSそのものの治療が、一見無関係に見えるこれらの多くの臨床状態を改善するという例を挙げる。例えば、食餌療法のみ又は減量を誘発する薬物治療学的薬剤で、血圧、血糖及びトリグリセリドが低下する。インスリン感受性を改善するように設計された薬剤も、血圧、脂質、及び血糖を

50

改善できる。

【0010】

I R S 患者の正しい診断と P D E 9 阻害薬による治療で、血圧、及び / 又は血清グルコース及び / 又はインスリン及び / 又は脂質及び / 又は尿酸、及び / 又は凝血促進因子に、臨床的に相応する改善をもたらされる。この治療は、単独でも、又は I R S を改善する他の治療薬と組み合わせても達成できる。これらの臨床状態が改善されると、こうした患者における心臓血管疾患の発症リスク、並びにこれらの各障害の他の合併症（例えば、糖尿病性神経症、腎症、及び網膜症であるが、これらに限定されない）が削減されるはずである。

【0011】

I R S は多くの症状を発現するが、その状態の根底にある重要な機序的基盤は、インスリンの血管及び代謝作用の両方に対する抵抗性にある。根底にある、インスリン抵抗性症候群における血管抵抗性の病理は、インスリンに応答して内皮細胞から産生される NO 量の減少であると理解される。インスリン抵抗性患者では、グルコース取込みに対するインスリンのシグナリングも障害される。

【0012】

I R S 患者に c G M P P D E 9 阻害薬を用いて c G M P シグナルを増幅させると、インスリンのグルコース取込みシグナルが増強され、重要な組織でのインスリン作用が改善される。インスリン感受性の増強は、特に以下の I R S の結果である臨床パラメータを改善する。

【0013】

1 . 血糖コントロール：2 型糖尿病又は耐糖能障害の患者において、インスリン感受性の改善は血漿グルコース濃度の低下をもたらす（空腹時又は経口耐糖能試験もしくは食事後）。関連して、患者の病態生理により調節されて、空腹状態又はグルコース負荷もしくは食事後の血清インスリン濃度も改善されるであろう。血糖コントロールにおけるこれらの改善は、患者が 2 型糖尿病の場合、ヘモグロビン A 1 c（グリコシル化ヘモグロビン）又はフルクトサミン（これらに限定されない）のような長期の血糖コントロール測定値の改善として現れる。

2 . 血圧：インスリン感受性の改善は、収縮期血圧及び拡張期血圧の両方に改善をもたらすと考えられる。

3 . 脂質：インスリン抵抗性の改善は、血清コレステロール及びトリグリセリド（これらに限定されない）などの血清脂質の改善をもたらす。

4 . 尿酸：インスリン抵抗性の改善は、血清尿酸の改善をもたらす。

5 . 凝血因子：インスリン抵抗性の改善は、凝血促進状態を悪化させる正常因子を回復させると考えられる。

【0014】

c G M P P D E 9 阻害薬は、c G M P を不活性な G M P に変換するホスホジエステラーゼ 9 酵素の作用を防ぐので、c G M P の蓄積量が増加する。この蓄積によって、利用できる一酸化窒素及びインスリンの血管拡張、代謝、及び抗アテローム形成作用が増幅される。この増幅作用は、I R S に関連する有害作用を軽減し、関連する一つ以上の状態を改善する。

【0015】

糖尿病は、炭水化物の産生と利用に代謝的な欠陥がある結果、適当な血糖値を維持できないため、高い血中グルコース又は高血糖を生じることを特徴とする。糖尿病治療の研究は、空腹時及び食後の血中グルコース濃度を正常化しようとすることに重点を置いている。現行の治療法には、外因性インスリンの投与、薬物の経口投与、及び食餌療法並びに運動計画が含まれる。

【0016】

2 種類の主な形態の糖尿病が認識されている。1 型糖尿病、又はインスリン依存型糖尿病は、炭水化物の利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的不足が原因で発生す

10

20

30

40

50

る。2型糖尿病、又はインスリン非依存型糖尿病は、インスリン濃度が正常、又は高くてもしばしば発生し、組織がインスリンに適切に反応できないのが原因とみられる。2型糖尿病の合併症には、網膜症、腎症、神経症、及び冠状動脈性心疾患が含まれ、これらは、過剰な循環グルコース濃度の結果生じる過剰なタンパク質の糖化が引き金になって起きると考えられている。PDE9阻害薬による治療で高血糖を減退させると、タンパク質の糖化度が低下し、結果的にこれらの糖尿病性合併症が減少する。

【0017】

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)はスタイン・レベンタール症候群又は機能性卵巣アンドロゲン過剰症としても知られるが、長期の排卵欠如(無排卵)と過剰の血中循環アンドロゲン(男性ホルモン、例えばテストステロン)に関連する複合内分泌障害である。この障害は、卵巣に嚢胞の形成を特徴とする。すなわち卵巣が卵(卵子)の放出に失敗することに関連するプロセスである。大抵の場合、卵巣は腫大する。PCOSは妊娠可能年齢の女性の22%までにみられるが、症状が出るのはこれらの女性のうちのわずか10%である。これは女性不妊の最もよくある原因の一つである。

【非特許文献1】G. J. Etgen, D. A. Fryburg及びE. M. Gibbs, Diabetes, 46, 1997, pp. 1915 - 1919

【0018】

発明の要旨

本発明は、哺乳動物におけるIRSの治療法に向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を投与することを含む。本発明の好適な態様において、前記方法は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む医薬組成物を投与することを含む。好ましくは、前記医薬組成物はさらに、製薬上許容しうるビヒクル、希釈剤又は担体を含む。

【0019】

本発明はまた、哺乳動物における2型糖尿病の治療法にも向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を投与することを含む。本発明の好適な態様において、前記方法は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む医薬組成物を投与することを含む。好ましくは、前記医薬組成物はさらに、製薬上許容しうるビヒクル、希釈剤又は担体を含む。

【0020】

本発明はまた、哺乳動物における1型糖尿病の治療法にも向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を投与することを含む。本発明の好適な態様において、前記方法は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む医薬組成物を投与することを含む。好ましくは、前記医薬組成物はさらに、製薬上許容しうるビヒクル、希釈剤又は担体を含む。

【0021】

本発明はまた、哺乳動物における耐糖能障害の治療法にも向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を投与することを含む。本発明の好適な態様において、前記方法は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む医薬組成物を投与することを含む。好ましくは、前記医薬組成物はさらに、製薬上許容しうるビヒクル、希釈剤又は担体を含む。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明はまた、哺乳動物における高トリグリセリド血症及び高LDLコレステロール（これらに限定されない）のような異常脂質血症の治療法にも向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を投与することを含む。本明細書中で使用される異常脂質血症とは、血液中の脂質プロファイルの変化を意味する。本発明の好適な態様において、前記方法は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む医薬組成物を投与することを含む。好ましくは、前記医薬組成物はさらに、製薬上許容しうるビヒクル、希釈剤又は担体を含む。

【0023】

本発明はまた、哺乳動物における多嚢胞性卵巣症候群の治療法にも向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を投与することを含む。本発明の好適な態様において、前記方法は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記cGMP PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む医薬組成物を投与することを含む。好ましくは、前記医薬組成物はさらに、製薬上許容しうるビヒクル、希釈剤又は担体を含む。

【0024】

更なる態様において、本発明は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩と、一つ以上の独立して選ばれるプロテインキナーゼ阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；AMP-活性化プロテインキナーゼアクチベータ、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；減量剤、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；インスリン；PPAR-アゴニスト、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；PPAR-アンタゴニスト、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；PPAR-アゴニスト、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；デュアルPPAR- / PPAR-アゴニスト、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；メトホルミンのようなピグアニド、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；アルドースレダクターゼ阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；PDE5阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；PDE11阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；又はCETP阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩とから選ばれる二つの活性成分を含む第一の組合せ剤に向けられる。特に好適な組合せ剤は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩と、PDE5阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩との組合せ剤である。更なる態様において、本発明は、前記第一の組合せ剤と製薬上許容しうるビヒクル、担体又は希釈剤とを含む医薬組成物に向けられる。更なる態様において、本発明は、哺乳動物におけるインスリン抵抗性の治療法に向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、前記第一の組合せ剤又は前記第一の組合せ剤を含む医薬組成物を投与することを含む。なお更なる態様において、本発明は、哺乳動物における2型糖尿病の治療法に向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、前記第一の組合せ剤又は前記第一の組合せ剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0025】

なお更なる態様において、本発明は、cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；cGMP PDE5阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩；及びcGMP PDE11阻害薬、そのプロドラッグ、溶媒和物又は塩から選ばれる三つの活性成分を含む第二の組合せ剤に向けられる。更なる態様において、本発明は、前記第二の組合せ剤と製薬上許容しうるビヒクル、担体又は希釈剤とを含む医薬組成物に向けられる。更なる態様において、本発明は、哺乳動物におけるインスリン抵抗性の治療法に向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、前記第二の組合せ剤又は前記第二の組合せ剤を含む医薬

10

20

30

40

50

組成物を投与することを含む。なお更なる態様において、本発明は、哺乳動物における2型糖尿病の治療法に向けられ、該方法は、前記哺乳動物に、前記第二の組合せ剤又は前記第二の組合せ剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0026】

本発明はまた、

a) cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記化合物、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容しうる担体、ビヒクル又は希釈剤を含む第一の単位剤形と；

b) プロテインキナーゼ阻害薬；

AMP - 活性化プロテインキナーゼ；

減量剤；

インスリン；

PPAR - アゴニスト；

PPAR - アンタゴニスト；

PPAR - アゴニスト；

デュアルPPAR - / PPAR - アゴニスト；

ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬；

グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬；

メトホルミンのようなピグアニド；

HMG - CoAレダクターゼ阻害薬；

アルドースレダクターゼ阻害薬；

PDE5阻害薬；

PDE11阻害薬；又は

CETP阻害薬；

前記プロテインキナーゼ阻害薬、AMP - 活性化プロテイン、減量剤、インスリン、PPAR - アゴニスト、PPAR - アゴニスト、PPAR - アンタゴニスト、デュアルPPAR - / PPAR - アゴニスト、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、ピグアニド、バスタチン (vastatin)、アルドースレダクターゼ阻害薬、PDE5阻害薬、PDE11阻害薬又はCETP阻害薬のプロドラッグもしくは溶媒和物；又は、その、もしくは前記プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び、製薬上許容しうる担体、ビヒクル又は希釈剤を含む第二の単位剤形と；そして

c) 容器と

を含むキットにも向けられる。

【0027】

本発明はまた、

a) cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記化合物、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容しうる担体、ビヒクル又は希釈剤を含む第一の単位剤形と；

b) cGMP PDE5阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記化合物、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容しうる担体、ビヒクル又は希釈剤を含む第二の単位剤形と；

c) cGMP PDE11阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記化合物、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容しうる担体、ビヒクル又は希釈剤を含む第三の単位剤形と；そして

d) 容器と

を含むキットにも向けられる。

【0028】

本発明の更なる側面は、多遺伝子性インスリン抵抗性哺乳動物における前述の定義のようなIRSの治療法を提供し、該方法は、前記哺乳動物に有効量のcGMP PDE9阻

10

20

30

40

50

害薬又はその医薬組成物を投与することを含む。そのような多遺伝子性インスリン抵抗性哺乳動物を、cGMP PDE9阻害薬と前述の定義のような第二の化合物との組合せ剤、又はそのような組合せ剤と製薬上許容しうるビヒクル、担体又は希釈剤とを含む医薬組成物で治療することも本発明の更なる側面である。本発明のなお更なる側面において、そのような多遺伝子性インスリン抵抗性哺乳動物は前述のキットで治療される。

【0029】

特定のcGMP PDE9阻害薬の適切性は、いずれも、文献法を用いてその効力及び選択性を評価し、次いで標準的な製薬実施基準に従って、その毒性、吸収、代謝、薬物動態などを評価することによって容易に判定できる。

【0030】

好ましくは、cGMP PDE9阻害薬は、100ナノモル未満、更に好ましくは50ナノモル未満、なお更に好ましくは15ナノモル未満の IC_{50} を有する。

cGMP PDE9阻害薬の IC_{50} 値は、以下の試験法の項に記載のPDE9アッセイを用いて測定できる。

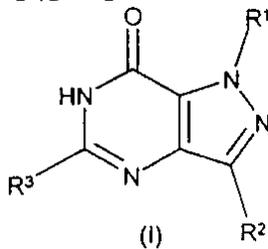
【0031】

前述の公開特許出願の内容、及び特にその中に記載されている一般式及び例示的化合物は、引用によってその全体を本明細書に援用されるものと理解される。

本発明の方法、組成物、組合せ剤及びキットに使用する好適な群のcGMP PDE9阻害薬には、式(I)：

【0032】

【化1】



【0033】

[式中、

R^1 は、H又は(C₁-C₆)アルキルであり；

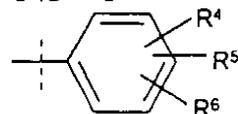
R^2 は、直鎖又は分枝鎖の(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル又はヘテロアリールであり；

R^3 は、Ar、(C₃-C₇)シクロアルキル、OAr、SAr、NC(O)(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる1~2個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の(C₁-C₆)アルキルであり；

Arは、式：

【0034】

【化2】



【0035】

{式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、CF₃、OCF₃、S(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル、O(C₁-C₆)アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、CF₃、OCF₃及び(C₁-C₆)アルキルから選ばれる1~3個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって(

10

20

30

40

50

C₂ - C₃) アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクはO、S及びNから選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。}の基であり；そして

ヘテロアリアルは、O、S及びNからそれぞれ独立して選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する芳香族5～6員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は(C₁ - C₆)アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる1～3個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって場合により置換されている；

ただし、R¹が-CH₃の場合、R²は-CH₂CH₂CH₃ではあり得ない。]の化合物又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグが含まれる。

【0036】

その好適な群のうち、特に好適な化合物群は、R¹がH又はCH₃の化合物である。更に好ましくは、R¹はHである。

その好適な群のうち、別の特に好適な化合物群は、R²が、(C₃ - C₄)アルキル、シクロペンチル及びピリジニルから選ばれる化合物である。更に好ましくは、R²は3-ピリジニルである。

【0037】

その好適な群のうち、別の特に好適な化合物群は、R³が、場合によりAr、(C₃ - C₇)シクロアルキル及びヘテロアリアルから選ばれる1～2個の基で置換されている(C₁ - C₃)アルキルである化合物である。更に好ましくは、R³は、場合によりArで置換されている(C₁ - C₃)アルキルである。最も好ましくは、R³は、Arで置換されているC₁アルキルであり、R⁴、R⁵及びR⁶はそれぞれHである。

【0038】

その好適な群のうち、別の特に好適な化合物群は、R⁴、R⁵及びR⁶が、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、CF₃、OCF₃、S(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル、O(C₁ - C₆)アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルは、場合により、ヘテロアリアル基又はフェニル基によって置換されており、前記フェニル基は、場合により、ハロ、CF₃、OCF₃及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって置換されており；又はR⁴とR⁵が一緒になってC₂アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクはO原子を組み込んでいる化合物である。更に好ましくは、R⁴、R⁵及びR⁶は、H、ハロ、OCF₃、CF₃、OAr、及び場合によりフェニルで置換されたO(C₁ - C₆)アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、場合により、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、CF₃、OCF₃、S(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル、O(C₁ - C₆)アルキルで置換され、前記アルキルは、場合により、ヘテロアリアル基又はフェニル基によって置換されており、前記フェニル基は、場合により、H、ハロ、CF₃、OCF₃及び(C₁ - C₆)アルキルで置換されている。なお更に好ましくは、R⁴、R⁵及びR⁶は、Cl、H、OCF₃、CF₃、及びフェニルで置換されたO(C₁ - C₆)アルキルからそれぞれ独立して選ばれる。最も好ましくは、R⁴、R⁵及びR⁶は、H、Cl、及びフェニルで置換されたO(C₁ - C₃)アルキルからそれぞれ独立して選ばれる。

【0039】

その好適な群のうち、別の特に好適な化合物群は、ヘテロアリアルが、少なくとも2個の窒素原子を含有する芳香族5～6員ヘテロ環の化合物であり、前記ヘテロ環は場合により(C₁ - C₆)アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる1～3個の置換基によって置換されており、前記フェニルは場合によりハロ及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって置換されている化合物である。更に好ましくは、ヘテロアリアルが、少なくとも2個の窒素原子を含有する芳香族5員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は場合により(C₁ - C₆)アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる1個の置換基によって置換されており、前記フェニルは場合によりハロ及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって置換されている。なお更に好ましくは、ヘテロアリアルが、少なくとも2個の窒素原子を含有する芳香族5員ヘテロ環で

10

20

30

40

50

あり、前記ヘテロ環は場合により、場合により八口で置換されたフェニルで置換されている。最も好ましくは、ヘテロアリアルはイミダゾール又はオキサジアゾールである。

【0040】

特に好適な c G M P P D E 9 阻害薬は、5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩である。

【0041】

更なる側面によると、本発明は、さらに、2型糖尿病又は耐糖能障害を有するか、又は糖尿病の家族歴と以下の少なくとも一つの状態：異常脂質血症、高血圧、高尿酸血症、凝血促進状態、アテローム性動脈硬化症又は胸体肥満、を有する患者におけるインスリン抵抗性症候群の治療のための P D E 9 阻害薬又はその医薬組成物の使用も提供する。

10

【0042】

更なる側面によると、本発明は、さらに、それを必要とする哺乳動物において細胞内 c G M P を高める方法も提供する。該方法は、前記哺乳動物に、P D E 9 阻害薬、そのプロドラッグ、前記 P D E 9 阻害薬又は前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩、又は P D E 9 阻害薬を含む医薬組成物を投与することを含む。特に好適には、2型糖尿病、インスリン抵抗性症候群又は高血圧がそれらによって治療される。

【0043】

更なる側面によると、本発明は、さらに、哺乳動物における高血圧の治療法も提供する。該方法は、前記哺乳動物に、P D E 9 阻害薬、そのプロドラッグ、又は前記 P D E 9 阻害薬もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩を投与することを含む。前記 P D E 9 阻害薬は、5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩であることが特に好適である。

20

【0044】

発明の詳しい説明

本発明の医薬組成物及び方法に使用する P D E 9 阻害薬は、以下の実施例に記載のように、又は米国特許第 6 , 2 3 5 , 7 4 2 B 1 号に記載されているのと類似の方法に従って製造できる。前記特許は引用によって本明細書に援用する。

【0045】

本発明に従ってインスリン抵抗性症候群の治療に使用するために本明細書中に開示されている c G M P P D E 9 阻害薬の製薬上許容しうる、塩基性中心を含有する塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸のような無機酸と、カルボン酸と、又は有機スルホン酸とで形成される非毒性酸付加塩である。例には、H C l、H B r、H I、硫酸塩又は硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩又はリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、サッカレート、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カンシル酸塩 (camsylate)、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩が含まれる。本発明で使用される c G M P P D E 9 阻害薬化合物は、塩基により、製薬上許容しうる金属塩、特に非毒性のアルカリ及びアルカリ土類金属塩も提供できる。例には、ナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩及びジエタノールアミン塩が含まれる。適切な製薬学的塩については、B e r g e r、J . P h a r m , S c i . , 6 6 , 1 - 1 9 , 1 9 7 7 参照。

30

40

【0046】

本発明に従って使用するのに適切な c G M P P D E 9 阻害薬化合物、それらの製薬上許容しうる塩、及びそれらいずれかの製薬上許容しうる溶媒和物は単独でも投与できるが、ヒト治療用には、意図する投与経路及び標準製薬実施基準に従って選んだ適切な製薬的ビヒクル、希釈剤又は担体と混合して投与するのが一般的である。

【0047】

例えば、本発明に従って使用するのに適切な c G M P P D E 9 阻害薬化合物、又はそ

50

の塩もしくは溶媒和物は、錠剤、カプセル（ソフトゲルカプセルを含む）剤、マルチパーティキュレート (multi-particulate) 剤、ゲル剤、フィルム剤、オビュール剤、エリキシル剤、溶液剤又は懸濁液剤の形態で、即時、遅延、修飾、持続、二元、制御放出用、又は拍動送達用として経口、頬内、又は舌下投与できる。これらは風味剤又は着色剤を含んでもよい。このような化合物は、速分散又は速溶解剤形を通じて、又は高エネルギー分散の形態で又は被覆粒子としても投与できる。適切な医薬製剤は、求めに応じて被覆でも非被覆形態でもよい。

【0048】

例えば錠剤のような固体の医薬組成物は、微晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、グリシン及びデンプン（好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカデンプン）のような賦形剤、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム及びある種の複合シリケートのような崩壊剤、及び、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、ショ糖、ゼラチン及びアカシアのような顆粒化結合剤を含有しうる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリルベヘネート及びタルクのような滑沢剤を含んでもよい。

【0049】

同様の種類の固体組成物は、ゼラチンカプセル又はHPMCカプセルの充填剤としても使用できる。これに関する好適な賦形剤には、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖又は高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液剤及び/又はエリキシル剤の場合、cGMP PDE9阻害薬化合物は、各種の甘味剤又は風味剤、着色剤又は染料と、乳化剤及び懸濁剤と、そして水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリンのような希釈剤、並びにそれらの組合せ剤と組み合わせることができる。

【0050】

修飾放出及び拍動放出剤形は、即時放出剤形について詳述したような賦形剤に加えて、放出速度調節剤として働く賦形剤を含有することができる。これらの調節剤は、デバイス表面に被覆される、及び/又はデバイス体内に包含される。放出速度調節剤は、HPMC、HPMCAS、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリエチレンオキシド、キサントガム、カルボマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、水素化ヒマシ油、カルナウバロウ、パラフィンロウ、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー及びそれらの混合物が含まれるが、これらだけに限定されない。修飾放出及び拍動放出剤形は、1つ又は組み合わせた放出速度調節賦形剤を含有しうる。放出速度調節賦形剤は、剤形内、すなわちマトリックス内、及び/又は剤形上、すなわち表面又はコーティング上のいずれにも存在してよい。

【0051】

速分散又は速溶解投与剤形（FDDF）は以下の成分を含有しうる。アスパルテーム、アセスルファムカリウム、クエン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ジアスコルピン酸、エチルアクリレート、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メチルメタクリレート、ミント風味料、ポリエチレングリコール、ヒュームド・シリカ、二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム、ナトリウムステアリルフマレート、ソルビトール、キシリトール。FDDFを説明するために本明細書中で使用している分散又は溶解という用語は、使用される薬物物質の溶解度に依存する。すなわち、薬物物質が不溶性の場合、速分散剤形を製造でき、薬物物質が可溶性の場合、速溶解剤形を製造できる。

【0052】

本発明による使用に適したcGMP PDE9阻害薬化合物は、非経口的にも投与できる。例えば、空洞内、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内もしくは皮下投与できる。又は注入もしくは針を使用しない技術によって投

10

20

30

40

50

与してもよい。そのような非経口投与の場合、該化合物は無菌水溶液の形態で使用するのが最善である。該水溶液は、血液と等張にするために他の物質、例えば十分な塩又はグルコースを含有していてもよい。水溶液は、必要であれば適切に緩衝されなくてはならない（好ましくは3～9のpHに）。無菌条件下での適切な非経口製剤の製造は、当業者に周知の標準的製薬技術によって容易に達成される。

【0053】

ヒト患者に対する経口及び非経口投与については、本発明で使用するcGMP PDE 9阻害薬化合物又はその塩もしくは溶媒和物の日用量レベルは、通常1～500mgであろう（1回量又は分割投与で）。好適な用量範囲は約1mg～約100mgである。IRSの治療については、投与は、単回投与、毎日の分割投与、毎日の複数回投与、特定期間の連続（長期）毎日投与によって行われうる。特定期間とは、1～5日、又は5日以上、例えば10日まで、もしくはそれ以上であろう。あるいは、IRSの治療は、例えば制御放出剤形による連続投与によって影響を受け得る。その場合、そのような連続剤形は数日間わたって毎日投与することができる。又はそのような連続投与は1回で1日以上持続する投与をする緩徐放出製剤により影響を受け得る。

10

【0054】

従って、例えば、本発明による使用に適したcGMP PDE 9阻害薬化合物又はその塩もしくは溶媒和物の錠剤又はカプセル剤は、必要に応じて1度に1個ずつ又は2個以上投与するために1mg～250mgの活性化合物を含有しうる。好適な錠剤又はカプセル剤は、必要に応じて1度に1個ずつ又は2個以上投与するために約1mg～約50mgの活性化合物を含有することになる。いずれにしても、医師が任意の個々の患者に最も適切な実際の用量を決定することになるが、それは特定の患者の年齢、体重及び応答によって変動するであろう。上記の投与量は平均的ケースの例である。当然のことながら、より高い又は低い用量範囲が好都合な個々の例はあり得、そうした例も本発明の範囲に含まれる。

20

【0055】

本発明による使用に適したcGMP PDE 9阻害薬化合物は、鼻腔内又は吸入による投与もでき、乾燥粉末吸入器の形態又はエアゾールスプレーの形態で、適切な噴射剤を用いて加圧容器、ポンプ、スプレー又はネブライザから都合よく送達される。適切な噴射剤は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA 134A [登録商標]）又は1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227EA [登録商標]）のようなヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素又は他の適切なガスが含まれる。加圧エアゾールの場合、用量単位は計測量を送達するためのバルブを設けることによって決定できる。加圧容器、ポンプ、スプレー又はネブライザは、例えば、溶媒としてエタノール及び噴射剤の混合物を用いる活性化合物の溶液又は懸濁液を含有しうる。これはさらに、ソルビタントリオレートのような滑沢剤を含有してもよい。吸入器又は吹入器に使用するカプセル剤及びカートリッジ剤（例えばゼラチン製）は、本発明の化合物とラクトース又はデンプンのような適切な粉末基剤との粉末ミックスを含有するように製剤できる。

