

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4847275号
(P4847275)

(45) 発行日 平成23年12月28日 (2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日 (2011.10.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 13 (全 161 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-285609 (P2006-285609)
 (22) 出願日 平成18年10月20日 (2006.10.20)
 (65) 公開番号 特開2008-7493 (P2008-7493A)
 (43) 公開日 平成20年1月17日 (2008.1.17)
 審査請求日 平成20年9月26日 (2008.9.26)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-306816 (P2005-306816)
 (32) 優先日 平成17年10月21日 (2005.10.21)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-151470 (P2006-151470)
 (32) 優先日 平成18年5月31日 (2006.5.31)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002956
 田辺三菱製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (74) 代理人 100115473
 弁理士 石津 義則

最終頁に続く

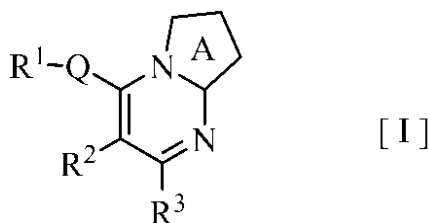
(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 [I] :

【化 1】



〔式中、

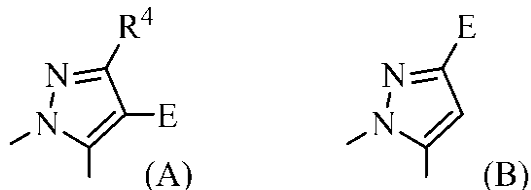
R¹ 及び R² は同一又は異なって、(i) ハロゲン原子、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁～6 アルキルオキシ基、1～2個の C₁～6 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、C₁～6 アルキルチオ基、C₁～6 アルキルスルフィニル基及び C₁～6 アルキルスルホニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい6～10員単環もしくは二環式アリール基、或いは(ii) ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁～6 アルキルオキシ基、1～2個の C₁～6 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、C₁～6 アルキルチオ基、C₁～6 アルキルスル

ィニル基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていて
もよい、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含有する
飽和もしくは不飽和 5～7 員複素単環式基、

Q は単結合手、

環 A は隣接ピリジン環と縮合する下式 (A) 又は (B) :

【化 2】



10

で示される置換ピラゾール環、

R^3 は水素原子、

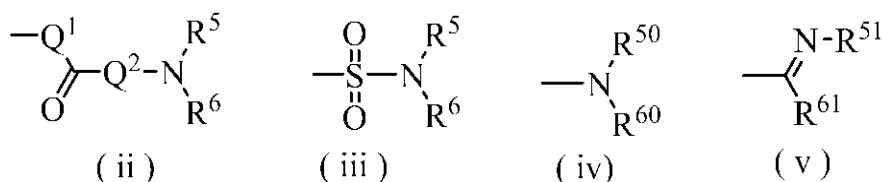
R^4 は (a) 水素原子、(b) シアノ基、(c) 1～3 個のハロゲン原子で置換されて
いてもよい C_{1-6} アルキル基、(d) C_{1-6} アルキルオキシ基 (該基のアルキル部
分は、ハロゲン原子、水酸基、1～2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてよいア
ミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる 1～
3 個の基で置換されていてよい)、(e) C_{1-6} アルキルチオ基、(f) C_{1-6} ア
ルキルスルフィニル基、(g) C_{1-6} アルキルスルホニル基又は (h) 式: $-N(R')$
(R'') で示される基、

20

R' 及び R'' は同一もしくは異なって、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、1～
2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてよいアミノ基及び C_{1-6} アルキルオキシ
基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基、(3) アシル
基、(4) C_{1-6} アルキルスルホニル基又は (5) 1 又は 2 個の C_{1-6} アルキル基で
置換されていてよいアミノスルホニル基であるか、或いは両者が末端で互いに結合して
隣接窒素原子と共に飽和又は不飽和 5～6 員含窒素複素環式基 (該含窒素複素環式基は水
酸基又は C_{1-6} アルキルオキシ基で置換されていてよい) を形成することを表し、

E は下式 (i) ~ (v) :

【化 3】



30

で示されるいずれかの基、

Q^1 は単結合手、 C_{1-6} アルキレン基又は式: $-N(R^7)-$ で示される基、

R^7 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基、

Q^2 は単結合手又は C_{1-6} アルキレン基、

R^5 及び R^6 は、一方が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、

40

他方が (a) ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロ
アルキル基 (該シクロアルキル基はシアノ基及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1～2
個の基で置換されていてよい)、1～2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてよい
アミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} ア
ルキルスルホニル基、アシル基、6～10 員単環もしくは二環式アリール基 (該アリール基
は 1～2 個のハロゲン原子で置換されていてよい)、飽和もしくは不飽和 4～7 員複素
単環式基 (該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異
項原子を含有する)、飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基と C_{3-8} シクロアルキ
ル基、5～6 員単環式アリール基及び飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基 (該複素
単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含有する

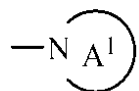
50

）から選ばれる 1～2 個の環式基とが縮合してなる飽和もしくは不飽和 8～15 員含窒素二環もしくは三環式複素環式基、及び飽和もしくは不飽和 8～11 員含窒素スピロ複素環式基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(b) C_{3-8} シクロアルキル基（該シクロアルキル基はシアノ基及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよい）、(c) 式： $-N(R^8)(R^9)$ で示される基、(d) 6～10 員単環もしくは二環式アリール基（該アリール基は 1～2 個のハロゲン原子で置換されていてもよい）又は (e) (i) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含有する）、(ii) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基と C_{3-8} シクロアルキル基、5～6 員単環式アリール基及び飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含有する）から選ばれる 1～2 個の環式基とが縮合してなる飽和もしくは不飽和 8～15 員含窒素二環もしくは三環式複素環式基及び (iii) 飽和もしくは不飽和 8～11 員含窒素スピロ複素環式基から選ばれる飽和もしくは不飽和複素環式基であるか、或いは R^5 及び R^6 の両者が末端で互いに結合して隣接窒素原子と共に (a) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含有する）；(b) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基と (イ) C_{3-8} シクロアルキル基、(ロ) 5～6 員単環式アリール基及び (ハ) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含有する）から選ばれる 1～2 個の環式基が縮合してなる飽和もしくは不飽和 8～15 員含窒素二環もしくは三環式複素環式基；及び (c) 飽和もしくは不飽和 8～11 員含窒素スピロ複素環式基から選ばれる飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基含窒素複素環式基を形成し、

R^8 及び R^9 は、一方が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、他方が (a) ハロゲン原子、シアノ基及び 6～10 員単環もしくは二環式アリール基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(b) C_{3-8} シクロアルキル基、(c) 6～10 員単環もしくは二環式アリール基（該アリール基は 1～2 個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、(d) アシル基又は (e) (i) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含有する）、(ii) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基と C_{3-8} シクロアルキル基、5～6 員単環式アリール基及び飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含有する）から選ばれる 1～2 個の環式基とが縮合してなる飽和もしくは不飽和 8～15 員含窒素二環もしくは三環式複素環式基及び (iii) 飽和もしくは不飽和 8～11 員含窒素スピロ複素環式基から選ばれる飽和もしくは不飽和複素環式基、

R^{50} 及び R^{60} は、一方が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアシル基であるか、或いは両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに下式：

【化 4】



〔式中、環 A^1 はオキソ基で置換されていてもよい 5～7 員脂肪族含窒素複素単環式基を表す。〕

示される環式基を形成し、

R^{51} は C_{1-6} アルキル基又は 6～10 員単環もしくは二環式アリールスルホニル基（該アリールスルホニル基は 1～2 個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、

R^{61} は C_{1-6} アルキルアミノ基又はアジド基を表し、かつ R^5 、 R^6 、 R^8 又は R^9 における飽和もしくは不飽和複素環式基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、1～3 個のハロゲン原子で

10

20

30

40

50

置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、6～10員単環もしくは二環式アリアル- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルオキシ基、アシル基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい6～10員単環もしくは二環式アリアル基および飽和もしくは不飽和5～6員含窒素複素環式基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよく、また R^5 と R^6 が結合して形成される飽和もしくは不飽和複素環式基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、6～10員単環もしくは二環式アリアル- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルオキシ基、アシル基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基及び6～10員単環もしくは二環式アリアル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい。]

10

で示されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項2】

式 (ii) で示される基が下式 (a) ～ (d) :

20

(a) $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、

(b) $-C(=O)-Alk-N(R^5)(R^6)$ 、

(c) $-Alk-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、

(d) $-N(R^7)-C(=O)-N(R^5)(R^6)$

[式中、Alkは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。]

で示されるいずれかの基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 及び R^2 が同一又は異なって、(1) ハロゲン原子、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基又は(2) ハロゲン原子、オキソ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキルオキシ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和5～7員複素単環式基

30

Eが下式 (a) ～ (e) :

(a) $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$

40

(b) $-C(=O)-Alk-N(R^5)(R^6)$

(c) $-Alk-C(=O)-N(R^5)(R^6)$

(d) $-N(R^7)-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 及び

(e) $-C(=NR^{51})-R^{61}$

から選ばれる基、

R^4 が (a) 水素原子、(b) シアノ基、(c) ハロゲン原子及び水酸基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(d) C_{1-6} アルキルオキシ基 (該基のアルキル部分は、ハロゲン原子、水酸基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい)、(e) C_{1-6} アルキル

50

チオ基、(f) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(g) C_{1-6} アルキルスルホニル基又は(h)式： $-N(R')(R'')$ で示される基、

R' 及び R'' は同一もしくは異なって、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基及び C_{1-6} アルキルオキシ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(3) アシル基、(4) C_{1-6} アルキルスルホニル基又は(5) 1又は2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基であるか、或いは(6) 両者が末端で互いに結合して隣接窒素原子とともに飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基(該複素環式基は水酸基又は C_{1-6} アルキルオキシ基で置換されていてもよい)を形成し、

R^5 及び R^6 が、一方が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、他方が(1) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、モルホリノカルボニル基、シアノ基で置換されていてもよいフェニル基及び飽和もしくは不飽和5～6員複素単環式基(該複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及びトリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい)から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) シアノ基又は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(3) 式： $-N(R^8)(R^9)$ で示される基、(4) フェニル基、又は(5) ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、オキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニルアミノ基、1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基及び5～6員飽和もしくは不飽和複素単環式基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい飽和もしくは不飽和4～10員複素単環もしくは二環式基であるか、或いは(6) R^5 及び R^6 の両者が互いに結合して隣接窒素原子と共に飽和もしくは不飽和含窒素4～7員複素単環式基(該複素環式基はハロゲン原子及びオキシ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい)を形成し、

R^8 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基、 R^9 が(a) ハロゲン原子、シアノ基及びフェニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；(b) ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、トリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、トリハロゲノ- C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基；(c) C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル基；又は(d) ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基及びトリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい5～6員飽和もしくは不飽和複素単環式基、

R^7 が水素原子、

$R^{5,1}$ が C_{1-6} アルキル基又はフェニルスルホニル基(該基のフェニル部分は1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい)、並びに

$R^{6,1}$ が C_{1-6} アルキルアミノ基又はアジド基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が(1) ハロゲン原子、シアノ基、ジハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、トリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基又は(2) オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、トリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキルオキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する飽和

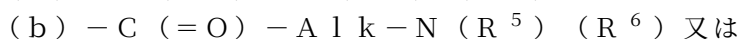
もしくは不飽和 5～7 員複素単環式基、

R^2 が (1) ハロゲン原子及びシアノ基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基又は (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和 5～7 員複素単環式基、

R^4 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ジハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、トリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル基又は式： $-N(R')(R'')$ で示される基、

R' 及び R'' は一方が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、他方がアシル基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基、

E が下式：



で示される基、

R^5 及び R^6 が、

一方が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、

他方が (1) C_{1-6} アルキル基、(2) C_{3-8} シクロアルキル基、(3) フェニル基、(4) ハロゲン原子、オキシ基、シアノ基、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、トリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ジ C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、フェニル基、ハロゲノフェニル基及びピリジル基から選ばれる 1～4 個の基で置換されていてもよい飽和もしくは不飽和 4～10 員単環もしくは二環式複素環式基又は (5) 式： $-N(R^8)(R^9)$ で示される基であるか、或いは (6) 両者が互いに結合して 5～6 員飽和もしくは不飽和含窒素複素単環式基（該複素環式基はハロゲン原子及びオキシ基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよい）、

R^8 が C_{1-6} アルキル基、

R^9 が (1) C_{1-6} アルキル基、(2) ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、又は (3) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、トリハロゲノ- C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルキルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい 5～6 員飽和もしくは不飽和複素単環式基、

R^{51} が C_{1-6} アルキル基又はハロゲノフェニルスルホニル基、

R^{61} が C_{1-6} アルキルアミノ基又はアジド基

である請求項 3 記載の化合物。

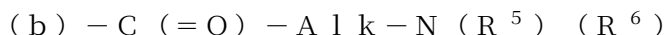
【請求項 5】

R^1 が (a) 塩素原子、フッ素原子、シアノ基、ジフルオロ- C_{1-4} アルキル基及びトリフルオロ- C_{1-4} アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基又は (b) トリフルオロ- C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

R^2 が塩素原子、フッ素原子、臭素原子及びシアノ基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基、

R^4 が水素原子、 C_{1-4} アルキル基、ジフルオロ- C_{1-4} アルキル基、トリフルオロ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルオキシ- C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルキル-カルボニルアミノ基、

E が下式：



で示される基、

R^5 及び R^6 は一方が水素原子であり、他方が C_{1-4} アルキル基、ピリジル- C_1

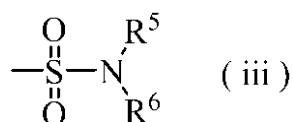
—₄ アルキル基、C₅—₇ シクロアルキル基、クロロフェニル基、飽和もしくは不飽和 4～6 員複素単環式基（該複素環式基はハロゲン原子、オキシ基及び C₁—₄ アルキルオキシ—C₁—₄ アルキル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよい）又は式：—N(R⁸)(R⁹) で示される基であるか、或いは両者が互いに結合して 5～6 員含窒素複素単環式基（1～2 個のオキシ基で置換されていてもよい）、

R⁸ が C₁—₄ アルキル基、

R⁹ が C₁—₄ アルキル基、クロロフェニル基、ピリジル基又は C₁—₄ アルキルオキシピリジル基である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ 及び R² が同一又は異なって、ハロゲン原子及びトリハロゲノ C₁—₆ アルキル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基、環 A が式 (A) で示される置換ピラゾール環、R⁴ が水素原子又は C₁—₆ アルキル基、E が式 (iii)：



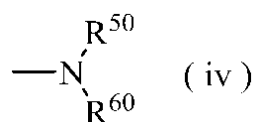
で示される基、R⁵ 及び R⁶ は一方が水素原子又は C₁—₆ アルキル基で、他方が (1) C₁—₆ アルキル基、(2) C₃—₈ シクロアルキル基又は (3) 1～2 個のオキシ基で置換されていてもよい 5～6 員飽和もしくは不飽和含硫もしくは含窒素複素環式基であるか、或いは (4) 両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに 1～2 個のオキシ基で置換されていてもよい 5～6 員飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基を形成する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ がトリハロゲノ—C₁—₆ アルキル—フェニル基、R² がハロゲノフェニル基、R⁴ が C₁—₆ アルキル基、R⁵ 及び R⁶ が、一方が水素原子又は C₁—₆ アルキル基であり、他方が (1) C₁—₆ アルキル基、(2) C₃—₈ シクロアルキル基又は (3) 1～2 個のオキシ基で置換されていてもよい 5～6 員飽和もしくは不飽和含硫もしくは含窒素複素環式基であるか、或いは (4) 両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに 5～6 員飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基（該複素環式基は 1～2 個のオキシ基で置換されていてもよい）を形成する請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ 及び R² が同一又は異なって、ハロゲン原子及びトリハロゲノ—C₁—₆ アルキル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基、環 A が式 (A) で示される置換ピラゾール環、R⁴ が水素原子又は C₁—₆ アルキル基、E が式 (iv)：



で示される基、R⁵⁰ 及び R⁶⁰ は一方が水素原子又は C₁—₆ アルキル基で、他方が C₁—₆ アルキル基又はアシル基であるか、或いは両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに 1～2 個のオキシ基で置換されていてもよい 5～6 員飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基を形成する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

6—(2—クロロフェニル)—7—(4—クロロフェニル)—3—(N—ピペリジノカルバモイル)ピラゾロ[1, 5—a]ピリミジン；

6—(2—クロロフェニル)—7—(4—クロロフェニル)—3—[(N'—メチル—N'—フェニルヒドラジノ)カルボニル]ピラゾロ[1, 5—a]ピリミジン

6—(2—クロロフェニル)—7—(4—クロロフェニル)—3—(N—シクロヘキシ

10

20

30

40

50

ルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[(N', N'-ジメチルヒドラジノ)カルボニル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-ピロリジノカルバモイル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-シクロペンチルカルバモイル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(4-テトラヒドロピラニル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

10

(R)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-ジフルオロメチルフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

20

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-[2-(2-ピリジル)エチル]カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-シクロペンチルカルバモイル)-2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

30

6-(2-ブロモフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-シクロペンチルカルバモイル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R, S)-6-(2-ブロモフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

40

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-[N-(3-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-シアノフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-[N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ]カルバモイル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-イソブチルカルバモイル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N

50

ー (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-トリフルオロメチルフェニル) -3- (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-トリフルオロメチルフェニル) -3- [N- [N-メチル-N- (2-ピリジル) アミノ] カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) -6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-シアノフェニル) -3- (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R, S) -6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-フルオロフェニル) -3- (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [N- [N-メチル-N- (2-ピリジル) アミノ] カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S) -6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- (N-エチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- (N-シクロプロピルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S) -6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S) -6- (2-クロロフェニル) -7- (4-ジフルオロメチルフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) -6- (2-シアノフェニル) -7- (4-トリフルオロメチルフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S) -6- (2-シアノフェニル) -7- (4-トリフルオロメチルフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [[N'-メチル-N'- (2-メトキシピリジン-5-イル) ヒドラジノ] カルボニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-シアノフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [N- (1-ピロリジニル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-クロロフェニル) -7- (2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル) -3- (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) -6- (2-シアノフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [N- (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6- (2-シアノフェニル) -7- (4-クロロフェニル) -3- [[N'-メチル-N'- (2-ピリジル) ヒドラジノ] カルボニル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a]

10

20

30

40

50

〕ピリミジン；

(R)－6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[N－(1, 1－ジオキソテトラヒドロチオフエン－3－イル)カルバモイル]－2－トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－トリフルオロメチルフェニル)－3－[(N', N'－ジメチルヒドラジノ)カルボニル]－2－アセチルアミノピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[[N'－メチル－N'－(2－ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]－2－アセチルアミノピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

10

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[[N'－メチル－N'－(2－ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]－2－(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[N－(1－ピロリジニル)カルバモイル]－2－ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

(R)－6－(2－クロロフェニル)－7－(4－トリフルオロメチルフェニル)－3－[N－(1, 1－ジオキソテトラヒドロチオフエン－3－イル)カルバモイル]－2－ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

(S)－6－(2－クロロフェニル)－7－(4－トリフルオロメチルフェニル)－3－[N－(1, 1－ジオキソテトラヒドロチオフエン－3－イル)カルバモイル]－2－ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

20

6－(2－シアノフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－(N－ピペリジノカルバモイル)ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[N－(1, 1－ジオキソチアシクロブタン－3－イル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

7－(4－クロロフェニル)－6－(2－シアノ－4－フルオロフェニル)－3－[N－(1－ピロリジニル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

7－(4－クロロフェニル)－6－(2－シアノフェニル)－3－(N－ピペリジノカルバモイル)－2－メチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

30

7－(4－クロロフェニル)－6－(2－シアノフェニル)－3－[N－(1－ピロリジニル)カルバモイル]－2－メチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

(S)－6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[N－(2－メトキシメチル－1－ピロリジニル)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[N－(4－フルオロピペリジノ)カルバモイル]ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

(R)－7－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－6－(2－シアノフェニル)－3－[N－(1, 1－ジオキソテトラヒドロチオフエン－3－イル)カルバモイル]－2－メチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

40

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[[N'－メチル－N'－(2－エトキシピリジン－5－イル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

(R)－6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[N－(1, 1－ジオキソテトラヒドロチオフエン－3－イル)カルバモイル]－2－メトキシメチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

(S)－6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[N－(1, 1－ジオキソテトラヒドロチオフエン－3－イル)カルバモイル]－2－メトキシメチルピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン；

6－(2－クロロフェニル)－7－(4－クロロフェニル)－3－[[N'－メチル

50

－N'－（２－ピリジル）ヒドラジノ］カルボニル］－２－メトキシメチルピラゾロ［１，５－a］ピリミジン；

６－（２－クロロフェニル）－７－（４－クロロフェニル）－３－［N－（１－ピロリジニル）カルバモイル］－２－メトキシメチルピラゾロ［１，５－a］ピリミジン；

７－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－６－（２－シアノフェニル）－３－［N－（１－ピロリジニル）カルバモイル］－２－メチルピラゾロ［１，５－a］ピリミジン；

６－（２－クロロフェニル）－７－（４－クロロフェニル）－３－［２－（１，１－ジオキソチオモルホリノ）アセチル］－２－メチルピラゾロ［１，５－a］ピリミジン；

６－（２－シアノフェニル）－７－（４－クロロフェニル）－３－［N－（４－フルオロ）ペピリジノカルバモイル］－２－メチルピラゾロ［１，５－a］ピリミジン；

および

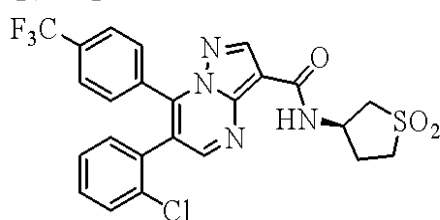
６－（２－クロロフェニル）－７－（４－トリフルオロメチルフェニル）－３－［N－（テトラヒドロチオフエン－３－イル）カルバモイル］ピラゾロ［１，５－a］ピリミジン；

から選ばれる化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項１０】

下記式：

【化７】

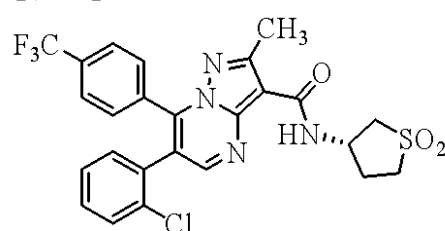


で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項１１】

下記式：

【化８】

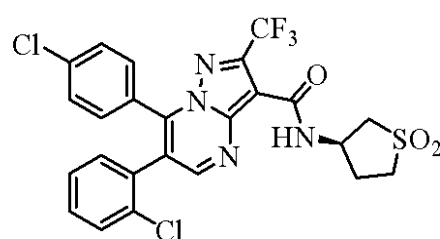


で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項１２】

下記式：

【化９】



で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩で物。

【請求項１３】

10

20

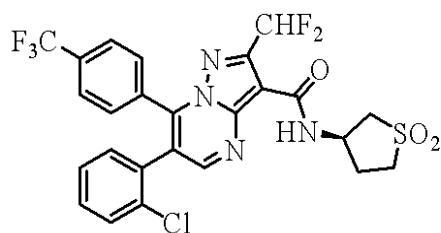
30

40

50

下記式：

【化１０】



で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は優れた中枢性カンナビノイド（ＣＢ１）受容体拮抗作用を有し、医薬として有用な新規ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