30

40

【0056】

エアゾール又は乾燥粉末製剤は、好ましくは、各計測量又は“パフ”に、患者に送達する本発明の化合物が1～50mg含まれるように調整される。エアゾールを用いた総日用量は1～50mgの範囲であろう。これを、日を通じて単回投与で、又はより通常的には分割投与で投与することができる。

【0057】

本発明による使用に適したcGMP PDE 9阻害薬化合物は、アトマイザによる送達用として製剤化することもできる。アトマイザデバイス用製剤は、以下の成分を可溶化剤、乳化剤又は懸濁剤として含有しうる：水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、低分子量ポリエチレングリコール類、塩化ナトリウム、フルオロカーボン類、ポ

50

リエチレングリコールエーテル類、ソルビタントリオレート、オレイン酸。

【0058】

あるいは、本発明による使用に適したcGMP PDE9阻害薬化合物又はその塩もしくは溶媒和物は、坐剤又はベッサリーの形態で投与することも、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、溶液剤、クリーム剤、軟膏剤又は散布剤の形態で局所塗布することもできる。本発明による使用に適したcGMP PDE9阻害薬化合物又はその塩もしくは溶媒和物は、例えば皮膚パッチを使用して皮膚又は経皮投与することもできる。また、肺又は直腸経路で投与することもできる。

【0059】

当該化合物は眼経路で投与することもできる。眼用の場合、該化合物は、等張、pH調整、無菌食塩水の微粉化懸濁液、又は好ましくは等張、pH調整、無菌食塩水の溶液として製剤化できる。場合により、塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤を組み合わせてもよい。あるいは、該化合物は、ワセリンのような軟膏に製剤化することもできる。

【0060】

皮膚への局所塗布用の場合、本発明による使用に適したcGMP PDE9阻害薬化合物又はその塩もしくは溶媒和物は、例えば、以下の物質、すなわち鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水の一つ以上との混合物中に懸濁又は溶解した活性化合物を含有する適切な軟膏として製剤化できる。あるいは、該化合物は、例えば、以下の物質、すなわち鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水の一つ以上の混合物中に懸濁又は溶解した適切なローション剤又はクリーム剤として製剤化することもできる。

【0061】

本発明による使用に適したcGMP PDE9阻害薬化合物は、シクロデキストリンと組み合わせて使用することもできる。シクロデキストリンは、薬物分子と包摂及び非包摂複合体を作ることによって知られている。薬物-シクロデキストリン複合体の形成により、薬物分子の溶解度、溶解速度、バイオアベイラビリティ及び/又は安定性を改変することができる。薬物-シクロデキストリン複合体は、一般にほとんどの剤形及び投与経路に有用である。薬物との直接複合体形成の代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤、例えば担体、希釈剤又は可溶化剤として使用することもできる。 -、 - 及び - シクロデキストリンが最もよく使用され、適切な例は国際特許出願公開第WO91/11172号、WO94/02518号及びWO98/55148号に記載されている。

【0062】

一般的に、ヒトでは、経口投与が好適な経路であり、最も便利である。レシピエントに経口投与後の嚥下障害又は薬物吸収障害があるような場合、薬物は非経口、舌下又は頬内投与することができる。

【0063】

獣医が使用する場合、化合物、又はその獣医学的に許容しうる塩、又はその獣医学的に許容しうる溶媒和物もしくはプロドラッグは、通常の実施基準に従って適切に許容しうる製剤として投与されるが、獣医が特定の動物に最も適当と思われる投与計画及び投与経路を決定することになる。

【0064】

本明細書中で治療というときには常に、治癒的、一時緩和的、及び予防的治療を含むことが理解されよう。

本発明は、さらに、インスリン抵抗性症候群又は2型糖尿病の治療のための第一及び第二の化合物の組合せ剤を使用することも含む。組合せ剤の第一の化合物は、本明細書中に定義したcGMP PDE9阻害薬化合物である。組合せ剤の第二の化合物は、天然又は合成のプロスタグランジン又はそのエステル； - アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト化合物（ - アドレナリンレセプター、 - レセプター又は - 遮断薬としても

知られる) ; 一酸化窒素供与体 (NO - 供与体又はNO - アゴニストとしても知られる) ; カリウムチャンネル開口薬又はカリウムチャンネルモジュレータ ; ドパミン作動薬 ; 血管拡張薬 ; トロンボキサンA2アゴニスト ; 麦角アルカロイド ; ナトリウム排泄増加因子の作用をモジュレートする化合物、特に心房性ナトリウム排泄増加因子 (心房性ナトリウム利尿ペプチドとしても知られる) 、 B型及びC型ナトリウム排泄増加因子の作用をモジュレートする化合物 ; アンジオテンシンレセプターアンタゴニスト ; NO - シンターゼ用基質 ; カルシウムチャンネル遮断薬 ; エンドセリンレセプターのアンタゴニスト ; エンドセリン変換酵素の阻害薬 ; HMG - CoAレダクターゼ阻害薬のようなコレステロール低下薬 ; 抗血小板又は抗血栓薬 ; グリタゾンのようなインスリン増感薬 ; スルホニルウレアのようなインスリン分泌促進薬 ; アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 ; エストロゲンレセプターモジュレータ ; PDE5阻害薬 ; PDE11阻害薬 ; 100 nM未満のIC₅₀、更に好ましくは50 nM未満のIC₅₀を有する、神経ペプチドY (NPY) 阻害薬、好ましくはNPY5阻害薬、更に好ましくはNPY1阻害薬、 ; バソアクティブ・インテスティナル・プロテイン (VIP、血管作動性腸管タンパク質) 又はVIPミメティック、更に詳しくは一つ以上のVIPレセプターサブタイプのVPAC1、VPAC又はPACAP (下垂体細胞アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド) によって媒介されるVIP ; VIPレセプターアゴニスト ; VIP類似体又はフラグメント ; - アドレナリンレセプターアンタゴニスト / VIPの組合せ (例えば、Invicorp (登録商標)、Aviptadil) ; セロトニンレセプターアゴニスト、アンタゴニスト又はモジュレータ、更に詳しくは5HT1Aのモジュレータ ; テストステロン置換薬 ; エストロゲン ; エストロゲンとメドロキシプロゲステロンとの組合せ ; エストロゲンとメドロキシプロゲステロンアセテート (MPA) との組合せ ; エストロゲンとメチルテストステロンホルモン置換療法薬 (例えばHRT) との組合せ ; ノルアドレナリン、ドパミン又はセロトニンのトランスポーターのモジュレータ ; プリン作動性レセプターアゴニスト又はモジュレータ ; ニューロキニン (NK) レセプターアンタゴニスト ; オピオイドレセプターアゴニスト、アンタゴニスト又はモジュレータ、好ましくはORL-1レセプターのアゴニスト ; オキシトシン / バソプレッシンレセプターモジュレータ又はアゴニスト、好ましくは選択的オキシトシンアゴニスト又はモジュレータ ; カンナビノイドレセプターモジュレータ ; 中枢神経系 (CNS) 活性薬 ; アンジオテンシン変換酵素阻害薬 ; アンジオテンシン変換酵素阻害薬とニュートラルエンドペプチダーゼとの組合せ ; L - ドパ ; L - ドパとカルビドパの組合せ ; ステロイド性抗炎症薬 ; 非ステロイド性抗炎症薬 ; プロテインキナーゼC - 阻害薬 ; AMP - 活性化プロテインキナーゼアクチベータ ; インスリン ; 減量剤 ; ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP - IV) 阻害薬 ; グルカゴンアンタゴニスト ; サリチレートのようなIカップBキナーゼ - (IKK -) 阻害薬 ; PTP1B阻害薬 ; アンチセンス技術を用いるPTP1Bレベル低下薬 ; グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3阻害薬 ; GLP - 1アゴニスト ; PPAR - アゴニスト ; PPAR - アンタゴニスト ; PPAR - アゴニスト ; デュアルPPAR - / PPAR - アゴニスト ; RXRアンタゴニスト ; メトホルミンのようなピグアニド ; グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬 ; ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬 (SDI) ; アルドースレダクターゼ阻害薬 (ARI) ; 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) アクチベータ ; 成長ホルモン ; 又は成長ホルモン分泌促進薬である。

【0065】

任意の天然又は合成プロスタグランジン又はそのエステルが本発明の組合せ剤の第二の化合物として使用できる。ここでの使用に適したプロスタグランジンには、アルプロスタジル、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₀、13, 14 - ジヒドロプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、エプロスチノール、国際特許出願公開第WO 00 / 33825及び米国特許第6, 037, 346号に記載のものを含む天然合成及び半合成プロスタグランジン類及びその誘導體類 ; PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁、19 - ヒドロキシPGA₁、19 - ヒドロキシ - PGB₁、PGE₂、PGB₂、19 - ヒドロキシPGA₂、19 - ヒドロキシPGB₂、PGE₃、カル

ボプロスト、トロメタミン、ジノプロスト、リポプロスト、ゲメプロスト、メテノプロスト、スルプロスチューン、チアプロスト及びモキシシレートが含まれる。

【0066】

本明細書中で言及している米国特許、国際特許出願及びその他すべての参考文献においてなされている開示は、引用によって本明細書に援用する。

任意の α -アドレナリンレセプターアンタゴニスト化合物が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。ここでの使用に適した α -アドレナリンレセプターアンタゴニストには、国際特許出願公開第WO99/30697号に記載の α -アドレナリンレセプター遮断薬が含まれる。選択的 α_1 -アドレナリンレセプター、 α_2 -アドレナリンレセプター遮断薬及び非選択的アドレナリンレセプター遮断薬も、本発明の第二の α -アドレナリンレセプターアンタゴニスト化合物として使用できる。適切な α_1 -アドレナリンレセプター遮断薬には、フェントラミン、フェントラミンメシレート、トラドゾン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、ダピプラゾール、フェノキシベンザミン、イダゾキサ、エファラキサ、ヨヒンビン、ラウオルフィアアルカロイド類、Recordati 15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、ドキサゾシン、テラゾシン、アバノキル及びプラゾシンが含まれる。適切な α_2 -アドレナリンレセプター遮断薬には、米国特許第6,037,346号に開示のもの、ジベナルニン、トラゾリン、トリマゾシン及びジベナルニンが含まれる。本発明の組合せ剤の第二化合物としての使用に適した α -アドレナリンレセプターは、米国特許第4,188,390号；4,026,894号；3,511,836号；4,315,007号；3,527,761号；3,997,666号；2,503,059号；4,703,063号；3,381,009号；4,252,721号及び2,599,000号にも記載されている。他の適切な α_2 -アドレナリンレセプター遮断薬には、クロニジン、パパベリン、塩酸パパベリンが含まれ、これらはそれぞれ場合によりビルキサミン（これだけに限定されない）のような強心薬(cariotonic agent)の存在下で投与できる。

【0067】

任意の一酸化窒素供与体(NO-供与体又はNO-アゴニスト)化合物が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。ここでの使用に適したNO-供与体化合物には、モノ-、ジ-又はトリ-ニトレートのようなニトレート類；グリセリルビニトレート(ニトログリセリンとしても知られる)、イソソルビド5-モノニトレート、イソソルビドジニトレート、ペンタエリトリールテトラニトレート、エリトリチルテトラニトレート、アミルニトレート、ジアゼニウムジオレート(NONOエート)、及び1,5-ペンタンジニトレートのような有機硝酸エステル類；ナトリウムニトロプルシド(SNP)；3-モルホリノシドノニミンモルシドミン；S-ニトロソ-N-アセチルペニシリアミン(SNAP)；S-ニトロソ-N-グルタチオン(SNO-GLU)；N-ヒドロキシ-L-アルギニン；リンシドミン；リンシドミンクロロヒドレート；(SIN-1)S-ニトロソ-N-システイン；L-アルギニン；チョウセンニンジン；タイソウ；モルシドミン；Re-2047；及びNMI-678-11及びNMI-937のようなニトロシル化マキシシライト誘導体類(国際特許出願公開第WO00/12075号)が含まれる。

【0068】

任意のカリウムチャンネル開口薬又はモジュレータが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。ここでの使用に適したカリウムチャンネル開口薬/モジュレータには、ニコランジル、クロモカリム、レブクロマカリム、レマカリム、ピナシジル、クリアゾキシド、ミノキシジル、カリプトドキシ(charybdotoxin)、グリブリド、グリピジド、4-アミノピリジン及び塩化バリウム(BaCl₂)が含まれる。

【0069】

任意のドパミン作動薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。好適なドパミン作動薬には、アポモルフィン及び選択的D₂、D₃及びD₂/D₃アゴニスト、例え

10

20

30

40

50

ばプラミペキソール、ロピリノール（国際特許出願公開第W O 0 0 / 2 3 0 5 6号）、L - ドパ、カルビドパと組み合わせたL - ドパ、P N U 9 5 6 6 6（国際特許出願公開第W O 0 0 / 4 0 2 2 6号）が含まれる。

【0070】

任意の血管拡張薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。ここでの使用に適した血管拡張薬には、ニモデピン、ピナシジル、シクランデレート、イソキシスプリン、クロロブルマジン、ハロペリドール、R e c 1 5 / 2 7 3 9及びトラゾドンが含まれる。

【0071】

任意の麦角アルカロイドが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切な麦角アルカロイド類には、米国特許第6,037,346号に開示されているもの；アセテルガミン、ブラゼルゴリン、プロメルグリド、シアネルゴリン、デロルゴトリル、ジスレルギン、マレイン酸エルゴノピン、酒石酸エルゴタミン、エチスレルギン、レルゴトリル、リセルギド、メスレルギン、メテルゴリン、メテルゴタミン、ニセルゴリン、ベルゴリド、プロピセルギド、プロテルグリド、テルグリドが含まれる。

【0072】

任意のアンギオテンシンレセプターアンタゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なアンギオテンシンレセプターアンタゴニストには、ロサルタン、カandelサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン及びバルサルタンが含まれる。

【0073】

任意のNO - シンターゼ用基質が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なNO - シンターゼ用基質には、特にL - アルギニンが含まれる。

任意のカルシウムチャンネル遮断薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なカルシウムチャンネル遮断薬には、アムロジピン（アムロジピンベシレートはN o r v a s c（登録商標）としても知られている）、ペプリジル（米国特許第3,962,238号又は米国再発行第30,577号に開示のようにして製造できる）；クレンチアゼム（米国特許第4,567,175号に開示のようにして製造できる）；ジルチアゼム（米国特許第3,562号に開示のようにして製造できる）；フェンジリン（米国特許第3,262,977号に開示のようにして製造できる）；ガロパミル（米国特許第3,261,859号に開示のようにして製造できる）；ミベフラジル（米国特許第4,808,605号に開示のようにして製造できる）；プレニルアミン（米国特許第3,152,173号に開示のようにして製造できる）；セモチアジル（米国特許第4,786,635号に開示のようにして製造できる）；テロジリン（米国特許第3,371,014号に開示のようにして製造できる）；ペラパミル（米国特許第3,261,859号に開示のようにして製造できる）；アラニピン（米国特許第4,572,909号に開示のようにして製造できる）；バルニジピン（米国特許第4,220,649号に開示のようにして製造できる）；ベニジピン（欧州特許出願公開第106,275号に開示のようにして製造できる）；シルニジピン（米国特許第4,672,068号に開示のようにして製造できる）；エフォニジピン（米国特許第4,885,284号に開示のようにして製造できる）；エルゴジピン（米国特許第4,952,592号に開示のようにして製造できる）；フェロジピン（米国特許第4,264,611号に開示のようにして製造できる）；イスラジピン（米国特許第4,466,972号に開示のようにして製造できる）；ラシジピン（米国特許第4,801,599号に開示のようにして製造できる）；レルカニジピン（米国特許第4,705,797号に開示のようにして製造できる）；マニジピン（米国特許第4,892,875号に開示のようにして製造できる）；ニカルジピン（米国特許第3,985,758号に開示のようにして製造できる）；ニフェジピン（米国特許第3,485,847号に開示のようにして製造できる）；ニルバジピン（米国特許第4,338,322号に開示のようにして製造できる）；ニモジピン（米国特許第3,799,934号に開示のようにして製造できる）；ニソルジピン（米国特許第4,154,839号に開示のようにして製造できる）；ニトレンジピン（米国特許第3,799,9

10

20

30

40

50

34号に開示のようにして製造できる)；シンナリジン(米国特許第2,882,271号に開示のようにして製造できる)；フルナリジン(米国特許第3,773,939号に開示のようにして製造できる)；リドフラジン(米国特許第3,267,104号に開示のようにして製造できる)；ロメリジン(米国特許第4,663,325号に開示のようにして製造できる)；ベンシクラン(ハンガリー特許第151,865号に開示のようにして製造できる)；エタフェノン(ドイツ特許第1,265,758号に開示のようにして製造できる)；及びベルヘキシリン(英国特許第1,025,578号に開示のようにして製造できる)が含まれる。

【0074】

任意のコレステロール低下薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なコレステロール低下薬には、パスタチン類、例えば米国特許第4,444,784号に開示されているシンパスタチン；米国特許第4,346,227号に開示されているプラバスタチン；米国特許第5,502,199号に開示されているセリバスタチン；米国特許第3,983,140号に開示されているメバスタチン；米国特許第4,448,784号及び米国特許第4,450,171号に開示されているペロスタチン；米国特許第4,739,073号に開示されているフルバスタチン；米国特許第4,804,770号に開示されているコンパクチン；米国特許第4,231,938号に開示されているロバスタチン；欧州特許出願公開第738510 A2号に開示されているダルバスタチン；欧州特許出願公開第363934 A1号に開示されているフルインドスタチン；米国特許第4,681,893号に開示されているアトルバスタチン；米国特許第5,273,995号に開示されているアトルバスタチンカルシウム(アトルバスタチンカルシウムはLipitor(登録商標)としても知られている)；及び米国特許第4,450,171号に開示されているジヒドロコンパクチンが含まれる。他の適切なコレステロール低下薬にはフィブレート類が含まれる。

【0075】

任意の抗血小板及び抗血栓薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切な抗血小板及び抗血栓薬には、例えばtPA、uPA、ワルファリン、ヒルジン及び他のトロンピン阻害薬、ヘパリン及びトロンボプラスチン活性化因子阻害薬が含まれる。

【0076】

任意のインスリン増感薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なインスリン増感薬には、Avandia(登録商標)、Actos(登録商標)、及び血糖降下薬、例えばグリピジド、メトホルミン及びアカルボースのようなスルホニルウレア類(これらに限定されない)が含まれる。

【0077】

任意のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、例えばドネジピルである。

任意のエストロゲンレセプターモジュレータ、エストロゲンアゴニスト又はエストロゲンアンタゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なエストロゲンレセプターモジュレータ、エストロゲンアゴニスト又はエストロゲンアンタゴニストには、国際特許出願公開第WO96/21656号及び米国特許第5,552,412号に開示されている化合物が含まれる。好適なそのような化合物には、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール及びその製薬上許容しうる塩が含まれる。

【0078】

任意のPDE5又はPDE11阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。PDE5阻害薬を本発明の第二化合物として使用するのが特に好適である。適切なPDE5阻害薬には、EP-A-0463756に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0526004に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；公開国際特許出願第WO93/06104号に開示され

ているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン類；国際特許出願公開第WO93/07149号に開示されている異性体のピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開第WO93/12095号に開示されているキナゾリン-4-オン類；国際特許出願公開第WO94/05661号に開示されているピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開第WO94/00453号に開示されているプリン-6-オン類；国際特許出願公開第WO98/49166号に開示されているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン類；国際特許出願公開第WO99/54333号に開示されているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0995751号に開示されているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開第WO00/24745号に開示されているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0995750号に開示されているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開第WO95/19978号に開示されている化合物；国際特許出願公開第WO99/24433号に開示されている化合物；国際特許出願公開第WO01/27112号に開示されているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン類；国際特許出願公開第WO01/27113号に開示されているピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-1092718号に開示されている化合物；EP-A-1092719号に開示されている化合物；及び国際特許出願公開第WO93/07124号に開示されている化合物が含まれる。

10

【0079】

本発明の組合せ剤の第二化合物としての使用に好適なPDE5阻害薬には、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)(1-[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンとしても知られる)(EP-A-0463756参照)；5-(2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(EP-A-0526004参照)；3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(WO98/49166参照)；3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(WO99/54333参照)；6-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-2-メチル-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(シアリス)；(+)-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1(R)-メチルエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(3-エチル-5-{5-[4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル]-2-((1R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)オキシ)ピリジン-3-イル}-2-メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オンとしても知られる)(WO99/54333参照)；5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジンとしても知られる)(WO01/27113、実施例8参照)；5-[2-イソ-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3

20

30

40

50

- d] ピリミジン - 7 - オン (W O 0 1 / 2 7 1 1 3 、 実施例 1 5 参照) ; 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - フェニル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (W O 0 1 / 2 7 1 1 3 、 実施例 6 6 参照) ; 5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (W O 0 1 / 2 7 1 1 2 、 実施例 1 2 4 参照) ; 5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (W O 0 1 / 2 7 1 1 2 、 実施例 1 3 2 参照) ; (6 R , 1 2 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2 ' , 1 ' : 6 , 1] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 4 - ジオン (I C - 3 5 1) 、 すなわち公開国際特許出願第 W O 9 5 / 1 9 9 7 8 号の実施例 7 8 及び 9 5 の化合物、並びに実施例 1 、 3 、 7 及び 8 の化合物 ; 2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルホニル) - フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オン (パルデナフィル) (1 - [[3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾ [5 , 1 - f] - アス - トリアジン - 2 - イル) - 4 - エトキシフェニル] スルホニル] - 4 - エチルピペラジンとしても知られる) 、 すなわち公開国際特許出願第 W O 9 9 / 2 4 4 3 3 号の実施例 2 0 、 1 9 、 3 3 7 及び 3 3 6 の化合物 ; W O 9 3 / 0 7 1 2 4 (E I S A I) の実施例 1 1 の化合物 ; 及び R o t e l l a D P , J . M e d . C h e m . , 2 0 0 0 , 4 3 , 1 2 5 7 からの化合物 3 及び 1 4 が含まれる。

【 0 0 8 0 】

本発明との組合せに有用なさらに他の型の c G M P P D E 5 阻害薬には、 4 - ブロモ - 5 - (ピリジルメチルアミノ) - 6 - [3 - (4 - クロロフェニル) - プロポキシ] - 3 (2 H) ピリダジノン ; 1 - [4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジン - カルボン酸モノナトリウム塩 ; (+) - シス - 5 , 6 a , 7 , 9 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニルメチル - 5 - メチル - シクロペント - 4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - b] プリン - 4 (3 H) オン ; フラズロシリン ; シス - 2 - ヘキシル - 5 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - オクタヒドロシクロペント [4 , 5] - イミダゾ [2 , 1 - b] プリン - 4 - オン ; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 4 - ブロモ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 - (3 - (4 - クロロフェニル) プロポキシ) - 3 - (2 H) ピリダジノン ; 1 - メチル - 5 (5 - モルホリノアセチル - 2 - n - プロポキシフェニル) - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン ; 1 - [4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジン - カルボン酸モノナトリウム塩 ; P h a r m a p r o j e c t s N o . 4 5 1 6 (G l a x o W e l l c o m e) ; P h a r m a p r o j e c t s N o . 5 0 5 1 (B a y e r) ; P h a r m a p r o j e c t s N o . 5 0 6 4 (K y o w a H a k k o ; W O 9 6 / 2 6 9 4 0 参照) ; P h a r m a p r o j e c t s N o . 5 0 6 9 (S c h e r i n g P l o u g h) ; G F - 1 9 6 9 6 0 (G l a x o W e l l c o m e) ; E - 8 0 1 0 及び E - 4 0 1 0 (E i s a i) ; B a y - 3 8 - 3 0 4 5 & 3 8 - 9 4 5 6 (B a y e r) 及び S c h - 5 1 8 6 6 が含まれ ; シルデナフィル、 5 - (2 - エトキシ - 5 - モルホリノアセチルフェニル) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、 3 - エチル - 5 - [5 - (

4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - (ピリジン - 2 - イル)メチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン及び1 - [[3 - (3, 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾロ [5, 1 - f] - アス - トリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシフェニル]スルホニル] - 4 - エチルピペラジン又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグもしくは多形から選ばれる。

【0081】

本発明の組合せ剤の第二化合物としての使用にさらに好適な c G M P P D E 5 阻害薬には、シルденаフィル、クエン酸シルденаフィル (Viagra (登録商標)としても知られている); 5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン; 2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルホニル) - フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [5, 1 - f] [1, 2, 4]トリアジン - 4 - オン (バルденаフィル); 6 - ベンゾ [1, 3]ジオキソール - 5 - イル - 2 - メチル - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1', 2' : 1, 6]ピリド [3, 4 - b]インドール - 1, 4 - ジオン (シアリス); 及び5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オンが含まれる。

10

20

【0082】

任意のメラノコルチンレセプターアゴニスト、メラノコルチンレセプターモジュレータ又はメラノコルチンレセプターエンハンサが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なメラノコルチンレセプターアゴニスト、モジュレータ又はエンハンサには、メラノタンII; P T - 14; P T - 141; 及び国際特許出願公開番号 W O 99 / 64002、W O 00 / 74679、W O 99 / 55679、W O 01 / 05401、W O 00 / 58361、W O 01 / 14879、W O 01 / 13112 及び W O 99 / 54358 に開示の化合物が含まれる。

30

【0083】

任意のセロトニンレセプターアゴニスト、アンタゴニスト又はモジュレータが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。5 H T 1 A のアゴニスト、アンタゴニスト又はモジュレータを使用するのが特に好適である。適切なそのようなアゴニスト、アンタゴニスト又はモジュレータには、国際特許出願公開番号 W O 99 / 02159、W O 00 / 02550 及び W O 00 / 28993 に記載のものを包含する、V M L 670; 5 H T 2 A; 5 H T 2 C; 5 H T 3; 及び 5 H T 6 レセプターが含まれる。

【0084】

任意のテストステロン置換薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なテストステロン置換薬には、デヒドロアンドロステンジオン、テストステロン (Testosterone)、ジヒドロテストステロン及びテストステロンインプラントが含まれる。

40

【0085】

任意のホルモン置換療法 (HRT) 薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切な HRT 薬には、Premarin (登録商標)、Cenestin (登録商標)、Oestrofeminal (登録商標)、Equin (登録商標)、Estrace (登録商標)、Estrafem (登録商標)、Elleste Solo (登録商標)、Estring (登録商標)、Eastraderm TTS (登録商標)、Eastraderm Matrix (登録商標)、Dermestril (登録商標)、Prempase (登録商標)、Prempak (登録商標)、

50

標)、Premique(登録商標)、Estratest(登録商標)、Estratest HS(登録商標)及びLivial(登録商標)(チボロン)が含まれる。

【0086】

任意のノルアドレナリン、ドパミン及び/又はセロトニンのトランスポーターのモジュレータが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なそのようなモジュレータには、プロピオン及びGW-320659が含まれる。

【0087】

任意のニューロキニン(NK)レセプターアンタゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なNKレセプターアンタゴニストには、国際特許出願公開第WO99/64008号に記載のものが含まれる。

10

【0088】

任意のアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なACE阻害薬には、アラセプリル(米国特許第4,248,883号に開示のようにして製造できる);ベナゼプリル(米国特許第4,410,520号に開示のようにして製造できる);カプトプリル(米国特許第4,046,889号及び4,105,776号に開示のようにして製造できる);セロナプリル(米国特許第4,452,790号に開示のようにして製造できる);デラプリル(米国特許第4,385,051号に開示のようにして製造できる);エナラプリル(米国特許第4,374,829号に開示のようにして製造できる);フォシノプリル(米国特許第4,337,201号に開示のようにして製造できる);イマダプリル(米国特許第4,508,727号に開示のようにして製造できる);リシノプリル(米国特許第4,555,502号に開示のようにして製造できる);モベルトプリル(ベルギー特許第893,553号に開示のようにして製造できる);ペリンドプリル(米国特許第4,508,729号に開示のようにして製造できる);キナプリル(米国特許第4,344,949号に開示のようにして製造できる);ラミプリル(米国特許第4,587,258号に開示のようにして製造できる);スピラプリル(米国特許第4,470,972号に開示のようにして製造できる);テモカプリル(米国特許第4,699,905号に開示のようにして製造できる);及びトランドラプリル(米国特許第4,933,361号に開示のようにして製造できる)が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0089】

アンギオテンシン変換酵素とニュートラルエンドペプチダーゼの複合阻害薬である任意の化合物が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なそのような複合阻害薬は、例えばオマパトリラットである。

30

【0090】

任意のプロテインキナーゼC-阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なプロテインキナーゼC-阻害薬は、例えばLY333531である。

任意のAMP-活性化プロテインキナーゼのアクチベータが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なそのようなアクチベータは、例えば5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボヌクレオシドである。

【0091】

任意の減量剤が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切な減量剤には、シブトラミン及びオルリスタットが含まれる。

40

任意のジペプチジルペプチダーゼIV(DPPIV)阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なDPPIV阻害薬には、NVPDPP728及びP32/98が含まれる。

【0092】

任意のグルカゴンアンタゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なグルカゴンアンタゴニストには、例えばNNC25-2504が含まれる。

任意のIKK-阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なIKK-阻害薬は、例えばサリチレートである。

50

【0093】

任意のPTP1B阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なPTP1B阻害薬は、例えばPTP112である。

任意のグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なGSK-3阻害薬は、例えばChir98014である。

【0094】

任意のGLP-1アゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なGLP-1アゴニストには、GLP1、NN-2211及びエキセンジン4が含まれる。

10

【0095】

任意のPPAR-アゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なPPAR-アゴニストには、Rezulin(登録商標)、Avandia(登録商標)、Actos(登録商標)又はCS011が含まれる。

【0096】

任意のPPAR-アンタゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なPPAR-アンタゴニストは、例えばビスフェノールAジクリシジルエーテル(BADGE)である。

【0097】

任意のPPAR-アゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なPPAR-アゴニストは、例えばフェノフィブレートである。

20

任意のデュアルPPAR- / PPAR-アゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なそのようなデュアルアゴニストには、ファルグリタザール(farglitazar)、GW1929、DRF2725、AZ242及びKRP297が含まれる。

【0098】

任意のRXRアンタゴニストが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なRXRアンタゴニストは、例えばHX531である。

任意のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なグリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬は、例えばCP-316819である。

30

【0099】

任意のソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬(SDI)が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なSDIには、国際特許出願公開第WO00/59510号に開示のものが含まれる。特に好適なSDIは、1R-(4-(4-(4,6-ジメチル)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-2R,6S-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル)-エタノールである。

【0100】

任意のアルドースレダクターゼ阻害薬(ARI)が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なARIには、ゾポルレスタット、エパルレスタット、ポナルレスタット、ゼナレスタット又はフィダレスタットが含まれる。

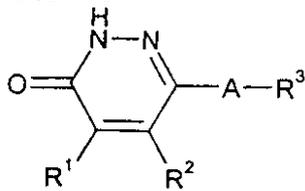
40

【0101】

本発明の組合せ剤の第二化合物としての使用に適した他のARIには、式ARI:

【0102】

【化3】



ARI

【0103】

の化合物、そのプロドラッグ、及び前記化合物及び前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩が含まれる{上記式中、

Aは、S、SO又はSO₂であり；

R¹及びR²は、それぞれ独立して水素又はメチルであり；

R³は、Het¹、-CHR⁴Het¹又はNR⁶R⁷であり；

R⁴は、水素又は(C₁-C₃)アルキルであり；

R⁶は、(C₁-C₆)アルキル、アリール又はHet²であり；

R⁷は、Het³であり；

Het¹は、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、フタラジニル、シンノリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル、ピリミドピリミジル、ピリドピリミジル、ピリドピラジニル、ピリドピリダジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、チエノピリジル、イミダゾロピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリジル、イソキサゾロピリジル、イソチアゾロピリジル、ピロロピリミジル、フロピリミジル、チエノピリミジル、イミダゾロピリミジル、オキサゾロピリミジル、チアゾロピリミジル、ピラゾロピリミジル、イソキサゾロピリミジル、イソチアゾロピリミジル、ピロロピラジニル、フロピラジニル、チエノピラジニル、イミダゾロピラジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、ピラゾロピラジニル、イソキサゾロピラジニル、イソチアゾロピラジニル、ピロロピリダジニル、フロピリダジニル、チエノピリダジニル、イミダゾロピリダジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、ピラゾロピリダジニル、イソキサゾロピリダジニル又はイソチアゾロピリダジニルであり；Het¹は、場合により合計4個までの置換基で置換されており、前記置換基は、ハロ、ホルミル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、(C₁-C₆)アルキレニルオキシカルボニル、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、C(OH)R¹²R¹³、(C₁-C₄)アルキルカルボニルアミド、(C₃-C₇)シクロアルキルカルボニルアミド、フェニルカルボニルアミド、ベンジル、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ピリジル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾオキサゾリル、ピリダジニル、ピリジルオキシ、ピリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシ、(C₁-C₄)アルキルスルフェニル、(C₁-C₄)アルキルスルホニル、(C₃-C₇)シクロアルキル、場合により3個までのフルオロで置換されている(C₁-C₆)アルキル、又は場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁-C₄)アルコキシからそれぞれ独立して選ばれ；Het¹の置換基の定義における前記ベンジル、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ピリジル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノ

リル、イソキノリル、ベンゾオキサゾリル、ピリダジニル、ピリジルオキシ、ピリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシは、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ - (C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ - (C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルスルフェニル、(C₁ - C₆)アルキルスルフィニル、(C₁ - C₆)アルキルスルホニル、場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₆)アルキル及び場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₆)アルコキシから独立して選ばれる3個までの置換基で場合により置換されており；Het¹の置換基の定義における前記イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びピラゾリルは、ヒドロキシ、ハロ、(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ - (C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルキル - フェニル(前記フェニル部分は場合により1個のCl、Br、OMe、Me又はSO₂-フェニルで置換されており、前記SO₂-フェニルは場合によりフェニル部分が1個のCl、Br、OMe、Meで置換されている)、場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルキル、又は場合により3個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルコキシから独立して選ばれる2個までの置換基で場合により置換されており；

Het²及びHet³は、それぞれ独立してイミダゾリル、ピリジル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾオキサゾリル、ピリダジニル、ピリジルオキシ、ピリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシであり；Het²及びHet³は、それぞれ独立して、場合により合計4個までの置換基で置換されており、前記置換基は、ハロ、ホルミル、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ - C₆)アルキレニルオキシカルボニル、(C₁ - C₄)アルコキシ - (C₁ - C₄)アルキル、C(OH)R¹⁸R¹⁹、(C₁ - C₄)アルキルカルボニルアミド、(C₃ - C₇)シクロアルキルカルボニルアミド、フェニルカルボニルアミド、フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ピリジル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾオキサゾリル、ピリダジニル、ピリジルオキシ、ピリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシ、(C₁ - C₄)アルキルスルフェニル、(C₁ - C₄)アルキルスルホニル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、場合により3個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルキル、又は場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルコキシからそれぞれ独立して選ばれ；Het²及びHet³の置換基の定義における前記フェニル、ナフチル、イミダゾリル、ピリジル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾオキサゾリル、ピリダジニル、ピリジルオキシ、ピリジルスルホニル、フラニル、フェノキシ、チオフェノキシは、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ - (C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ - (C₁ - C₄)アルキル、場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルキル及び場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルコキシから独立して選ばれる3個までの置換基で場合により置換されており；Het²及びHet³の置換基の定義における前記イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びピラゾリルは、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ - (C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ - (C₁ - C₄)アルキル、場合により5個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルキル及び場合により3個までのフルオロで置換されている(C₁ - C₄)アルコキシから独立して選ばれる2個までの置換基で場合により置換されており；そしてR¹⁸及びR¹⁹は、それぞれ独立して水素又は(C₁ - C₄)アルキルであるが、ただしR³がNR⁶R⁷の場合、AはSO₂である。}。本発明の組合せ剤の第二化合物としての使用に特に好適な式ARIの化合物は、6 -

10

20

30

40

50

(5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - スルホニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンである。

【0104】

任意の可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) アクチベータが本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切なsGCアクチベータには、BAY 41 - 2272及びBAY 41 - 8543が含まれる。

【0105】

任意の成長ホルモン分泌促進薬が本発明の組合せ剤の第二化合物として使用できる。適切な成長ホルモン分泌促進薬には、米国特許第6,124,264号;6,110,932号;6,278,000号;及び6,251,902号に開示されているものが含まれる。特に好適な成長ホルモン分泌促進薬には、2 - アミノ - N - (2 - (3a(R) - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2,3,3a,4,6,7 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ - [4,3c]ピリジン - 5 - イル) - 1(R) - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソブチルアミドが含まれる。

【0106】

本発明に従って使用する組合せ剤及び医薬組成物において第二化合物としての使用に特に好適な化合物には、以下のクラスの化合物、すなわち、インスリン増感薬、PDE5阻害薬、プロテインキナーゼC - 阻害薬、AMP - 活性化プロテインキナーゼアクチベータ、インスリン、減量剤、PPAR - アゴニスト、PPAR - アゴニスト、デュアルPPAR - / PPAR - アゴニスト、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬及びアルドースレダクターゼ阻害薬(それぞれについては上記説明の通り)から選ばれる化合物が含まれる。

【0107】

PDE9阻害薬 - 試験法

ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害活性

本発明に従った使用に適した好適なPDE化合物は、効力あるcGMP PDE9阻害薬である。環状グアノシン3',5'-モノリン酸(cGMP)及び環状アデノシン3',5'-モノリン酸(cAMP)ホスホジエステラーゼに対するインビトロにおけるPDE阻害活性は、それらのIC₅₀値(酵素活性を50%阻害するのに必要な化合物の濃度)の測定によって決定される。

【0108】

ホスホジエステラーゼ9は、Fisherら、Journal of Biological Chemistry, 1998, 273, 15559 - 15564に記載されているように、SF9細胞に形質移入された全長ヒト組換えクローンから生成できる。

【0109】

アッセイは、W. J. Thompsonら(Biochem., 1979, 18, 5228)の“パッチ”法の変形、又はAmersham plcが製品コードTRKQ7090/7100のもとで説明しているプロトコルの変形を用いるAMP/GMPの直接検出のためのシンチレーション近接アッセイのいずれかを用いて実施される。要するに、PDE9阻害薬の効果を、様々な阻害薬濃度及びIC₅₀ K_iになるような低基質(非標識:[³H]標識=3:1の比率であり、約1/3K_mの濃度のcGMP)の存在下で、固定量の酵素をアッセイすることによって調べる。最終アッセイ容量は、アッセイ緩衝液[20mMのトリス-HCl(pH7.4)、5mMのMgCl₂、1mg/mlのウシ血清アルブミン]で100µlにする。反応を酵素で開始し、30で30~60分間インキュベートして<30%の基質ターンオーバーを得、そして50µlのケイ酸イットリウムSPAビーズ(PDE9及び11それぞれに対して非標識環状ヌクレオチド3mMを含有する。)で終了させる。プレートを再密封し、20分間振盪し、その後暗中で30分間ビーズを沈殿させ、次いでTop Countプレートリーダー(Packard、コネチカット州メリデン)でカウントする。放射能単位を非阻害対照(100%)のパーセント活性に換算し、阻害薬濃度に対してプロットすると、マイクロソフト(登録商標)エク

セルの拡張機能 'Fit Curve' を用いて阻害薬の IC_{50} 値が得られる。

【0110】

動物のインスリン抵抗性症候群に及ぼす特異的 PDE9 阻害薬の効果 - ob / ob マウスの血漿グルコース、トリグリセリド、インスリン、及び cGMP 濃度に対する効果
生物学的データ

実験プロトコル

試験化合物：

試験される PDE9 阻害薬化合物を 10% DMSO / 0.1% プルロニック (pluronic、登録商標) 中で可溶化し、マウス用経口給餌針 (20 ゲージ、Popper & Sons, Inc., ニューヨーク州ニューハイドパーク) を用いて経口強制飼養により投与する。各投与毎に 4 ml / kg 体重の容積を投与する。1 ~ 50 mg / kg の範囲の投与量で化合物を試験する。

10

【0111】

実験動物：

Jackson Laboratories (メイン州バーハーバー) より入手した雄の ob / ob マウスを 6 ~ 10 週齢で試験に使用する。1 ケージに 5 匹のマウスを収容し、D11 マウス食 (Purina、ミズーリ州ブレントウッド) と水は自由に取らせる。

【0112】

実験プロトコル：

マウスをファイザーの動物施設に 1 週間順応させてから試験を始める。第 1 日目、後眼窩 (retro-orbital) 血液試料を採取し、以下に記載のようにして血漿グルコースを測定する。次に、マウスを各群の平均血漿グルコース濃度が異ならないように 5 の群に分ける。第 1 日目、マウスに、ビヒクル又は試験 PDE 阻害薬化合物を午後のみ投与する。次に、2 ~ 4 日目は 1 日 2 回、午前と午後に投与する。第 5 日目、マウスに午前の投与を行い、その 3 時間後に、以下に記載のようにグルコース及びトリグリセリド分析用の血漿標本作製のため採血する。終末血漿試料は、第 5 日目に以下に記載のように後眼窩洞の放血後採取する。試験第 1 日目及び第 5 日目に体重を測定し、5 日間にわたる食物消費量を査定する。

20

【0113】

終末放血及び組織の採取：

試験最終日の朝、マウスに試験化合物又はビヒクルを午前 8 : 00 頃に投与する。投与 3 時間後、25 μ L の血液を後眼窩洞から採取し、Denville Scientific マイクロチューブ中の 0.025% ヘパリン化食塩水 100 μ L に加える。このチューブを Beckman Microfuge 12 で最高設定で 2 分間遠心する。血漿グルコース及びトリグリセリド測定のために血漿を採取する。次に、マウスを断頭により殺し、約 1 ミリリットルの血液を Beckton-Dickinson Microtainer ブランドのリチウムヘパリン付き血漿分離チューブに採取する。このチューブを Beckman Microfuge 12 で最高設定で 5 分間遠心する。血漿を 1.5 ml のエペンドルフ (登録商標) チューブに採取し、液体窒素中で急速凍結 (snap frozen) する。血漿試料は分析するまで -80 で保存する。

30

40

【0114】

代謝産物及びホルモン分析：

血漿グルコースとトリグリセリドを、Alcyon Clinical Chemistry Analyzer (Abbott Laboratories、イリノイ州アボットパーク) を用い、Abbott が供給しているキットを用いて測定する。血漿 cGMP は、Amersham (ニュージャージー州ピスカタウェイ) による Biotrak 酵素-イムノアッセイシステムを用いて測定する。同様の技術により、ALPCO (スウェーデン、ウプサラ) による Mercodia ELISA インスリンキットによって血漿インスリンを査定する。いずれのアッセイとも製造業者提供の指示書に従って実施する。

【0115】

50

結果：

表 1 に、化合物 A、5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンについて観察された 5 日間にわたる血漿グルコース、トリグリセリド及びインスリン濃度の変化を示す。

【 0 1 1 6 】

総合すれば、高血糖のインスリン抵抗性 o b / o b マウスにおけるこれらの実験結果は、選択的 P D E 9 阻害によって、I R S に関連する代謝パラメータが改善されることを示す。

【 0 1 1 7 】

【表 1】

表 1

処置	血漿グルコース (mg/dl)	血漿トリグリセリド (mg/dl)	血漿インスリン (pmol/ml)
ビヒクル	370 ± 23	207 ± 9	12.0 ± 1.5
化合物 A (10 mg/kg)	304 ± 17	155 ± 8	8.2 ± 1.5

10

【 0 1 1 8 】

表 1 のデータは、平均値 ± 平均値の標準誤差で示す。

20

表 2 に、5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンによる 5 日間の治療で生じた血漿 c G M P の上昇を示す。

【 0 1 1 9 】

【表 2】

表 2

処置	血漿 cGMP (pmol/ml)
ビヒクル	9.8 ± 0.5
化合物 A (10 mg/kg)	16.8 ± 3.1

30

【 0 1 2 0 】

表 2 のデータは、平均値 ± 平均値の標準誤差で示す。

【 0 1 2 1 】

実施例 1 ~ 77 の製造の標準的手順

【 0 1 2 2 】

【化 4】



40

【 0 1 2 3 】

カルボン酸 (80 μ m o l) をトリエチルアミンのジメチルアセトアミド (400 μ l) 中 3 . 75 % 溶液に溶解し、96穴プレートに分配した。次に、ピリジン (212 μ l) に溶解したカルボニルジイミダゾール (13 mg、80 μ m o l) を各ウェルに加え、プレート (プレート) を室温で 2 時間放置した。次に、ジメチルアセトアミド (100 μ

50

1) に溶解した 4 - アミノ - 5 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (13.5 mg、80 μ mol) を加え、プレート を密封してオープン中、窒素下で 70 に加熱した。これを 18 時間維持した後プレート を取り出して室温に冷却させた (2 時間) 。溶媒を G E N E V A C (45、0.15 mbar) を用い 5.5 時間かけて除去した。カリウム t - ブトキシド (268 mg、240 μ mol) のイソプロピルアルコール (0.5 ml) 中溶液を各ウェルに加え、プレート を密封して窒素下 110 のオープンに移した。これを 15 時間維持した後プレート を取り出して室温に冷却させた (2 時間) 。溶媒を再度 G E N E V A C (45、0.15 mbar) を用い 5.5 時間かけて除去し、p - トルエンスルホン酸 (30 mg、160 μ l) のイソプロピルアルコール (0.5 ml) 中溶液を各ウェルに加えた。プレート を室温で 18 時間放置し、溶媒を G E N E V A C (45、0.15 mbar) を用い 5.5 時間かけて除去した。残渣をジメチルスルホキシド (ウェル当たり 450 μ l) に溶解し、各化合物を分取用 H P L C によって精製した。化合物は L C - M S 分析によって特徴付けした。

10

【 0 1 2 4 】

分取用 H P L C 条件

カラム : P h e n o m e n e x L u n a C 1 8、5 μ m、150 x 10 mm 内径

温度 : 周囲温度

溶離液 A : 0.05 % ジエチルアミン (水性)

溶離液 B : アセトニトリル

試料溶媒 : 水中 90 % ジメチルスルホキシド

20

初期ポンプ条件 : A % 90、B % 10、流量 6 ml / 分

検出 : G i l s t o n 119 u v 検出器 - 225 nm

注入容積 : 600 μ l

グラジエントタイムテーブル

【 0 1 2 5 】

【 表 3 】

時間 (分)	A%	B%	流量 (ml/分)
0.0	95	5	6
0.2	95	5	6
7.0	5	95	6
9.0	5	95	6
9.1	95	5	6
10.5	95	5	6

30

【 0 1 2 6 】

L C - M S 条件

カラム : P h e n o m e n e x L u n a C 1 8、5 μ m、30 x 4.6 mm 内径

温度 : 40

溶離液 A : 0.05 % ジエチルアミン (水性)

溶離液 B : アセトニトリル

初期ポンプ条件 : A % 90、B % 10、流量 3 ml / 分

40

注入容積 : 5 μ l

検出 : 開始レンジ 210 nm、終了レンジ 280 nm、レンジ間隔 5 nm、閾値 0.1 mAU、ピーク幅 0.4 分

グラジエントタイムテーブル

【 0 1 2 7 】

【表4】

時間 (分)	A%	B%	流量 (ml/分)
0.0	90	10	3
2.2	5	95	3
2.4	5	95	3
2.5	90	10	3

【0128】

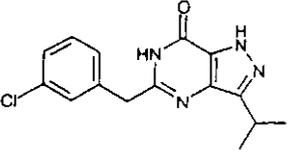
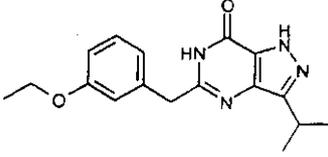
ELSD: Sederer Dedex 55、温度: 40、ガス流: 2.3 bar
 MS: プラットフォーム LC、ES+ コーン (cone) 電圧: 26 V、キャピラリー: 4.08 kV

ES- コーン電圧: -24 V、キャピラリー: -3.58 kV

ブランケットガス: 500 l/分、温度: 130

【0129】

【表5-1】

実施例番号	化合物	分子量	リテンションタイム (分)
1	 <p>5-(3-クロロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	302.1	1.95
2	 <p>5-(3-エトキシ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	312.2	1.85

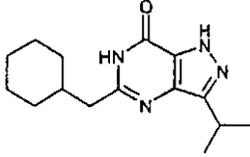
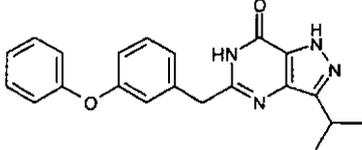
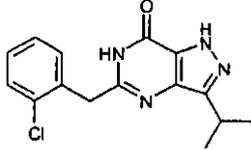
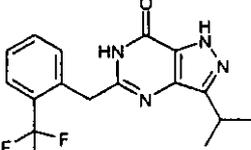
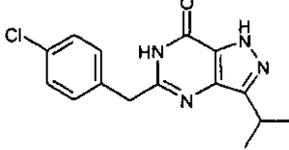
【0130】

10

20

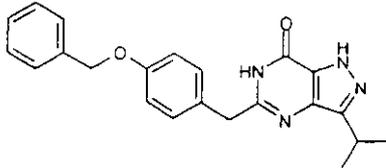
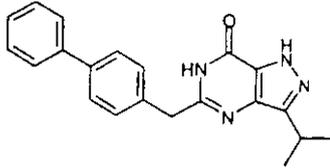
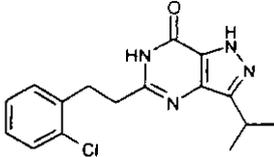
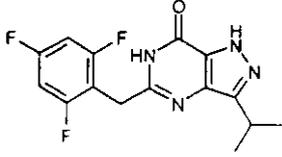
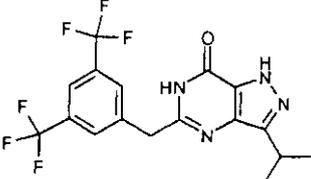
30