【背景技術】

【０００２】

大麻を摂取すると、時間・空間感覚の混乱、多幸感、記憶の障害、痛覚の低下、幻覚など多様な精神神経反応がみられることはよく知られている。これらの作用の多くは、Δ９－テトラヒドロカンナビノール（Δ９－ＴＨＣ）をはじめとするカンナビノイドと総称される化合物によるものである。カンナビノイドの効果は、体内に存在する特異的な高親和性受容体との相互作用に因るものと考えられている。これまで、２つのカンナビノイド受容体（ＣＢ１受容体、ＣＢ２受容体）が同定・遺伝子クローニングされており、ＣＢ１受容体は脳などの中枢神経系（ＣＮＳ）に分布し（非特許文献１）、ＣＢ２受容体は脾臓などの免疫組織に分布する（非特許文献２）。

20

【０００３】

これらカンナビノイド受容体に親和性を有する物質（作動物質、拮抗物質、逆作動物質）は、大麻同様多様な薬理作用を示し、特に中枢性のＣＢ１受容体に親和性を有する物質は、精神病的障害、神経学的障害などのＣＮＳ疾患の治療に有用である。

30

【０００４】

ＣＢ１受容体に親和性を有する化合物としては、ＳＲ１４１７１６の如きピラゾール－３－カルボキサミド誘導体（非特許文献３）、ＳＬＶ－３１９の如き４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール誘導体（非特許文献４）、ジヒドロピラゾロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－７－オン誘導体又は２Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｄ〕ピリミジン－７（６Ｈ）－オン誘導体（特許文献１）等、種々の化合物が知られている。また、これら化合物の内、少なくともＳＲ１４１７１６及びＳＬＶ－３１９については、食欲抑制剤（抗肥満薬）としての有効性につき臨床試験が実施されている。

【０００５】

【特許文献１】ＷＯ２００４／０９４４１７

40

【非特許文献１】Nature, Vol. 346, pp 561-564 (1990)

【非特許文献２】Nature, Vol. 365, pp 61-65 (1993)

【非特許文献３】Similand, J. et al, Life Science, Vol. 63, PL113-PL117 (1998)

【非特許文献４】Lange, J-H, et al, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 47 (3), p 627-643 (2004)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明の目的は、優れたＣＢ１受容体拮抗作用を有し、医薬として有用な新規ピラゾロ〔

50

1, 5-a] ピリミジン化合物を提供するものである。

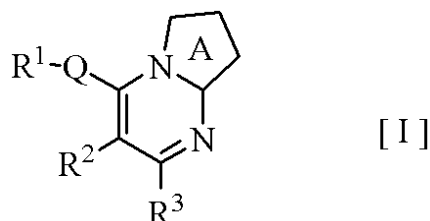
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、一般式 [I] :

【0008】

【化1】



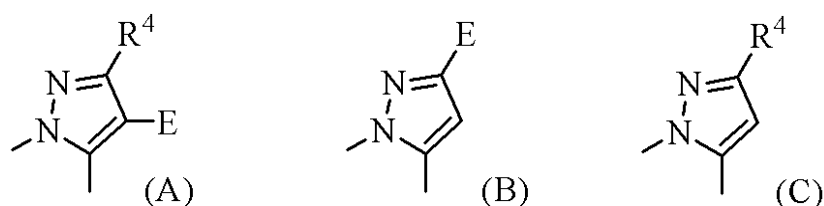
10

【0009】

〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和複素環式基、 Q は単結合手、メチレン基又は式： $-N(R^Q)-$ で示される基、 R^Q はアルキル基、環 A は隣接ピリミジン環と縮合する下式 (A)、(B) 又は (C) :

【0010】

【化2】



20

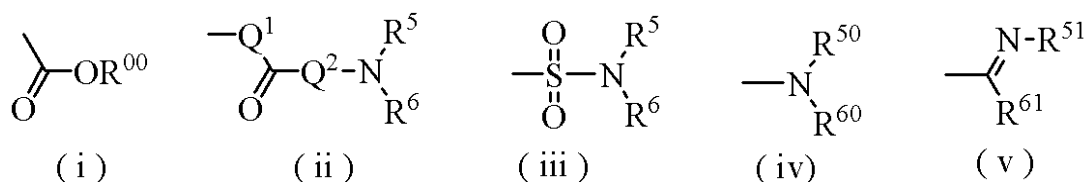
【0011】

で示される置換ピラゾール環、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、(a) 水素原子、(b) シアノ基、(c) 1~3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、(d) アルキルオキシ基 (該基のアルキル部分は、ハロゲン原子、水酸基、1~2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルオキシ基及びアルキルスルホニル基から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい)、(e) アルキルチオ基、(f) アルキルスルフィニル基、(g) アルキルスルホニル基又は (h) 式： $-N(R')(R'')$ で示される基、 R' 及び R'' は同一もしくは異なって、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、1~2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基及びアルキルオキシ基から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよいアルキル基、(3) アシル基、(4) アルキルスルホニル基又は (5) 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基であるか、或いは両者が末端で互いに結合して隣接窒素原子と共に飽和又は不飽和含窒素複素環式基を形成することを表し、 E は下式 (i) ~ (v) :

30

【0012】

【化3】



40

【0013】

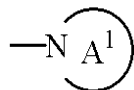
で示されるいずれかの基、 R^{00} はアルキル基、 Q^1 は単結合手、アルキレン基又は式： $-N(R^7)-$ で示される基、 R^7 は水素原子又はアルキル基、 Q^2 は単結合手又はアルキレン基、 R^5 及び R^6 は、一方が水素原子又はアルキル基であり、他方が (a) ハロゲン原子、シアノ基、アルキルオキシ基、置換基を有していてもよい

50

シクロアルキル基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和複素環式基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいアルキル基、(b)置換基を有していてもよいシクロアルキル基、(c)式： $-N(R^8)(R^9)$ で示される基、(d)置換基を有していてもよいアリール基又は(e)置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和複素環式基であるか、或いは R^5 及び R^6 の両者が末端で互いに結合して隣接窒素原子と共に置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基を形成し、 R^8 及び R^9 は、一方が水素原子又はアルキル基であり、他方が(a)ハロゲン原子、シアノ基及びアリール基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいアルキル基、(b)シクロアルキル基、(c)置換基を有していてもよいアリール基、(d)アシル基又は(e)置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和複素環式基、 $R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、一方が水素原子又はアルキル基であり、他方が水素原子、アルキル基又はアシル基であるか、或いは両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに下式：

【0014】

【化4】



【0015】

〔式中、環 A^1 はオキソ基で置換されていてもよい5～7員脂肪族含窒素複素単環式基を表す。〕示される環式基を形成し、 $R^{5'}$ はアルキル基又は置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、 $R^{6'}$ はアルキルアミノ基又はアジド基を表す。〕で示されるピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

【発明の効果】

【0016】

本発明の化合物[I]は、CB1受容体に対して優れた拮抗作用を有することから、当該受容体に関与する各種疾患（例えば、精神分裂病を包含する精神病、食欲障害（過食症、食欲不振）等）の予防・治療に有用である。また、本発明の化合物[I]は、慢性処置及びアルコールもしくは薬物乱用（例えば、オピオイド等）からの離脱に有用である。更に、本発明の化合物[I]は、鎮痛活性の増強剤又は禁煙補助剤としても有用である。加えて、本発明の化合物[I]またはその薬理的に許容しうる塩は、低毒性であり、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明の化合物[I]において、 R^1 及び R^2 がアリール基である場合、当該アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等の如き6～10員単環もしくは二環式アリール基があげられ、この内、フェニル基が好ましい。

【0018】

R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 が飽和もしくは不飽和複素環式基である場合、当該複素環式基としては、例えば、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和5～7員複素単環式基があげられる。より具体的には、フリル基、テトラヒドロフラニル基、ピラニル基、テトラヒドロピラニル基の如き5～6員含酸素複素環式基、チエニル基、テトラヒドロチエニル基、チオピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基の如き飽和もしくは不飽和5～6員含硫複素環式基、或いはピロリジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジニル基、ピペリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アザシクロヘプチル基の如き飽和もしくは不飽和5～7員含窒素複素環式基があげられ、このうち、 R^1 又は R^2 としては、チエニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基又はピリジニル基の如き飽和もしくは不飽

和 5～6 員含硫もしくは含窒素複素単環式基が好ましく、 R^3 又は R^4 としては、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリノ基又はチオモルホリノ基の如き不飽和 5～6 員含酸素、含硫もしくは含窒素複素単環式基が好ましい。

【0019】

上記 R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 におけるアリール基は、ハロゲン原子、シアノ基、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルオキシ基、1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい。

【0020】

上記 R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 における飽和もしくは不飽和複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルキルオキシアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルオキシ基、アルキルオキシアルキルオキシ基、1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい。

【0021】

R^5 、 R^6 、 R^8 又は R^9 がシクロアルキル基である場合、当該シクロアルキル基はシアノ基及びアルキル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよい。

【0022】

R^5 、 R^6 、 R^8 又は R^9 におけるアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の如き 6～10 員単環もしくは二環式アリール基があげられ、この内、フェニル基が好ましい。また、当該アリール基は 1～2 個のハロゲン原子で置換されていてもよい。

【0023】

R^5 、 R^6 、 R^8 又は R^9 が飽和もしくは不飽和複素環式基である場合、該複素環式基としては、(a) 飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を含む）；(b) 前記複素単環式基と、3～8 員シクロアルキル基、5～6 員単環式アリール基及び飽和もしくは不飽和 4～7 員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を含む）から選ばれる 1～2 個の環式基とが縮合してなる 8～15 員の飽和もしくは不飽和含窒素二環式もしくは三環式複素環式基；或いは (c) 飽和もしくは不飽和 8～11 員含窒素スピロ複素環式基等があげられる。

【0024】

R^5 、 R^6 、 R^8 又は R^9 における飽和もしくは不飽和複素環式基としては、例えば、(A) フリル基、テトラヒドロフラニル基、ピラニル基、テトラヒドロピラニル基、チアシクロブチル基、チエニル基、テトラヒドロチエニル基、チオピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、クロメニル基、イソクロメニル基、ベンゾチエニル基及びジヒドロベンゾチエニル基から選ばれる飽和もしくは不飽和含酸素又は含硫複素環式基、或いは (B) アゼチジル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、2H-ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、チアゾリジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリジニル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピペリジル基、ピラジニル基、ピペラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリダジニル基、モルホリニル基、アゾシニル基、アザシクロヘプチル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、1H-インダゾリル基、ピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、テトラゾリル基、プリニル基、プテリジニル基、4H-キノリジニル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、ジヒドロイソキノ

10

20

30

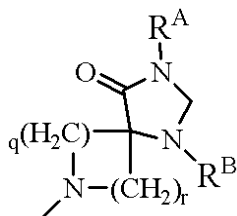
40

50

ノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、フタラジニル基、ジヒドロフタラジニル基、ナフチリジニル基、ジヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、ジヒドロベンゾチアジニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、キサントニル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェナントリジニル基、アクリジニル基、5H-ジヒドロジベンズアゼピニル基及び一般式：

【0025】

【化5】



【0026】

〔式中、 R^A 及び R^B は同一又は異なって水素原子又はアルキル基、 q 及び r は1又は2の整数を表す。〕で示されるスピロ複素環式基から選ばれる飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基等があげられる。

【0027】

上記のうち、好ましい飽和もしくは不飽和複素環式基としては、例えば、テトラヒドロフランニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、アザシクロヘプチル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、チアシクロブチル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、ピロロピリジル基又はテトラヒドロナフチリジニル基等があげられる。

【0028】

R^5 と R^6 とが互いに結合して形成される飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基としては、例えば、(a) 飽和もしくは不飽和4～7員含窒素複素単環式基（該複素単環式基は2個以上の窒素原子を含んでいてもよく、かつ当該窒素原子以外に酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい）；(b) 前記複素単環式基と、3～8員シクロアルキル基、5～6員単環式アリール基及び飽和もしくは不飽和4～7員複素単環式基（該複素単環式基は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む）から選ばれる1～2個の環式基とが縮合してなる8～15員の飽和もしくは不飽和含窒素二環式もしくは三環式複素環式基；或いは(c) 飽和もしくは不飽和8～11員含窒素スピロ複素環式基等があげられる。

【0029】

上記の飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基の具体例としては、例えば、アゼチジル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、モルホリニル基、アザシクロヘプチル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、1H-インダゾリル基、プリニル基、ジヒドロキノリル基、テトラヒドロキノリル基、ジヒドロイソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロフタラジニル基、ジヒドロキナゾリニル基、ジヒドロベンゾチアジニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、5H-ジヒドロジベンズアゼピニル基及び一般式：

【0030】

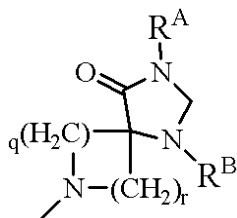
10

20

30

40

【化 6】



【0031】

〔式中、 R^A 及び R^B は同一又は異なって水素原子又はアルキル基、 q 及び r は 1 又は 2 の整数を表す。〕で示されるスピロ複素環式基から選ばれる飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基等があげられる。

10

【0032】

上記のうち、好ましい飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基としては、例えば、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基又はアザシクロヘプチル基の如き飽和 5～7 員含窒素複素単環式基があげられる。

【0033】

更に、 R^5 、 R^6 、 R^8 又は R^9 における飽和もしくは不飽和複素環式基（及び R^5 と R^6 とが結合して形成される含窒素複素環式基）は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキシ基、アルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換されたアルキル基、アルキルオキシアルキル基、アミノアルキル基、シクロアルキル基、アリールアルキル基、アルキルオキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換されたアルキルオキシ基、アシル基、1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アシルアミノ基、アルキルスルホニル基、1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、1～2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリ

20

ール基および飽和もしくは不飽和 5～6 員含窒素複素環式基から選ばれる 1～4 個の基で置換されていてもよい。

【0034】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 又は R^9 におけるアシル基としては、例えば、下記一般式： $R^X - COOH$ [Ac-1]〔式中、 R^X は、(a) 水素原子、(b) ハロゲン原子、シアノ基、アルキルスルホニル基及びピリジル基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよいアルキル基、(c) アリール基で置換されていてもよいアルキルオキシ基、(d) シクロアルキル基、(e) ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、トリハロゲノアルキル基及びアルキルオキシ基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいアリール基、(f) 1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基又は (g) ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基及びトリハロゲノアルキル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよい飽和もしくは不飽和複素環式基を表す。〕で示されるカルボン酸から 1 個の水酸基を除いてできる基（即ち、式： $R^X CO-$ で示される基）があげられる。このようなアシル基の具体例としては、例えば、(a1) ホルミル基、(b1) アセチル基、プロピオニル基の如き C_{1-6} アルキルカルボニル基、トリフルオロアセチル基の如きトリハロゲノ C_{1-6} アルキルカルボニル基、シアノアセチル基の如きシアノ C_{1-6} アルキルカルボニル基、ピリジルアセチル基の如きピリジル C_{1-6} アルキルカルボニル基、(c1) メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基の如き C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基の如きアリール C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、(d1) シクロプロピルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基の如き C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基、(e1) ベンゾイル基の如きアリールカルボニル基、クロロベンゾイル基、フルオロベンゾイル基、ジフルオロベンゾイル基の如きモノもしくはジハロゲノアリールカルボニル基、シアノベンゾイル基の如きシアノアリールカルボニル基、トリフルオロメチルベンゾイル基の如きトリハロゲノ C_{1-6} アルキルアリールカルボニル基、メトキシベンゾイル基の如き C_{1-6} アルキルオキシアリールカルボニル基、(f1) カルバ

30

40

50

モイル基、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル基、或いは(g1)フロイル基、テノイル基、プロモテノイル基、シアノテノイル基、ピリジルカルボニル基、クロロピリジルカルボニル基、シアノピリジルカルボニル基、トリフルオロメチルピリジルカルボニル基又はピラジニルカルボニル基等があげられる。

【0035】

本発明の化合物[I]において、Eが式(ii)で示される基である場合、当該基(ii)としては、例えば下式：(a) -C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、(b) -C(=O)-Alk-N(R⁵)(R⁶)、(c) -Alk-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、又は(d) -N(R⁷)-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)〔式中、Alkは直鎖もしくは分岐鎖C₁₋₆アルキレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される基があげられる。

10

【0036】

上記本発明の化合物[I]のうち、好ましい化合物としては、例えば、下記A群～E群の化合物があげられる。

【0037】

A群：一般式[I]において、R¹及びR²が同一又は異なって、ハロゲン原子及びトリハロゲノアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基、Qが単結合手、環Aが式(A)で示される置換ピラゾール環、Eが下式(i)：-C(=O)O-R⁰ (i)で示される基、R⁴が(1)アルキル基及びアルキルスルホニル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基又は(2)1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基である化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

20

【0038】

上記A群化合物のうち、より好ましい化合物としては、例えば、R¹及びR²がクロロフェニル基又はトリフルオロ-C₁₋₄アルキルフェニル基、R²がクロロフェニル基、R³がC₁₋₄アルキル基、R⁴がC₁₋₄アルキル基及びC₁₋₄アルキルスルホニル基から選ばれる1～2個の基で置換されたアミノ基である化合物があげられる。

【0039】

B群：一般式[I]において、R¹及びR²が同一又は異なって、(1)ハロゲン原子、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルオキシ基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基及びアルキルスルホニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基又は(2)ハロゲン原子、オキソ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルキルオキシ基、アルキルオキシアルキル基及びアルキルオキシアルキルオキシ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい飽和もしくは不飽和5～7員複素環式基、環Aが式(A)又は(B)で示される置換ピラゾール環、Eが下式(a)～(e)：(a) -C(=O)-N(R⁵)(R⁶) (b) -C(=O)-Alk-N(R⁵)(R⁶) (c) -Alk-C(=O)-N(R⁵)(R⁶) (d) -N(R⁷)-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)及び(e) -C(=NR⁵¹)-R⁶¹から選ばれる基、R³が水素原子、シアノ基又はアルキルオキシ基、R⁴が(a)水素原子、(b)シアノ基、(c)ハロゲン原子及び水酸基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいアルキル基、(d)アルキルオキシ基(該基のアルキル部分は、ハロゲン原子、水酸基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルオキシ基及びアルキルスルホニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい)、(e)アルキルチオ基、(f)アルキルスルフィニル基、(g)アルキルスルホニル基又は(h)式：-N(R')(R'')で示される基、R'及びR''は同一もしくは異なって、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基及びアルキルオキシ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいアルキル基、(3)アシル基、(4)アルキルスルホニル基又は(5)1又は2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基であるか、或

30

40

50

いは(6)両者が末端で互いに結合して隣接窒素原子とともに飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基(該複素環式基は水酸基又はアルキルオキシ基で置換されていてもよい)を形成し、 R^5 及び R^6 が、一方が水素原子又はアルキル基であり、他方が(1)ハロゲン原子、アルキルオキシ基、シクロアルキル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、1~2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、モルホリノカルボニル基、シアノ基で置換されていてもよいフェニル基及び飽和もしくは不飽和5~6員複素単環式基(該複素環式基はハロゲン原子、アルキル基及びトリハロゲノアルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい)から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよいアルキル基、(2)シアノ基又はアルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、(3)式: $-N(R^8)(R^9)$ で示される基、(4)フェニル基、又は

(5)ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、オキソ基、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、1~2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、1~2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、1~2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基及び5~6員飽和もしくは不飽和複素単環式基から選ばれる1~4個の基で置換されていてもよい飽和もしくは不飽和4~10員複素単環もしくは二環式基であるか、或いは

(6) R^5 及び R^6 の両者が互いに結合して隣接窒素原子と共に飽和もしくは不飽和含窒素4~7員複素単環式基(該複素環式基はハロゲン原子及びオキソ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい)を形成し、 R^8 が水素原子又はアルキル基、 R^9 が(a)ハロゲン原子、シアノ基及びフェニル基から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよいアルキル基;(b)ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、トリハロゲノアルキル基、シクロアルキル基、トリハロゲノアルキルオキシ基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基及びアルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基;(c)アルキルオキシカルボニル基;又は(d)ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルキルオキシ基及びトリハロゲノアルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい5~6員飽和もしくは不飽和複素単環式基、 R^7 が水素原子、 $R^{5,1}$ がアルキル基又はフェニルスルホニル基(該基のフェニル部分は1~2個のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 $R^{6,1}$ がアルキルアミノ基又はアジド基である化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【0040】

上記B群化合物のうち、より好ましい化合物としては、例えば、 R^1 が(1)ハロゲン原子、シアノ基、ジハロゲノアルキル基、トリハロゲノアルキル基、アルキルオキシ基及びジアルキルアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよいフェニル基又は(2)オキソ基、アルキル基、トリハロゲノアルキル基、アルキルオキシ基、アルキルオキシアルキル基、アルキルオキシアルキルオキシ基及びジアルキルアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい5~7員飽和もしくは不飽和複素環式基、 R^2 が(1)ハロゲン原子及びシアノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよいフェニル基又は(2)ハロゲン原子で置換されていてもよい5~6員飽和もしくは不飽和複素環式基、 R^3 が水素原子、 R^4 が水素原子、アルキル基、ジハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、トリハロゲノアルキル基、アルキルオキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アルキルオキシアルキルオキシ基、アルキルスルホニルアルキル基又は式: $-N(R')(R'')$ で示される基、 R' 及び R'' は一方が水素原子又はアルキル基であり、他方がアシル基又はアルキルスルホニル基、Eが下式:(a) $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ (b) $-C(=O)-Alk-N(R^5)(R^6)$ 又は(e) $-C(=NR^{5,1})-R^{6,1}$ で示される基、 R^5 及び R^6 が、一方が水素原子又はアルキル基であり、他方が(1)アルキル基、(2)シクロアルキル基、(3)フェニル基、(4)ハロゲン原子、オキソ基、シアノ基、水酸基、アルキル基、トリハロゲノアルキル基、アルキルオキシ基、アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニル基、ジアルキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、ジアルキルアミノスル

ホニル基、フェニル基、ハロゲノフェニル基及びピリジル基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい飽和もしくは