【表 5 - 2】

3	 <p>5-シクロヘキシルメチル-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	274.2	1.92	10
4	 <p>3-イソプロピル-5-(3-フェノキシベンジル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	360.2	2.02	20
5	 <p>3-イソプロピル-5-(2-トリフルオロメチル- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	302.1	1.85	30
6	 <p>5-(3-クロロベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	336.1	1.96	40
7	 <p>5-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	302.1	1.91	

【 0 1 3 1 】

【表 5 - 3】

8	 <p>5-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-3-イソ プロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	374.2	2.05
9	 <p>5-ビフェニル-4-イルメチル-3-イソ プロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	344.2	2.04
10	 <p>5-[2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3- d]ピリミジン-7-オン</p>	316.1	1.93
11	 <p>3-イソプロピル-5-(2,4,6-トリフルオロ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	322.1	1.89
12	 <p>5-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)- 3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	404.1	2.07

10

20

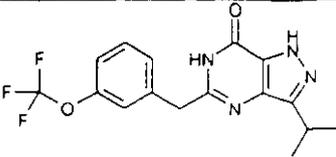
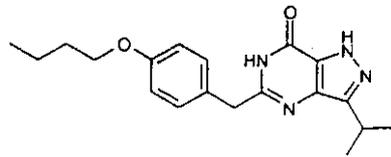
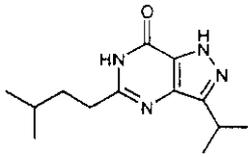
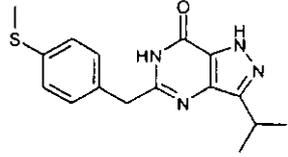
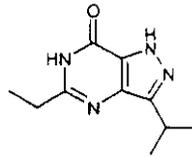
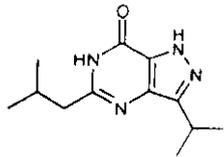
30

40

50

【 0 1 3 2 】

【表 5 - 4】

13	 <p>3-イソプロピル-5-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	352.1	1.97
14	 <p>5-(4-ブトキシ-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	340.2	2.08
15	 <p>3-イソプロピル-5-(3-メチル-ブチル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	248.2	1.80
16	 <p>3-イソプロピル-5-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	314.2	1.83
17	 <p>5-エチル-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	206.1	1.42
18	 <p>3-イソプロピル-5-(3-メチル-ブチル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	234.2	1.63

10

20

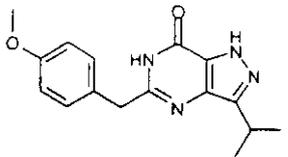
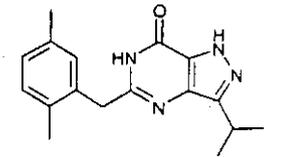
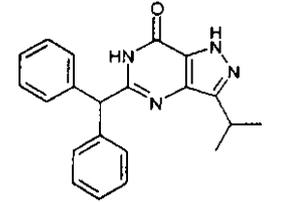
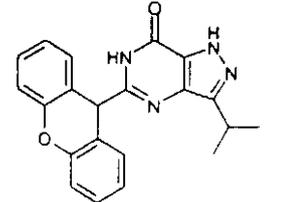
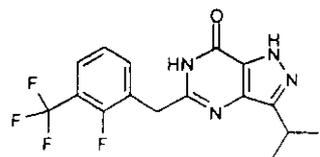
30

40

50

【 0 1 3 3 】

【表 5 - 5】

	5-イソブチル-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン		
19	 <p>3-イソプロピル-5-(4-メトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	298.1	1.77
20	 <p>5-(2,5-ジメチル-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	296.2	1.93
21	 <p>5-ベンズヒドリル-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	344.2	2.07
22	 <p>3-イソプロピル-5-(9H-キサンテン-9-イル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	358.1	2.08
23	 <p>5-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	354.1	1.95

10

20

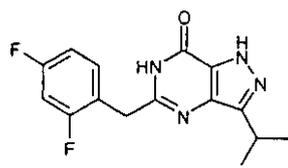
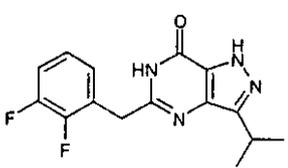
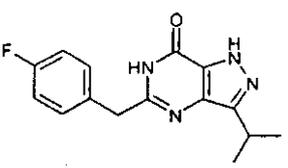
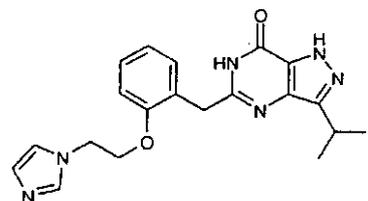
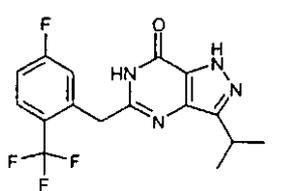
30

40

50

【 0 1 3 4 】

【表 5 - 6】

24	 <p>5-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	304.1	1.82
25	 <p>5-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	304.1	1.86
26	 <p>5-(4-フルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	286.1	1.80
27	 <p>5-[2-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)- ベンジル]-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	378.2	1.44
28	 <p>5-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル- ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	354.1	1.98

10

20

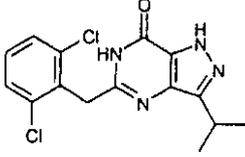
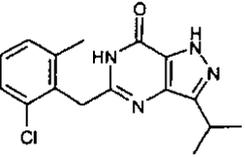
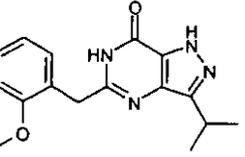
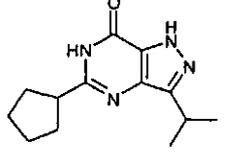
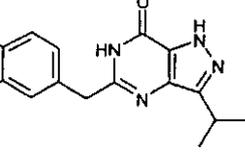
30

40

50

【 0 1 3 5 】

【 表 5 - 7 】

29	 <p>5-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	336.1	1.97
30	 <p>5-(2-クロロ-6-メチル-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	332.1	2.03
31	 <p>3-イソプロピル-5-(2-メトキシ-ベンジル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	298.1	1.76
32	 <p>5-シクロペンチル-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	246.2	1.83
33	 <p>5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	304.1	1.83
34		339.2	1.73

10

20

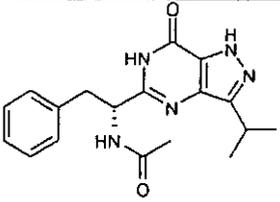
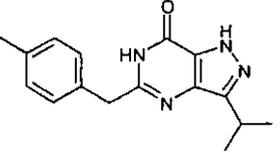
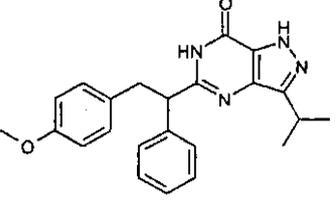
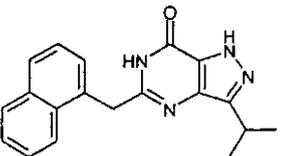
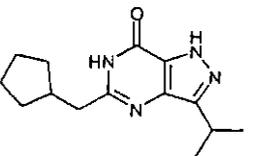
30

40

50

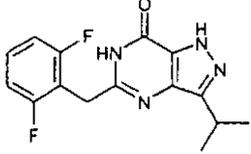
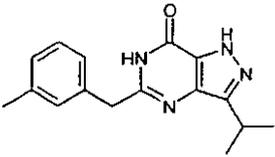
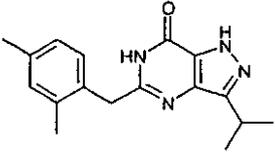
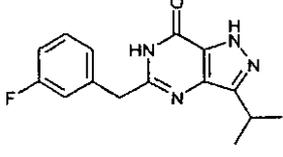
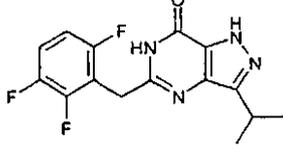
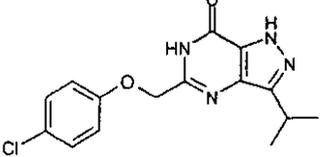
【 0 1 3 6 】

【 表 5 - 8 】

	 <p>N-[1R-1-(3-イソプロピル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-フェニル-エチル]-アセトアミド</p>			10
35	 <p>5-(4-メチル-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	282.2	1.83	20
36	 <p>3-イソプロピル-5-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-エチル]-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	388.2	2.13	30
37	 <p>3-イソプロピル-5-ナフタレン-1-イルメチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	318.2	2.05	40
38	 <p>5-シクロペンチルメチル-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	260.2	1.77	50

【 0 1 3 7 】

【表 5 - 9】

39	 <p>5-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	304.1	1.83
40	 <p>5-(3-メチル-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	282.2	1.84
41	 <p>5-(2,4-ジメチル-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	296.2	1.99
42	 <p>5-(3-フルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	286.1	1.82
43	 <p>5-(2,3,6-トリフルオロ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	322.1	1.91
44	 <p>5-(4-クロロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	318.1	1.97

10

20

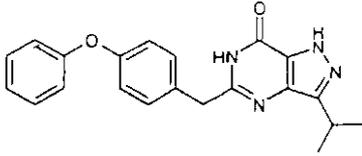
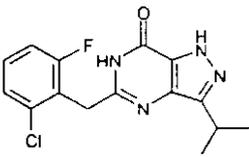
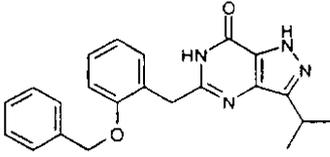
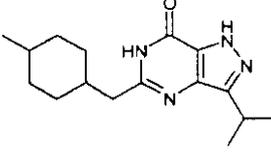
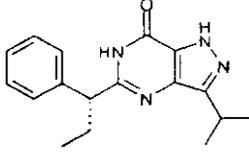
30

40

50

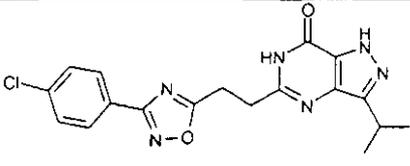
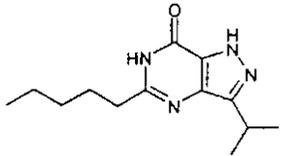
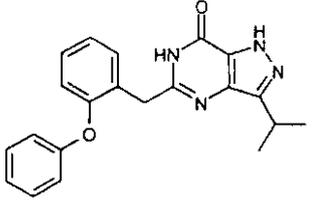
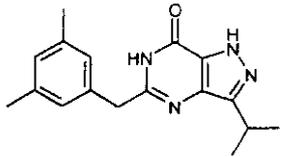
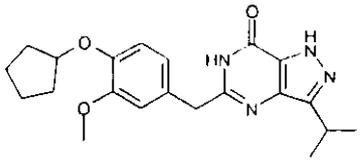
【 0 1 3 8 】

【表 5 - 10】

	5-(4-クロロ-フェノキシメチル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン			
45	 3-イソプロピル-5-(4-フェノキシ-ベンジル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン	360.2	2.05	10
46	 5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン	320.1	1.88	20
47	 5-(2-ベンジルオキシ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン	374.2	2.04	30
48	 3-イソプロピル-5-(4-メチル- シクロヘキシルメチル)-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン	288.2	2.02	40
49	 3-イソプロピル-5-(1R-1-フェニル-プロピル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン	296.2	2.09	

【 0 1 3 9 】

【 表 5 - 1 1 】

50	 <p>5-[2-[3-(4-クロロ-フェニル)- [1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-エチル]- 3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	384.1	2.05
51	 <p>3-イソプロピル-5-ペンチル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	248.2	1.83
52	 <p>3-イソプロピル-5-(2-フェノキシ-ベンジル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	360.2	2.03
53	 <p>5-(3,5-ジメチル-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	296.2	1.97
54	 <p>5-(4-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ- ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	382.2	1.95

10

20

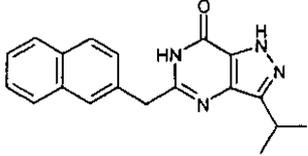
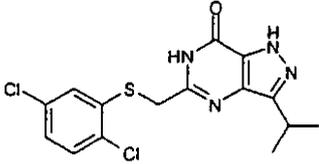
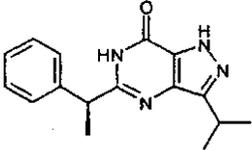
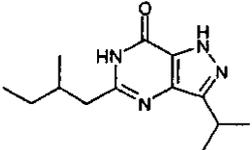
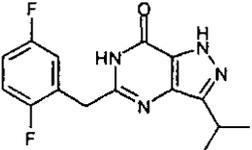
30

40

50

【 0 1 4 0 】

【表 5 - 1 2】

55	 <p>3-イソプロピル-5-ナフタレン-2- イルメチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	318.2	1.97
56	 <p>5-(2,5-ジクロロ-フェニルスルファニル メチル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	368.0	2.09
57	 <p>3-イソプロピル-5-(1S-1-フェニル-エチル)- -1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	282.2	1.95
58	 <p>3-イソプロピル-5-(2-メチル-ブチル)-1,6- ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	248.2	1.78
59	 <p>5-(2,5-ジフルオロ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	304.1	1.86

10

20

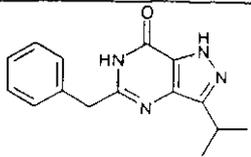
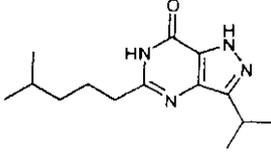
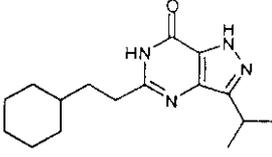
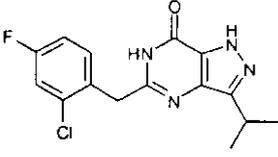
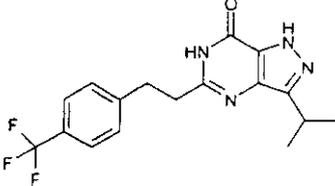
30

40

50

【 0 1 4 1 】

【 表 5 - 1 3 】

60	 <p>5-ベンジル-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	268.1	1.77
61	 <p>3-イソプロピル-5-(4-メチル-ペンチル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	262.2	1.94
62	 <p>5-(2-シクロヘキシル-エチル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	288.2	2.07
63	 <p>5-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	320.1	1.92
64	 <p>3-イソプロピル-5-[2-(4-トリフルオロメチル- フェニル)-エチル]-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	350.1	2.03

10

20

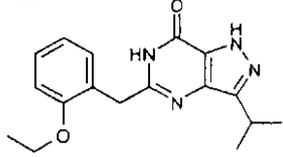
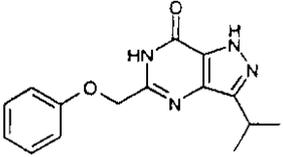
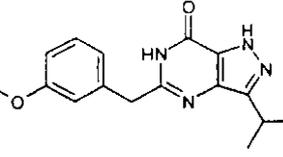
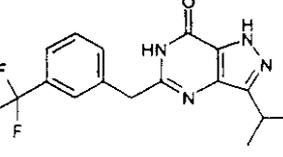
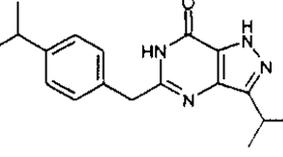
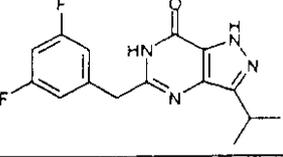
30

40

50

【 0 1 4 2 】

【表 5 - 1 4】

65	 <p>5-(2-エトキシ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	312.2	1.88
66	 <p>3-イソプロピル-5-フェノキシメチル-1,6- ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	284.1	1.85
67	 <p>5-(3-メトキシ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	298.1	1.76
68	 <p>5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	336.1	1.99
69	 <p>5-(4-イソプロピル-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	310.2	2.04
70		304.1	1.89

10

20

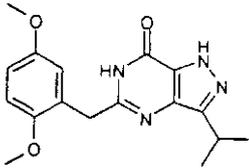
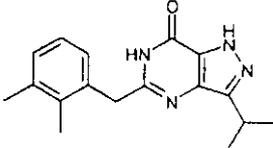
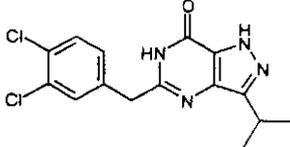
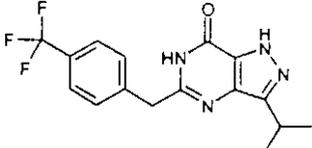
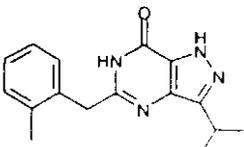
30

40

50

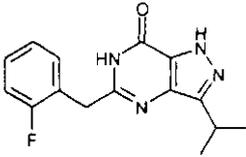
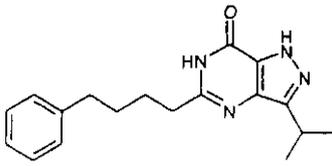
【 0 1 4 3 】

【 表 5 - 1 5 】

	5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン			
71	 <p>5-(2,5-ジメトキシ-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	328.2	1.80	10
72	 <p>5-(2,3-ジメチル-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	312.2	2.04	20
73	 <p>5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	336.1	2.02	30
74	 <p>5-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	336.1	1.93	40
75	 <p>5-(2-メチル-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	282.2	1.85	50

【 0 1 4 4 】

【 表 5 - 1 6 】

76	 <p>5-(2-フルオロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	286.1	1.80
77	 <p>3-イソプロピル-5-(4-フェニル-ブチル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	310.2	1.98

10

20

【 0 1 4 5 】

実施例 7 8 ~ 1 5 9 の製造の標準的手順

【 0 1 4 6 】

【 化 5 】



30

【 0 1 4 7 】

カルボン酸 (8 0 μ m o l) をトリエチルアミンのジメチルアセトアミド (4 0 0 μ l) 中 3 . 7 5 % 溶液に溶解し、96穴プレートに分配した。次に、ピリジン (2 1 2 μ l) に溶解したカルボニルジイミダゾール (1 3 m g 、 8 0 μ m o l) を各ウェルに加え、それらプレート室温で2時間放置した。次に、ジメチルアセトアミド (1 0 0 μ l) に溶解した5-置換-4-アミノ-ピラゾール3-カルボキサミド (8 0 μ m o l) の溶液を加え、それらプレートを密封してオープン中、窒素下で70 に加熱した。これを18時間維持した後プレートを取り出して室温に冷却させた (2 時間) 。溶媒をGENEVAC (3 0 、 0 . 1 5 m b a r) を用い11時間かけて除去した。カリウムt-ブトキシド (2 6 8 m g 、 2 4 0 μ m o l) のイソプロピルアルコール (0 . 5 m l) 中溶液を各

40

【 0 1 4 8 】

分取用HPLC条件

50

カラム：Phenomenex Luna C18、5 μ m、150 \times 10mm内径

温度：周囲温度

溶離液A：0.05%ジエチルアミン（水性）

溶離液B：アセトニトリル

試料溶媒：水中90%ジメチルスルホキシド

初期ポンプ条件：A% 90、B% 10、流量6ml/分

検出：Gilston 119 uv検出器 - 225nm

注入容積：600 μ l

グラジエントタイムテーブル

【0149】

10

【表6】

時間(分)	A%	B%	流量(ml/分)
0.0	95	5	6
0.2	95	5	6
7.0	5	95	6
9.0	5	95	6
9.1	95	5	6
10.5	95	5	6

【0150】

LC-MS条件

20

カラム：Phenomenex Luna C18、5 μ m、30 \times 4.6mm内径

温度：40

溶離液A：0.05%ジエチルアミン（水性）

溶離液B：アセトニトリル

初期ポンプ条件：A% 90、B% 10、流量3ml/分

注入容積：5 μ l

検出：開始レンジ210nm、終了レンジ280nm、レンジ間隔5nm、閾値0.1m

AU、ピーク幅0.4分

グラジエントタイムテーブル

【0151】

30

【表7】

時間(分)	A%	B%	流量(ml/分)	圧(bar)
0.0	90	10	3	400
2.2	5	95	3	400
2.4	5	95	3	400
2.5	90	10	3	400

【0152】

ELSD：Sedere Dedex 55、温度：40、ガス流：2.3bar

MS：プラットフォーム LC、ES+ コーン電圧：26V、キャピラリー：4.08

kV

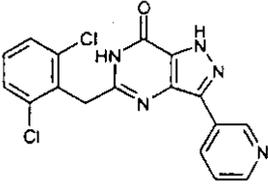
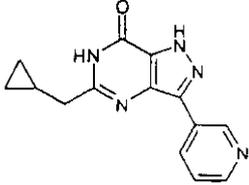
40

ES- コーン電圧：-24V、キャピラリー：-3.58kV

ブランケットガス：500l/分、温度：130

【0153】

【表 8 - 1】

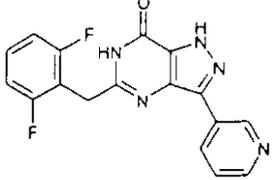
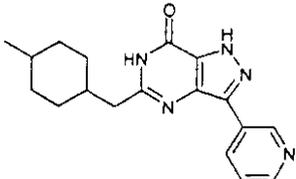
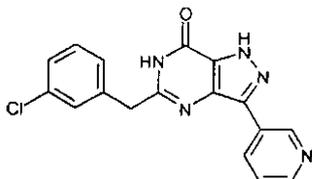
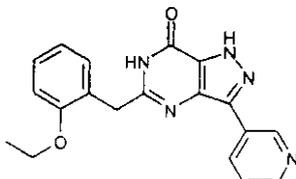
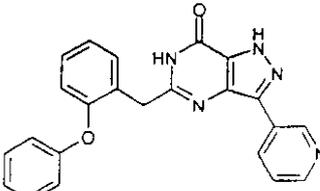
78	 <p>5-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-3-ピリジン-3- イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	371.0	1.24
79	 <p>5-シクロプロピルメチル-3-ピリジン-3-イル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	267.1	0.92

10

20

【 0 1 5 4 】

【表 8 - 2】

80	 <p>5-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	339.1	1.10
81	 <p>5-(4-メチル-シクロヘキシルメチル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	323.2	1.46
82	 <p>5-(3-クロロ-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	337.1	1.23
83	 <p>5-(2-エトキシ-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	347.1	1.24
84	 <p>5-(2-フェノキシ-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	395.1	1.46

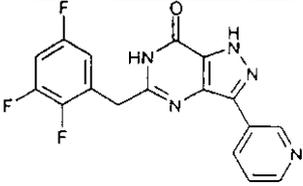
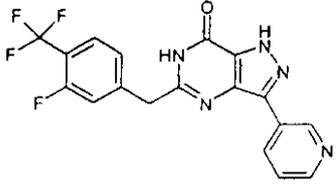
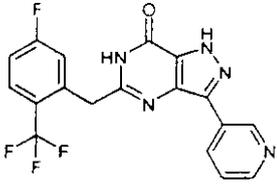
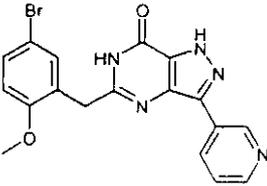
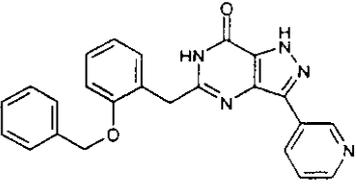
10

20

30

40

【表 8 - 3】

85	 <p>5-(2,3,5-トリフルオロ-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	357.1	1.18
86	 <p>5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	389.1	1.37
87	 <p>5-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	389.1	1.29
88	 <p>5-(5-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	411.0	1.30
89	 <p>5-(2-ベンジルオキシ-ベンジル)-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	409.2	1.42

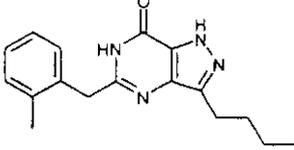
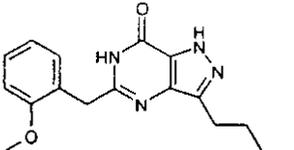
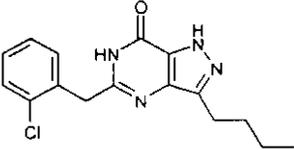
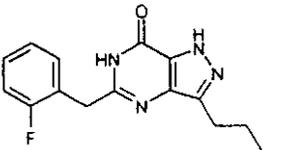
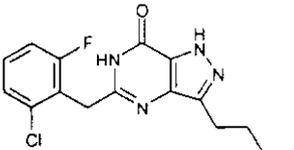
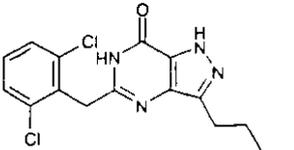
10

20

30

40

【表 8 - 4】

90	 <p>3-ブチル-5-(2-メチル-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	296.2	1.44
91	 <p>3-ブチル-5-(2-メトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	312.2	1.36
92	 <p>3-ブチル-5-(2-クロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	316.1	1.45
93	 <p>3-ブチル-5-(2-フルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	300.14	1.34
94	 <p>3-ブチル-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	334.1	1.47
95	 <p>3-ブチル-5-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	350.1	1.56