不飽和4～10員単環もしくは二環式複素環式基又は(5)式： $-N(R^8)(R^9)$ で示される基であるか、或いは(6)両者が互いに結合して5～6員飽和もしくは不飽和含窒素複素単環式基(該複素環式基はハロゲン原子及びオキシ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい)、 R^8 がアルキル基、 R^9 が(1)アルキル基、(2)ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、(3)ピリジル基で置換されていてもよいアルキル基又は(4)ハロゲン原子、アルキル基、トリハロゲノアルキル基及びアルキルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい4～6員飽和もしくは不飽和複素単環式基、 R^{51} がアルキル基又はハロゲノフェニルスルホニル基、 R^{61} がアルキルアミノ基又はアジド基である化合物があげられる。

10

【0041】

上記B群化合物のうち、更に好ましい化合物としては、例えば、(a) R^1 が塩素原子、フッ素原子、シアノ基、ジフルオロ- C_{1-4} アルキル基及びトリフルオロ- C_{1-4} アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基又は(b)トリフルオロ- C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、 R^2 が塩素原子、フッ素原子、臭素原子及びシアノ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基、

R^3 が水素原子、 R^4 が水素原子、 C_{1-4} アルキル基、ジフルオロ- C_{1-4} アルキル基、トリフルオロ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルオキシ- C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルキル-カルボニルアミノ基、 E が下式： $(a) -C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 又は $(b) -C(=O)-Alk-N(R^5)(R^6)$ で示される基、 R^5 及び R^6 は一方が水素原子であり、他方が C_{1-4} アルキル基、ピリジル- C_{1-4} アルキル基、 C_{5-7} シクロアルキル基、クロロフェニル基、飽和もしくは不飽和4～6員複素単環式基(該複素環式基はハロゲン原子、オキシ基及び C_{1-4} アルキルオキシ- C_{1-4} アルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい)又は式： $-N(R^8)(R^9)$ で示される基であるか、或いは両者が互いに結合して5～6員含窒素複素単環式基(該複素単環式基1～2個のオキシ基で置換されていてもよい)、 R^8 が C_{1-4} アルキル基、 R^9 が C_{1-4} アルキル基、クロロフェニル基、ピリジル基又は C_{1-4} アルキルオキシピリジル基である化合物があげられる。

20

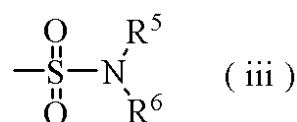
【0042】

C群：一般式[I]において、 R^1 及び R^2 が同一又は異なって、ハロゲン原子及びトリハロゲノアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基、 Q が単結合手、環Aが式(A)で示される置換ピラゾール環、 R^3 が水素原子、 R^4 が水素原子又はアルキル基、 E が式(iii)：

30

【0043】

【化7】



40

【0044】

で示される基、 R^5 及び R^6 は一方が水素原子又はアルキル基で、他方が(1)アルキル基、(2)シクロアルキル基又は(3)1～2個のオキシ基で置換されていてもよい5～6員飽和もしくは不飽和含硫もしくは含窒素複素環式基であるか、或いは(4)両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに1～2個のオキシ基で置換されていてもよい5～6員飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基を形成する化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【0045】

上記C群化合物のうち、更に好ましい化合物としては、例えば、 R^1 がトリハロゲノアルキル-フェニル基、 R^2 がハロゲノフェニル基、 R^4 がアルキル基、 R^5 及び R^6 は一方

50

が水素原子又はアルキル基であり、他方が（１）アルキル基、（２）シクロアルキル基又は（３）１～２個のオキシ基で置換されていてもよい５～６員飽和もしくは不飽和含硫もしくは含窒素複素環式基であるか、或いは（４）両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに１～２個のオキシ基で置換されていてもよい５～６員飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基を形成する化合物があげられる。

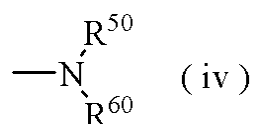
【００４６】

D群： 一般式〔I〕において、 R^1 及び R^2 が同一又は異なって、ハロゲン原子及びトリハロゲノアルキル基から選ばれる１～２個の基で置換されていてもよいフェニル基、Qが単結合手、環Aが式（A）で示される置換ピラゾール環、 R^3 が水素原子、 R^4 が水素原子又はアルキル基、Eが式（iv）：

10

【００４７】

【化８】



【００４８】

で示される基、 R^{50} 及び R^{60} は一方が水素原子又はアルキル基で、他方がアルキル基又はアシル基であるか、或いは両者が互いに結合して隣接窒素原子とともに１～２個のオキシ基で置換されていてもよい５～６員飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基を形成する化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

20

【００４９】

E群： 一般式〔I〕において、 R^1 及び R^2 が同一又は異なって、ハロゲン原子及びトリハロゲノアルキル基から選ばれる１～２個の基で置換されていてもよいフェニル基、Qが単結合手、環Aが式（C）で示される置換ピラゾール環、 R^3 が水素原子、 R^4 が式： $-N(R')(R'')$ で示される基、 R' 及び R'' が同一もしくは異なって、水素原子又はアルキル基であるか、或いは（６）両者が末端で互いに結合して隣接窒素原子とともに５～６員飽和もしくは不飽和含窒素複素環式基を形成する化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【００５０】

30

本発明化合物〔I〕のうち、とりわけ好ましい化合物としては、例えば、 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-ピペリジノカルバモイル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-〔（N'-メチル-N'-フェニルヒドラジノ）カルボニル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロヘキシルカルバモイル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-〔（N'、N'-ジメチルヒドラジノ）カルボニル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-ピロリジノカルバモイル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-〔N-（4-テトラヒドロピラニル）カルバモイル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； 6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-〔N-（1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル）カルバモイル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； （R）-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-ジフルオロメチルフェニル）-3-〔N-（1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル）カルバモイル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； （R）-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3-〔N-（1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル）カルバモイル〕-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン； （S）-6-（

40

50

2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - [2 - (2-ピリジル) エチル] カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - (N-シクロペンチルカルバモイル) - 2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-ブロモフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (R, S) - 6 - (2-ブロモフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - [N - (3-クロロフェニル) - N-メチルアミノ] カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - [N-メチル-N - (2-ピリジル) アミノ] カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - (N-イソブチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - [N-メチル-N - (2-ピリジル) アミノ] カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-シアノフェニル) - 3 - (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (R, S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - [N-メチル-N - (2-ピリジル) アミノ] カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - (N-エチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - (N-シクロプロピルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; (S) - 6 - (2-クロロフ

10

20

30

40

50

エニル) - 7 - (4-ジフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) - 6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S) - 6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[N'-メチル-N' - (2-メトキシピリジン-5-イル) ヒドラジノ] カルボニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1-ピロリジニル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル) - 3 - (N-シクロペンチルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) - 6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[N'-メチル-N' - (2-ピリジル) ヒドラジノ] カルボニル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] - 2-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [(N', N'-ジメチルヒドラジノ) カルボニル] - 2-アセチルアミノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[N'-メチル-N' - (2-ピリジル) ヒドラジノ] カルボニル] - 2-アセチルアミノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[N'-メチル-N' - (2-ピリジル) ヒドラジノ] カルボニル] - 2- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1-ピロリジニル) カルバモイル] - 2-ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] - 2-ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] - 2-ジフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - (N-ピペリジノカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソチアシクロブタン-3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

7 - (4-クロロフェニル) - 6 - (2-シアノ-4-フルオロフェニル) - 3 - [N - (1-ピロリジニル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

7 - (4-クロロフェニル) - 6 - (2-シアノフェニル) - 3 - (N-ピペリジノカルバモイル) - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

7 - (4-クロロフェニル) - 6 - (2-シアノフェニル) - 3 - [N - (1-ピロリジニル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (2-メトキシメチル-1-ピロリジニル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (4-フルオロピペリジノ) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

(R) - 7 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - (2-シアノフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6 - (2-クロ

10

20

30

40

50

ロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[N' - メチル - N' - (2-エトキシピリジン - 5-イル) ヒドラジノ] カルボニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 (R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン - 3-イル) カルバモイル] - 2-メトキシメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 (S) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフエン - 3-イル) カルバモイル] - 2-メトキシメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[N' - メチル - N' - (2-ピリジル) ヒドラジノ] カルボニル] - 2-メトキシメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (1-ピロリジニル) カルバモイル] - 2-メトキシメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 7 - (4-クロロ - 2-フルオロフェニル) - 6 - (2-シアノフェニル) - 3 - [N - (1-ピロリジニル) カルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [2 - (1, 1-ジオキソチオモルホリノ) アセチル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 6 - (2-シアノフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [N - (4-フルオロ) ピペリジノカルバモイル] - 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 および 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [N - (テトラヒドロチオフエン - 3-イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 から選ばれる化合物又はその薬理的に許容し得る塩があげられる。

10

20

【0051】

本発明の化合物 [I] は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体 (ジアステレオマー異性体、光学異性体) として存在しうるが、本発明はこれらのうちのいずれか1個の立体異性体またはその混合物のいずれをも含むものである。

【0052】

本発明の化合物 [I] は、CB1受容体に対して優れた拮抗作用を有することから、当該受容体が関与する各種疾患、例えば、精神分裂病を包含する精神病、不安障害、ストレス、鬱病、癲癇、神経変性、小脳及び旧小脳 (Spinocerebellar) 障害、認識障害、頭蓋外傷、パニック発作、末梢ニューロパシー、緑内障、片頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、レイノー症候群、振せん、強迫性障害、健忘症、老年痴呆、胸腺障害、ソーレット症候群、遅発性ジスキネシア、双極性障害、癌、薬剤誘発性運動障害、失調症、内毒素血症性ショック、出血性ショック、低血圧症、不眠症、炎症を包含する免疫学的疾患、多発性硬化症、嘔吐、下痢、喘息、食欲障害 (過食症、食欲不振)、肥満症、非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM)、耐糖能障害、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、動脈硬化、高血圧、冠疾患、記憶障害、泌尿器疾患、心血管疾患、不妊、感染症、髄鞘脱落性疾患、神経炎、ウィルス性脳炎、脳血管障害、肝硬変、又は腸通過障害 (intestinal transit disorders) を包含する消化管疾患等の予防・治療に有用である。

30

40

【0053】

また、本発明の化合物 [I] は、慢性処置及び物質 (アルコール等) もしくは薬物乱用 (例えば、オピオイド、バービツレート、大麻、コカイン、アンフェタミン、フェンシクリド、幻覚誘発薬、ベンゾジアゼピン) からの離脱に有用である。

【0054】

更に、本発明の化合物 [I] は、鎮痛薬もしくは麻酔性及び非麻酔性の薬剤の鎮痛活性の増強剤や禁煙補助剤 (喫煙からの離脱) としても有用である。

【0055】

本発明の化合物 [I] またはその薬理的に許容しうる塩は、低毒性であり、医薬として安

50

全性が高いという特長をも有する。

【0056】

本発明の化合物〔I〕は、遊離の形でも、それらの薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、該化合物がその分子内にカルボキシル基を有する場合には、薬理的に許容し得る塩としては、塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

【0057】

本発明の化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

【0058】

本発明の化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

【0059】

本発明の化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、1日当たり約0.0001～1.0mg/kg、とりわけ約0.001～0.1mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.001～100mg/kg、とりわけ約0.01～10mg/kg程度とするのが好ましい。

【0060】

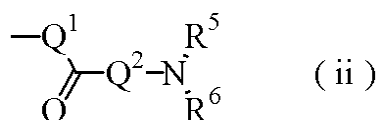
本発明の化合物〔I〕は、下記の方法により製することができるが、これらに限定されるものではない。

【0061】

(1) 本発明の化合物〔I〕のうち、環Aが式(A)で示される置換ピラゾール環、Eが式(ii)：

【0062】

【化9】



【0063】

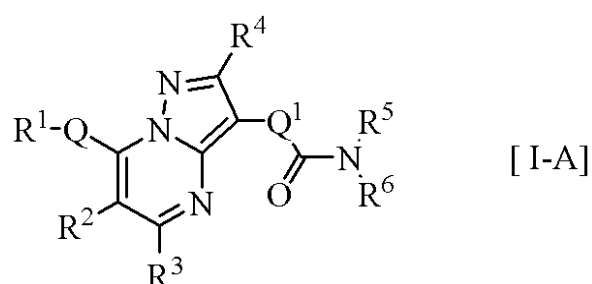
で示される基である化合物は、例えば、下記の方法(A～D法)に従って製することができる。

【0064】

〔A法〕 Q²が単結合手である化合物〔I〕、即ち下記一般式〔I-A〕：

【0065】

【化10】

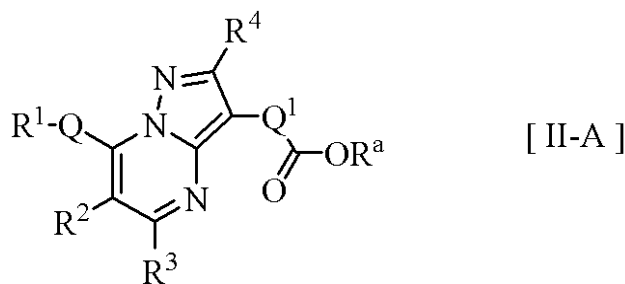


【0066】

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物は、一般式〔II-A〕：

【0067】

【化11】



10

【0068】

〔式中、R^aは水素原子、アルキル基又はベンジル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物と一般式〔III〕：HN(R⁵)(R⁶)〔III〕〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示されるアミン化合物又はその塩と反応させることにより製することができる。

【0069】

R^a

が水素原子である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、1,2-ジメトキシエタン等があげられる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC・HCl)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジエチルシアノホスホネート(DEPC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、カルボニルジトリアゾール、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン(PS-Carbodiimide)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HATU)、ヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HBTU)、ヘキサフルオロリン酸プロモトリスピロリジノホスホニウム(PyBrop)、テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(TBTU)、ヘキサクロロアンチモン酸クロロ-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(AC TU)等があげられる。活性化剤としては、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、ヒドロキシフタルイミド(HOPht)、ペンタフルオロフェノール(Pfp-OH)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-6-スルホンアミドメチルポリスチレン(PS-HOBt)等があげられる。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデセン(DBU)等があげられる。

【0070】

上記本反応において、化合物〔II-A〕の使用量は、化合物〔III〕に対して0.33~1.5当量、好ましくは0.5~1.2当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物〔II-A〕又は〔III〕に対して1.0~3.0当量、好ましくは1.0~

20

30

40

50

1. 2当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物〔I I-A〕又は〔I I I〕に対して1. 0～3. 0当量、好ましくは1. 0～1. 2当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物〔I I-A〕又は〔I I I〕に対して0. 01～2. 0当量、好ましくは0. 1～1. 0当量とすることができる。本反応は、0～150℃、好ましくは20～80℃で実施することができる。

【0071】

一般式〔I I-A〕において、R^aが水素原子である場合、当該化合物を対応する酸ハライド（例えば、酸クロリド等）又は混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、該反応性誘導体を上記塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で化合物〔I I I〕と反応させることにより化合物〔I-A〕を製することもできる。

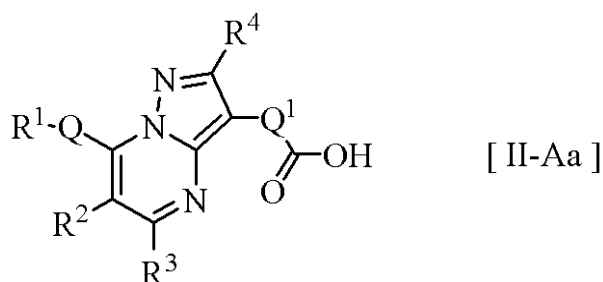
10

【0072】

また、一般式〔I I-A〕において、R^aがアルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、該エステル化合物を常法の加水分解、塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等による酸分解、又は還元反応により対応するカルボン酸化合物、即ち下記一般式〔I I-Aa〕：

【0073】

【化12】



20

【0074】

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物に変換した後、該化合物〔I I-Aa〕と化合物〔I I I〕とを上記と同様に処理することにより実施することもできる。

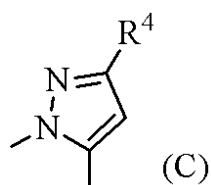
【0075】

尚、化合物〔I I-Aa〕と化合物〔I I I〕との反応に際して、5員環Aが下式（C）：

30

【0076】

【化13】



【0077】

で示される置換ピラゾール環である化合物を副生成物として取得することができる。

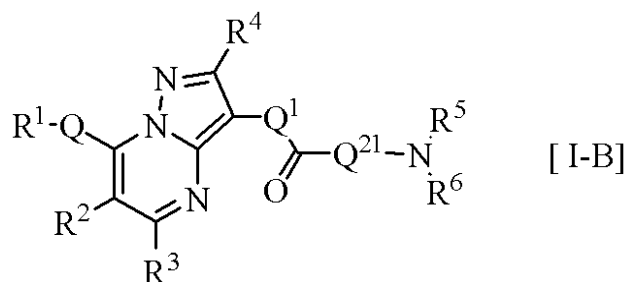
40

【0078】

〔B法〕 Q²がアルキレン基である化合物〔I〕、即ち、下記一般式〔I-B〕：

【0079】

【化 1 4】



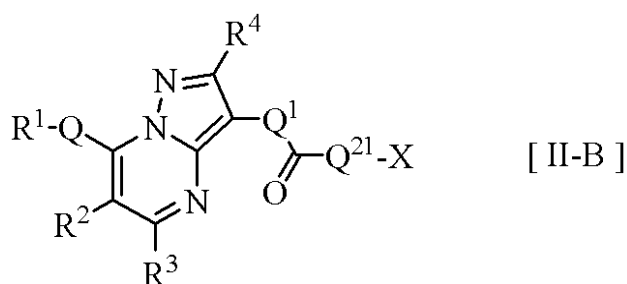
【 0 0 8 0 】

10

〔式中、 Q^{21} はアルキレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物は、一般式 [I I - B] :

【 0 0 8 1 】

【化 1 5】



20

【 0 0 8 2 】

〔式中、X はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物と化合物 [I I I] 又はその塩とを反応させることにより製することができる。

【 0 0 8 3 】

化合物 [I I - B] と化合物 [I I I] との反応は溶媒中、塩基の存在下もしくは非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、1, 2-ジメトキシエタン等があげられる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -ウンデセン (DBU) 等があげられる。上記本反応において、化合物 [I I I] の使用量は、化合物 [I I - B] に対して 1. 0 ~ 2. 0 当量、好ましくは 1. 0 ~ 3. 0 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [I I I] 又は化合物 [I I - B] に対して 0 ~ 2. 0 当量、好ましくは 1. 0 ~ 3. 0 当量とすることができる。本反応は、- 20 ~ 100 °C、好ましくは 0 ~ 50 °C で実施することができる。

30

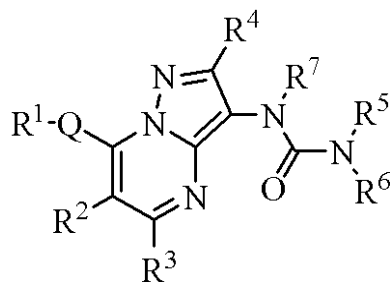
【 0 0 8 4 】

〔C法〕 Q^1 が $-N(R^7)-$ であり、 Q^2 が単結合手である化合物 [I]、即ち、下記一般式 [I - C] :

40

【 0 0 8 5 】

【化 1 6】



[I - C]

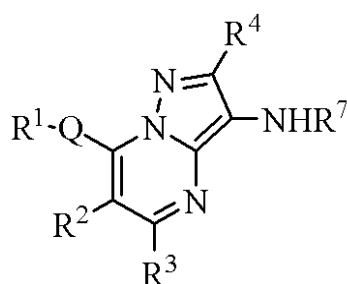
【 0 0 8 6 】

10

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物は、一般式 [I I - C] :

【 0 0 8 7 】

【化 1 7】



[II - C]

20

【 0 0 8 8 】

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物と化合物 [I I I] とを一般式 [a] : $W^1 - CO - W^2$ [a] 〔式中、 W^1 及び W^2 は、同一又は異なって脱離基を表す。〕で示される化合物の存在下で反応させることにより製することができる。

【 0 0 8 9 】

化合物 [a] における W^1 及び W^2 としては、イミダゾリル基、ハロゲン原子またはフェノキシ基等があげられる。このような化合物の具体例としては、例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、トリホスゲン等があげられる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。化合物 [I I I] の使用量は、化合物 [I I - C] に対して 1. 0 ~ 5. 0 当量、好ましくは 1. 0 ~ 1. 2 当量とすることができる。化合物 [a] の使用量は、化合物 [I I - C] 又は化合物 [I I I] に対して 0. 33 ~ 5. 0 当量、好ましくは 1. 0 ~ 2. 0 当量とすることができる。本反応は、 $-20 \sim 100^\circ C$ 、好ましくは $0 \sim 50^\circ C$ で実施することができる。

30

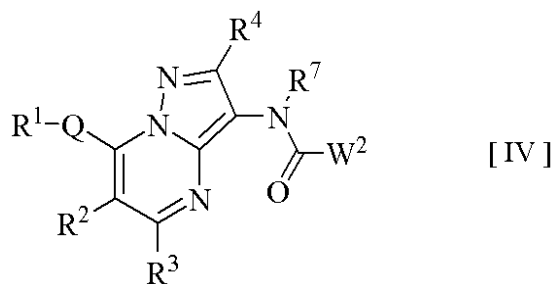
【 0 0 9 0 】

更に、上記化合物 [I - C] は、化合物 [I I - C] と化合物 [a] とを反応させて一般式 [I V]

40

【 0 0 9 1 】

【化 18】

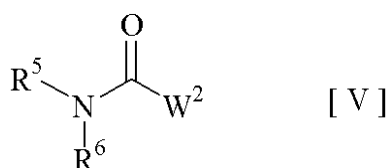


【0092】

〔式中、記号は前記と同一意味を有する〕で示される化合物を製した後、該化合物〔I V〕（又はその反応性誘導体）と化合物〔I I I〕とを反応させるか、または、化合物〔I I I〕と化合物〔a〕とを反応させて、一般式〔V〕：

【0093】

【化 19】



【0094】

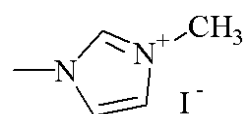
〔式中、記号は前記と同一意味を有する〕で示される化合物を製した後、該化合物〔V〕（又はその反応性誘導体）と化合物〔I I - C〕とを反応させることにより製することもできる。

【0095】

化合物〔I V〕又は〔V〕の反応性誘導体としては、例えば、W²を式：

【0096】

【化 20】



【0097】

で示される基に変換した化合物等が挙げられ、当該反応性誘導体は、例えば、W²がイミダゾリル基である化合物〔I V〕又は〔V〕とヨウ化メチルとを反応させることにより得ることができる。

【0098】

化合物〔I I - C〕又は〔I I I〕と化合物〔a〕との反応は溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド等があげられる。化合物〔a〕の使用量は、化合物〔I I - C〕又は〔I I I〕に対して1. 0～3. 0当量、好ましくは1. 0～2. 0当量とすることができる。本反応は0～150℃、好ましくは、20～80℃で実施することができる。（語順変更等） 化合物〔I V〕又は〔V〕の対応反応性誘導体は、例えば、該化合物〔I V〕又は〔V〕を溶媒中、ヨウ化メチルの如きハロゲン化アルキルで処理することにより製することができる。本反応は0～150℃、好ましくは、20～80℃で実施することができる。