10

20

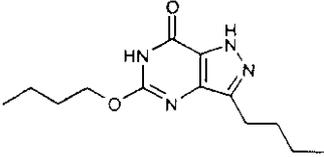
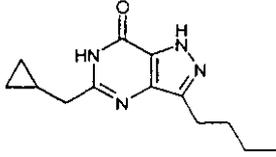
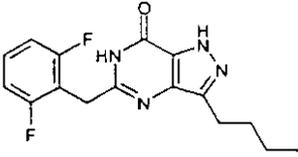
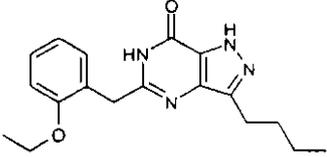
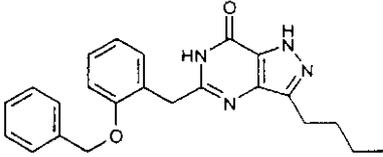
30

40

50

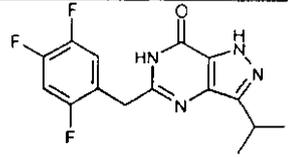
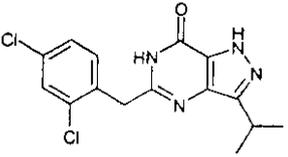
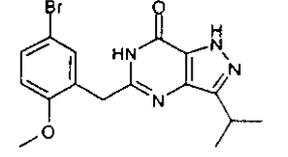
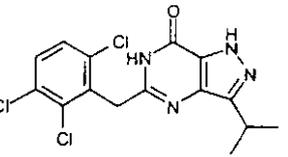
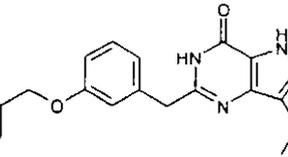
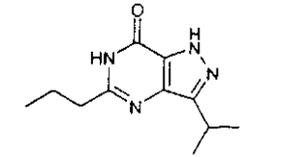
【 0 1 5 7 】

【 表 8 - 5 】

	3-ブチル-5-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン			
96	 <p>5-ブトキシ-3-ブチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	354.2	1.72	10
97	 <p>3-ブチル-5-シクロプロピルメチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	246.2	1.14	20
98	 <p>3-ブチル-5-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	318.1	1.38	30
99	 <p>3-ブチル-5-(2-エトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	326.2	1.48	40
100	 <p>3-ブチル-5-(2-ベンジルオキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	388.2	1.67	

【 0 1 5 8 】

【表 8 - 6】

101	 <p>5-(2,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	322.1	1.36
102	 <p>5-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-3-イソプロピル- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	336.1	1.54
103	 <p>5-(5-プロモ-2-メトキシ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	376.1	1.46
104	 <p>5-(2,3,6-トリクロロ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	370.0	1.59
105	 <p>5-(3-ベンジルオキシ-ベンジル)-3- イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	374.2	1.59
106		220.1	0.96

10

20

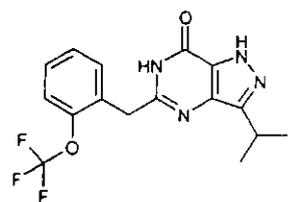
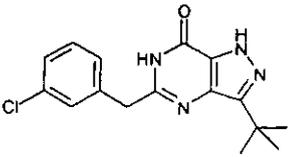
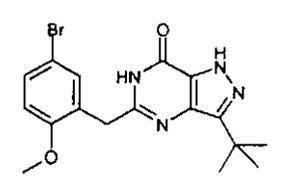
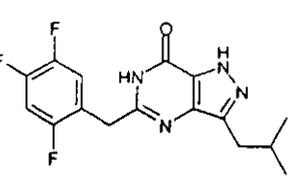
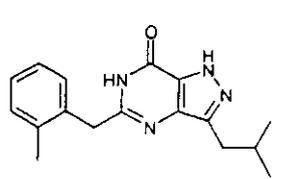
30

40

50

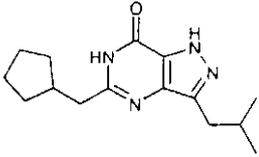
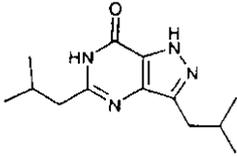
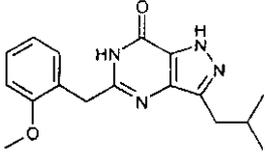
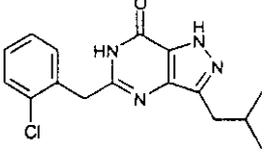
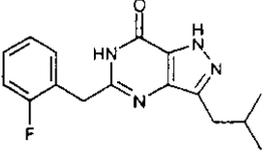
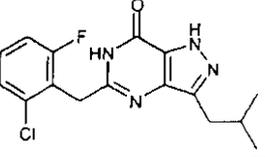
【 0 1 5 9 】

【 表 8 - 7 】

	3-イソプロピル-5-プロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン			
107	 <p>5-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	352.1	1.49	10
108	 <p>3-tert-ブチル-5-(3-クロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	316.1	1.61	20
109	 <p>3-tert-ブチル-5-(5-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	390.1	1.68	30
110	 <p>3-イソブチル-5-(2,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	336.1	1.42	40
111	 <p>3-イソブチル-5-(2-メチル-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	296.2	1.40	50

【 0 1 6 0 】

【表 8 - 8】

112	 <p>5-シクロペンチルメチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	274.2	1.39
113	 <p>3,5-ジイソブチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	248.2	1.20
114	 <p>3-イソブチル-5-(2-メトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	312.2	1.32
115	 <p>3-イソブチル-5-(2-クロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	316.1	1.41
116	 <p>3-イソブチル-5-(2-フルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	300.1	1.31
117	 <p>3-イソブチル-5-(2-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	334.1	1.44

10

20

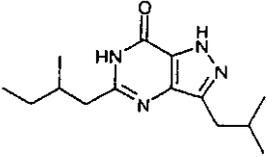
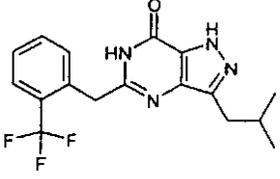
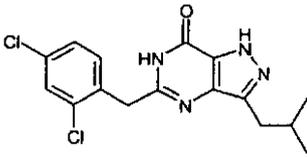
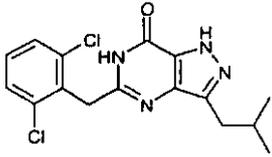
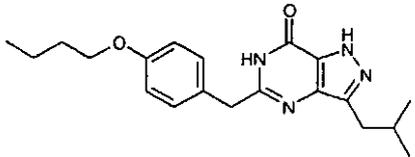
30

40

50

【 0 1 6 1 】

【表 8 - 9】

	3-イソブチル-5-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン		
118	 <p>3-イソプロピル-5-(2-メチル-ブチル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	262.2	1.35
119	 <p>3-イソブチル-5-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	350.1	1.53
120	 <p>3-イソブチル-5-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	350.1	1.61
121	 <p>3-イソブチル-5-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	350.1	1.54
122	 <p>5-(4-ブトキシ-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	354.2	1.69

10

20

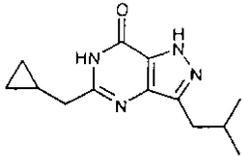
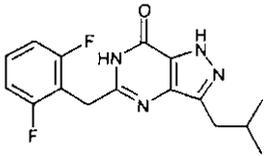
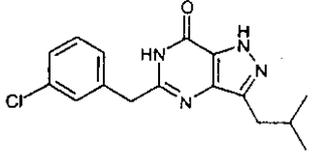
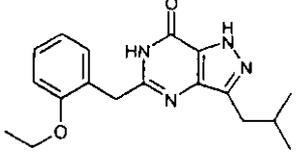
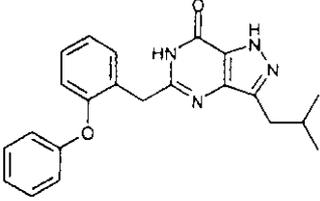
30

40

50

【 0 1 6 2 】

【 表 8 - 1 0 】

123	 <p>5-シクロプロピルメチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	246.2	1.08
124	 <p>3-イソブチル-5-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	318.1	1.34
125	 <p>3-イソブチル-5-(3-クロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	316.1	1.44
126	 <p>3-イソブチル-5-(2-エトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	326.2	1.44
127	 <p>3-イソブチル-5-(2-フェノキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	374.2	1.65

10

20

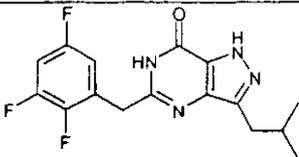
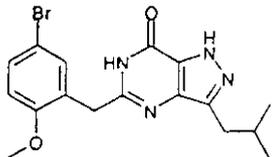
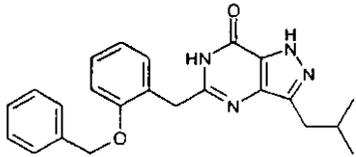
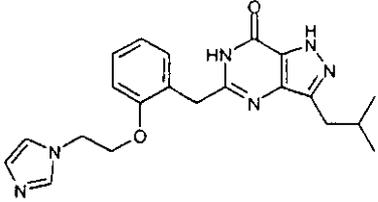
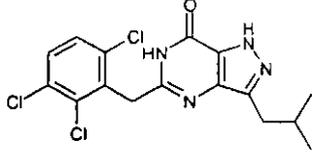
30

40

50

【 0 1 6 3 】

【 表 8 - 1 1 】

128	 <p>3-イソブチル-5-(2,3,5-トリフルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	336.1	1.43
129	 <p>3-イソブチル-5-(5-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	390.1	1.53
130	 <p>3-イソブチル-5-(2-ベンジルオキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	388.2	1.64
131	 <p>5-[2-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	392.2	1.12
132	 <p>3-イソブチル-5-(2,3,6-トリクロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	384.0	1.66

10

20

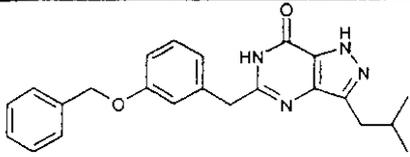
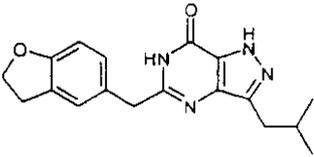
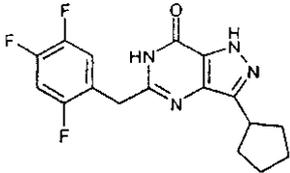
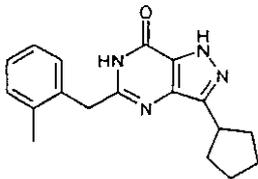
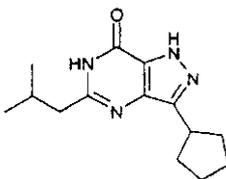
30

40

50

【 0 1 6 4 】

【 表 8 - 1 2 】

133	 <p>3-イソブチル-5-(3-ベンジルオキシ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	388.2	1.64
134	 <p>5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5- イルメチル)-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	324.2	1.25
135	 <p>3-シクロペンチル-5-(2,4,5-トリフルオロ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	348.1	1.51
136	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-メチル-ベンジル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	308.2	1.52
137	 <p>3-シクロペンチル-5-イソブチル-1,6- ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	260.2	1.33

10

20

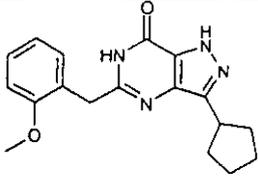
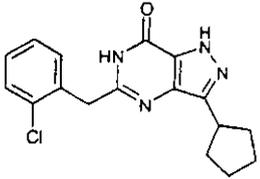
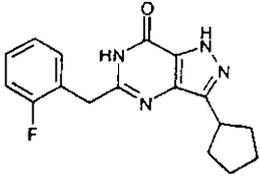
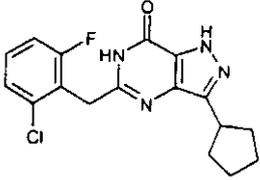
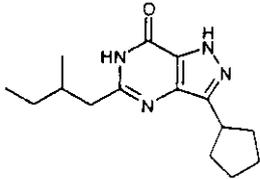
30

40

50

【 0 1 6 5 】

【 表 8 - 1 3 】

138	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-メトキシ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	324.2	1.44
139	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-クロロ-ベンジル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	328.1	1.52
140	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-フルオロ-ベンジル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	312.1	1.42
141	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-クロロ-6-フルオロ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	346.1	1.53
142	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-メチル-ブチル)- 1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	274.2	1.49

10

20

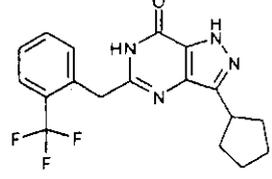
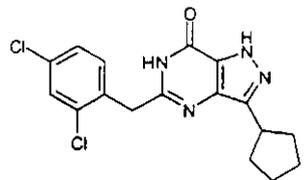
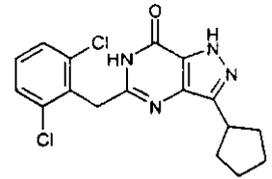
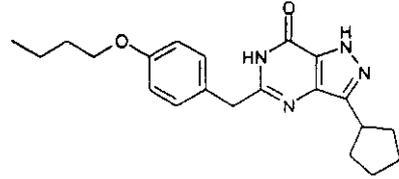
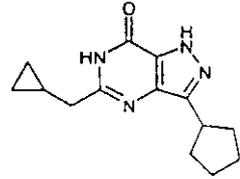
30

40

50

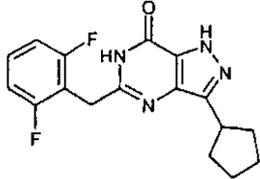
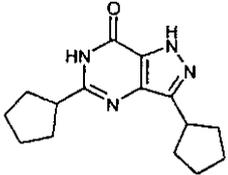
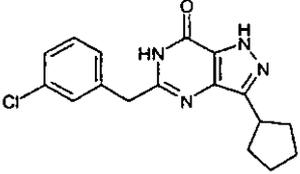
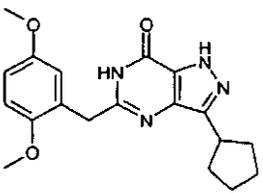
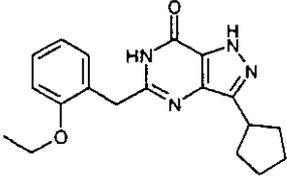
【 0 1 6 6 】

【 表 8 - 1 4 】

143	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	362.1	1.62	10
144	 <p>3-シクロペンチル-5-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	362.1	1.70	20
145	 <p>3-シクロペンチル-5-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	362.1	1.61	30
146	 <p>5-(4-プロトキシベンジル)-3-シクロペンチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	366.2	1.80	40
147	 <p>3-シクロペンチル-5-シクロプロピルメチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	258.2	1.22	50

【 0 1 6 7 】

【表 8 - 1 5】

148	 <p>3-シクロペンチル-5-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	330.1	1.44
149	 <p>3,5-ジシクロペンチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	272.2	1.52
150	 <p>3-シクロペンチル-5-(3-クロロ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	328.1	1.55
151	 <p>3-シクロペンチル-5-(2,5-ジメトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	354.2	1.41
152	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-エトキシ-ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	338.2	1.55

10

20

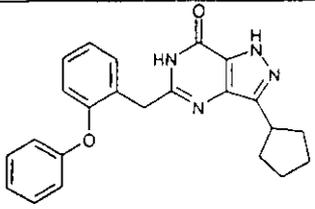
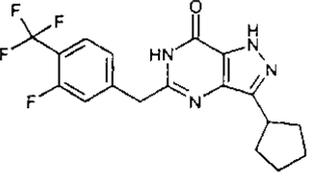
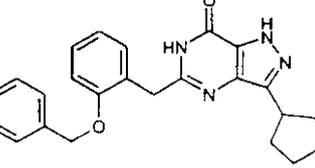
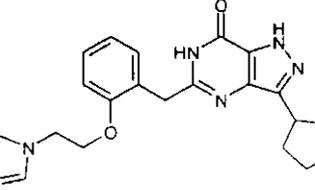
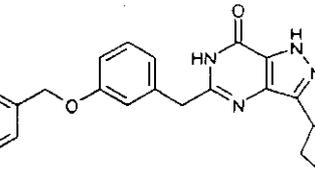
30

40

50

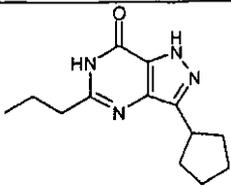
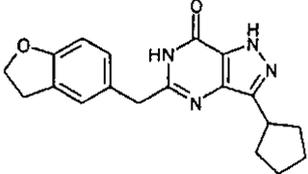
【 0 1 6 8 】

【 表 8 - 1 6 】

153	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-フェノキシ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	386.2	1.75	10
154	 <p>3-シクロペンチル-5-(3-フルオロ4- トリフルオロメチル-ベンジル)-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	380.1	1.67	20
155	 <p>3-シクロペンチル-5-(2-ベンジルオキシ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	400.2	1.73	30
156	 <p>3-シクロペンチル-5-[2-(2-イミダゾ-1-イル- エトキシ)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	404.2	1.20	40
157	 <p>3-シクロペンチル-5-(3-ベンジルオキシ- ベンジル)-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-7-オン</p>	400.2	1.73	50

【 0 1 6 9 】

【 表 8 - 1 7 】

158	 <p>3-シクロペンチル-5-プロピル-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	246.2	1.19
159	 <p>3-シクロペンチル-5-(2,3-ジヒドロ- ベンゾフラン-5-イルメチル)-1,6-ジヒドロ- ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン</p>	336.2	1.35

10

20

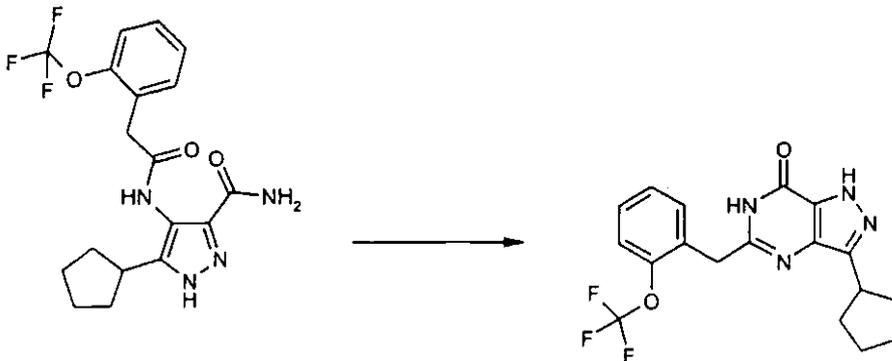
【 0 1 7 0 】

実施例 1 6 0

3 - シクロペンチル - 5 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 , 6 - ジヒドロ
- ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 1 7 1 】

【 化 6 】



30

【 0 1 7 2 】

5 - シクロペンチル - 4 - [2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセチル
アミノ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (1 2 0 m g 、 0 . 3 0 3 m m o l)
) とカリウム tert - ブトキシド (1 0 2 m g 、 0 . 9 0 9 m m o l) をイソプロピル
アルコール (5 m l) 中に懸濁させ、その反応液を窒素下で 1 8 時間加熱して還流した。
反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (2 0 m l) と水 (2 0 m l) の間で分
配させた。水相を取り出し、2 N の H C l で p H 2 に酸性化し、酢酸エチル (2 × 1 5 m
l) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和炭酸ナトリウム溶液 (3 × 1 0 m l) で洗浄
し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカ
ラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール (体積比 9 5 : 5) で溶離し
て精製し、3 - シクロペンチル - 5 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 , 6
- ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (2 1 m g) をオフホワイト
色固体として得た。

40

50

【 0 1 7 3 】

【 数 1 】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ = 7.36-7.41 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, brs), 2.39-2.45 (1H, m, 溶媒によって部分的にマスク), 1.82-1.94 (2H, m), 1.66-1.79 (2H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.49-1.58 (2H, m) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z [M-H]⁺ 377.

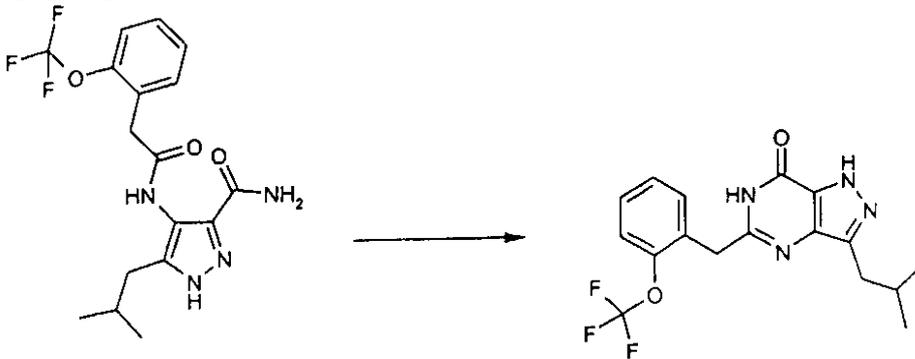
【 0 1 7 4 】

実施例 1 6 1

3 - イソブチル - 5 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 1 7 5 】

【 化 7 】



【 0 1 7 6 】

5 - イソブチル - 4 - [2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (1 4 0 m g 、 0 . 3 6 5 m m o l) とカリウム tert - ブトキシド (1 2 3 m g 、 1 . 0 9 m m o l) をイソプロピルアルコール (6 m l) 中に懸濁させ、その反応液を窒素下で 1 8 時間加熱して還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (2 0 m l) と水 (2 0 m l) の間で分配させた。水相を取り出し、2 N の H C l で p H 2 に酸性化し、酢酸エチル (2 × 1 5 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和炭酸ナトリウム溶液 (3 × 1 0 m l) で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール (体積比 9 5 : 5) で溶離して精製し、3 - イソブチル - 5 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (2 7 m g) をオフホワイト色固体として得た。

【 0 1 7 7 】

【 数 2 】

 $^1\text{H NMR}$

(400MHz, CDCl₃): δ = 8.64-8.74 (1H, brs), 7.22-7.41 (4H, m, 溶媒によって部分的にマスク), 4.15 (2H, s), 2.79-2.84 (2H, d), 2.13-2.23 (1H, m), 0.92-1.00 (6H, d) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 367, [M-H]⁺ 365.

【 0 1 7 8 】

実施例 1 6 2

3 - ピリジン - 3 - イル - 5 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

【 0 1 7 9 】

10

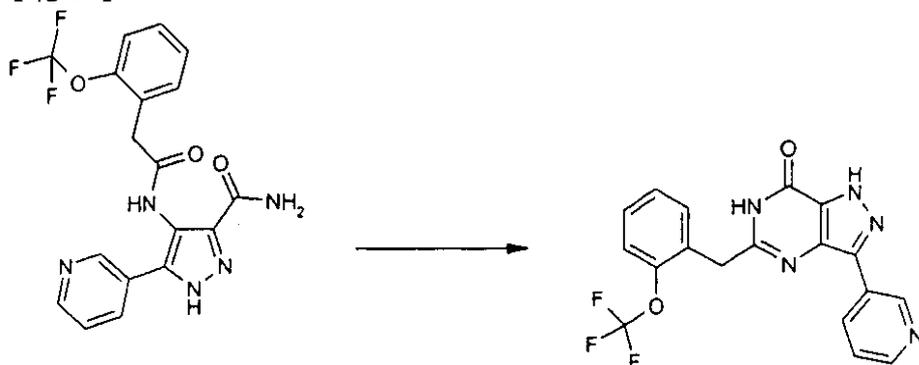
20

30

40

50

【化8】



10

【0180】

5 - ピリジン - 3 - イル - 4 - [2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (345 mg、0.85 mmol) とカリウム tert - ブトキシド (286 mg、2.55 mmol) をイソプロピルアルコール (5 ml) 中に懸濁させ、その反応液を窒素下で 55 に 18 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 ml) と水 (20 ml) の間で分配させた。水相を取り出し、2 N の HCl で pH 2 に酸性化し、酢酸エチル (2 × 15 ml) 及びジクロロメタン (2 × 15 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール (体積比 99 : 1 から 95 : 5 に変化) の溶媒グラジェントで溶離して精製した。生成物を、メタノール (3 ml)、ジクロロメタン (3 ml) 及びジエチルエーテル (3 ml) で粉碎し、3 - ピリジン - 3 - イル - 5 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (13 mg) をオフホワイト色固体として得た。

20

【0181】

【数3】

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 9.34 (1H, brs), 8.57-8.61 (1H, d), 8.43-8.48

(1H, m), 7.32-7.47 (5H, m), 4.18 (2H, s) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z [M-H]⁺ 386.

30

【0182】

製造例 1

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル

【0183】

【化9】



【0184】

ナトリウムペレット (3.39 g、148 mmol) を、窒素下室温でエタノール (100 ml) に溶解し、ジエチルオキサレート (20 ml、147 mmol) の 3 - メチル - 2 - ブタノン (18.9 ml、177 mmol) 中溶液を室温で 30 分かけて滴下した。その反応液をエタノール (100 ml) で希釈して 60 に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、その反応液を氷冷した 2 N の HCl (200 ml) 上に注ぎ、ジエチルエーテル (300 ml) と酢酸エチル (300 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン : 酢酸エチル (体積比 99 : 1 から 95 : 5 に変化) の溶媒グラジェントで溶離して精製し、4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (23.8 g) を黄色油状物として得た。

40

50

【 0 1 8 5 】

【 数 4 】

 $^1\text{H NMR}$

(400MHz, CDCl_3): $\delta = 14.40-14.80$ (1H, brs), 6.40 (1H, s), 4.30-4.39 (2H, quart), 2.60-2.71 (1H, quin), 1.35-1.40 (3H, t), 1.15-1.20 (6H, d) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z [M-H] $^+$ 185.

【 0 1 8 6 】

製造例 25 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【 0 1 8 7 】

【 化 1 0 】



【 0 1 8 8 】

ヒドラジン水和物 (6.6 ml, 134 mmol) を、4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (23.8 g, 188 mmol) のエタノール (100 ml) 中溶液に窒素下室温で加えた。その反応を室温で18時間進行させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (300 ml) と水 (300 ml) の間で分配させ、水相を除去した。有機相を水 (2 × 200 ml) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン : 酢酸エチル (体積比 4 : 1 から 2 : 1 に変化) の溶媒グラジエントで溶離して精製し、5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (18.9 g) を白色固体として得た。

【 0 1 8 9 】

【 数 5 】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 10.80-10.95$ (1H, brs), 6.61

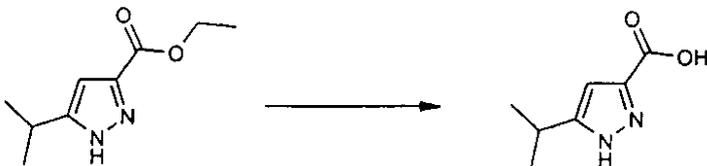
(1H, s), 4.33-4.40 (2H, quart), 2.98-3.08 (1H, quin), 1.35-1.41 (3H, t), 1.24-1.32 (6H, d) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z [M-H] $^+$ 181.

【 0 1 9 0 】

製造例 35 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 0 1 9 1 】

【 化 1 1 】



【 0 1 9 2 】

5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (18.9 g, 104 mmol) と 1 M の NaOH 溶液 (260 ml, 259 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (300 ml) 中に溶解し、その反応液を窒素下で 50 に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃塩酸を用いて pH を 2 に調整し、溶媒を減圧下で除去した。残った固体をトルエン (2 × 30 ml) と共沸し、酢酸エチル (500 ml) に溶解し、

10

20

30

40

50

水 (200 ml) で洗浄した。水相を取り出し、酢酸エチル (2 × 200 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (2 × 50 ml) と共沸させて 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (14.7 g) を白色固体として得た。

【0193】

【数6】

1H NMR (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 12.50-13.30$

(2H, brs), 6.42 (1H, s), 2.84-2.94 (1H, quin), 1.15-1.19 (6H, d) ppm. LRMS(エレクトロスプレー):

m/z $[M-H]^+$ 153.

10

【0194】

製造例 4

5 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【0195】

【化12】



20

【0196】

5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (5 g、32.5 mmol) を濃硫酸 (25 ml) に室温で攪拌しながら少しずつ添加した。次に、反応混合物を 60 に加熱し、濃硝酸 (70%、6 ml、90 mmol) を温度を 60 に維持しながら滴下した。次にその反応液を 60 で 3 時間攪拌し、室温に冷却して、攪拌しながら 50 ml の氷上に注いだ。15 分後、白色沈殿物をろ過により分離し、水で洗浄して減圧下で乾燥させ、5 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (5.2 g) を白色固体として得た。

【0197】

【数7】

1H NMR (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 13.86-13.93$ (1H, brs), 13.50-13.80 (1H,

brs), 3.39-3.52 (1H, m), 1.18-1.30 (6H, d) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z $[M-H]^+$ 198.

30

【0198】

製造例 5

5 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

【0199】

【化13】



40

【0200】

塩化オキサリル (6.8 ml、77.6 mmol) を、5 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (5.15 g、25.9 mmol) の、ジメチルホルムアミド (0.1 ml) 含有ジクロロメタン (80 ml) 中懸濁液に窒素下 0 で滴下した。その反応液を 0 で 1 時間攪拌し、室温に温めてさらに 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエン (100 ml) に溶解し、該溶液中にアンモニアガスを 2

50

時間通気した。その反応液を窒素下室温で18時間攪拌し、減圧下で濃縮して残渣を熱メタノール(300ml)に溶解した。得られた沈殿物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を水(300ml)と共沸させ、減圧下で約80mlに濃縮し、沈殿物をろ過により分離した。これを水洗し、下で乾燥させて5-イソプロピル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(3.1g)を橙色固体として得た。

【0201】

【数8】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 7.94-7.99$ (1H, brs), 7.68-7.72 (1H, brs), 3.45-3.55 (1H, m), 1.24-1.30 (6H, d) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 221, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 197.

10

【0202】

製造例6

4-アミノ-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド

【0203】

【化14】



20

【0204】

エタノール(30ml)中の5-イソプロピル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(3g、15.1mmol)及び10%パラジウム担持炭素(500mg)を水素下(50psi)室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、その固体をメタノール(50ml)、ジクロロメタン(50ml)、エタノール(50ml)及び酢酸エチル(50ml)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン:メタノール(体積比9:1)で溶離して精製し、4-アミノ-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(2.6g)をオフホワイト色固体として得た。

30

【0205】

【数9】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 12.20-12.30$ (1H, brs), 7.02-7.14 (1H, brs), 6.85-6.95 (1H, brs), 4.30-4.46 (2H, brs), 2.90-3.00 (1H, m), 1.15-1.21 (6H, d) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ 167, $[\text{2M}-\text{H}]^+$ 335. 分析実測値 C, 49.86; H, 7.21; N, 33.07. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ 理論値 C, 49.99; H, 7.19; N, 33.31%.

【0206】

製造例7

3-オキソ-ヘプタン酸エチルエステル

【0207】

【化15】



【0208】

ナトリウムペレット(3.82g、166mmol)を、窒素下室温でエタノール(1000ml)に溶解し、ジエチルオキサレート(22.6ml、166mmol)のヘキサ

50

ン - 2 - オン (2 0 g、 1 9 8 m m o l) 中溶液を室温で 3 0 分かけて滴下した。その反応液をエタノール (1 0 0 m l) で希釈して 6 0 に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、その反応液を氷冷した 2 N の H C l (2 0 0 m l) 上に注ぎ、ジエチルエーテル (3 0 0 m l) と酢酸エチル (3 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン : 酢酸エチル (体積比 9 9 : 1 から 9 5 : 5 に変化) の溶媒グラジエントで溶離して精製し、3 - オキソ - ヘプタン酸エチルエステル (3 0 . 3 g) を橙色油状物として得た。

【 0 2 0 9 】

【 数 1 0 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ =

14.30-14.80 (1 H , b r s) , 6.37 (1 H , s) , 4.30-4.39 (2 H , q u a r t) , 2.43-2.50 (2 H , t) , 1.59-1.62

(2 H , q u i n) , 1.31-1.40 (5 H , t + m) , 0.86-0.97 (3 H , t) p p m . L R M S (エレクトロスプレー) : m / z [M - H] ⁺

199.

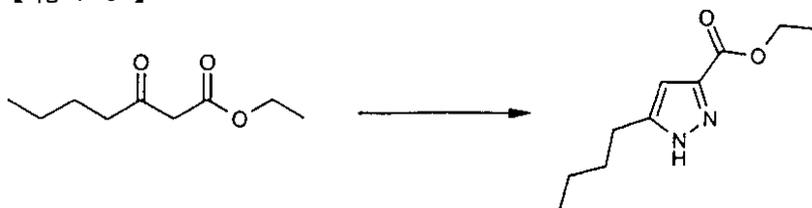
【 0 2 1 0 】

製造例 8

5 - プチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【 0 2 1 1 】

【 化 1 6 】



【 0 2 1 2 】

ヒドラジン水和物 (7 . 7 5 m l、 1 5 7 m m o l) を、3 - オキソ - ヘプタン酸エチルエステル (3 0 g、 1 5 0 m m o l) のエタノール (1 0 0 m l) 中溶液に窒素下室温で滴下した。その反応液を 5 0 に加熱して、この温度で 1 8 時間反応を進行させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (3 0 0 m l) と水 (3 0 0 m l) の間で分配させ、水相を除去した。有機相を水 (2 × 2 0 0 m l) で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン : 酢酸エチル (体積比 8 : 1) で溶離して精製し、5 - プチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 4 g) を黄色油状物として得た。

【 0 2 1 3 】

【 数 1 1 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ = 10.58-10.78 (1 H , b r s) , 6.62 (1 H , s) , 4.35-4.40 (2 H , q u a r t) ,

2.63-2.70 (2 H , t) , 1.60-1.67 (2 H , q u i n) , 1.35-1.42 (5 H , t + m) , 0.90-0.96 (3 H , t) p p m .

L R M S (エレクトロスプレー) : m / z [M - H] ⁺ 195.

【 0 2 1 4 】

製造例 9

5 - プチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 0 2 1 5 】

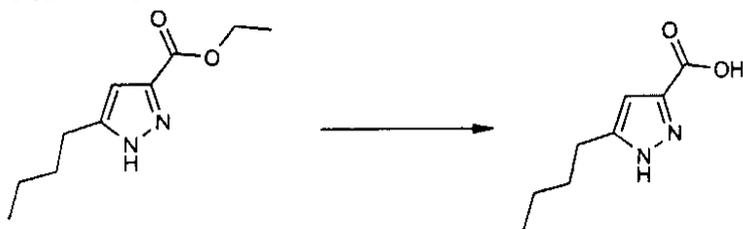
10

20

30

40

【化17】



【0216】

5 - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 4 g 、 1 2 2 m m o l) と 1 M の N a O H 溶液 (3 0 5 m l 、 3 0 6 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (3 0 0 m l) 中 に 溶 解 し 、 そ の 反 応 液 を 窒 素 下 で 5 5 に 加 熱 し 、 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 冷 却 し 、 濃 塩 酸 を 用 い て p H を 2 に 調 整 し 、 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し た 。 残 っ た 固 体 を 酢 酸 エチル (3 0 0 m l) に 溶 解 し 、 水 (3 0 0 m l) で 洗 浄 し た 。 水 相 を 取 り 出 し 、 酢 酸 エチル (3 0 0 m l) で 抽 出 し 、 合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を M g S O ₄ 上 で 乾 燥 さ せ た 。 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し 、 残 渣 を ジ ク ロ ロ メ タ ン (2 × 5 0 m l) と 共 沸 さ せ て 5 - ブ チ ル - 1 H - ピ ラ ゴ ール - 3 - カ ル ボ ン 酸 (2 2 . 6 g) を 白 色 固 体 と し て 得 た 。

【0217】

【数12】

¹H NMR

20

(400MHz, DMSO-D₆): δ = 12.50-13.00 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 2.47-2.57 (2H, t), 1.46-1.56 (2H, quin), 1.19-1.29 (2H, sext), 1.15-1.19 (3H, t) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M-H]⁺ 167. 分析実測値 C, 57.01; H, 7.23; N, 16.50. C₈H₁₂N₂O₂ 理論値 C, 57.13; H, 7.19; N, 16.66%.

【0218】

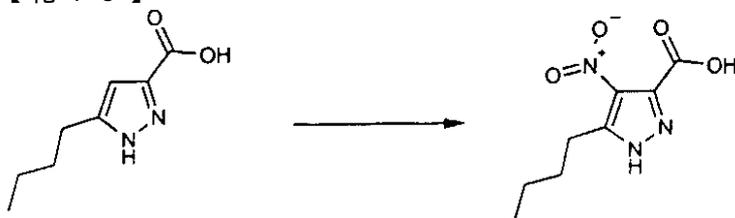
製造例10

5 - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【0219】

30

【化18】



【0220】

5 - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 2 . 6 g 、 1 3 4 m m o l) を 濃 硫 酸 (1 0 0 m l) に 室 温 で 攪 拌 し な が ら 少 し づ つ 添 加 し た 。 次 に 、 反 応 混 合 物 を 6 0 に 加 熱 し 、 濃 硝 酸 (7 0 % 、 2 3 . 7 m l 、 3 7 6 m m o l) を 温 度 を 6 0 に 維 持 し な が ら 滴 下 し た 。 次 に そ の 反 応 液 を 6 0 で 3 時 間 攪 拌 し 、 室 温 に 冷 却 し て 、 攪 拌 し な が ら 5 0 m l の 氷 上 に 注 い た 。 1 5 分 後 、 淡 黄 色 沈 殿 物 を ろ 過 に よ り 分 離 し 、 水 で 洗 浄 し て 減 圧 下 で 乾 燥 さ せ 、 5 - ブ チ ル - 4 - ニ ト ロ - 1 H - ピ ラ ゴ ール - 3 - カ ル ボ ン 酸 (2 1 . 9 g) を 淡 黄 色 固 体 と し て 得 た 。

【0221】

40

【数 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 2.83\text{-}2.92$ (2H, t), 1.56-1.64 (2H, quin), 1.22-1.36 (2H, sext), 0.84-0.90 (3H, t) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z $[\text{M-H}]^+$ 212. 分析実測値 C, 30.19; H, 5.41; N, 13.12. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 6\text{mol H}_2\text{O}$ 理論値 C, 29.91; H, 7.22; N, 13.08%.

【0 2 2 2】

製造例 1 1

5 - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

10

【0 2 2 3】

【化 1 9】



【0 2 2 4】

20

塩化オキサリル (12.3 ml、141 mmol) を、5 - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (10 g、46.9 mmol) の、ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 含有ジクロロメタン (100 ml) 中懸濁液に窒素下 0 で滴下した。その反応液を 0 で 1 時間攪拌し、室温に温めてさらに 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエン (100 ml) に溶解し、該溶液中にアンモニアガスを 2 時間通気した。その反応液を窒素下室温で 18 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール (体積比 9 : 1) で溶離して精製し、5 - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (3.1 g) を橙色固体として得た。

【0 2 2 5】

30

【数 1 4】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-

D6): $\delta = 7.87\text{-}7.96$ (1H, brs), 7.57-7.66 (1H, brs), 2.83-2.90 (2H, t), 1.56-1.63 (2H, quin), 1.24-1.36 (2H, sext), 0.84-0.92 (3H, t) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z $[\text{M-H}]^+$ 211.

分析実測値 C, 44.66; H, 5.56; N, 25.50. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.23\text{mol H}_2\text{O}$ 理論値 C, 44.41; H, 5.80; N, 25.90%.

【0 2 2 6】

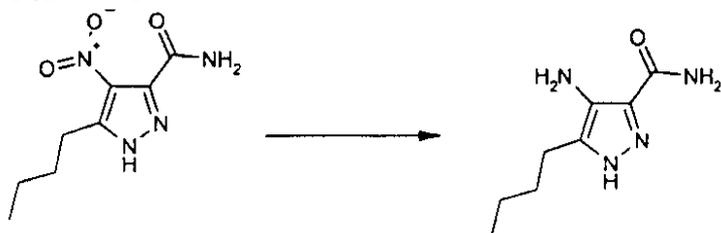
40

製造例 1 2

4 - アミノ - 5 - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

【0 2 2 7】

【化20】



【0228】

エタノール (50 ml) 中の 5 - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (3.1 g、17.0 mmol) 及び 10% パラジウム担持炭素 (600 mg) を水素下 (50 psi) 室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、その固体をメタノール (50 ml)、ジクロロメタン (50 ml)、エタノール (50 ml) 及び酢酸エチル (50 ml) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール (体積比 95：5 から 90：10 に変化) の溶媒グラジエントで溶離して精製し、4 - アミノ - 5 - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (2.37 g) を橙色固体として得た。

【0229】

【数15】

¹H NMR

20

(400MHz, DMSO-D6): δ = 12.24-12.32 (1H, brs), 7.02-7.14 (1H, brs), 6.80-6.95 (1H, brs), 4.28-4.46 (2H, brs), 2.39-2.50 (2H, t, 溶媒によって部分的にマスク), 1.45-1.56 (2H, quin), 1.22-1.35 (2H, sext), 0.83-0.90 ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M-H]⁺ 181, [2M-H]⁺ 363.

分析実測値 C, 52.58; H, 7.80; N, 30.56. C₈H₁₄N₄O 理論値 C, 52.73; H, 7.74; N, 30.75%.

【0230】

製造例 13

4, 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル

【0231】

30

【化21】



【0232】

ナトリウムペレット (4.6 g、200 mmol) を、窒素下室温でエタノール (165 ml) に溶解し、ジエチルオキサレート (27.2 ml、200 mmol) の tert - ブチル - メチルケトン (20.1 g、200 mmol) 中溶液を室温で 15 分かけて滴下した。その反応液をエタノール (100 ml) で希釈して 60 に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、その反応液を 64 時間攪拌し、氷冷した 2 N の HCl (200 ml) 上に注ぎ、ジエチルエーテル (3 x 200 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水洗し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、4, 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (36.7 g) を黄色油状物として得た。

【0233】

【数16】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 6.48 (1H, s), 4.26-4.37 (2H, quart), 1.29-1.38 (3H, t), 1.17 (9H, s) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M+Na]⁺ 223, [M-H]⁺ 199.

50

【0234】

製造例 14

5 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0235】

【化22】



10

【0236】

ヒドラジン水和物 (9.5 ml、180 mmol) を、4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタン酸エチルエステル (36.7 g、180 mmol) のエタノール (188 ml) 中溶液に窒素下室温で添加した。反応を室温で2時間進行させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (500 ml) と水 (400 ml) の間で分配させ、水相を除去した。有機相を食塩水 (200 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (30.6 g) を白色固体として得た。

【0237】

【数17】

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 14.50-14.90 (1H, brs),

6.45 (1H, s), 4.25-4.31 (2H, quart), 1.27-1.36 (3H, t), 1.16 (9H, s) ppm. LRMS

(サーモスプレー): m/z [M+H]⁺ 197. 分析実測値 C, 61.12; H, 8.20; N, 14.28. C₁₀H₁₆N₂O₂

理論値 C, 61.20; H, 8.22; N, 14.27%.

【0238】

製造例 15

5 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【0239】

【化23】



30

【0240】

5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (20 g、100 mmol) と 1M の NaOH 溶液 (250 ml、250 mmol) を 1,4-ジオキサン (300 ml) 中に溶解し、その反応液を窒素下で 60 に加熱し、2.5 時間攪拌した。次に、その反応液を室温に冷却し、さらに 18 時間攪拌した。反応混合物を濃塩酸を用いて pH を 2 に調整し、酢酸エチル (4 × 200 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水 (100 ml) で洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して 5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (14.7 g) を淡黄色固体として得た。

40

【0241】

【数 18】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 12.80-12.88$ (2H, brs), 6.41 (1H, s), 1.11 (9H, s) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 191, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 167.

【0242】

製造例 16

5 - tert - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【0243】

【化 24】



10

【0244】

5 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (5 g、29.7 mmol) を濃硫酸 (25 ml) に室温で撹拌しながら少しずつ添加した。次に、反応混合物を 60 に加熱し、濃硝酸 (70%、5.15 ml) を温度を 60 に維持しながら滴下した。次にその反応液を 60 で 2.5 時間撹拌し、室温に冷却して、撹拌しながら 50 ml の氷上に注いだ。15 分後、白色沈殿物をろ過により分離し、水で洗浄して減圧下で乾燥させ、5 - tert - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6.0 g) を白色固体として得た。

20

【0245】

【数 19】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 13.50-13.88$ (2H, brs), 1.13 (9H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 236, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 212.

【0246】

製造例 17

5 - tert - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

【0247】

【化 25】



30

【0248】

塩化オキサリル (10.2 ml、117 mmol) を、5 - tert - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 g、28 mmol) の、ジメチルホルムアミド (0.1 ml) 含有ジクロロメタン (55 ml) 中懸濁液に窒素下 0 で滴下した。その反応液を 0 で 0.5 時間撹拌し、室温に温めてさらに 1.5 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (50 ml) と共沸させ、残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶解した。該溶液中にアンモニアガスを 45 分間通気し、その反応液を窒素下室温で 18 時間撹拌し、減圧下で濃縮して、残渣を酢酸エチル (250 ml) に溶解した。水 (100 ml) 及び食塩水 (100 ml) で洗浄後、有機相をろ過し、ろ液を MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、5 - tert - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (4.0 g) を淡褐色固体として得た。

40

【0249】

50

【数 2 0】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta =$

12.90-13.08 (1H, brs), 7.78-7.86 (1H, brs), 7.49-7.60 (1H, brs), 1.30 (9H, s) ppm. LRMS

(エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 235, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 211.

【0 2 5 0】

製造例 1 84 - アミノ - 5 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

【0 2 5 1】

【化 2 6】



10

【0 2 5 2】

エタノール (80 ml) 中の 5 - tert - ブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (4.6 g、21 mmol) 及び 10% パラジウム担持炭素 (300 mg) を水素下 (60 psi) 室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上に予め吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン:メタノール (体積比 100:0 から 95:5、次いで 90:10 に変化) の溶媒グラジエントで溶離して精製し、4 - アミノ - 5 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (2.96 g) をオフホワイト色固体として得た。これは回転異性体混合物であった。

20

【0 2 5 3】

【数 2 1】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta =$ 12.10-12.20 (0.75H, brs),

11.75-11.85 (0.25H, brs), 7.04-7.16 (1.5H, brs), 6.88-6.96 (0.5H, brs), 4.27-4.59 (2H,

2xbrs), 1.12 (9H, s) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 183, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 205, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 181. 分析実測値 C, 52.45; H, 7.84; N, 30.62. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 理論値 C, 52.73; H, 7.74; N,

30.75%.

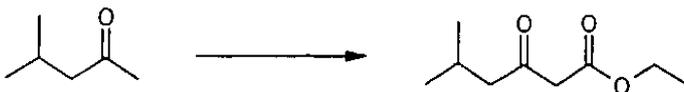
30

【0 2 5 4】

製造例 1 95 - メチル - 3 - オキソ - ヘキサノ酸エチルエステル

【0 2 5 5】

【化 2 7】



40

【0 2 5 6】

ナトリウムペレット (4.6 g、200 mmol) を、窒素下室温でエタノール (165 ml) に溶解し、ジエチルオキサレート (13.5 ml、100 mmol) のイソブチルメチルケトン (30 ml、200 mmol) 中溶液を室温で 20 分かけて滴下した。その反応液を 60 に加熱し、この温度で 1 時間攪拌した。室温に冷却後、その反応液を氷冷した 2 N の HCl (200 ml) 上に注ぎ、ジエチルエーテル (4 x 200 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水洗し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、5 - メチル - 3 - オキソ - ヘキサノ酸エチルエステル (20 g) を黄色油状物として得た。

50

【 0 2 5 7 】

【 数 2 2 】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta =$ 14.40-14.70 (1H, brs), 6.27 (1H, s), 4.25-4.32 (2H, quart), 2.26-2.31 (2H, d), 2.02-2.18 (1H, m), 1.29-1.34 (3H, t), 0.89-0.94 (6H, d) ppm. LRMS (サーモスプレー): m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 218.

【 0 2 5 8 】

製造例 2 0

5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【 0 2 5 9 】

【 化 2 8 】



【 0 2 6 0 】

ヒドラジン水和物 (5.7 ml, 115 mmol) を、5 - メチル - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル (22 g, 110 mmol) のエタノール (113 ml) 中溶液に窒素下室温で添加した。反応を室温で18時間進行させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (400 ml) と水 (400 ml) の間で分配させ、水相を除去した。有機相を食塩水 (200 ml)、水 (200 ml) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン：酢酸エチル (体積比 1 : 0 から 6 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1、最後に 1 : 1 に変化) の溶媒グラジエントで溶離して精製し、5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (16.5 g) を白色固体として得た。

【 0 2 6 1 】

【 数 2 3 】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,

CDCl_3): $\delta =$ 11.60-12.60 (1H, brs), 6.53 (1H, s), 4.26-4.35 (2H, quart), 2.48-2.54 (2H, d), 1.80-1.90 (1H, m), 1.25-1.31 (3H, t), 0.81-0.88 (6H, d) ppm. LRMS (サーモスプレー): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197, $[\text{2M}+\text{H}]^+$ 393. 分析実測値 C, 61.49; H, 8.30; N, 14.24. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 理論値 C, 61.20; H, 8.22; N, 14.27%.

【 0 2 6 2 】

製造例 2 1

5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 0 2 6 3 】

【 化 2 9 】



【 0 2 6 4 】

5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (16.2 g, 83 mmol) と 1 M の NaOH 溶液 (173 ml, 173 mmol) を 1, 4 - ジオキサ

10

20

30

40

50

ン (2 6 0 m l) 中 に 溶 解 し、そ の 反 応 液 を 窒 素 下 室 温 で 6 4 時 間 攪 拌 し た。反 応 混 合 物 を 濃 塩 酸 を 用 い て p H を 7 に 調 整 し、減 圧 下 で 濃 縮 し た。水 (5 0 0 m l) を 加 え、そ の ス ラ ー を 濃 塩 酸 で p H を 1 に 酸 性 化 し、水 相 を 酢 酸 エ チ ル (5 × 3 0 0 m l) で 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を M g S O ₄ 上 で 乾 燥 さ せ、溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し、5 - イ ソ プ チ ル - 1 H - ピ ラ ゴ ー ル - 3 - カ ル ボ ン 酸 (1 0 g) を 白 色 固 体 と し て 得 た。

【 0 2 6 5 】

【 数 2 4 】

¹H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ = 12.72-12.90 (1H, brs), 6.39 (1H, s), 2.39-2.43 (2H, d), 1.77-1.86 (1H, m), 0.78-0.83 (6H, d) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M+Na]⁺ 191, [2M+Na]⁺ 359, [M-H]⁺ 167, [2M-H]⁺ 335.