【0099】

化合物〔I V〕（又はその反応性誘導体）と化合物〔I I I〕との反応、並びに化合物〔V〕（又はその反応性誘導体）と化合物〔I I - C〕との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例え

10

20

30

40

50

ば塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、1, 2-ジメトキシエタン等があげられる。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-ウンデセン (DBU) 等があげられる。各反応性誘導体の使用量は、化合物 [I I I] 又は [I I -C] に対して 0. 33 ~ 3. 0 当量、好ましくは 0. 5 ~ 1. 2 当量とすることができる。本反応は -30 ~ 100 °C、好ましくは、0 ~ 50 °C で実施することができる。

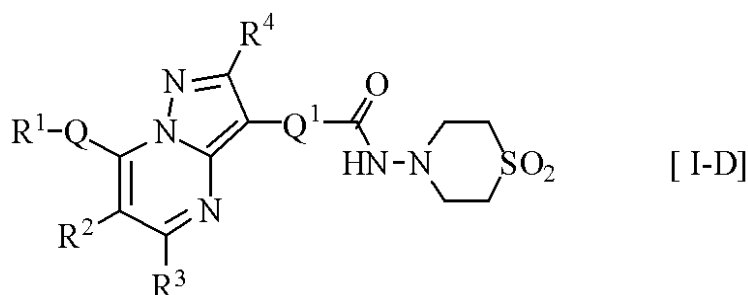
【0100】

〔D法〕 下記一般式 [I-D] :

10

【0101】

【化21】



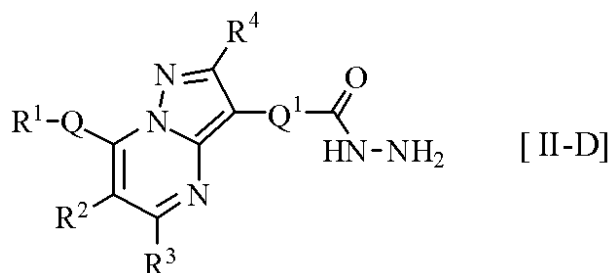
20

【0102】

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物は、例えば、記一般式 [I I -D] :

【0103】

【化22】



30

【0104】

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物とジビニルスルホンとを適当な溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより製することができる。溶媒としては、本反応に影響を与えるものでなければよく、例えばエタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、等があげられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン等があげられる。ジビニルスルホンの使用量は、化合物 [I I -D] に対して 1. 0 ~ 3. 0 当量、好ましくは 1. 2 ~ 1. 5 当量とすることができる。本反応は 60 ~ 200 °C、好ましくは 80 ~ 150 °C で実施することができる。

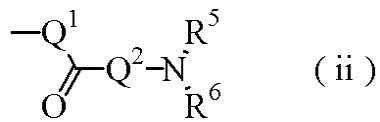
40

【0105】

(2) 本発明の化合物 [I] のうち、環 A が式 (B) で示される置換ピラゾール環、E が式 (ii) :

【0106】

【化 2 3】

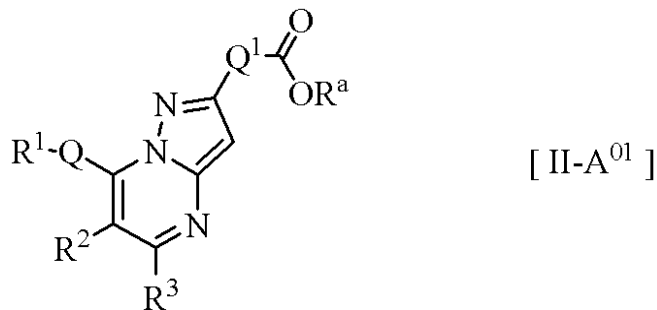


【0107】

で示される基である化合物は、例えば、 a) 下記一般式 [II-A⁰¹] :

【0108】

【化 2 4】



10

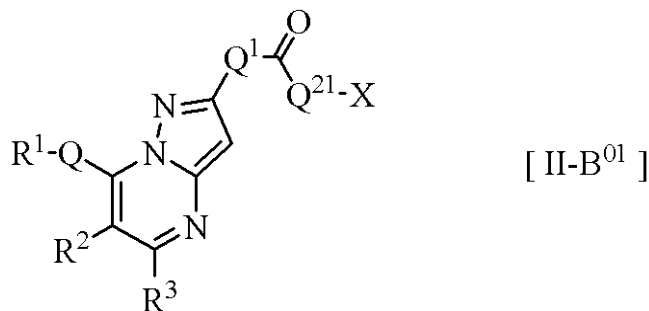
【0109】

[式中、記号は前記と同一意味を有する。] で示される化合物を前記 A 法と同様に処理するか；或いは b) 下記一般式 [II-B⁰¹] :

20

【0110】

【化 2 5】



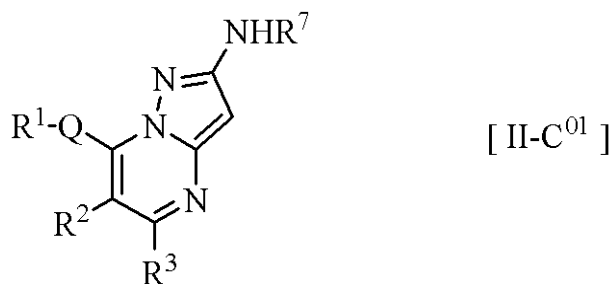
30

【0111】

[式中、記号は前記と同一意味を有する。] で示される化合物を前記 B 法と同様に処理するか；或いは c) 下記一般式 [II-C⁰¹] :

【0112】

【化 2 6】



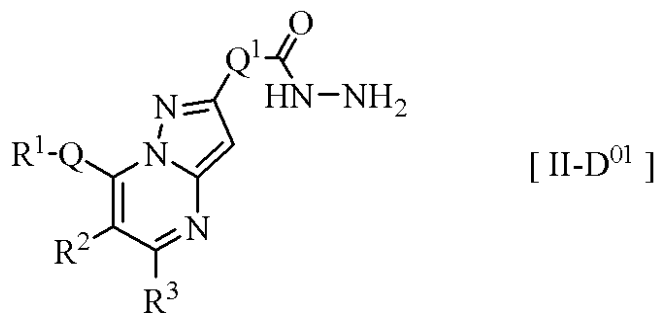
40

【0113】

[式中、記号は前記と同一意味を有する。] で示される化合物を前記 C 法と同様に処理するか；或いは d) 下記一般式 [II-D⁰¹] :

【0114】

【化 2 7】



10

【0115】

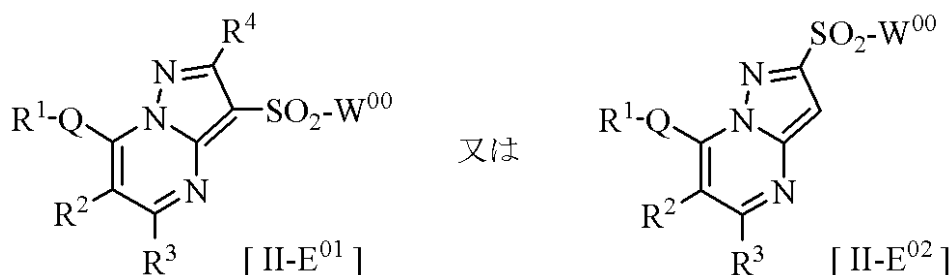
〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物を前記D法と同様に処理することにより製することができる。

【0116】

(3) 本発明の化合物〔I〕のうち、環Aが式(A)又は(B)で示される置換ピラゾール環、Eが式(iii)： $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ (iii)で示される基である化合物は、例えば、下記一般式〔II-E⁰¹〕又は〔II-E⁰²〕：

【0117】

【化 2 8】



20

【0118】

〔式中、W⁰⁰はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示されるスルホニルハライド化合物とアミン化合物〔III〕とを反応させることにより製することができる。本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に影響を与えるものでなければよく、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等があげられる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。アミン化合物〔III〕の使用量は、化合物〔II-E⁰¹〕又は〔II-E⁰²〕に対して0.5～5.0当量、好ましくは0.8～1.5当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物〔II-E⁰¹〕又は〔II-E⁰²〕に対して1.0～5.0当量、好ましくは1.0～1.5当量とすることができる。本反応は-10～100℃、好ましくは0～40℃で実施することができる。

30

【0119】

(4) 本発明の化合物〔I〕のうち、Qが単結合手、環Aが式(A)又は(B)で示される置換ピラゾール環、Eが式(iv)で示される基、R⁵⁰及びR⁶⁰が、一方が水素原子で、他方が水素原子又はアルキル基である化合物は、例えば、後記反応スキームC1に従って製することができる。

40

【0120】

また、式(iv)におけるR⁵⁰及びR⁶⁰がともにアルキル基である化合物は、例えば、一般式〔II-C〕又は〔II-C⁰¹〕においてR⁷が水素原子である化合物(化合物〔II-Ca〕又は〔II-Ca⁰¹])と式〔a-1〕： R^y-CHO [a-1]〔式中、R^yは水素原子又はアルキル基を表す。〕で示されるアルデヒド化合物を還元剤の存在下及び塩基の存在下もしくは非存在下で反応させることにより製することができる(E法)。還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナ

50

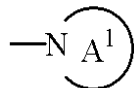
トリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等があげられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン等があげられる。本反応における化合物〔a-1〕の使用量は、化合物〔I I-C a〕に対して1.0～3.0当量、好ましくは1.2～1.5当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物〔I I-C a〕に対して1.2～5.0当量、好ましくは1.5～2.0当量とすることができる。本反応は-50～100℃、好ましくは-10～40℃で実施することができる。

【0121】

更に、式(i v)における R^{50} 及び R^{60} が互いに結合して下式：

【0122】

【化29】



【0123】

〔式中、環 A^1 はオキソ基で置換されていてもよい5～7員脂肪族含窒素複素単環式基を表す。〕示される環式基である化合物は、例えば、a)一般式〔I I-C〕又は〔I I-C ^{01} 〕において R^7 が水素原子である化合物（化合物〔I I-C a〕又は〔I I-C a ^{01} 〕）と式： $X^{01}-Alk^1-X^{02}$ 〔式中、 X^{01} 及び X^{02} はハロゲン原子、 Alk^1 は C_4-6 アルキレン基を表す。〕で示される化合物を溶媒（アセトニトリル等）中、塩基（炭酸カリウム等）の存在下及び添加剤（ヨウ化ナトリウム等）の存在下もしくは非存在下で反応させるか、或いは、b)化合物〔I I-C a〕又は〔I I-C a ^{01} 〕とジビニルスルホンとを反応させることにより製することができる。化合物〔I I-C a〕又は〔I I-C a ^{01} 〕とジビニルスルホンとの反応は、前記D法と同様に実施することができる。

【0124】

(5) 本発明の化合物のうち、環Aが式(A)又は(B)で示される置換ピラゾール環であり、Eが式(v)で示される基である化合物は、例えば、前記化合物〔I I-A a〕又は〔I I-D a〕とアルキルアミン（メチルアミン等）を溶媒（メタノール等）中、縮合剤（水溶性カルボジイミド等）及び活性化剤（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等）の存在下で反応させ、次いで該反応生成物を溶媒（トルエン等）中、ローソン試薬で処理し、更に該反応生成物と一般式： $Ar-SO_2-N_3$ 〔式中、 Ar は置換基を有していてもよいアリール基を表す。〕で示されるスルホンアジド化合物を溶媒（ピリジン等）中で反応させることにより製することができる。尚、 Ar 上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子等があげられる。

【0125】

本発明の目的化合物〔I〕は、上述の如くして得られる化合物の R^1 及び R^2 上の置換基等を、さらに目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば、下記a法～h法の如く実施することができる。

【0126】

(a法) 置換基としてシアノ基（又はシアノを含む基）を有する本発明の化合物〔I〕は、例えば、置換基としてハロゲン原子又はアルキルスルホニル基（又はハロゲン原子もしくはアルキルスルホニル基を含む基）を有する対応化合物〔I〕とシアン化合物（シアン化亜鉛、シアン化銅、シアン化トリメチルシラン又はシアン化カリウム等）とを触媒、塩基及び添加剤の存在下又は非存在下で反応させることにより製造できる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。触媒としては、例えば酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、トランス-ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムの如きパラジウム触媒或いはジプロ

10

20

30

40

50

モビス（トリフェニルホスフィン）ニッケルの如きニッケル触媒等があげられる。添加剤としては、例えばトリフェニルホスフィン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、ラセミック-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N, N'-ジメチルアミノ）ビフェニル、トリ-tert-ブチルホスフィン等のホスフィン化合物等があげられる。

【0127】

（b法）置換基としてアルキルアミノ基又はシクロアルキルアミノ基（或いはアルキルアミノ基又はシクロアルキルアミノ基を含む基）を有する本発明の化合物〔I〕は、例えば、置換基としてハロゲン原子（或いはハロゲン原子を含む基）を有する対応化合物〔I〕とモノもしくはジアルキルアミン又はシクロアルキルアミンとを溶媒中、触媒、添加剤及び塩基の存在下反応させることにより得られる。触媒としては、例えば前記（a）法で使用されるパラジウム系触媒又は銅触媒等があげられる。添加剤としては、例えば前記（a）法で使用されるホスフィン化合物があげられ、塩基としては、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム-tert-ブトキシド等があげられる。

【0128】

（c法）置換基としてアルキルオキシ基（又はアルキルオキシ基を含む基）を有する本発明の化合物〔I〕は、例えば、（1）置換基として水酸基（又は水酸基を含む基）を有する対応化合物〔I〕と、アルキルハライドとを適当な溶媒中で反応させるか、（2）置換基として水酸基（又は水酸基を含む基）を有する対応化合物〔I〕とアルカノールとを溶媒中、塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等）の存在下或いは活性化剤（ジエチルアゾジカルボキシレート等）及び三置換ホスフィンの存在下反応させるか、或いは（3）置換基としてアルキルスルホニル基（又はアルキルスルホニル基を含む基）を有する対応化合物〔I〕と、アルカリ金属アルコキシドとを適当な溶媒中で反応させることにより得られる。

【0129】

（d法）置換基としてアルキルスルフィニル基又はアルキルスルホニル基（或いはアルキルスルフィニル基又はアルキルスルホニル基を含む基）を有する本発明の化合物〔I〕は、例えば、置換基としてアルキルチオ基（或いはアルキルチオ基を含む基）を有する対応化合物〔I〕を適当な溶媒中、3-クロロ過安息香酸の如き酸化剤で処理することにより製することができる。

【0130】

（e法）置換基としてアルキルカルボニルアミノ基の如きアシルアミノ基（アシルアミノ基を含む基）を有する本発明の化合物〔I〕は、例えば、置換基としてアミノ基（或いはアミノ基を含む基）を有する対応化合物〔I〕と下記一般式： R^X-COOH 〔Ac-1〕〔式中、 R^X はアリール基で置換されていてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表す。〕で示されるカルボン酸又はそれらの反応性誘導体（対応酸無水物又は対応酸ハライド等）を反応させることにより製することができる。本反応は、溶媒中、塩基（トリエチルアミン等）もしくは縮合剤（水溶性カルボジイミド等）の存在下並びに活性化剤（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等）の存在下もしくは非存在下を実施することができる、また、化合物〔I〕からのアシル基の除去は、当該アシル基の種類に応じて、酸処理、接触還元等の慣用の方法により実施することができる。

【0131】

（f法）置換基としてカルバモイル基（或いはカルバモイル基を含む基）を有する本発明の化合物〔I〕は、置換基としてアルキルオキシカルボニル基（或いはアルキルオキシカルボニル基を含む基）を有する対応化合物〔I〕を適当な溶媒中、アンモニアで処理することにより製することができる。

【0132】

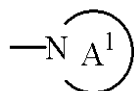
(g 法) 置換基としてアルキルカルバモイルアミノ基（或いはアルキルカルバモイルアミノ基を含む基）を有する本発明の化合物 [I] は、置換基としてアミノ基（或いはアミノ基を含む基）を有する対応化合物 [I] を適当な溶媒中、アルキルイソシアネートと反応させることにより製することができる。

【0133】

(h 法) 置換基として下記式：

【0134】

【化30】



10

【0135】

〔式中、環 A^1 は 5～7 員脂肪族含窒素複素単環式基を表す。〕示される基を有する本発明の化合物 [I] は、前記 (4) と同様に、置換基としてアミノ基を有する対応化合物 [I] と式： $X^{01} - A^1 k^1 - X^{02}$ 〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物を反応させることにより製することができる。尚、 A^1 で示される 5～7 員脂肪族含窒素複素単環式基としては、例えば、1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基等があげられる。

【0136】

上述の如くして得られる本発明の目的化合物 [I] は、所望により、慣用の方法に従って薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。

20

【0137】

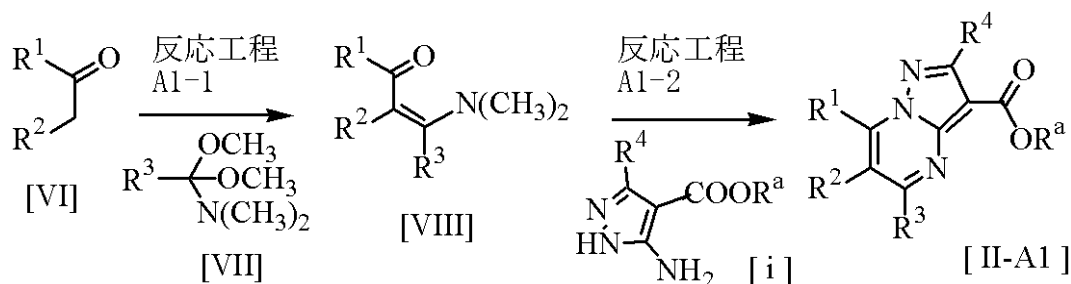
〔中間体化合物の製造〕 (i) 本発明における中間体化合物のうち、一般式 [II-A] において Q^1 が単結合手又はアルキレン基である化合物は、例えば、以下の反応スキーム A1～A4 に従って製することができる。

【0138】

(反応スキーム A1)

【0139】

【化31】



30

【0140】

(反応スキーム A2)

【0141】

40

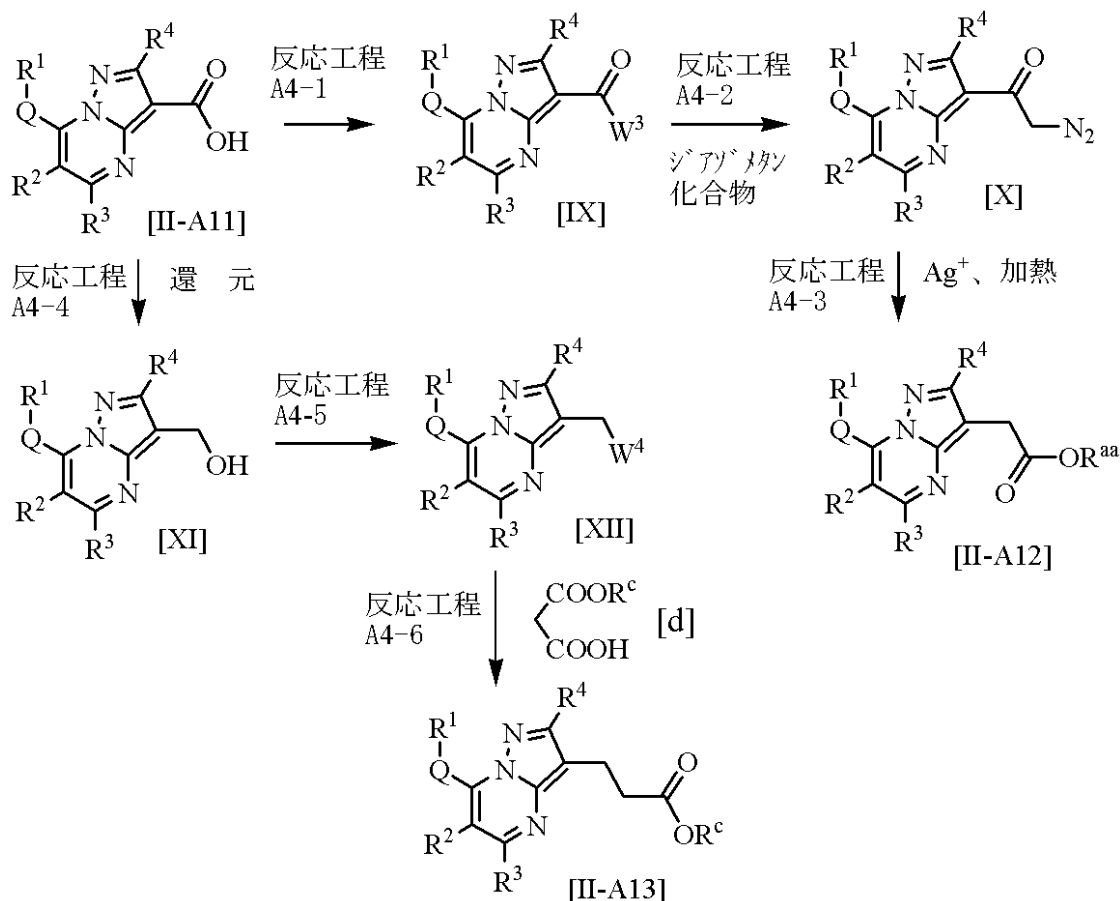
20

30

40

【 0 1 4 5 】

【化 3 4】



【0146】

上記反応スキーム中、 R^{aa} は水素原子又はアルキル基、 R^c はアルキル基、 W^3 及び W^4 は反応性残基、 R^{01} はアルキル基、 R^{11} 及び R^{21} は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族含窒素複素環式基、 R^{12} 及び R^{22} は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、 R^{13} 及び R^{23} は置換されていてもよい脂肪族含窒素複素環式基、 R^{14} は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、 R^{02} 及び R^{03} は同一又は異なって、水素原子又はアルキル基を表すか、或いは両者が互いに結合してアルキレン基を形成し、 $t-Bu$ は $tert$ -ブチル基、 W^{01} 及び W^{02} はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。

【0147】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 又は R^{22} におけるアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等の如き 6～10 員単環もしくは二環式アリール基があげられ、この内、フェニル基が好ましい。

【0148】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 又は R^{22} におけるヘテロアリール基としては、例えば、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～3 個の異項原子を含有する 5～10 員単環もしくは二環式ヘテロアリール基があげられ、このうち、フリル基、チエニル基又はピリジル基が好ましい。

【0149】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 又は R^{22} における脂肪族含窒素複素環式基としては、例えば、5～7 員脂肪族含窒素複素単環式基があげられる。該複素環式基は更に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～2 個の異項原子を含んでいてもよい。このような複素環式基のうち、1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、モルホリノ基又はチオモルホリノ基が好ましい。

【0150】

上記 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 又は R^{22} におけるアリール基、ヘテロアリール基及び脂肪族含窒素複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルオキシ基及びアルキルスルホニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい。

【0151】

R^{02} と R^{03} とが互いに結合して形成されるアルキレン基としては、例えば、エチレン基、トリメチレン基、1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレン基の如き直鎖もしくは分岐鎖 C_{2-6} アルキレン基があげられ、当該アルキレン基上の置換基としては、例えば、メチル基の如きアルキル基があげられる。

10

【0152】

上記スキームA1～A4に記載の各反応は、例えば、下記の如くして実施することができる。

【0153】

反応工程A1-1： 化合物[V I]と化合物[V I I]との反応は、溶媒中、加熱下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン等があげられる。化合物[V I I]の使用量は、化合物[V I]に対して1.0～10当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。本反応は50～200℃、好ましくは80～150℃で実施することができる。

20

【0154】

反応工程A1-2： 化合物[V I I I]と化合物[i]との反応は塩基存在下あるいは非存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、例えばピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、ジエチルアミン等があげられる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えば酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール等があげられる。化合物[i]の使用量は、化合物[V I I I]に対して0.5～2.0当量、好ましくは0.8～1.2当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物[V I I I]に対して0.01～2.0当量、好ましくは0.1～1.0当量とすることができる。本反応は50～150℃、好ましくは70～100℃で実施することができる。また、本反応は酸存在下又は非存在下、溶媒中で実施することもできる。酸としては、例えば臭化水素、塩化水素、酢酸等があげられる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えば酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール等があげられる。化合物[i]の使用量は、化合物[V I I I]に対して0.5～2.0当量、好ましくは0.8～1.2当量とすることができる。酸の使用量は、化合物[V I I I]に対して0.1～3.0当量、好ましくは0.3～1.0当量とすることができる。本反応は0～150℃、好ましくは60～100℃で実施することができる。

30

【0155】

反応工程A2-1： 化合物[V I-a]と化合物[V I I]との反応は、反応工程A1-1と同様にして実施することができる。

40

【0156】

反応工程A2-2： 化合物[V I I I-a]と化合物[i]との反応は、反応工程A1-2と同様にして実施することができる。また、本反応を酢酸中で実施することにより、反応工程A2-3を実施することなく化合物[X-a]を得ることができる。

【0157】

反応工程A2-3： 化合物[I X-a]の分子内閉環反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばエタノール、アセトニトリル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピ

50

リジン等があげられる。塩基の使用量は、化合物〔IX-a〕に対して1.0～10.0当量、好ましくは1.2～3.0当量とすることができる。本反応は30～150℃、好ましくは60～100℃で実施することができる。

【0158】

反応工程A2-4： 化合物〔X-a〕の化合物〔XII-a〕への変換は、溶媒中、ハロゲン化剤の存在下、並びに塩基の存在下もしくは非存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばアセトニトリル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミド等があげられる。ハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、五塩化リン、オキザリルクロリド等があげられる。塩基としては、例えば、N，N-ジメチルアニリン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等があげられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物〔X-a〕に対して1.1～5.0当量、好ましくは1.2～1.5当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物〔X-a〕に対して1.2～10.0当量、好ましくは1.5～2.0当量とすることができる。本反応は50～200℃、好ましくは80～150℃で実施することができる。

【0159】

反応工程A2-5： (1) 化合物〔XII-a〕とボロン酸化合物〔XIII-a〕との反応は、溶媒中、触媒及び塩基の存在下で実施することができる。ボロン酸化合物〔XIII-a〕としては、 R^{02} 及び R^{03} が水素原子又はアルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基等）である化合物又は R^{02} 及び R^{03} が互いに結合してアルキレン基（エチレン基、プロピレン基、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基等）を形成する化合物等があげられ、このうち、 R^{02} 及び R^{03} が水素原子である化合物（又は式：〔 $R^{12}-BO$ 〕₃で示される対応ボロキシ化合物）が好ましい。溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ジオキサン、トルエン、ジメトキシエタン、エタノール、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、水等があげられる。触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリドの如きパラジウム触媒、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン ニッケル（II）ジクロリド、ビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（II）ジクロリドの如きニッケル触媒等があげられる。塩基としては、例えば、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、フッ化カリウム、トリエチルアミン、塩化リチウム等があげられる。本反応における化合物〔XIII-a〕の使用量は、化合物〔XII-a〕に対して1.0～5.0当量、好ましくは1.1～2.0当量とすることができる。触媒の使用量は、化合物〔XII-a〕に対して0.001～0.5当量、好ましくは0.01～0.05当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物〔XII-a〕に対して1.0～10.0当量、好ましくは2.0～5.0当量とすることができる。本反応は20～150℃、好ましくは60～120℃で実施することができる。

【0160】

(2) 化合物〔XII-a〕と含窒素複素環化合物〔XIII-b〕との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジメチルホルムアミド、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等があげられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、フッ化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等があげられる。本反応における化合物〔XIII-b〕の使用量は、化合物〔XII-a〕に対して0.8～5.0当量、好ましくは1.0～1.5当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物〔XII-a〕に対して1.0～10.0

0 当量、好ましくは 2.0～5.0 当量とすることができる。本反応は 80～200℃、好ましくは 120～180℃で実施することができる。

【0161】

反応工程 A2-6： 化合物 [XII-a] と化合物 [XIII-c] の反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等があげられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム等があげられる。本反応における化合物 [XIII-c] の使用量は、化合物 [XII-a] に対して 0.5～5.0 当量、好ましくは 1.0～3.0 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [XII-a] に対して 0.5～10.0 当量、好ましくは 1.2～6.0 当量とすることができる。本反応は 40～200℃、好ましくは 60～120℃で実施することができる。

10

【0162】

反応工程 A2-7： 化合物 [XII-a] と化合物 [XIII-d] の反応は、溶媒中、触媒及び亜鉛の存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。触媒としては、例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、ビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドの如きパラジウム触媒等があげられる。本反応における化合物 [XIII-d] の使用量は、化合物 [XII-a] に対して 0.5～5.0 当量、好ましくは 1.0～3.0 当量とすることができる。触媒の使用量は、化合物 [XII-a] に対して 0.001～1.0 当量、好ましくは 0.01～0.3 当量とすることができる。亜鉛の使用量は、化合物 [XII-a] に対して 1.0～5.0 当量、好ましくは 1.5～3.0 当量とすることができる。本反応は 40～200℃、好ましくは 60～120℃で実施することができる。

20

【0163】

反応工程 A3-1： 化合物 [VI-b] と化合物 [VII-b] との反応は、溶媒中又は無溶媒で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジメチルホルムアミド、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等があげられる。本反応における化合物 [VII-b] の使用量は、化合物 [VI-b] に対して 0.5～5.0 当量、好ましくは 0.9～1.5 当量とすることができる。本反応は 0～150℃、好ましくは 50～80℃で実施することができる。

30

【0164】

反応工程 A3-2： 化合物 [VIII-b] のハロゲン化は、溶媒中、ハロゲン化剤の存在下および塩基の存在下もしくは非存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばメチレンクロリド、四塩化炭素、クロロホルム、酢酸、テトラヒドロフラン等があげられる。ハロゲン化剤としては、例えば、臭素、N-プロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド等があげられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等があげられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物 [VIII-b] に対して 0.5～10.0 当量、好ましくは 1.0～3.0 当量とすることができる。本反応は -40～100℃、好ましくは -5～20℃で実施することができる。

40

【0165】

反応工程 A3-3： 化合物 [IX-b] と化合物 [i] との反応は、反応工程 A1-2 と同様にして実施することができる。

【0166】

50

反応工程A 3-4: 化合物[X-b]とボロン酸化合物[X I I I-b]又は含窒素複素環化合物[X I I I-c]との反応は、それぞれ反応工程A 2-5 (1)又は(2)と同様にして実施することができる。

【0167】

反応工程A 4-1: 化合物[I I-A 1 1]の対応反応性誘導体(化合物[I X])への変換は慣用の方法により実施することができる。該反応性誘導体としては、対応する酸ハライド(W^3 がハロゲン原子である化合物[I X])又は混合酸無水物(W^3 がアルキルオキシカルボニルオキシ基等である化合物[I X])等があげられる。対応酸ハライドは、例えば、化合物[I I-A 1 1]とハロゲン化剤(チオニルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等)とを溶媒中もしくは無溶媒で触媒量のジメチルホルムアミド存在下もしくは非存在下で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等があげられる。本反応は $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。また対応混合酸無水物は、例えば、化合物[I I-A 1 1]とクロロ炭酸アルキル(クロロ炭酸エチル等)とを溶媒中、塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下に反応させることにより得ることができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等があげられる。本反応は $-60\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-40\sim 80^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。

10

【0168】

反応工程A 4-2: 化合物[I X]の化合物[X]への変換は、溶媒中、ジアゾメタン化合物(例えば、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン等)の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン等があげられる。ジアゾメタン化合物の使用量は、化合物[I X]に対して1.0~10当量、好ましくは1.0~3.0当量とすることができる。本反応は $-50\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。

20

【0169】

反応工程A 4-3: 化合物[X]の化合物[I I-A 1 2]への変換は、溶媒中、銀塩の存在下もしくは非存在下、加熱下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば水又はアルカノール(メタノール、エタノール等)等があげられる。銀塩としては酸化銀、安息香酸銀等があげられる。銀塩の使用量は、化合物[X]に対して1.0~20当量、好ましくは1.0~5.0当量とすることができる。本反応は $50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $80\sim 150^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。

30

【0170】

反応工程A 4-4: 化合物[I I-A 1 1]を還元して化合物[X I]を得る反応は、溶媒中、還元剤(水素化アルミニウムリチウム等)の存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等があげられる。還元剤の使用量は、化合物[I I-A 1 1]に対して0.25~20当量、好ましくは2.0~5.0当量とすることができる。本反応は $-50\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。

40

【0171】

尚、化合物[X I]は、 R^a がアルキル基である化合物[I I-A 1]を還元することによって製することもできる。本反応は、溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等の如き還元剤の存在下で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等があげられる。還元剤の使用量は、化合物[I I-A 1]に対して1.0~20当量、好ましくは2.0~5.0当量とすることができる。本反応は $30\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。

【0172】

50

反応工程 A 4-5: 化合物 [X I] の対応反応性誘導体 (化合物 [X I I]) への変換は、慣用の方法に従って実施することができる。例えば、W⁴ がハロゲン原子又はアルキルスホニルオキシ基である化合物 [X I I] は、例えば、化合物 [X I] をそれぞれチオニルハライド (チオニルクロリド等) 又はアルキルスホニルハライド (メタンスホニルクロリド等) で処理することにより製することができる。

【0173】

反応工程 A 4-6: 化合物 [X I I] と化合物 [d] 又はその塩との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。化合物 [d] の塩としては、カリウム塩等の金属塩があげられる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール等があげられる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン等があげられる。化合物 [d] 又はその塩の使用量は、化合物 [X I I] に対して 1.0~10.0 当量、好ましくは 1.5~3.0 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [X I I] に対して 1.0~10.0 当量、好ましくは 1.5~3.0 当量とすることができる。本反応は -20~200℃、好ましくは 20~100℃ で実施することができる。

【0174】

Q¹ が炭素原子 3 個以上のアルキレン基である化合物 [I I-A] は、例えば反応工程 A 4-3 (又は反応工程 A 4-6) の目的化合物を、要すれば脱エステル化して対応カルボン酸化合物に変換後、該カルボン酸化合物に、上記工程 A 4-1、A 4-2 及び A 4-3 (又は工程 A 4-4、A 4-5 及び A 4-6) からなる一連の操作を所望の回数で繰り返し適用することにより製することができる。

【0175】

また、Q¹ が式: -N(R⁷)- で示される基である化合物 [I I-A] は、例えば化合物 [I I-A e] 又は [I I-A f] (後記反応工程 C 1-4 参照) を慣用の脱エステル化反応に付すことにより製することができる。

【0176】

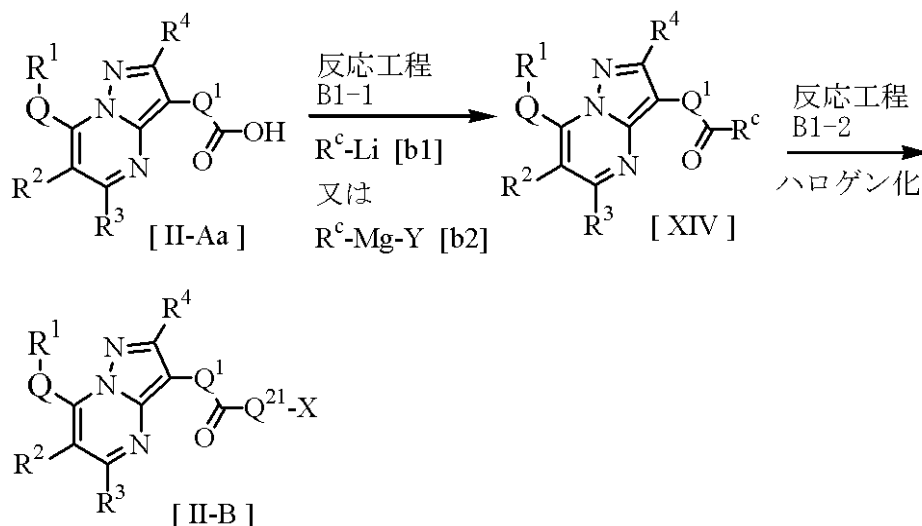
(i i) 化合物 [I I-B] は、例えば化合物 [I I-A a] 又はその対応アミド化合物 (対応ジアルキルアミド又は対応 N-アルキル-N-アルキルオキシアミド化合物等) を用い、下記反応スキーム B 1 に従って製することができる。

【0177】

(反応スキーム B 1)

【0178】

【化 35】



【0179】

〔上記反応スキーム中、 R^c はアルキル基、 Y はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕 上記スキーム B 1 に記載の各反応は、例えば、下記の如くして実施することができる。

【0180】

反応工程 B 1-1: 化合物 [I I-A a] 又はその対応アミド化合物とアルキル金属化合物 [b 1] 又は [b 2] との反応は溶媒中で実施することができる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等があげられる。化合物 [b 1] 又は [b 2] の使用量は、化合物 [I I-A a] 又はその対応アミド化合物に対して 1.0 ~ 3.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 2.2 当量とすることができる。本反応は $-78 \sim 50$ °C、好ましくは $-40 \sim 30$ °C で実施することができる。

10

【0181】

反応工程 B 1-2: 化合物 [X I V] のハロゲン化は溶媒中で実施することができる。ハロゲン化剤としては、例えば臭素、 N -ブロモスクシンイミド、水素化ビス(ジメチルアセトアミド)ジブromobromate 等があげられる。溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、例えばジエチルエーテル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等があげられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物 [X I V] に対して 1.0 ~ 3.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 2.0 当量とすることができる。本反応は $-10 \sim 50$ °C、好ましくは $0 \sim 30$ °C で実施することができる。

20

【0182】

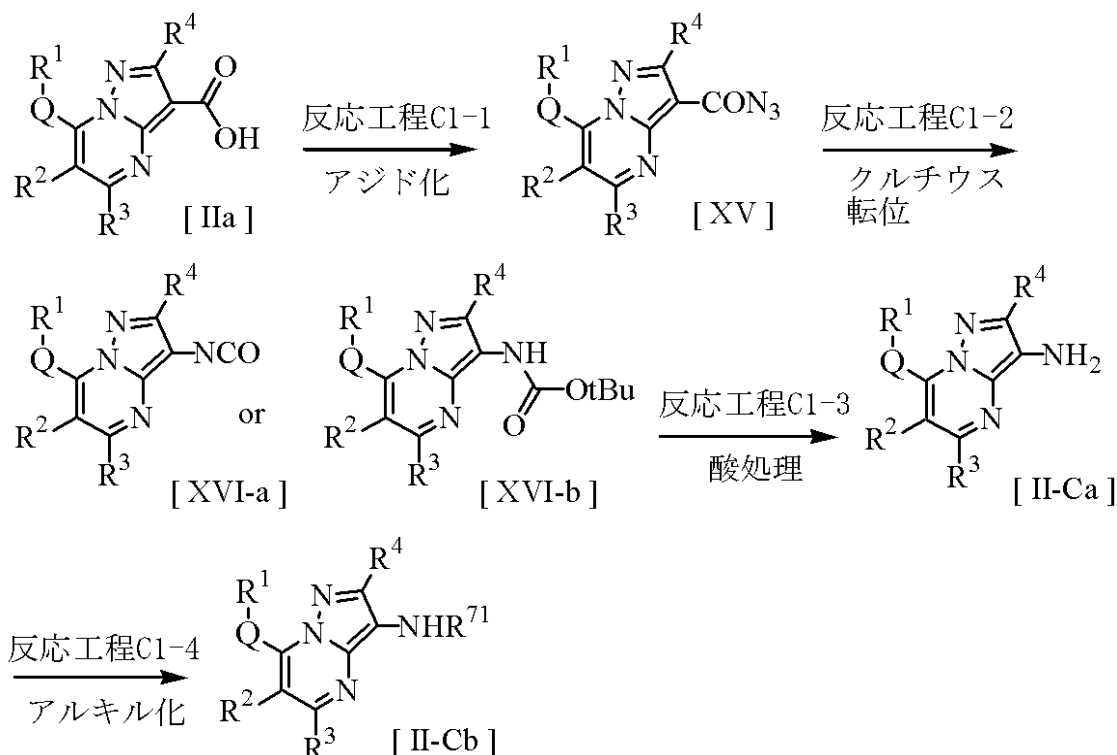
(i i i) 化合物 [I I-C] は、例えば一般式 [I I-A a] において Q^1 が単結合手である化合物(化合物 [I I a])を用い、下記反応スキーム C 1 に従って製することができる。

【0183】

(反応スキーム C 1)

【0184】

【化 36】



30

40

【0185】

〔上記反応スキーム中、 R^{71} はアルキル基、 tBu は $tert$ -ブチル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕 上記スキーム C 1 に記載の各反応は、例えば、下記

50

の如くして実施することができる。

【0186】

反応工程C1-1： 化合物[IIa]とアジド化剤との反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えばアセトン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられる。アジド化剤としては、例えばジフェニルリン酸アジド、アジ化ナトリウム等があげられる。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-ウンデセン(DBU)等があげられる。アジド化剤の使用量は、化合物[IIa]に対して1. 1～5. 0当量、好ましくは1. 2～1. 5当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物[IIa]に対して1. 2～10. 0当量、好ましくは1. 5～3. 0当量とすることができる。本反応は-30～50℃、好ましくは-10～10℃で実施することができる。

10

【0187】

反応工程C1-2： クルチウス(Crutius)転位反応による化合物[XVI-a]の調製は、溶媒中、加熱下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものでなければよく、例えばベンゼン、トルエン、ジオキサン、クロロホルム等があげられる。本反応は40～200℃、好ましくは60～120℃で実施することができる。また、本反応をt-ブタノール中で実施することにより、化合物[XVI-b]を得ることができる。

20

【0188】

反応工程C1-3： 化合物[XVI-a]又は化合物[XVI-b]の酸処理は、溶媒中又は無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば水、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン等があげられる。酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、トリフルオロ酢酸、臭化水素酸等の強酸があげられる。酸の使用量は、化合物[XVI-a]又は化合物[XVI-b]に対して1. 0～50. 0当量、好ましくは5. 0～10. 0当量とすることができる。本反応は-20～200℃、好ましくは20～120℃で実施することができる。

【0189】

反応工程C1-4： 化合物[II-Ca]のアルキル化は、例えば、溶媒中、(1)塩基(水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-ウンデセン等)及び一般式[XVII]： $R^{72}-X^4$ [XVII]〔式中、 R^{72} はアルキル基、 X^4 はハロゲン原子を表す。〕で示されるアルキルハライドの存在下；又は(2)還元剤(水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等)、酸(酢酸、ギ酸等)及び一般式[XIX]： $R^{73}-CHO$ [XIX]〔式中、 R^{73} はアルキル基を表す。〕で示されるアルデヒド化合物の存在下；又は(3)活性化剤(ジエチルアゾジカルボキシレート等)、3置換ホスフィン(トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)及び一般式[XX]： $R^{74}-OH$ [XX]〔式中、 R^{74} はアルキル基を表す。〕で示されるアルカノールの存在下で実施することができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、1, 2-ジメトキシエタン等があげられる。本反応は-20～100℃、好ましくは0～40℃で実施することができる。

30

40

【0190】

尚、上記化合物[II-Ca]のアルキル化反応に先立ち、要すれば、該化合物の3位アミノ基に適当な保護基(t-ブトキシカルボニル基の如きアルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基の如きアリールアルキルオキシカルボニル基等)を導

50

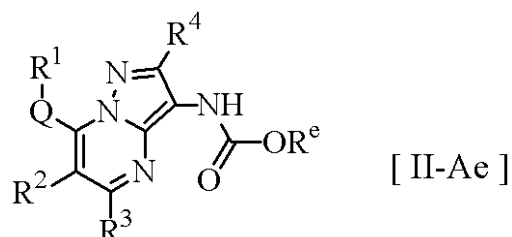
入してもよい。当該保護基の導入及び除去は、保護基の種類に応じた慣用の方法に従って実施することができる。

【0191】

また、化合物 [I I - C b] は、上記反応工程 C 1 - 2 (クルチウス転位反応) を一般式 [e] : $R^e - OH$ [e] [式中、 R^e は *tert*-ブチル基又はベンジル基を表す。] で示されるアルコール中で実施することにより一般式 [I I - A e] :

【0192】

【化37】

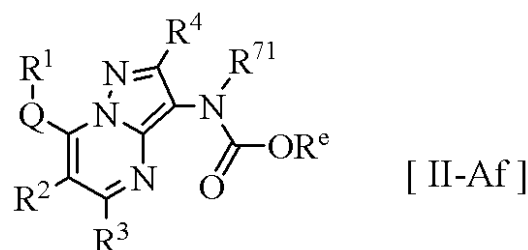


【0193】

[式中、記号は前記と同一意味を有する。] で示される化合物を製した後、該化合物 [I I - A e] と前記アルキルハライド化合物 [X V I I I] 又は前記アルカノール化合物 [X X] とを反応させて一般式 [I I - A f] :

【0194】

【化38】



【0195】

[式中、記号は前記と同一意味を有する。] で示される化合物を製し、更に該化合物 [I I - A f] から式 : $R^e O C O -$ で示されるアシル基を除去することにより製することもできる。該アシル基の除去方法としては、例えば (1) 塩酸、トリフルオロ酢酸又は臭化水素酸等による酸処理、(2) 加熱処理 (約 150℃)、或いは (3) 接触還元等があげられる。

【0196】

(iv) 化合物 [I I - D] は、化合物 [I I - A a] と下記一般式 [c] : $H_2 N - N H Z$ [c] [式中、Z はアシル基を表す。] で示されるヒドラジン化合物又はその塩とを前記 A 法と同様に反応させた後、該反応生成物からアシル基 (Z) を慣用の方法に従って除去することにより製することができる。