10

【 0 2 6 6 】

製造例 2 2

5 - イ ソ プ チ ル - 4 - ニ ト ロ - 1 H - ピ ラ ゴ ー ル - 3 - カ ル ボ ン 酸

【 0 2 6 7 】

【 化 3 0 】



20

【 0 2 6 8 】

5 - イ ソ プ チ ル - 1 H - ピ ラ ゴ ー ル - 3 - カ ル ボ ン 酸 (5 g、2 9 . 7 m m o l) を 濃 硫 酸 (2 5 m l) に 室 温 で 攪 拌 し な が ら 少 し づ つ 添 加 し た。次 に、反 応 混 合 物 を 6 0 に 加 熱 し、濃 硝 酸 (7 0 %、5 . 1 5 m l) を 温 度 を 6 0 に 維 持 し な が ら 滴 下 し た。次 に そ の 反 応 液 を 6 0 で 3 時 間 攪 拌 し、室 温 に 冷 却 し て、攪 拌 し な が ら 5 0 m l の 氷 上 に 注 い た。得 ら れ た 白 色 沈 殿 物 を ろ 過 に よ り 分 離 し、水 で 洗 浄 し て 減 圧 下 で 乾 燥 さ せ、5 - イ ソ プ チ ル - 4 - ニ ト ロ - 1 H - ピ ラ ゴ ー ル - 3 - カ ル ボ ン 酸 (6 . 4 g) を 白 色 固 体 と し て 得 た。

【 0 2 6 9 】

【 数 2 5 】

¹H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ = 2.71-2.76 (2H, d), 1.88-2.00 (1H, m), 0.80-0.87 (6H, d) ppm. LRMS (サーモスプレー) : m/z [M+NH₄]⁺ 231, [M-H]⁺ 212. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M-H]⁺ 212, [2M-H]⁺ 425. 分析実測値 C, 42.54; H, 5.18; N, 18.63. C₈H₁₁N₃O₄. 0.7mol H₂O 理論値 C, 42.55; H, 5.54; N, 18.61%.

30

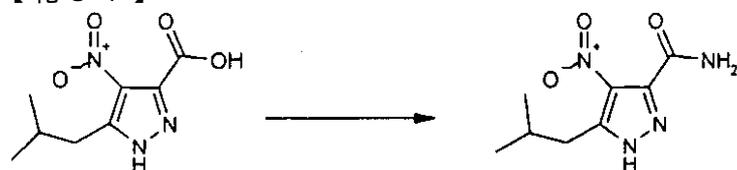
【 0 2 7 0 】

製造例 2 3

5 - イ ソ プ チ ル - 4 - ニ ト ロ - 1 H - ピ ラ ゴ ー ル - 3 - カ ル ボ ン 酸 ア ミ ド

【 0 2 7 1 】

【 化 3 1 】



40

【 0 2 7 2 】

塩 化 オ キ サ リ ル (1 0 m l、1 1 5 m m o l) を、5 - イ ソ プ チ ル - 4 - ニ ト ロ - 1 H - ピ ラ ゴ ー ル - 3 - カ ル ボ ン 酸 (5 . 6 g、2 6 m m o l) の、ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド (

50

0.1 ml) 含有ジクロロメタン (70 ml) 中懸濁液に窒素下 0 で滴下した。その反応液を 0 で 0.5 時間攪拌し、室温に温めてさらに 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (3 × 50 ml) と共沸させ、残渣をトルエン (100 ml) に溶解した。該溶液中にアンモニアガスを 2 時間通気し、その反応液を窒素下室温で 18 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣をメタノール (250 ml) 中に懸濁させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (400 ml) に溶解し、水 (50 ml) で洗浄した。有機相をろ過し、ろ液を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ろ過した固体とろ液からの残渣を合わせて、5 - イソブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (4.8 g) をオフホワイト色固体として得た。

【0273】

【数26】

¹H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ = 13.61-13.81 (1H, brs), 7.80-7.96 (1H,

brs), 7.50-7.66 (1H, brs), 2.70-2.76 (2H, d), 1.90-2.01 (1H, m), 0.83-0.88 (6H, d) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M+Na]⁺ 235, [2M+Na]⁺ 447, [M-H]⁺ 211, [2M-H]⁺ 423.

分析実測値 C, 45.12; H, 5.68; N, 26.31. C₈H₁₂N₄O₃ 理論値 C, 45.28; H, 5.70; N, 26.40%.

10

【0274】

製造例 2 4

4 - アミノ - 5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

20

【0275】

【化32】



【0276】

エタノール (80 ml) 中の 5 - イソブチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (4.7 g, 22 mmol) 及び 10% パラジウム担持炭素 (300 mg) を水素下 (60 psi) 室温で 4 時間攪拌し、窒素下に 64 時間保持した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン:メタノール (体積比 100:0 から 95:5、そして 90:10 に変化) により、4 - アミノ - 5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (3.8 g) をオフホワイト色固体として得た。これは回転異性体混合物であった。

30

【0277】

【数27】

¹H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ = 12.20-12.28 (1H, brs), 7.00-7.10 (1.34H,

brs), 6.80-6.85 (0.66H, brs), 4.27-4.40 (2H, brs), 2.27-2.36 (2H, d), 1.78-1.88 (1H, m),

0.77-0.84 (6H, d) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 183, [M+Na]⁺ 205. 分析実測値

C, 52.27; H, 7.78; N, 30.59. C₈H₁₄N₄O 理論値 C, 52.73; H, 7.76; N, 30.75%.

40

【0278】

製造例 2 5

1 - シクロペンチルエタノン

【0279】

【化 3 3】



【0 2 8 0】

濃硫酸 (22.4 ml、420 mmol) を、水 (50 ml) に溶解した三酸化クロム (26.3 g、263 mmol) の溶液に室温でゆっくり添加した。10分後、該溶液を、温度を35 未満に維持しながら、アセトン (450 ml) に溶解した1-シクロペンチルエタノール (20 g、175 mmol) に加えた。添加は、明るい橙色が10分間持続するまで続けた。反応混合物をイソプロピルアルコールでクエンチングし、過剰のクロム酸を分解した。次に、炭酸水素ナトリウムを少しずつ加えてpH5に中和した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し(50 mlに)、ジエチルエーテル (3 × 300 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して1-シクロペンチルエタノール (16.7 g) を無色油状物として得た。

10

【0 2 8 1】

【数 2 8】

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 2.80-2.90 (1H, quin), 2.18 (3H, s), 1.53-1.86 (8H, 2xm) ppm.

20

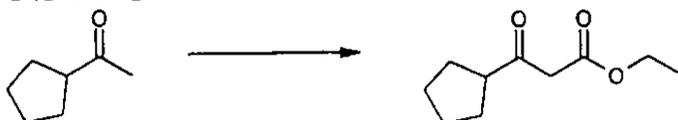
【0 2 8 2】

製造例 2 6

3-シクロペンチル-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル

【0 2 8 3】

【化 3 4】



【0 2 8 4】

ナトリウムペレット (3.1 g、135 mmol) を、窒素下室温でエタノール (100 ml) に溶解し、ジエチルオキサレート (18.4 ml、135 mmol) と1-シクロペンチルエタノール (16.7 g、149 mmol) の溶液を室温で30分かけて滴下した。その反応液をエタノール (100 ml) で希釈して60 に加熱し、この温度で2時間攪拌した。室温に冷却後、その反応液を氷冷した2NのHCl (200 ml) 上に注ぎ、ジエチルエーテル (300 ml) 及び酢酸エチル (300 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン：酢酸エチル (体積比6：1) で溶離して精製し、3-シクロペンチル-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル (23.8 g) を橙色油状物として得た。

30

【0 2 8 5】

【数 2 9】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 14.38-

14.65 (1H, brs), 6.83 (1H, s), 4.30-4.39 (2H, quart), 2.82-2.92 (1H, quin), 1.83-1.96 (2H, m), 1.57-1.83 (6H, 2xm), 1.33-1.40 (3H, t) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M-H]⁺ 211.

40

【0 2 8 6】

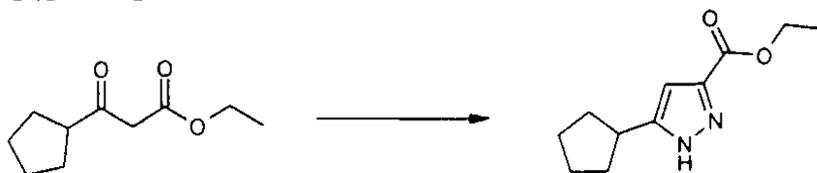
製造例 2 7

5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

50

【0287】

【化35】



【0288】

ヒドラジン水和物 (5.8 ml、117 mmol) を、3-シクロペンチル-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル (23.7 g、112 mmol) のエタノール (100 ml) 中溶液に窒素下室温で添加した。反応を室温で18時間進行させ、次いで50 に加熱し、この温度に4時間保持した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (300 ml) と水 (300 ml) の間で分配させ、水相を除去した。有機相を水 (2 × 200 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン：酢酸エチル (体積比4：1) の溶媒グラジエントで溶離して精製し、5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (17.1 g) を淡黄色固体として得た。

10

【0289】

【数30】

¹H NMR (400MHz,

20

CDCl₃): δ = 10.40-10.60 (1H, brs), 6.58 (1H, s), 4.30-4.38 (2H, quart), 3.01-3.10 (1H, quin), 2.00-2.10 (2H, m), 1.56-1.80 (6H, 2xm), 1.33-1.39 (3H, t) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 209, [M+Na]⁺ 231. 分析実測値 C, 63.40; H, 7.75; N, 13.41. C₁₁H₁₆N₂O₂ 理論値 C, 63.44; H, 7.74; N, 13.45%.

【0290】

製造例 28

5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0291】

30

【化36】



【0292】

5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (17.1 g、82 mmol) と1MのNaOH溶液 (205 ml、205 mmol) を1,4-ジオキサン (300 ml) 中に溶解し、その反応液を窒素下で50 に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃塩酸を用いてpHを2に調整し、溶媒を減圧下で除去した。残った固体をトルエン (2 × 30 ml) と共沸し、酢酸エチル (500 ml) に溶解し、水 (200 ml) で洗浄した。水相を取り出し、酢酸エチル (2 × 200 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (2 × 50 ml) と共沸し、5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (13 g) を白色固体として得た。

40

【0293】

【数 3 1】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 12.75-12.88$

(2H, brs), 6.43 (1H, s), 2.97-3.08 (1H, quin), 1.91-2.02 (2H, m), 1.50-1.76 (6H, 2xm) ppm.

LRMS(エレクトロスプレー): m/z $[\text{M-H}]^+$ 179. 分析実測値 C, 59.72; H, 6.74; N, 15.37. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

理論値 C, 59.99; H, 6.71; N, 15.55%.

【0294】

製造例 29

5 - シクロペンチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

10

【0295】

【化 3 7】



【0296】

5 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (13 g、72.1 mmol) を濃硫酸 (75 ml) に室温で攪拌しながら少しずつ添加した。次に、反応混合物を 60 に加熱し、濃硝酸 (70%、12.7 ml、202 mmol) を温度を 60 に維持しながら滴下した。次にその反応液を 60 で 3 時間攪拌し、室温に冷却して、攪拌しながら 50 ml の氷上に注いだ。15 分後、沈殿物をろ過により分離し、水で洗浄して減圧下で乾燥させ、5 - シクロペンチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (7.1 g) を黄色固体として得た。

20

【0297】

【数 3 2】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-D6): $\delta = 14.00-14.41$ (1H, brs), 13.28-13.85 (1H, brs), 3.20-3.56 (1H, brs, 溶媒によって部分的にマスク), 1.96-2.10 (2H, m), 1.54-1.80 (6H, 2xm) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z $[\text{M-H}]^+$ 224, $[\text{2M-H}]^+$ 449. 分析実測値 C, 43.83; H, 5.35; N, 16.94. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.2\text{mol H}_2\text{O}$ 理論値 C, 43.80; H, 5.47; N, 17.02%.

30

【0298】

製造例 30

5 - シクロペンチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド

【0299】

【化 3 8】



40

【0300】

塩化オキサリル (7.65 ml、87.7 mmol) を、5 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6.58 g、29.2 mmol) の、ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 含有ジクロロメタン (100 ml) 中懸濁液に窒素下 0 で滴下した。その反応液を 0 で 1 時間攪拌し、室温に温めてさらに 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (2 x 50 ml) と共沸させ、トルエン (100 ml) に溶解した。該溶液中にアンモニアガスを 2 時間通気し、その反応液を窒素下室

50

温で18時間攪拌し、減圧下で濃縮して、シリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール（体積比95：5から90：10に変化）の溶媒グラジェントで溶離して精製し、5-シクロペンチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド（5.48g）を黄色固体として得た。

【0301】

【数33】

^1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ =

13.67-13.79 (1H, brs), 7.88-8.03 (1H, brs), 7.59-7.77 (1H, brs), 3.46-3.60 (1H, quin), 1.97-2.11 (2H, m), 1.58-1.81 (6H, 2xm) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ 223, $[2\text{M}-\text{H}]^+$ 447. 分析実測値 C, 56.12; H, 7.39; N, 27.55. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. 0.2mol アセトン 理論値 C, 56.01; H, 7.44; N, 27.22%.

10

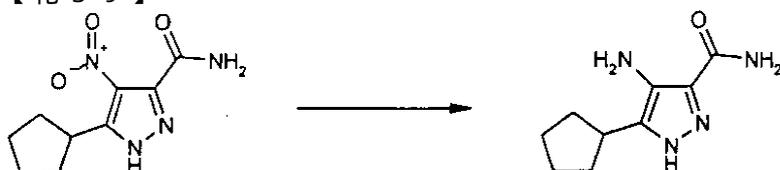
【0302】

製造例 3 1

4-アミノ-5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド

【0303】

【化39】



20

【0304】

エタノール（50ml）中の5-シクロペンチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド（4.48g、20mmol）及び10%パラジウム担持炭素（800mg）を水素下（50psi）室温で18時間攪拌した。反応混合物をアーボセルを通してろ過し、その固体をエタノール（50ml）、メタノール（50ml）、ジクロロメタン（50ml）、及び酢酸エチル（50ml）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール（体積比9：1）で溶離して精製し、4-アミノ-5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド（4.0g）をオフホワイト色固体として得た。これは回転異性体混合物であった。

30

【0305】

【数34】

^1H

NMR (400MHz, DMSO-D6): δ = 12.20-12.31 (0.75H, brs), 11.78-11.87 (0.25H, brs), 7.02-7.18 (1.5H, brs), 6.80-6.93 (0.5H, brs), 4.22-4.56 (2H, 2xbrs), 2.92-3.02 (1H, quin), 1.79-1.96 (2H, m), 1.48-1.78 (6H, 2xm) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ 193.

40

分析実測値 C, 56.12; H, 7.39; N, 27.55. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. 0.2mol アセトン 理論値 C, 56.01; H, 7.44; N, 27.22%.

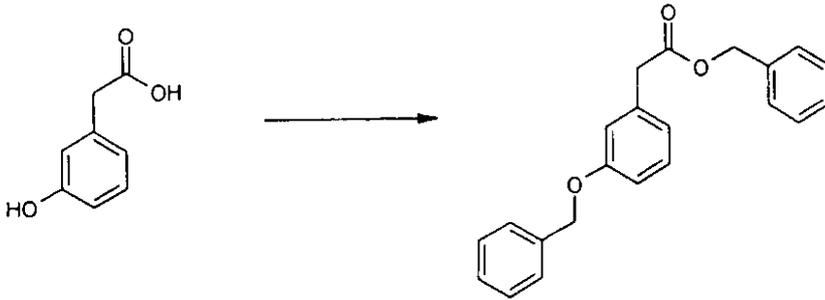
【0306】

製造例 3 2

(3-ベンジルオキシ-フェニル)-酢酸ベンジルエステル

【0307】

【化40】



【0308】

3-ヒドロキシ-フェニル-酢酸(15.3g、101mmol)、臭化ベンジル(36.2g、202mmol)及び炭酸カリウム(29.2g、202mmol)をジメチルホルムアミド(300ml)中に懸濁させ、その反応液を窒素下で44時間加熱して還流した。反応混合物を冷却し、ろ過して、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(200ml)と水(200ml)の間で分配させ、水相を酢酸エチル(2×200ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水(200ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりペンタン：酢酸エチル(体積比95：5)で溶離して精製し、(3-ベンジルオキシ-フェニル)-酢酸ベンジルエステル(10.7g)を白色固体として得た。

10

20

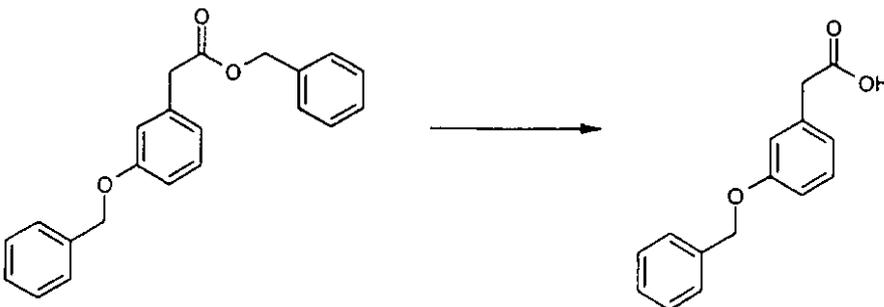
【0309】

製造例33

(3-ベンジルオキシ-フェニル)-酢酸

【0310】

【化41】



30

【0311】

1Nの水酸化ナトリウム溶液(35ml、35mmol)を、(3-ベンジルオキシ-フェニル)-酢酸ベンジルエステル(5.3g、16mmol)のメタノール(350ml)中溶液に窒素下室温で加えた。その反応液を2時間加熱して還流し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水(500ml)に溶解し、エーテル(3×350ml)で抽出した。水相を濃塩酸でpH1に酸性化し、得られた沈殿物をろ過により分離し、真空下で乾燥させて(3-ベンジルオキシ-フェニル)-酢酸(3.08g)を白色固体として得た。融点127~129。

40

【0312】

【数35】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.43 (5H, m), 7.20-7.26 (1H, m, 溶媒によって部分的にマスク), 6.84-6.96 (3H, m + s), 5.04 (2H, s), 3.62 (2H, s) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z [M-H]⁺ 241. 分析実測値 C, 74.21; H, 5.82. C₁₅H₁₄O 理論値 C, 74.36; H, 5.82%.

50

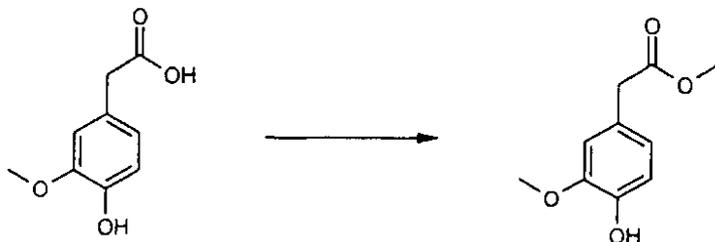
【0313】

製造例 3 4

(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル

【0314】

【化42】



10

【0315】

濃硫酸(12 ml)を、(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-酢酸(22.5 g、123 mmol)のメタノール(450 ml)中溶液に室温に加え、その反応液を90℃で2.45時間加熱した。次に、その反応液を室温に冷却して18時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を氷水(300 ml)中に懸濁させ、ジエチルエーテル(2×300 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×100 ml)、食塩水(100 ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシクロヘキサン：酢酸エチル(体積比80：20から70：30、60：40、最後に1：1に変化)の溶媒グラジェントで溶離して精製し、(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(23 g)を黄色油状物として得た。

20

【0316】

【数36】

¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ = 6.82-6.85 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, d), 5.49 (1H, s), 3.86 (3H, s),3.66 (3H, s), 3.53 (2H, s) ppm. LRMS(エレクトロスプレー): m/z [M+Na]⁺ 219.

30

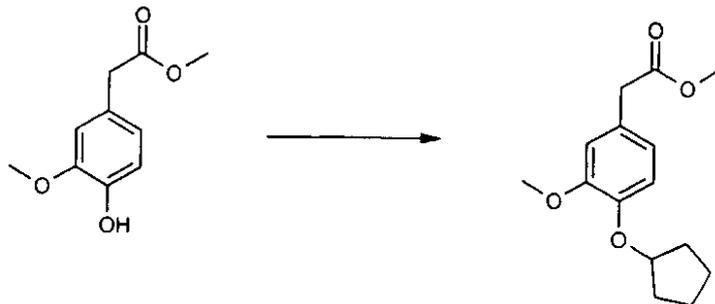
【0317】

製造例 3 5

(4-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル

【0318】

【化43】



40

【0319】

シクロペンタノール(7.7 ml、85 mmol)とトリフェニルホスフィン(28 g、107 mmol)を、(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(14 g、71 mmol)のテトラヒドロフラン(280 ml)中溶液に窒素下0℃で加えた。次に、ジエチルアゾジカルボキシレート(15.7 ml、100 mmol)を滴下し、その反応液を室温に温めて44時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ペンタン

50

(200 ml) を加え、該懸濁液をろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシクロヘキサン：酢酸エチル（体積比 90 : 10 から 85 : 15 に変化）の溶媒グラジェントで溶離して精製し、（4 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル） - 酢酸メチルエステル（12.4 g）を無色油状物として得た。

【0320】

【数37】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta = 6.79\text{-}6.85$ (2H, m), 6.73-6.79 (1H, d), 4.73-4.79 (1H, brs), 3.79 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.53 (2H, s), 1.74-1.89 (6H, m), 1.56-1.67 (2H, m) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 287. 分析実測値 C, 68.01; H, 7.74. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 理論値 C, 68.16; H, 7.63%.

10

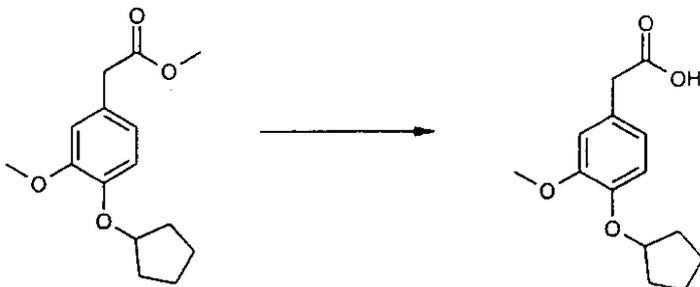
【0321】

製造例 3 6

（4 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル） - 酢酸

【0322】

【化44】



20

【0323】

水酸化ナトリウム（4.75 g、119 mmol）を、（4 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル） - 酢酸メチルエステル（12.4 g、46.9 mmol）のメタノール（100 ml）/水（100 ml）中溶液に加え、その反応液を室温で 3.5 時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、水相をジエチルエーテル（100 ml）で洗浄してから濃塩酸を用いて pH 2 に酸性化した。これを次に酢酸エチル（2 × 200 ml）で抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水（100 ml）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して（4 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル） - 酢酸（11.1 g）を白色固体として得た。

30

【0324】

【数38】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta = 6.87$ (1H, s), 6.81-6.86 (1H, d), 6.76-6.80 (1H, d), 4.75-4.79 (1H, brs), 3.78 (3H, s), 3.49 (2H, s), 1.71-1.89 (6H, m), 1.56-1.64 (2H, m) ppm. LRMS (エレクトロスプレー): m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ 249, $[2\text{M}-\text{H}]^+$ 499. 分析実測値 C, 67.15; H, 7.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 理論値 C, 67.18; H, 7.25%.

40

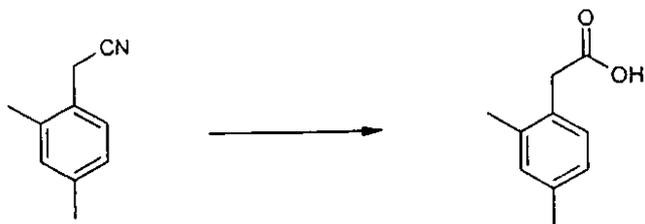
【0325】

製造例 3 7

2, 4 - ジメチル - フェニル - 酢酸

【0326】

【化 4 5】



【 0 3 2 7 】

2,4-ジメチルベンジルシアニド (70 g、0.48 mol) を水 (134 ml) と混合し、濃硫酸 (106 ml、1.98 mol) をゆっくり加えた。その反応液を3時間加熱して還流し、18時間かけて室温に冷却した。該混合物を砕氷 (500 ml) 上に注ぎ、1時間攪拌した後得られた沈殿物をろ過により分離した。水洗後、該固体を1.2 Mの水酸化ナトリウム溶液 (500 ml) に溶解し、ジクロロメタン (2 × 250 ml) で抽出し、水相を10分間還流しながら脱色炭 (2 g) で処理し、熱いままハイフロースーパーセルを通してろ過した。次にそのろ液を濃塩酸で酸性化し、得られた沈殿物をろ過により分離し、水洗して真空下で乾燥させ、2,4-ジメチル-フェニル-酢酸 (52.6 g) を白色固体として得た。

【 0 3 2 8 】

【数 3 9】

¹H NMR

(250MHz, CD₃OD/D₂O): δ = 6.88-7.03 (3H, m), 3.48-3.68 (2H, s), 2.23 (6H, s) ppm.