【0197】

本発明における中間体化合物 [I I - A⁰¹]、[I I - B⁰¹] 又は [I I - C⁰¹] は、ピラゾロピリジン骨格の 2 位に所望の置換基を有する対応原料化合物を前記反応スキーム A 1、B 1 又は C 1 と同様に処理することにより製することができる。

【0198】

更に、化合物 [I I - D⁰¹] は、例えば、下記一般式 [I I - D a] :

【0199】

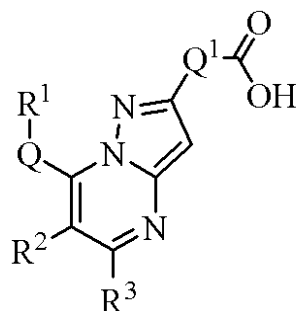
10

20

30

40

【化 3 9】



[II-Da]

【 0 2 0 0 】

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物とヒドラジン化合物〔c〕とを前記A法と同様に反応させた後、該反応生成物からアシル基（Z）を慣用の方法に従って除去することにより製することができる。

【 0 2 0 1 】

本発明における原料・中間体化合物のうち、化合物〔i〕、化合物〔V I〕、化合物〔V I - a〕、化合物〔V I - b〕、化合物〔V I I〕、化合物〔V I I - b〕、化合物〔X I I I - a〕、化合物〔X I I I - b〕、化合物〔X I I I - c〕又は化合物〔X I I I - d〕は、それ自体が公知化合物であるか、公知化合物から合成化学の常法を用いて製することができる。

【 0 2 0 2 】

本発明において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子を意味し、「アルキル」とは炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個の直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル、「シクロアルキル」とは炭素数3～8個、好ましくは5～7個のシクロアルキルを表す。また、「アルキレン」とは炭素数1～6個、好ましくは1～4個の直鎖状もしくは分岐鎖状アルキレンを表す。

【 0 2 0 3 】

上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物の具体例（実施例）を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

【実施例】

【 0 2 0 4 】

実施例1 3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン（参考例1で得られる化合物）200mgのトルエン1.5mL懸濁液に、チオニルクロリド114μLを加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる粗成生物を塩化メチレン1.5mLに溶解する。該溶液にトリエチルアミン217μL、1-アミノピペリジン56μLを加えて室温で10分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100：0～19：5、およびヘキサン／酢酸エチル＝67：33～2：3）で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-ピペリジノカルバモイル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン（162mg、収率67%）を粉末として得る。MS（APCI）m/z；466／468〔M+H〕⁺。

【 0 2 0 5 】

実施例2 参考例1で得られる化合物200mgのトルエン2mL懸濁液にオキザリルクロリド136μLを加え、60℃で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる粗成生物を塩化メチレン2mLに溶解する。該溶液にトリエチルアミン217μL、1-メチル-1-フェニルヒドラジン61μLを加えて室温で2時間攪拌する。反応液に水及び塩化メチレンを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4：1～7：3）で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)

10

20

30

40

50

ル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(N'-メチル-N'-フェニルヒドラジノ)カルボニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(204 mg、収率80%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z; 488/490 [M+H]⁺。

【0206】

実施例3 参考例1で得られる化合物57.6 mg及び1-アミノピロリジン塩酸塩24.5 mgのクロロホルム(アミレン添加)1.0 mL溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(0.5 Mクロロホルム溶液、アミレンを含む)0.23 mL、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.5 M、N, N-ジメチルホルムアミド溶液)0.23 mLおよびトリエチルアミン63 µLを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2 mL、水2 mL及びクロロホルム5 mLを加え、15分間激しく攪拌する。有機層を分離した後、水層をクロロホルム3 mLで抽出する。合した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3 mL及び飽和食塩水3 mLで順次洗浄後、減圧濃縮し、得られる粗成生物を液体クロマトグラフ質量分析計(LCMS)(カラム: XTerra MS C18、溶媒: 10 mM炭酸アンモニウム水溶液/メタノール=40/60~10/90)を用いて精製する。溶出液を濃縮し、残さをtert-ブタノールに溶解後、凍結乾燥することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-ピロリジノカルバモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(47.2 mg、収率70%)を粉末として得る。MS (ESI) m/z; 452 [M+H]⁺。

10

【0207】

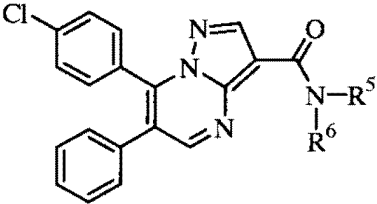
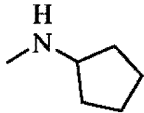
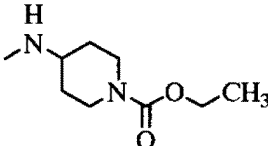
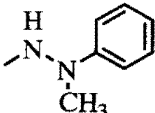
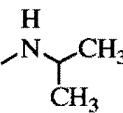
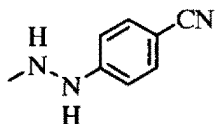
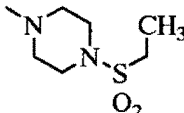
実施例4~27 対応原料化合物を実施例1、2又は3と同様に処理することにより、下記第1表記載の化合物を得る。

20

【0208】

【表 1】

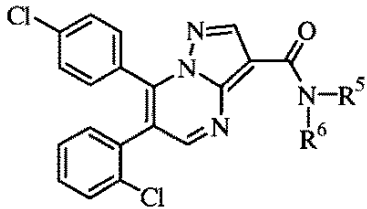
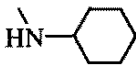
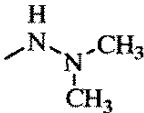
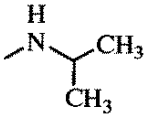
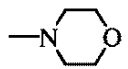
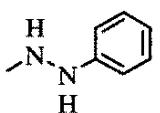
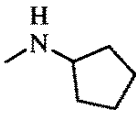
第1表 (その1)

		
実施例No.	-N (R ⁵) (R ⁶)	物理恒数等
4		粉末 MS(ESI):417[M+H] ⁺
5		粉末 MS(ESI):504[M+H] ⁺
6		粉末 MS(ESI):454[M+H] ⁺
7		粉末 MS(ESI):391[M+H] ⁺
8		粉末 MS(APCI):465/467[M+H] ⁺
9		粉末 MS(APCI):510/512[M+H] ⁺

【0209】

【表 2】

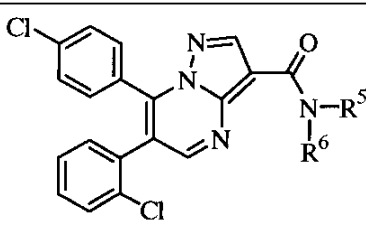
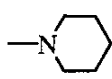
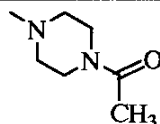
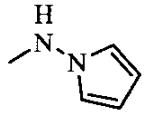
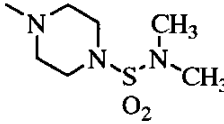
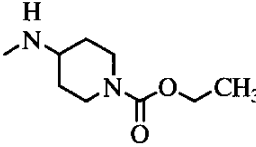
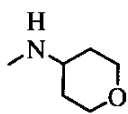
第 1 表 (その 2)

		
実施例No.	- N (R ⁵) (R ⁶)	物理恒数等
1 0		粉末 MS(ESI):465.07[M] ⁺
1 1		粉末 MS(ESI):426.07[M] ⁺
1 2		粉末 MS(ESI):425.06[M] ⁺
1 3		粉末 MS(ESI):453.09[M] ⁺
1 4		粉末 MS(ESI):474.01[M] ⁺
1 5		粉末 MS(ESI):451.07[M] ⁺

【 0 2 1 0 】

【表 3】

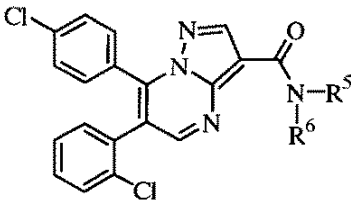
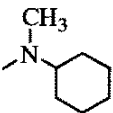
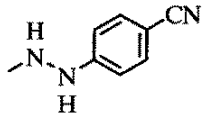
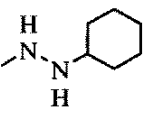
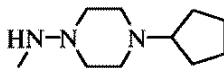
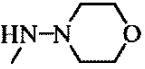
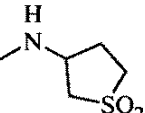
第 1 表 (その 3)

		
実施例No.	-N (R ⁵) (R ⁶)	物理恒数等
1 6		粉末 MS(ESI):451.08[M] ⁺
1 7		粉末 MS(ESI):494.11[M] ⁺
1 8		粉末 MS(ESI):477.99[M] ⁺
1 9		粉末 MS(ESI):559.07[M] ⁺
2 0		粉末 MS(ESI):538.09[M] ⁺
2 1		粉末 MS(ESI):457.08[M] ⁺

【 0 2 1 1 】

【表 4】

第 1 表 (その 4)

		
実施例No.	-N (R ⁵) (R ⁶)	物理恒数等
2 2		粉末 MS(ESI):479.12[M] ⁺
2 3		粉末 MS(ESI):499.02[M] ⁺
2 4		粉末 MS(ESI):480.06[M] ⁺
2 5		粉末 MS(ESI):535.17[M] ⁺
2 6		粉末 MS(APCI):468/470[M+H] ⁺
2 7		粉末 MS(APCI):501/503[M+H] ⁺

【0212】

実施例 28 3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(参考例 1(4)で得られる化合物) 165mg のクロロホルム(アミレン添加) 1.0mL 溶液に参考例 13(2)で得られる化合物 50mg、水溶性カルボジイミド塩酸塩 123mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 97mg 及びトリエチルアミン 178μL を加え、室温で終夜攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液 2mL を加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=90/10~70/30)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(4-テトラヒドロチオピラニル)カルバモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(50mg、収率 24%)を黄色粉末として得る。MS(APCI)m/z; 483/485[M+H]⁺。

【0213】

実施例 29 実施例 28 で得られる化合物の塩化メチレン 1.0mL 溶液にメタンスルホン酸 20μL、3-クロロ過安息香酸 57mg を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、有機層を抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム/酢酸エチル=100/0~70/30)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-

－（４－クロロフェニル）－３－〔N－〔４－（１，１－ジオキソ）テトラヒドロチオピラニル〕カルバモイル〕ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン（３７．３mg、収率７３％）を淡黄色粉末として得る。MS（APCI）m/z；５１５／５１７〔M+H〕⁺。

【０２１４】

実施例３０ 参考例９（２）で得られる化合物５０mgのメタノール１mL溶液に３６％ホルムアルデヒド水溶液１１８μL、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム７５mg及びトリエチルアミン３９μLを加え、室温で３時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝９３／７～７８／２２）で精製後、tertブチルアルコールに溶解し、凍結乾燥することにより、３－ジメチルアミノ－６－（２－クロロフェニル）－７－（４－クロロフェニル）ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン（１３．５mg、収率２６％）を赤色粉末として得る。MS（APCI）m/z；３８３／３８５〔M+H〕⁺。

【０２１５】

実施例３１ （１）対応原料化合物２００mgを実施例３と同様に処理することにより、６－（２－ブロモフェニル）－７－（４－クロロフェニル）－３－〔N'－メチル－N'－（２－ピリジル）ヒドラジノ〕カルボニルピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン（２４９mg）を黄色粉末として得る。MS（APCI）m/z；５３３／５３５〔M+H〕⁺。

【０２１６】

（２）前記（１）で得られる化合物８０mgのジメチルホルムアミド１mL溶液にシアン化亜鉛２０mg、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）１７mgを加え、窒素雰囲気下、１１０℃で１９時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加えて攪拌する。有機層を抽出し、抽出液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～２５／７５）で精製後、tertブチルアルコールに溶解し、凍結乾燥することにより、７－（４－クロロフェニル）－６－（２－シアノフェニル）－３－〔N'－メチル－N'－（２－ピリジル）ヒドラジノ〕カルボニルピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン（４２mg、収率５８％）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；４８０／４８２〔M+H〕⁺。

【０２１７】

実施例３２ 参考例６で得られる化合物１．０gのクロロホルム２０mL溶液にシクロペンチルアミン２６０mg、水溶性カルボジイミド塩酸塩６２０mg及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール５４０mgを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加えて攪拌後、有機層を抽出し、抽出液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝８２／１８～６７／３３）で精製することにより、６－（２－クロロフェニル）－７－（４－クロロフェニル）－３－（N－シクロペンチルカルバモイル）－２－メチルチオピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン（９４０mg、収率８１％）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；４９７／４９９〔M+H〕⁺。

【０２１８】

実施例３３ 実施例３２で得られる化合物９４０mgの塩化メチレン４０mL溶液に氷冷下で３－クロロ過安息香酸１．０９gを加え、室温で３時間攪拌する。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Chromatorex NHシリカゲル；富士シリシアケミカル製、溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）で精製することにより、６－（２－クロロフェニル）－７－（４－クロロフェニル）－３－（N－シクロペンチルカルバモイル）－２－メチルスルホニルピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン（１．０g、収率１００％）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；５２９／５３１〔M+H〕⁺。

【0219】

実施例34 実施例33で得られる化合物100mgのテトラヒドロフラン3mL／メタノール3mL溶液にナトリウムメトキシド102mgを加え、50℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加えて攪拌する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～60／40）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）-2-メトキシピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（57.2mg、収率63%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；481／483 [M+H]⁺。

10

【0220】

実施例35 実施例33で得られる化合物300mgのジメチルホルムアミド7mL溶液にシアニ化ナトリウム167mgを加え、50℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌する。有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで抽出する。合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～70／30）にて精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-5-シアノ-2-メチルスルホニル-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（化合物（a）：138mg、収率44%）、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-2, 5-ジシアノ-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（化合物（b）：18.3mg、収率6%）をそれぞれ淡黄色固体として得る。

20

【0221】

化合物（a）：MS（APCI）m/z；554／556 [M+H]⁺ 化合物（b）：MS（APCI）m/z；501／503 [M+H]⁺。

【0222】

実施例36 実施例35で得られる化合物（a）50mgのメタノール3mL、テトラヒドロフラン3mL溶液にナトリウムメトキシド49mgを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に酢酸エチル及び飽和食塩水を加えて、有機層を分離する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～30：70）にて精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）-5-メトキシ-2-メチルスルホニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（50.5mg、収率100%）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；559／561 [M+H]⁺。

30

【0223】

実施例37 実施例36で得られる化合物24mgのメタノール2mL、テトラヒドロフラン1mL溶液にナトリウムメトキシド23mgを加え、マイクロウェーブ反応装置で100℃にて2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、クロロホルム及び水を加え、有機層を分離して減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Chromatorex NHシリカゲル；富士シリシアケミカル製、溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝65／35～30：70）にて精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）-2, 5-ジメトキシピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（17.8mg、収率81%）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；511／513 [M+H]⁺。

40

【0224】

実施例38 実施例33で得られる化合物300mgのジメチルホルムアミド10mL溶液にシアニ化ナトリウム42.1mgを加え、マイクロウェーブ反応装置で100℃にて1.5時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウ

50

ム水溶液を加えて攪拌する。有機層を水洗後、減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～65：35）にて精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-2-シアノ-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（23.1 mg、収率9%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；476／478 [M+H]⁺。

【0225】

実施例39 参考例10（2）で得られる化合物138 mgのエタノール7 mL溶液にジビニルスルホン42 μL、トリエチルアミン72 μLを加え、6時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮する。残渣に水及び塩化メチレンを加えて攪拌後、有機層を抽出し、食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1st：溶媒；クロロホルム／メタノール＝100／0～95：5、2nd：Chromatorex NHシリカゲル；富士シリシアケミカル製、ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～20／80）で精製後、tertブチルアルコールに溶解し、凍結乾燥することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-〔N-〔4-（1,1-ジオキソ）チオモルホリノ〕カルバモイル〕ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（57 mg、収率31%）を淡黄色粉末として得る。MS（APCI）m/z；516／518 [M+H]⁺。

【0226】

実施例40 参考例11で得られる化合物1.1 gのテトラヒドロフラン2.8 mL／水4.2 mL溶液に酢酸7 mLを加え、マイクロウェーブ反応装置で100℃にて1時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、2 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～60：40）で精製することにより、2-アミノ-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（529 mg、収率75%）を黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；466／468 [M+H]⁺。

【0227】

実施例42 実施例40で得られる化合物60 mg、ピリジン600 μL、無水酢酸200 μLを100℃で3日間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、1 N塩酸水溶液及び酢酸エチルを加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Chromatorex NHシリカゲル；富士シリシアケミカル製、溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～50：50）で精製することにより、2-アセチルアミノ-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（38.2 mg、収率58%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；508／510 [M+H]⁺。

【0228】

実施例43 実施例40で得られる化合物60 mgの水0.3 mL／アセトニトリル2.4 mL溶液に1,4-ジクロロブタン81.6 mg、炭酸カリウム88.8 mg及びヨウ化ナトリウム76.8 mgを加え、マイクロウェーブ反応装置で150℃にて3時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル及び水を加えて攪拌する。有機層を抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～70：30）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-（N-シクロペンチルカルバモイル）-2-（1-ピロリジニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（25 mg、収率37%）を黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；520／522 [M+H]⁺。

【0229】

実施例44 参考例1(4)で得られる化合物77mgの塩化メチレン1mL溶液に参考例17で得られる化合物34mg、水溶性カルボジイミド塩酸塩58mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール46mg及びトリエチルアミン84μLを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて攪拌後、有機層を分離し、減圧濃縮することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(4-シアノーテトラヒドロチオピラン-4-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(50.8mg、収率50%)を淡黄色粉末として得る。MS(APCI)m/z; 508/510 [M+H]⁺。

【0230】

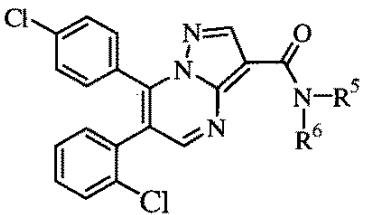
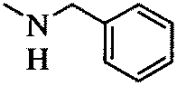
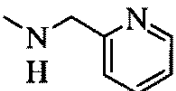
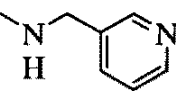
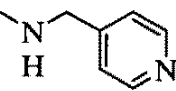
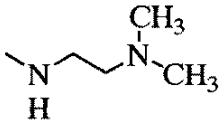
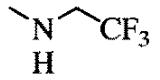
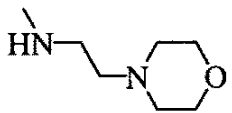
10

実施例45～202 対応原料化合物を実施例1～3のいずれかと同様に処理することにより、下記第2～4表記載の化合物を得る。

【0231】

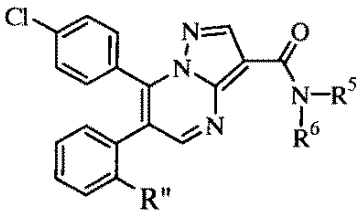
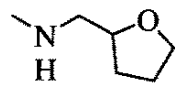
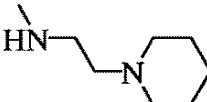
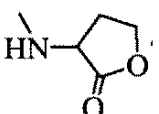
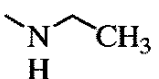
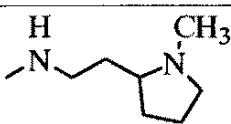
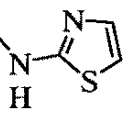
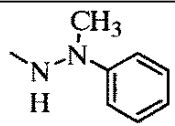
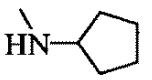
【表 5】

第2表 (その1)

		
実施例No.	- N (R ⁵) (R ⁶)	物理恒数等
4 5		粉末 MS(APCI):473/475 [M+H] ⁺
4 6		粉末 MS(APCI):474/476 [M+H] ⁺
4 7		粉末 MS(APCI):474/476 [M+H] ⁺
4 8		粉末 MS(APCI):474/476 [M+H] ⁺
4 9		粉末 MS(APCI):423/425 [M+H] ⁺
5 0		粉末 MS(APCI):454/456 [M+H] ⁺
5 1		粉末 MS(APCI):465/467 [M+H] ⁺
5 2		粉末 MS(APCI):496/498 [M+H] ⁺

【表 6】

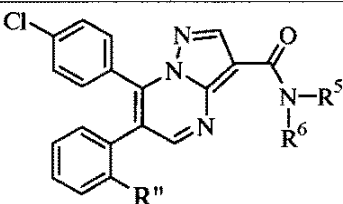
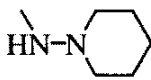
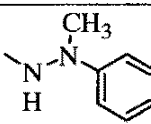
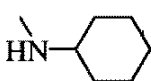
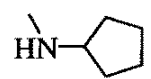
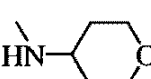
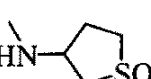
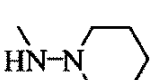
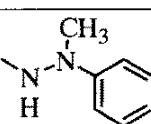
第2表 (その2)

			
実施例No.	R''	-N (R ⁵) (R ⁶)	物理恒数等
5 3	Cl		粉末 MS(APCI):467/469 [M+H] ⁺
5 4	Cl		粉末 MS(APCI):494/496 [M+H] ⁺
5 5	Cl		粉末 MS(APCI):467/469 [M+H] ⁺
5 6	Cl		粉末 MS(ESI):411 [M+H] ⁺
5 7	Cl		粉末 MS(APCI):494/496 [M+H] ⁺
5 8	Cl		粉末 MS(APCI):466/468 [M+H] ⁺
5 9	-OCH ₃		粉末 MS(APCI):484/486 [M+H] ⁺
6 0	-OCH ₃		粉末 MS(APCI):447/449 [M+H] ⁺

【 0 2 3 3 】

【表 7】

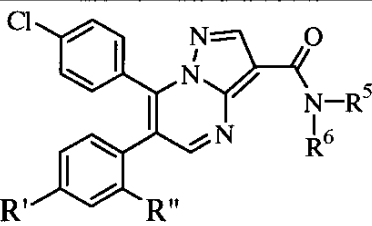
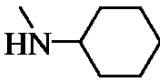
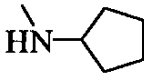
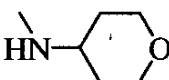
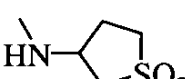
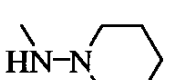
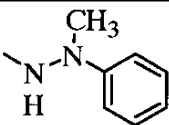
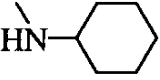
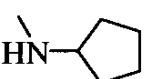
第2表 (その3)

			
実施例No.	R''	-N (R ⁵) (R ⁶)	物理恒数等
6 1	-CH ₃		粉末 MS(APCI):446/448 [M+H] ⁺
6 2	-CH ₃		粉末 MS(APCI):468/470 [M+H] ⁺
6 3	-CH ₃		粉末 MS(APCI):445/447 [M+H] ⁺
6 4	-CH ₃		粉末 MS(APCI):431/433 [M+H] ⁺
6 5	-CH ₃		粉末 MS(APCI):447/449 [M+H] ⁺
6 6	-CH ₃		粉末 MS(APCI):481/483 [M+H] ⁺
6 7	F		粉末 MS(APCI):450/452 [M+H] ⁺
6 8	F		粉末 MS(APCI):472/474 [M+H] ⁺

【 0 2 3 4 】

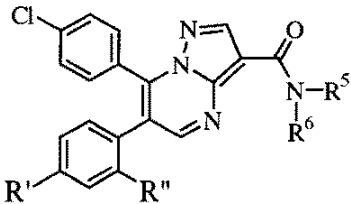
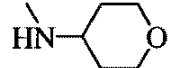
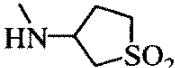
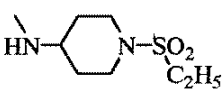
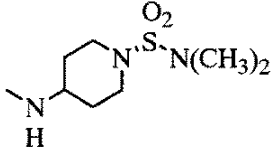
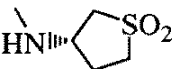
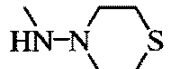
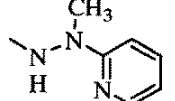
【表 8】

第2表 (その4)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
69	H	F		粉末 MS(APCI):449/451 [M+H] ⁺
70	H	F		粉末 MS(APCI):435/437 [M+H] ⁺
71	H	F		粉末 MS(APCI):451/453 [M+H] ⁺
72	H	F		粉末 MS(APCI):485/487 [M+H] ⁺
73	F	Cl		粉末 MS(APCI):484/486 [M+H] ⁺
74	F	Cl		粉末 MS(APCI):506/508 [M+H] ⁺
75	F	Cl		粉末 MS(APCI):483/485 [M+H] ⁺
76	F	Cl		粉末 MS(APCI):469/471 [M+H] ⁺

【表 9】

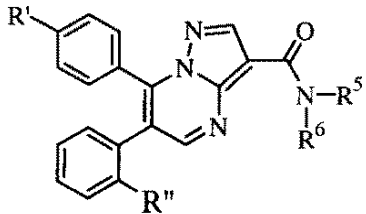
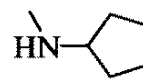
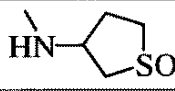
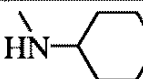
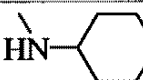
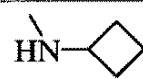
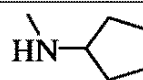
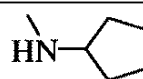
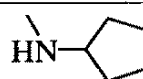
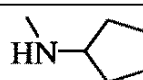
第2表 (その5)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
77	F	Cl		粉末 MS(APCI):485/487 [M+H] ⁺
78	F	Cl		粉末 MS(APCI):519/521 [M+H] ⁺
79	H	Cl		粉末 MS(APCI):558/560 [M+H] ⁺
80	H	Cl		粉末 MS(APCI):573/575 [M+H] ⁺
81	H	Cl		粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺
82	H	Cl		粉末 MS(APCI):484/486 [M+H] ⁺
83	H	Cl		粉末 MS(APCI):489/491 [M+H] ⁺

【0236】

【表 10】

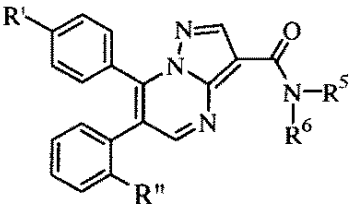
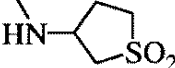
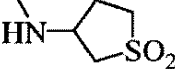
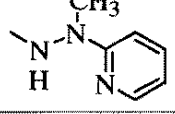
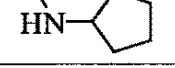
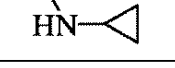
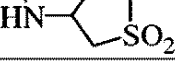
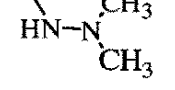
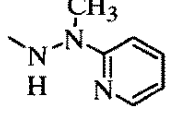
第2表 (その6)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
84	F	Cl		粉末 MS(APCI):435/437 [M+H] ⁺
85	F	Cl		粉末 MS(APCI):485/487 [M+H] ⁺
86	Cl	Br		粉末 MS(APCI):509/511 [M+H] ⁺
87	Cl	CN		粉末 MS(APCI):456/458 [M+H] ⁺
88	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):437/439 [M+H] ⁺
89	CN	Cl		粉末 MS(APCI):442/444 [M+H] ⁺
90	CH ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):431/433 [M+H] ⁺
91	CH ₃ O-	Cl		粉末 MS(APCI):447/449 [M+H] ⁺
92	CH ₃ SO ₂ -	Cl		粉末 MS(APCI):495/497 [M+H] ⁺

【0237】

【表 1 1】

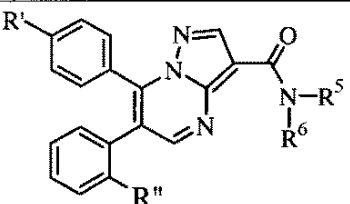
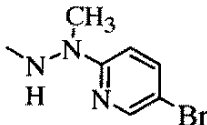
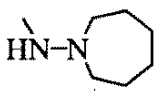
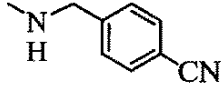
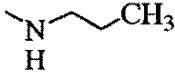
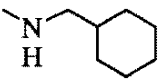
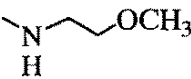
第2表 (その7)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
9 3	CN	Cl		粉末 MS(APCI):492/494 [M+H] ⁺
9 4	CH ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):481/483 [M+H] ⁺
9 5	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺
9 6	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺
9 7	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):485/487 [M+H] ⁺
9 8	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):457/459 [M+H] ⁺
9 9	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
1 0 0	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):460/462 [M+H] ⁺
1 0 1	Cl	F		粉末 MS(APCI):473/475 [M+H] ⁺

【 0 2 3 8 】

【表 1 2】

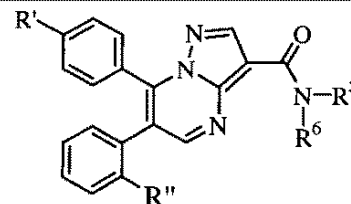
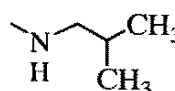
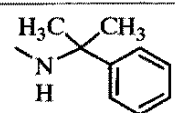
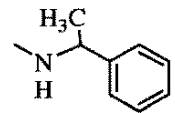
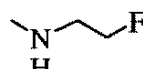
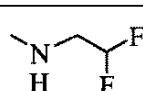
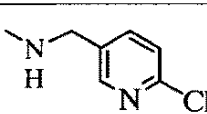
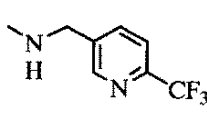
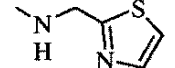
第2表 (その8)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
102	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):567/569 [M+H] ⁺
103	Cl	Cl		粉末 MS(ESI):480 [M+H] ⁺
104	Cl	Cl		固体 MS(ESI):498 [M+H] ⁺
105	Cl	Cl		固体 MS(ESI):425 [M+H] ⁺
106	Cl	Cl		固体 MS(ESI):479 [M+H] ⁺
107	Cl	Cl		固体 MS(ESI):441 [M+H] ⁺

【0239】

【表 1 3】

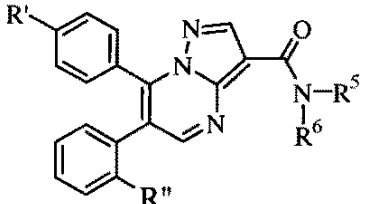
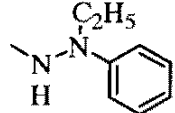
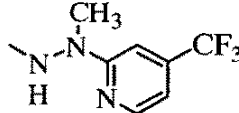
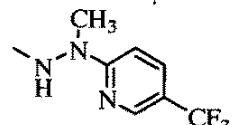
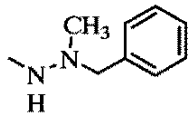
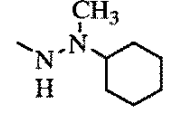
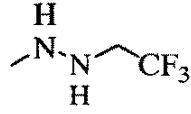
第2表 (その9)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
108	Cl	Cl		固体 MS(ESI):439 [M+H] ⁺
109	Cl	Cl		固体 MS(ESI):437 [M+H] ⁺
110	Cl	Cl		粉末 MS(ESI):501 [M+H] ⁺
111	Cl	Cl		粉末 MS(ESI):487 [M+H] ⁺
112	Cl	Cl		固体 MS(ESI):429 [M+H] ⁺
113	Cl	Cl		固体 MS(ESI):447 [M+H] ⁺
114	Cl	Cl		固体 MS(ESI):508 [M+H] ⁺
115	Cl	Cl		固体 MS(ESI):542 [M+H] ⁺
116	Cl	Cl		固体 MS(ESI):480 [M+H] ⁺

【0240】

【表 1 4】

第2表 (その10)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
117	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺
118	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
119	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
120	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺
121	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):494/496 [M+H] ⁺
122	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):480/482 [M+H] ⁺

10

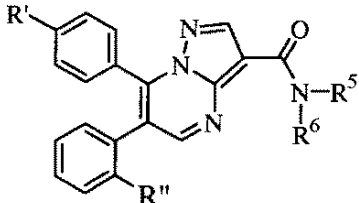
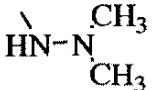
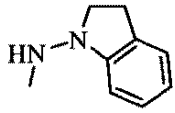
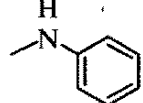
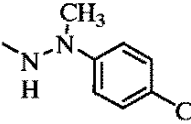
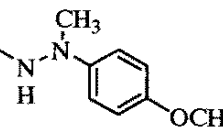
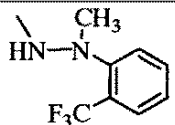
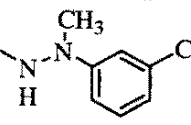
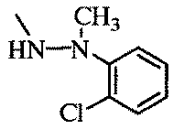
20

30

【0241】

【表 15】

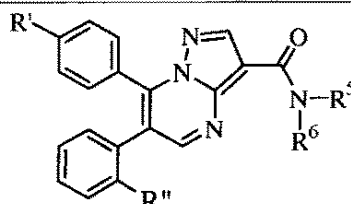
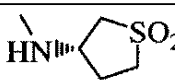
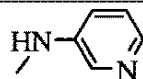
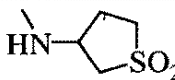
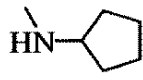
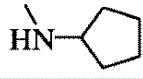
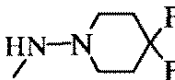
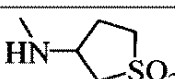
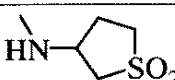
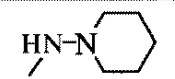
第2表 (その11)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
123	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):440/442 [M+H] ⁺
124	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):500/502 [M+H] ⁺
125	Cl	Cl		粉末 MS(ESI):459/461 [M+H] ⁺
126	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):522/524 [M+H] ⁺
127	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):518/520 [M+H] ⁺
128	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):556/558 [M+H] ⁺
129	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):522/524 [M+H] ⁺
130	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):522/524 [M+H] ⁺

【0242】

【表 16】

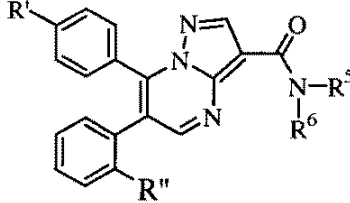
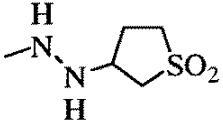
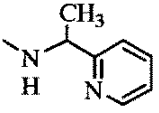
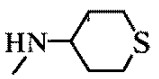
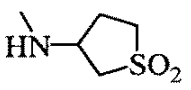
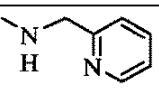
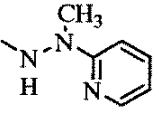
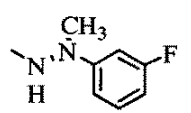
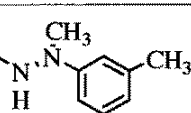
第2表 (その12)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
131	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
132	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
133	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):460/462 [M+H] ⁺
134	Cl	Br		粉末 MS(APCI):545/547 [M+H] ⁺
135	Cl	Br		粉末 MS(APCI):495/497 [M+H] ⁺
136	Cl	CN		粉末 MS(APCI):442/444 [M+H] ⁺
137	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺
138	Cl	CN		粉末 MS(APCI):492/494 [M+H] ⁺
139	Cl	CF ₃ -		粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
140	Cl	CF ₃ -		粉末 MS(APCI):485/487 [M+H] ⁺
141	Cl	CF ₃ -		粉末 MS(APCI):500/502 [M+H] ⁺

【0243】

【表 1 7】

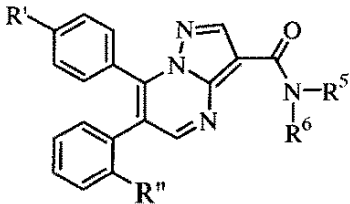
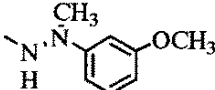
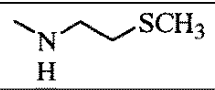
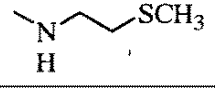
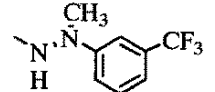
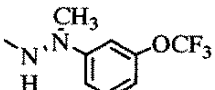
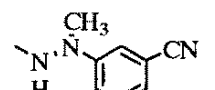
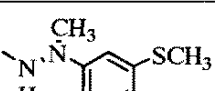
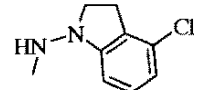
第2表 (その13)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
1 4 2	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):516/518 [M+H] ⁺
1 4 3	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):488/490 [M+H] ⁺
1 4 4	CF ₃ O-	Cl		粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
1 4 5	CF ₃ O-	Cl		粉末 MS(APCI):551/553 [M+H] ⁺
1 4 6	CF ₃ O-	Cl		粉末 MS(APCI):524/526 [M+H] ⁺
1 4 7	CF ₃ O-	Cl		粉末 MS(APCI):539/541 [M+H] ⁺
1 4 8	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):506/508 [M+H] ⁺
1 4 9	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺

【 0 2 4 4 】

【表 18】

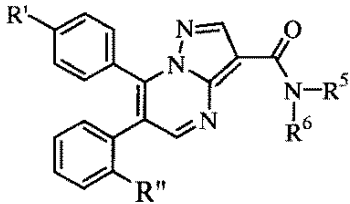
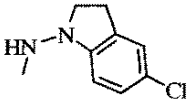
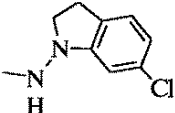
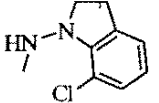
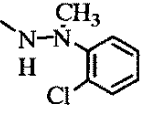
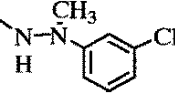
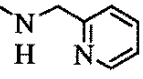
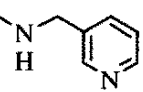
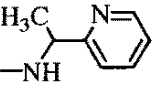
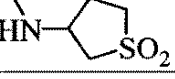
第2表 (その14)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
150	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):518/520 [M+H] ⁺
151	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):457/459 [M+H] ⁺
152	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):491/493 [M+H] ⁺
153	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):556/558 [M+H] ⁺
154	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):572/574 [M+H] ⁺
155	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):513/515 [M+H] ⁺
156	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):534/536 [M+H] ⁺
157	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):534/536 [M+H] ⁺

【0245】

【表 19】

第2表 (その15)

				
実施例No.	R'	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
158	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):534/536 [M+H] ⁺
159	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):534/536 [M+H] ⁺
160	Cl	Cl		粉末 MS(APCI):534/536 [M+H] ⁺
161	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):556/558 [M+H] ⁺
162	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):556/558 [M+H] ⁺
163	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):508/510 [M+H] ⁺
164	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):508/510 [M+H] ⁺
165	CF ₃ -	Cl		粉末 MS(APCI):522/524 [M+H] ⁺
166	CF ₃ -	CN		粉末 MS(APCI):526 [M+H] ⁺

【表 20】

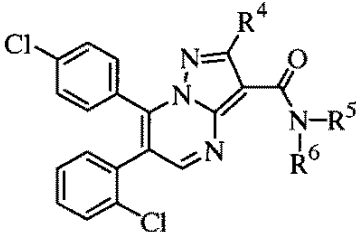
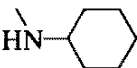
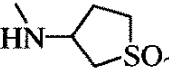
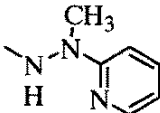
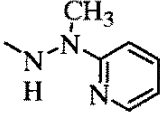
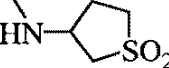
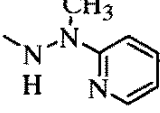
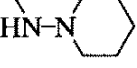
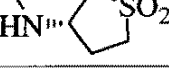
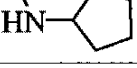
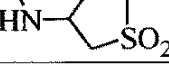
第2表 (その16)

実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
167			粉末 MS(APCI):553/555 [M+H] ⁺
168			粉末 MS(APCI):553/555 [M+H] ⁺
169			粉末 MS(APCI):553/555 [M+H] ⁺
170			粉末 MS(APCI):553/555 [M+H] ⁺
171			粉末 MS(APCI):519/521 [M+H] ⁺
172			粉末 MS(APCI):519/521 [M+H] ⁺
173			粉末 MS(APCI):541/543 [M+H] ⁺
174			粉末 MS(APCI):541/543 [M+H] ⁺
175			粉末 MS(APCI):517/519 [M+H] ⁺
176			粉末 MS(APCI):505/507 [M+H] ⁺

【0247】

【表 2 1】

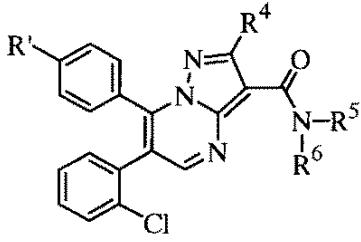
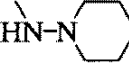
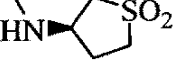
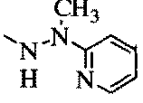
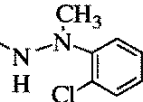
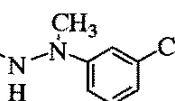
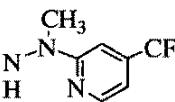
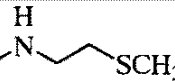
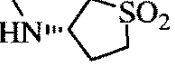
第3表 (その1)

			
実施例No.	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
177	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):479/481 [M+H] ⁺
178	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):515/517 [M+H] ⁺
179	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):503/505 [M+H] ⁺
180	CH ₃ S-		粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
181	CH ₃ S-		粉末 MS(APCI):547/549 [M+H] ⁺
182	C ₂ H ₅ -		粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
183	CH ₃ S-		粉末 MS(APCI):512/514 [M+H] ⁺
184	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):515/517 [M+H] ⁺
185	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):515/517 [M+H] ⁺
186	C ₂ H ₅ -		粉末 MS(APCI):495/497 [M+H] ⁺
187	C ₂ H ₅ -		粉末 MS(APCI):545/547 [M+H] ⁺

【0248】

【表 2 2】

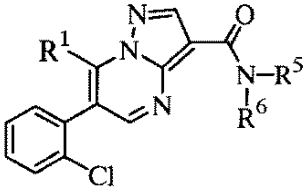
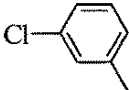
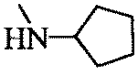
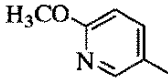
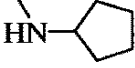
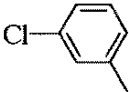
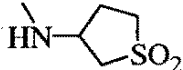
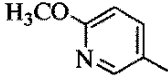
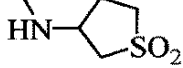
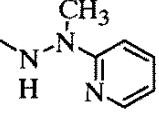
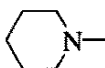
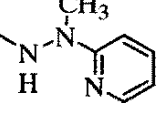
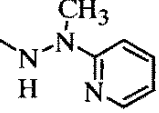
第3表 (その2)

				
実施例No.	R'	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
188	Cl	C ₂ H ₅		粉末 MS(APCI):510/512 [M+H] ⁺
189	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):549/551 [M+H] ⁺
190	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):537/539 [M+H] ⁺
191	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):570/572 [M+H] ⁺
192	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):570/572 [M+H] ⁺
193	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):605/607 [M+H] ⁺
194	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):505/507 [M+H] ⁺
195	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):549/551 [M+H] ⁺

【0249】

【表 2 3】

第 4 表

			
実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
196			粉末 MS(APCI):451/453 [M+H] ⁺
197			粉末 MS(APCI):448/450 [M+H] ⁺
198			粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺
199			粉末 MS(APCI):498/500 [M+H] ⁺
200			粉末 MS(APCI):448/450 [M+H] ⁺
201			粉末 MS(APCI):462/464 [M+H] ⁺
202			粉末 MS(APCI):498/500 [M+H] ⁺

【0250】

実施例 203 対応原料化合物を実施例 3 と同様に処理することにより、6-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-シクロペンチルカルバモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(39mg、収率67%)を淡黄色粉末として得る。MS(APCI)m/z; 452/454 [M+H]⁺。

【0251】

実施例 204 実施例 181 で得られる化合物(36mg)を実施例 33 と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-メチルスルホニル-3-[N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(33.1mg、収率86%)を無色固体として得る。MS(APCI)m/z; 579/581 [M+H]⁺。

【0252】

実施例 205 実施例 204 で得られる化合物を実施例 34 と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-メトキシ-3-[N

ー(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(72mg、収率79%)を粉末として得る。MS(APCI)m/z; 531/533 [M+H]⁺。

【0253】

実施例206 実施例144で得られる化合物(80mg)を実施例29と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-[N-(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(61.1mg、収率72%)を淡黄色粉末として得る。MS(APCI)m/z; 565/567 [M+H]⁺。

【0254】

実施例207 (1) 実施例204で得られる化合物(300mg)を実施例35と同様に処理することにより、5-シアノ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-メチルスルホニル-3-[N-(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(60mg、収率19%)を淡黄色固体として得る。MS(APCI)m/z; 604/606 [M+H]⁺。

【0255】

(2) 前記(1)で得られる化合物(60mg)を実施例36と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-5-メトキシ-2-メチルスルホニル-3-[N-(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(29mg、収率49%)を淡黄色粉体として得る。MS(APCI)m/z; 609/611 [M+H]⁺。

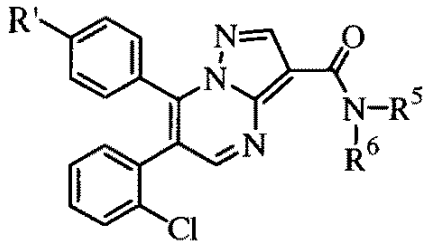
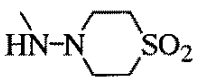
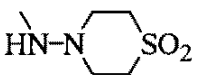
【0256】