【 0 3 2 9 】

製造例 3 8

ベンゼンスルホン酸 2 - クロロ - エチルエステル

【 0 3 3 0 】

【化 4 6】



【 0 3 3 1 】

2-クロロエタノール (1168 g、975 mol) とベンゼンスルホニルクロリド (2780 g、2015 mol) を -5 で一緒に攪拌し、ピリジン (2158 g、2200 mol) を温度を0 未満に維持しながら3時間かけて添加した。その反応液を5 ~ 0 でさらに3時間攪拌し、次いで、18時間かけて室温に温ませた。氷 (10リットル) と水 (10リットル) の混合物に注いだ後、その反応液を15分間攪拌し、エーテル (10リットル) で抽出し、その有機相を5 NのHCl (2 × 2リットル) と水 (2 × 4リットル) で洗浄した。次にこれをMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ベンゼンスルホン酸 2 - クロロ - エチルエステル (1921 g) を橙色油状物として得た。

【 0 3 3 2 】

【数 4 0】

¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 7.78-8.02 (2H, m), 7.58-7.78 (3H, m), 4.20-4.45

(2H, t), 3.60--3.81 (2H, t) ppm.

【 0 3 3 3 】

製造例 3 9

2 - ヒドロキシ - フェニル - 酢酸 エチルエステル

10

20

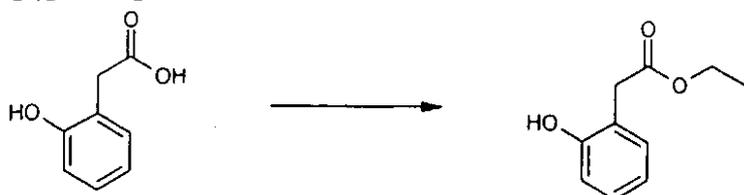
30

40

50

【0334】

【化47】



【0335】

2-ヒドロキシ-フェニル-酢酸(30.4g、0.2mol)をクロロホルム(200ml)に溶解し、塩化チオニル(50ml、0.2mol)を加えた。その反応液を2時間穏やかに還流した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、温度を10~20に維持しながらエタノール(200ml)にゆっくり注いだ。溶媒を減圧下で除去し、残渣を熱蒸留によって精製し、2-ヒドロキシ-フェニル-酢酸エチルエステル(31.6g)を黄色油状物として得た。沸点146~150。 m_{max} (薄膜) 1710 cm^{-1} (C=O、エステル)。

10

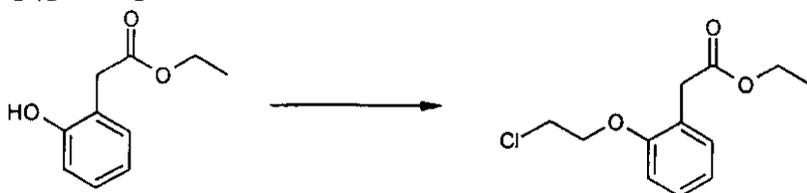
【0336】

製造例40

[2-(2-クロロ-エトキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル

【0337】

【化48】



20

【0338】

鉱油中50%水素化ナトリウム(8.11g、169mmol)を、2-ヒドロキシ-フェニル-酢酸エチルエステル(30.4g、169mmol)のジメチルホルムアミド(100ml)中溶液に少しずつ加えた。初期の泡立ち終了後、その反応液を100に10分間加熱し、室温に冷却した。次に、ベンゼンスルホン酸2-クロロ-エチルエステル(37.2g、169mmol)のジメチルホルムアミド(5ml)中溶液を加え、その反応液を100に1時間加熱し、18時間かけて室温に冷却させた。反応混合物をジエチルエーテル(300ml)と水(300ml)の間で分配させ、有機相を取り出し、水(100ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を熱蒸留により精製して、[2-(2-クロロ-エトキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル(22.0g)を淡黄色油状物として得た。沸点170~180。 m_{max} (薄膜) 1735 cm^{-1} (C=O、エステル); O-H伸縮なし。分析実測値 C、59.35; H、6.29。C₁₂H₁₅ClO₃の理論値 C、59.38; H、6.23%。

30

40

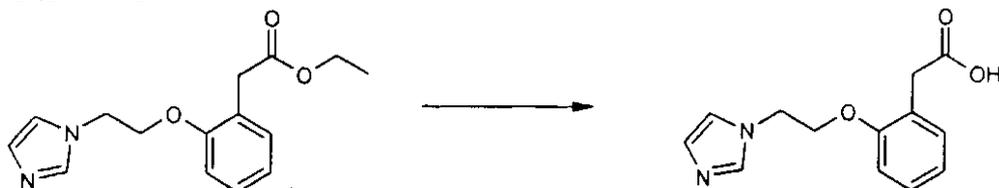
【0339】

製造例41

[2-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-フェニル]-酢酸

【0340】

【化49】



【0341】

[2-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-フェニル]-酢酸エチルエステル (3.5 g、113 mmol) を50%塩酸水溶液(20 ml)中で、100 で6時間 10
 攪拌した。室温に冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をイソプロピルアルコールから再
 結晶化して[2-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-フェニル]-酢酸(2.
 73 g)を白色固体として得た。融点146~147。max(薄膜)3410(O
 -H)、1722 cm⁻¹(C=O、酸)。分析実測値 C、54.89; H、5.25
 ; N、9.80。C₁₃H₁₄N₂O₃・1モルHClの理論値 C、55.22; H、
 5.35; N、9.91%。

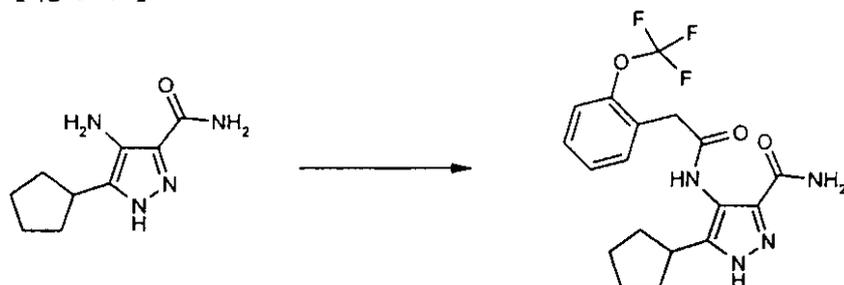
【0342】

製造例42

5-シクロペンチル-4-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセチルア 20
 ミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド

【0343】

【化50】



【0344】

カルボニルジイミダゾール(84 mg、0.515 mmol)を、2-トリフルオロメ 30
 トキシ-フェニル-酢酸(113 mg、0.515 mmol)のテトラヒドロフラン(4
 ml)中溶液に窒素下室温に加え、混合物を3時間攪拌した。次に、4-アミノ-5-シ
 クロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(100 mg、0.515 mm
 ol)を加え、その反応液を18時間攪拌した。反応混合物を水(20 ml)で希釈し、
 2NのHClでpH2に酸性化し、酢酸エチル(2×20 ml)で抽出した。合わせた有
 機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して5-シクロペンチル-4-[2- 40
 (2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-1H-ピラゾール-3-
 カルボン酸アミド(120 mg)をオフホワイト色固体として得た。LRMS(エレクト
 ロスプレー): m/z [M+H]⁺ 397、[M-H]⁺ 395。

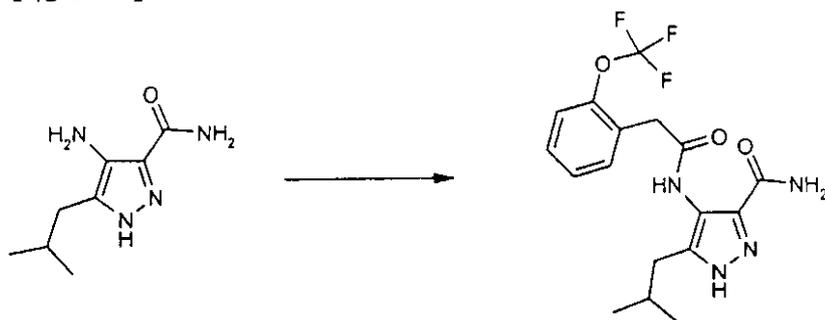
【0345】

製造例43

5-イソブチル-4-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセチルアミノ 40
]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド

【0346】

【化51】



10

【0347】

カルボニルジイミダゾール(84 mg、0.515 mmol)を、2-トリフルオロメトキシ-フェニル-酢酸(113 mg、0.515 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)中溶液に窒素下室温に加え、混合物を3時間攪拌した。次に、4-アミノ-5-イソブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(100 mg、0.515 mmol)を加え、その反応液を18時間攪拌した。反応混合物を水(20 ml)で希釈し、2NのHClでpH2に酸性化し、酢酸エチル(2×20 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して5-イソブチル-4-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(142 mg)をオフホワイト色固体として得た。LRMS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 385、[M-H]⁺ 383。

20

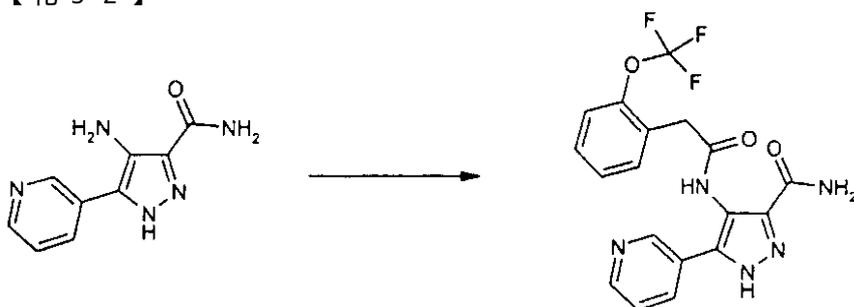
【0348】

製造例44

5-ピリジン-3-イル-4-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド

【0349】

【化52】



30

【0350】

カルボニルジイミダゾール(144 mg、0.886 mmol)を、2-トリフルオロメトキシ-フェニル-酢酸(195 mg、0.886 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)中溶液に窒素下室温に加え、混合物を1時間攪拌した。次に、4-アミノ-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(180 mg、0.886 mmol)を加え、その反応液を18時間攪拌した。反応混合物を食塩水(20 ml)で希釈し、酢酸エチル(2×20 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して5-ピリジン-3-イル-4-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(345 mg)をオフホワイト色固体として得た。LRMS(エレクトロスプレー): m/z [M+Na]⁺ 428、[M-H]⁺ 404。

40

【手続補正書】

【提出日】平成16年5月31日(2004.5.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

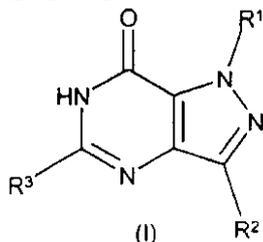
【請求項 1】

c G M P P D E 9 阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記 P D E 9 阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む、哺乳動物におけるインスリン抵抗性症候群を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

c G M P P D E 9 阻害薬が、式 (I) :

【化 1】



[式中、

R^1 は、H 又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^2 は、直鎖又は分枝鎖の ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル又はヘテロアリールであり；

R^3 は、Ar、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、OAr、SAr、NC(O)($C_1 - C_6$) アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

Ar は、式：

【化 2】



{ 式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、S($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル、O($C_1 - C_6$) アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって ($C_2 - C_3$) アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O、S 及び N から選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。} の基であり；そして

ヘテロアリールは、O、S 及び N からそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている；

ただし、 R^1 が $-CH_3$ の場合、 R^2 は $-CH_2CH_2CH_3$ ではあり得ない。] の化合物又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

式 (I) 中、 R^1 が H 又は CH_3 であり； R^2 が ($C_3 - C_4$) アルキル、シクロペンチル又はピリジニルであり； R^3 が、Ar、($C_3 - C_7$) シクロアルキル及びヘテロア

リールから選ばれる1～2個の基で場合により置換されている(C₁ - C₃)アルキルであり; R⁴、R⁵及びR⁶が、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、CF₃、OCF₃、S(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル、O(C₁ - C₆)アルキルからそれぞれ独立して選ばれ; R⁴、R⁵及びR⁶の定義における前記アルキルは、ハロ、CF₃、OCF₃及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって場合により置換されているヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換されており; 又はR⁴とR⁵が一緒になってC₂アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクはO原子を組み込んでおり; ヘテロアリールは、少なくとも2個の窒素原子を含有する芳香族5～6員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は(C₁ - C₆)アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる1～3個の置換基によって場合により置換されており、ヘテロ環の定義における前記フェニルはハロ及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって場合により置換されている、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1, 6 - ジヒドロ - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

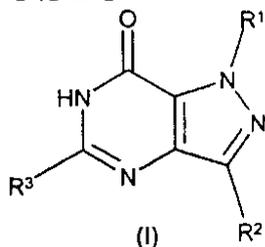
【請求項5】

cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む、哺乳動物における2型糖尿病を治療するための医薬組成物。

【請求項6】

cGMP PDE9阻害薬が、式(I)：

【化3】



[式中、

R¹は、H又は(C₁ - C₆)アルキルであり;

R²は、直鎖又は分枝鎖の(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル又はヘテロアリールであり;

R³は、Ar、(C₃ - C₇)シクロアルキル、OAr、SAr、NC(O)(C₁ - C₆)アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる1～2個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の(C₁ - C₆)アルキルであり;

Arは、式：

【化4】



{式中、R⁴、R⁵及びR⁶は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、CF₃、OCF₃、S(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル、O(C₁ - C₆)アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、CF₃、OCF₃及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基で場合により置換されており; 又はR⁴とR⁵は一緒になって(C₂ - C₃)アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクはO、S及びNから選ばれる

ヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。}の基であり；そして

ヘテロアリアルは、O、S及びNからそれぞれ独立して選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する芳香族5～6員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は(C₁ - C₆)アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる1～3個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって場合により置換されている；

ただし、R¹が-CH₃の場合、R²は-CH₂CH₂CH₃ではあり得ない。]の化合物又はその製薬上許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

式(I)中、R¹がH又はCH₃であり；R²が(C₃ - C₄)アルキル、シクロペンチル又はピリジニルであり；R³が、Ar、(C₃ - C₇)シクロアルキル及びヘテロアリアルから選ばれる1～2個の基で場合により置換されている(C₁ - C₃)アルキルであり；R⁴、R⁵及びR⁶が、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、CF₃、OCF₃、S(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル、O(C₁ - C₆)アルキルからそれぞれ独立して選ばれ；R⁴、R⁵及びR⁶の定義における前記アルキルは、ハロ、CF₃、OCF₃及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって場合により置換されているヘテロアリアル基又はフェニル基によって場合により置換されており；又はR⁴とR⁵が一緒になってC₂アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクはO原子を組み込んでおり；ヘテロアリアルは、少なくとも2個の窒素原子を含有する芳香族5～6員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は(C₁ - C₆)アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる1～3個の置換基によって場合により置換されており、ヘテロ環の定義における前記フェニルはハロ及び(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる1～3個の基によって場合により置換されている、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

5-(3-クロロ-ベンジル)-3-イソプロピル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容し得る塩を含む、請求項5に記載の医薬組成物。

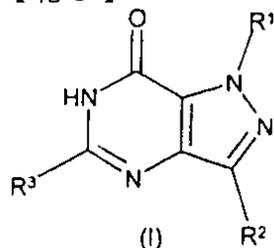
【請求項9】

cGMP PDE9阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記PDE9阻害薬、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩を含む、哺乳動物における異常脂質血症を治療するための医薬組成物。

【請求項10】

cGMP PDE9阻害薬が、式(I)：

【化5】



[式中、

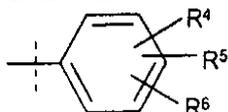
R¹は、H又は(C₁ - C₆)アルキルであり；

R²は、直鎖又は分枝鎖の(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル又はヘテロアリアルであり；

R³は、Ar、(C₃ - C₇)シクロアルキル、OAr、SAr、NC(O)(C₁ - C₆)アルキル、ヘテロアリアル、キサントゲン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる1～2個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の(C₁ - C₆)アルキルであり；

Ar は、式：

【化6】



{ 式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $O(C_1 - C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって $(C_2 - C_3)$ アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O、S 及び N から選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。} の基であり；そして

ヘテロアリールは、O、S 及び N からそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている；

ただし、 R^1 が $-CH_3$ の場合、 R^2 は $-CH_2CH_2CH_3$ ではあり得ない。] の化合物又はその製薬上許容し得る塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

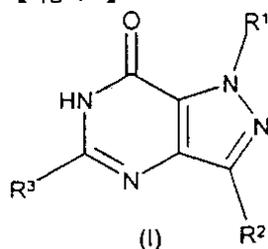
【請求項 11】

cGMP PDE 9 阻害薬と、プロテインキナーゼ阻害薬；AMP - 活性化プロテインキナーゼ；減量剤；インスリン；PPAR - アゴニスト；PPAR - アンタゴニスト；PPAR - アゴニスト；デュアル PPAR - / PPAR - アゴニスト；ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬；ビグアニド；HMG - CoA レダクターゼ阻害薬；アルドースレダクターゼ阻害薬；又は PDE 5 阻害薬の一つ以上とを含む組合せ剤。

【請求項 12】

cGMP PDE 9 阻害薬が、式 (I)：

【化7】



[式中、

R^1 は、H 又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R^2 は、直鎖又は分枝鎖の $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル又はヘテロアリールであり；

R^3 は、Ar、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OAr、SAr、 $NC(O)(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、キサンテン及びナフタレンからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換された直鎖又は分枝鎖の $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

Ar は、式：

【化 8】



{ 式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $O(C_1 - C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれ、前記アルキルはヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換され、前記フェニル基はハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；又は R^4 と R^5 は一緒になって $(C_2 - C_3)$ アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O、S 及び N から選ばれるヘテロ原子を場合により組み込んでいてもよい。} の基であり；そして

ヘテロアリールは、O、S 及び N からそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、前記フェニルはハロ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている；

ただし、 R^1 が $-CH_3$ の場合、 R^2 は $-CH_2CH_2CH_3$ ではあり得ない。] の化合物又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 11 に記載の組合せ剤。

【請求項 13】

式 (1) 中、 R^1 が H 又は CH_3 であり； R^2 が $(C_3 - C_4)$ アルキル、シクロペンチル又はピリジニルであり； R^3 が、Ar、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選ばれる 1 ~ 2 個の基で場合により置換されている $(C_1 - C_3)$ アルキルであり； R^4 、 R^5 及び R^6 が、H、ハロ、フェノキシ、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $O(C_1 - C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれ； R^4 、 R^5 及び R^6 の定義における前記アルキルは、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されているヘテロアリール基又はフェニル基によって場合により置換されており；又は R^4 と R^5 が一緒になって C_2 アルキルリンクを形成してもよく、前記リンクは O 原子を組み込んでおり；ヘテロアリールは、少なくとも 2 個の窒素原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ及びフェニルからそれぞれ独立して選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって場合により置換されており、ヘテロ環の定義における前記フェニルはハロ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる 1 ~ 3 個の基によって場合により置換されている、請求項 12 に記載の組合せ剤。

【請求項 14】

cGMP PDE9 阻害薬が 5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 1,6 - ジヒドロ - ピラゾロ [4,3 - d] ピリミジン - 7 - オン、そのプロドラッグ、又はその、もしくは前記プロドラッグの製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容し得るビヒクル、担体又は希釈剤を含む、請求項 13 に記載の組合せ剤。

【請求項 15】

a) cGMP PDE9 阻害薬、そのプロドラッグもしくは溶媒和物、又は前記化合物、プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び製薬上許容しうる担体、ビヒクル、又は希釈剤を含む第一の単位剤形と；

b) プロテインキナーゼ阻害薬；

AMP - 活性化プロテインキナーゼ；

減量剤；

インスリン；

PPAR - アゴニスト；

PPAR - アンタゴニスト；

PPAR - アゴニスト ;
デュアル PPAR - / PPAR - アゴニスト ;
ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬 ;
グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬 ;
ビグアニド ;
HMG - CoA レダクターゼ阻害薬 ;
アルドースレダクターゼ阻害薬 ; 又は
PDE 5 阻害薬 ;

前記プロテインキナーゼ阻害薬、AMP - 活性化プロテインキナーゼ、減量剤、インスリン、PPAR - アゴニスト、PPAR - アンタゴニスト、PPAR - アゴニスト、デュアル PPAR - / PPAR - アゴニスト、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、ビグアニド、バスタチン、アルドースレダクターゼ阻害薬もしくは PDE 5 阻害薬のプロドラッグもしくは溶媒和物 ; 又はその、もしくは前記プロドラッグもしくは溶媒和物の製薬上許容しうる塩、及び、製薬上許容しうる担体、ビヒクル又は希釈剤を含む第二の単位剤形と ; そして

c) 容器と
を含むキット。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 02/03754
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P3/06 A61P3/08 A61P3/10 A61P9/10 A61P9/12 A61K31/519 A61K45/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 255 456 B1 (GOODING DOUGLAS H ET AL) 3 July 2001 (2001-07-03) column 19, line 58-65 ---	5
A	EP 0 911 333 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 28 April 1999 (1999-04-28) cited in the application the whole document ---	1-15
A	EP 0 771 799 A (BAYER AG) 7 May 1997 (1997-05-07) the whole document ---	1-15
A	US 4 666 908 A (HAMILTON HARRIET W) 19 May 1987 (1987-05-19) column 2, line 30 column 10, line 43-45 claims ---	1-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 4 December 2002		Date of mailing of the international search report 19/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pacreu Largo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/03754

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SODERLING S H ET AL: "Identification and characterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterase" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 273, no. 25, 19 June 1998 (1998-06-19), pages 15553-15558, XP002127167 ISSN: 0021-9258 abstract page 15557 ---	1-15
A	DOUSA T P: "Cyclic-3',5'-nucleotide phosphodiesterase isozymes in cell biology and pathophysiology of the kidney" KIDNEY INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, vol. 55, no. 1, 1999, pages 29-62, XP002169142 ISSN: 0085-2538 page 39 ---	1-15
P,A	WO 02 13798 A (KOPPIKER NANDAN PARMANAND ;PFIZER LTD (GB); PFIZER (US); FRYBURG D) 21 February 2002 (2002-02-21) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/03754

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: -
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.: -
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB 02 03754

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1 to 10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Present claims 1, 5, 9, 11 and 15 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "cGMP PDE9 inhibitor". This also applies to the second active agents as defined in claims 11 and 15 which may be combined with the "cGMP PDE9 inhibitor".

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds.

Furthermore, the expression "prodrug" in claims 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 14 and 15 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and/or disclosure within the meaning of Articles 5 and 6 PCT could not be found.

In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds as defined by the general formula (I) in claims 2, 6, 10 and 12 and the specific compound of claims 4, 8 and 14.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following

International Application No. PCT/IB 02 03754

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter
 at Application No
 PCT/IB 02/03754

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 6255456	B1	03-07-2001	US 5922595 A	13-07-1999			
			US 2002007046 A1	17-01-2002			
			AU 1710899 A	28-06-1999			
			CA 2313451 A1	17-06-1999			
			EP 1038003 A1	27-09-2000			
			JP 2001526036 T	18-12-2001			
			WO 9929873 A1	17-06-1999			
EP 0911333	A	28-04-1999	AT 215954 T	15-04-2002			
			BR 9804214 A	14-12-1999			
			CA 2251453 A1	24-04-1999			
			DE 69804743 D1	16-05-2002			
			DE 69804743 T2	08-08-2002			
			DK 911333 T3	01-07-2002			
			EP 0911333 A1	28-04-1999			
			JP 3270830 B2	02-04-2002			
			JP 11217383 A	10-08-1999			
			PT 911333 T	30-08-2002			
			US 6235742 B1	22-05-2001			
			EP 0771799	A	07-05-1997	DE 19541264 A1	07-05-1997
						AU 720305 B2	25-05-2000
AU 7053296 A	15-05-1997						
BR 9605434 A	04-08-1998						
CA 2189401 A1	07-05-1997						
CZ 9603250 A3	11-06-1997						
EE 9600172 A	16-06-1997						
EP 0771799 A1	07-05-1997						
HU 9603071 A2	28-05-1997						
JP 9124648 A	13-05-1997						
NO 964667 A	07-05-1997						
NZ 299683 A	24-09-1998						
PL 316816 A1	12-05-1997						
SG 64953 A1	25-05-1999						
SK 142596 A3	07-05-1997						
TR 970424 A2	21-05-1997						
US 5861396 A	19-01-1999						
ZA 9609278 A	02-06-1997						
US 4666908	A	19-05-1987	EP 0201188 A2	17-12-1986			
			JP 61236778 A	22-10-1986			
WO 0213798	A	21-02-2002	AU 7660701 A	25-02-2002			
			WO 0213798 A2	21-02-2002			
			US 2002165237 A1	07-11-2002			
			WO 02060422 A2	08-08-2002			
			US 2002143015 A1	03-10-2002			

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 5/50	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 D 487/04	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 0 7 D 487/04	1 4 2

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72) 発明者 フライバーグ, デーヴィッド・アルバート

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 ギブス, アール・マイケル

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF02 FF05 GG03 HH01 HH04

4C084 AA17 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA421 ZA451 ZA541 ZA701 ZA961

ZC022 ZC202 ZC331 ZC351 ZC751

4C086 AA01 AA02 CB06 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA42 ZA45

ZA54 ZA70 ZA96 ZC02 ZC20 ZC33 ZC35 ZC75