実施例208～209 参考例18又は参考例19で得られる化合物を実施例39と同様に処理することにより、下記第5表記載の化合物を得る。

【0257】

【表24】

第5表

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
208	CF ₃ O-		粉末 MS(APCI):566/568 [M+H] ⁺
209	CF ₃ -		粉末 MS(APCI):550/552 [M+H] ⁺

【0258】

実施例210～212 実施例152、実施例194又は実施例156で得られる化合物を実施例29と同様に処理することにより、下記第6表記載の化合物を得る。

【0259】

【表 2 5】

第 6 表

実施例No.	R'	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
2 1 0	CF ₃ -	H		粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺
2 1 1	CF ₃ -	CH ₃ -		粉末 MS(APCI):537/539 [M+H] ⁺
2 1 2	Cl	H		粉末 MS(APCI):566/568 [M+H] ⁺

【 0 2 6 0 】

実施例 2 1 3 ~ 2 1 4 対応原料化合物を実施例 2 8 と同様に処理し、次いで該生成物を実施例 2 9 と同様に処理することにより、下記第 7 表記載の化合物を得る。

【 0 2 6 1 】

【表 2 6】

第 7 表

実施例No.	R''	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
2 1 3	Cl		粉末 MS(APCI):549/551 [M+H] ⁺
2 1 4	CN		粉末 MS(APCI):540 [M+H] ⁺

【 0 2 6 2 】

実施例 2 1 5 実施例 4 0 で得られる化合物と 2-クロロエチルエーテルとを実施例 4 3 と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)

)-2-モルホリノ-3-(N-ペンチルカルバモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(23mg、収率33%)を粉末として得る。MS(APCI)m/z; 536/538 [M+H]⁺。

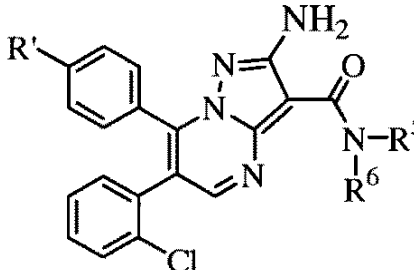
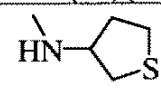
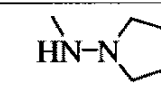
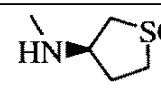
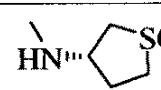
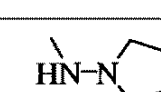
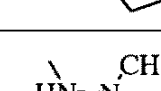
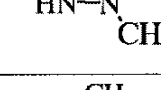
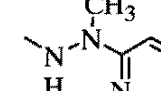
【0263】

実施例216～223 対応原料化合物を実施例11と同様に処理し、次いで生成物を実施例40と同様に処理することにより、下記第8表記載の化合物を得る。

【0264】

【表27】

第8表

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
216	Cl		粉末 MS(APCI):516/518 [M+H] ⁺
217	Cl		粉末 MS(APCI):467/469 [M+H] ⁺
218	CF ₃		粉末 MS(APCI):550/552 [M+H] ⁺
219	CF ₃		粉末 MS(APCI):550/552 [M+H] ⁺
220	CF ₃		粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺
221	CF ₃		粉末 MS(APCI):475/477 [M+H] ⁺
222	CF ₃		粉末 MS(APCI):538/540 [M+H] ⁺
223	Cl		粉末 MS(APCI):504/506 [M+H] ⁺

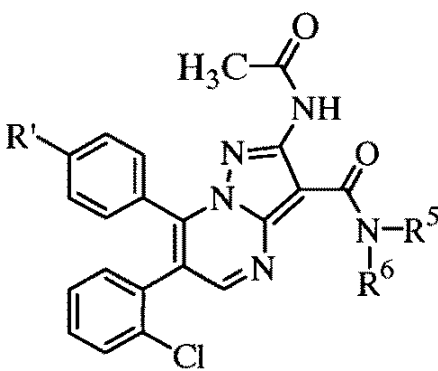
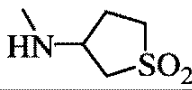
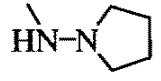
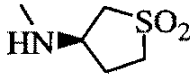
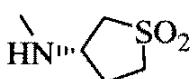
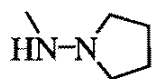
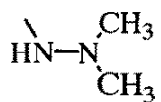
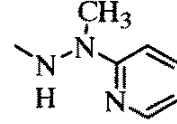
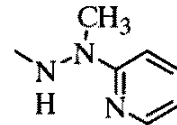
【0265】

実施例224～231 対応原料化合物を実施例42と同様に処理することにより、下記第9表記載の化合物を得る。

【0266】

【表 28】

第9表

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
224	Cl		粉末 MS(APCI):558/560 [M+H] ⁺
225	Cl		粉末 MS(APCI):509/511 [M+H] ⁺
226	CF ₃		粉末 MS(APCI):592/594 [M+H] ⁺
227	CF ₃		粉末 MS(APCI):592/594 [M+H] ⁺
228	CF ₃		粉末 MS(APCI):543/545 [M+H] ⁺
229	CF ₃		粉末 MS(APCI):517/519 [M+H] ⁺
230	CF ₃		粉末 MS(APCI):580/582 [M+H] ⁺
231	Cl		粉末 MS(APCI):546/548 [M+H] ⁺

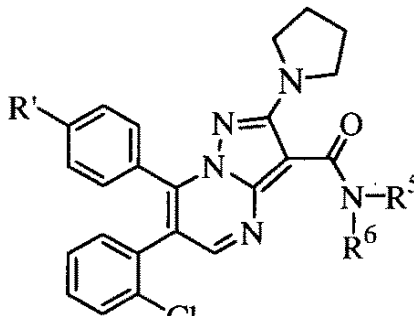
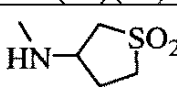
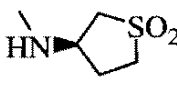
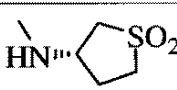
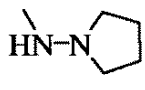
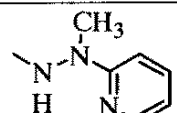
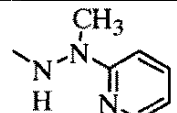
【0267】

実施例232～237 対応原料化合物を実施例43と同様に処理することにより、下記第10表記載の化合物を得る。

【0268】

【表 29】

第10表

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
232	Cl		粉末 MS(APCI):570/572 [M+H] ⁺
233	CF ₃		粉末 MS(APCI):604/606 [M+H] ⁺
234	CF ₃		粉末 MS(APCI):604/606 [M+H] ⁺
235	CF ₃		粉末 MS(APCI):555/557 [M+H] ⁺
236	CF ₃		粉末 MS(APCI):592/594 [M+H] ⁺
237	Cl		粉末 MS(APCI):558/560 [M+H] ⁺

【0269】

実施例238 ピロリジン15.5 μL及びピリジン20 μLのクロロホルム2 mL溶液に、参考例54で得られる化合物60 mgのクロロホルム1 mL溶液を氷冷下で滴下する。該混合物を室温で2.5時間攪後、ピロリジン15.5 μLを加え、更に2.5時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝82／18～67：33）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-メチル-3-（1-ピロリジニル）スルホニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（43.8 mg、収率68%）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；521／523 [M+H]⁺。

【0270】

実施例239 参考例53で得られる化合物60 mgのエタノール0.5 mL溶液にジベニルスルホン20 μLを加え、該混合物をマイクロウェーブ反応装置中、120℃で1時間攪拌後、更に130℃で4時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～55：45）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3-（1

、1-ジオキソチオモルホリノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(40 mg、収率51%)を赤色固体として得る。MS (APCI) m/z; 507/509 [M+H]⁺。

【0271】

実施例240 参考例55で得られる化合物128 mgのクロロホルム2 mL溶液に臭素21 μLのクロロホルム1.3 mL溶液を加え、該混合物を室温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣にジメチルホルムアミド2 mL、N-メチルアニリン181 μLを加え、室温で2時間攪拌する。反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=88/12~75:25)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)アセチル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(115 mg、収率70%)を黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 487/489 [M+H]⁺。

10

【0272】

実施例241 実施例434で得られる化合物(125 mg)のジクロロメタン溶液2 mL溶液に75%メタクロロ過安息香酸146 mgを加え、該混合物を室温で終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル、溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=50/50)で精製する。溶出液を濃縮し、析出物をヘキサンで洗浄することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)-2-メチル-3-[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(70 mg、53%)を固体として得る。MS (APCI) m/z; 526/528 [M+H]⁺。

20

【0273】

実施例242 (1)対応原料化合物を参考例2と同様に処理することにより、6-(2-ブロモフェニル)-3-カルボキシ-7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(1.51 g、収率20%)を淡黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z; 460/462 [M+H]⁺。

30

【0274】

(2)前記(1)で得られる化合物100 mgの塩化メチレン3 mL溶液に1-メチル-1-(2-ピリジル)ヒドラジン37 mg、水溶性カルボジイミド塩酸塩58 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物46 mgを加え、該混合物を室温で終夜攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル、溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=80/20~55/45)で精製することにより、6-(2-ブロモフェニル)-7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(119.5 mg、収率96%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 565/567 [M+H]⁺。

40

【0275】

(3)上記(2)で得られる化合物119 mgのジメチルホルムアミド2 mL溶液にシアン化亜鉛15.5 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(dba)₃)4.2 mg、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)5.1 mgを加え、該混合物をマイクロウェーブ反応装置中、180℃で20分間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を水洗後、減圧濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル、溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=70/30~55/45)で精製することにより、7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル

50

)-6-(2-シアノフェニル)-2-メチル-3-[[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(22.1 mg, 収率21%)を黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 512/514 [M+H]⁺。

【0276】

実施例243 (1) 参考例33で得られる化合物2.08 gのN, N-ジメチルホルムアミド20 mL溶液に2 Mメチルアミン-メタノール溶液5 mL、水溶性カルボジイミド1.92 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.53 g、トリエチルアミン1.01 gを加え、該混合物を室温で終夜攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル、溶媒; クロロホルム/メタノール=100/0~95:5)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(N-メチルカルバモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(1.83 g、収率85%)を黄色粉体として得る。MS (APCI) m/z; 431/433 [M+H]⁺。

10

【0277】

(2) 上記(1)で得られる化合物832 mgのトルエン10 mL溶液にローソン試薬809 mgを加え、110℃で2時間攪拌する。反応液を冷却後、NHシリカゲル2.0 gを加えてろ過し、残渣を酢酸エチルで洗浄する。有機層を合わせて減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=80/20~60:40)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N-(メチル)チオカルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(730 mg、収率82%)を黄色粉体として得る。MS (APCI) m/z; 447/449 [M+H]⁺。

20

【0278】

(3) 4-クロロベンゼンスルホニルクロリド5.28 gのテトラヒドロフラン25 mL溶液にアジ化ナトリウム1.79 gの水12.5 mL溶液を加え、室温にて一晩攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、4-クロロベンゼンスルホニルアジド(4.27 g、収率78%)を無色液体として得る。

30

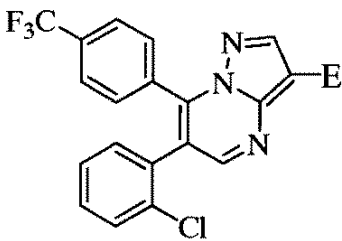
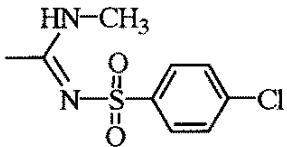
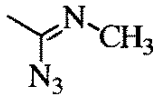
【0279】

(4) 前記(2)で得られる化合物223 mgと前記(3)で得られる化合物326 mgのピリジン5 mL溶液を110℃で2日間攪拌する。反応液を冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=30/70~50:50)にて精製することにより、下記第11表記載の化合物a(24 mg、収率8%)及び化合物b(0.8 mg、収率0.4%)を得る。

【0280】

【表 3 0】

第 1 1 表

		
実施例No.	E	物理恒数等
243		化合物 a 黄色粉末 MS(APCI):604/606 [M+H] ⁺
		化合物 b 黄色粉末 MS(APCI):456/458 [M+H] ⁺

10

20

【0281】

実施例 244 実施例 332 で得られる化合物を実施例 31 (2) と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[[[N'-メチル-N'-(6-シアノピリジン-3-イル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンを得る。MS (APCI) m/z ; 514/516 [M+H]⁺。

【0282】

実施例 245 6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[[[N'-メチル-N'-(6-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(実施例 292 で得られる化合物)の N-メチルピペリジン 1 mL 溶液にジイソプロピルエチルアミン 52 μL およびモルホリン 26 μL を加え、封管容器中、90℃で終夜攪拌後、更に 120℃で 4 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、モルホリン 60 μL を加え、封管容器中、120℃で終夜攪拌後、マイクロウェーブ反応装置中、100℃で 15 分攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=70/30~40/60)で精製後、溶出液を濃縮する。得られる残さをゲルパーミエーションクロマトグラフィー(移動層;クロロホルム)で精製し、溶出液を濃縮する。得られる残さを tert-ブタノールに溶解し、凍結乾燥することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[[[N'-メチル-N'-(6-モルホリノピリジン-2-イル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(12.9 mg、収率 23%)を淡黄色粉体として得る。MS (APCI) m/z ; 574/576 [M+H]⁺。

30

40

【0283】

実施例 246 (1) 対応原料化合物を参考例 2 と同様に処理することにより、6-(2-ブロモフェニル)-3-カルボキシ-7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(2.09 g、収率 22%)を淡黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 446/448 [M+H]⁺。

50

【0284】

(2) 上記(1)で得られる化合物を実施例3と同様に処理することにより、6-(2-ブロモフェニル)-7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-[[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(148mg, 収率89%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 551/553 [M+H]⁺。

【0285】

(3) 上記(2)で得られる化合物119mgを実施例242(3)と同様に処理することにより、7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(2-シアノフェニル)-3-[[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物a: 51.6mg, 収率40%)を黄色固体として、7-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-6-(2-シアノフェニル)-3-[[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(化合物b: 34.1mg, 収率27%)黄色固体として得る。化合物a; MS (APCI) m/z; 498/500 [M+H]⁺。化合物b; MS (APCI) m/z; 489 [M+H]⁺。

10

【0286】

実施例247 (1) 対応原料化合物(576mg)を実施例3と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(656mg, 収率79%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 552/554 [M+H]⁺。

20

【0287】

(2) 前記(1)で得られる化合物650mgの4N塩酸-ジオキサン溶液5mL溶液を室温で終夜攪拌する。反応液に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和する(pH7.0~8.0)。該混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル、溶媒; クロロホルム/メタノール=100/0~95/5)で精製後、減圧乾燥することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(ピロリジン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(515.8mg, 収率97%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 452/454 [M+H]⁺。

30

【0288】

(3) 前記(2)で得られる化合物46mgのジクロロメタン(アミレン添加)1mL溶液にトリエチルアミン28μLを加える。該混合物に窒素雰囲気下、アセチルクロリド9μLを滴下し、室温で2時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、該混合物を塩化メチレンで抽出し、抽出液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム/メタノール=100/0~95/5)で精製後、溶出液を濃縮する。得られる残さをtert-ブタノールに溶解し、凍結乾燥することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1-アセチルピロリジン-3-イル)カルバモイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(50.7mg, 収率100%)を淡黄色粉体として得る。MS (APCI) m/z; 494/496 [M+H]⁺。

40

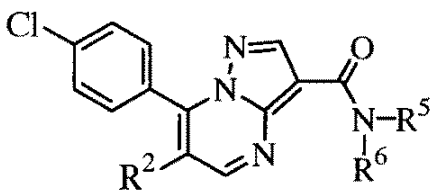
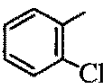
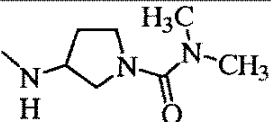
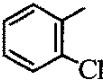
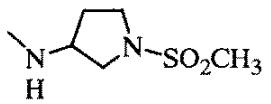
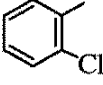
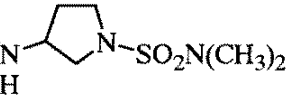
【0289】

実施例248~250 対応原料化合物を実施例247と同様に処理することにより、下記第12表記載の化合物を得る。

【0290】

【表 3 1】

第 1 2 表

			
実施例No.	R ²	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
248			粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺
249			粉末 MS(APCI):530/532 [M+H] ⁺
250			粉末 MS(APCI):559/561 [M+H] ⁺

10

20

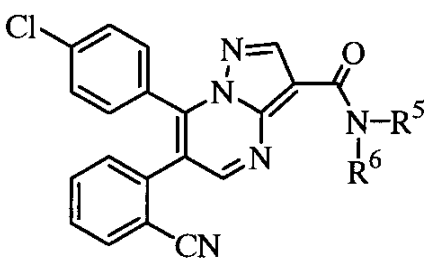
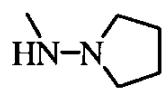
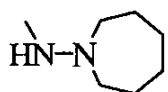
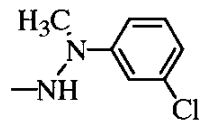
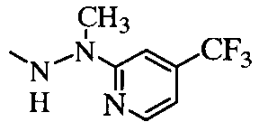
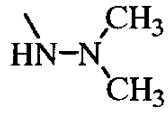
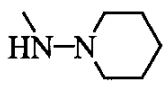
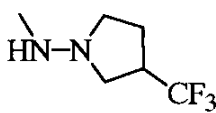
【0 2 9 1】

実施例 2 5 1 ~ 2 7 8 対応原料化合物を実施例 3 1 又は実施例 2 4 2 と同様に処理することにより、下記第 1 3 表記載の化合物を得る。

【0 2 9 2】

【表 3 2】

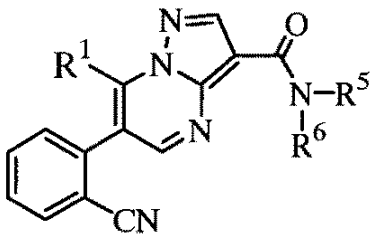
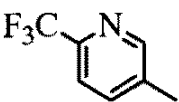
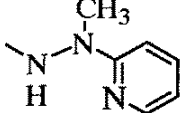
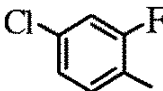
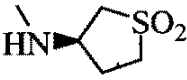
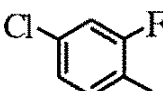
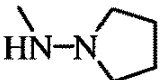
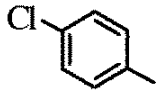
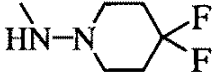
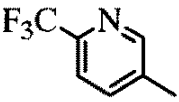
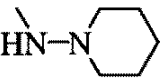
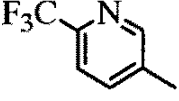
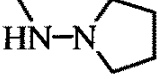
第 1 3 表 (その 1)

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
251		粉末 MS(APCI):443/445 [M+H] ⁺
252		粉末 MS(APCI):471/473 [M+H] ⁺
253		粉末 MS(APCI):513/515 [M+H] ⁺
254		粉末 MS(APCI):548/550 [M+H] ⁺
255		粉末 MS(APCI):417/419 [M+H] ⁺
256		粉末 MS(APCI):457/459 [M+H] ⁺
257		固体 MS(APCI):511/513 [M+H] ⁺

【 0 2 9 3 】

【表 3 3】

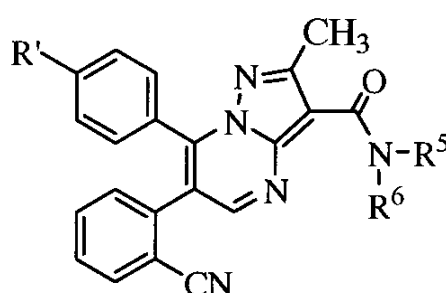
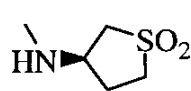
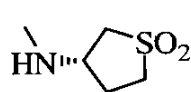
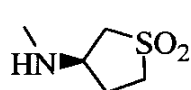
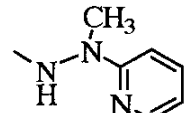
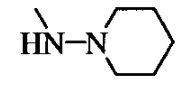
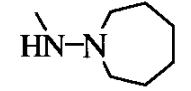
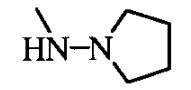
第13表 (その2)

			
実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
258			粉末 MS(APCI):515 [M+H] ⁺
259			固体 MS(APCI):510/512 [M+H] ⁺
260			固体 MS(APCI):461/463 [M+H] ⁺
261			固体 MS(APCI):493/495 [M+H] ⁺
262			粉末 MS(APCI):492 [M+H] ⁺
263			粉末 MS(APCI):478 [M+H] ⁺

【0294】

【表 3 4】

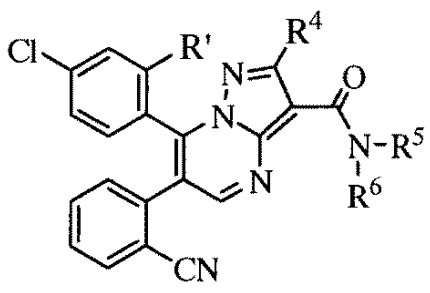
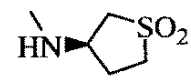
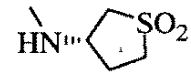
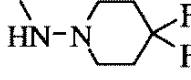
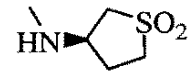
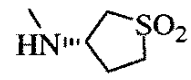
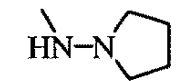
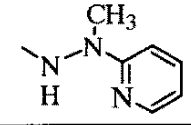
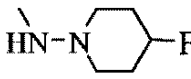
第 1 3 表 (その 3)

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
264	CF ₃		粉末 MS(APCI):540 [M+H] ⁺
265	CF ₃		粉末 MS(APCI):540 [M+H] ⁺
266	Cl		粉末 MS(APCI):506/508 [M+H] ⁺
267	Cl		粉末 MS(APCI):494/496 [M+H] ⁺
268	Cl		粉末 MS(APCI):471/473 [M+H] ⁺
269	Cl		粉末 MS(APCI):485/487 [M+H] ⁺
270	Cl		粉末 MS(APCI):457/459 [M+H] ⁺

【 0 2 9 5 】

【表 3 5】

第 1 3 表 (その 4)

				
実施例No.	R'	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
271	F	CH ₃		固体 MS(APCI):524/526 [M+H] ⁺
272	F	CH ₃		固体 MS(APCI):524/526 [M+H] ⁺
273	H	CH ₃		固体 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺
274	H	CF ₃		粉末 MS(APCI):560/562 [M+H] ⁺
275	H	CF ₃		粉末 MS(APCI):560/562 [M+H] ⁺
276	H	CF ₃		粉末 MS(APCI):511/513 [M+H] ⁺
277	H	CF ₃		粉末 MS(APCI):548/550 [M+H] ⁺
278	H	CH ₃		固体 MS(APCI):489/491 [M+H] ⁺

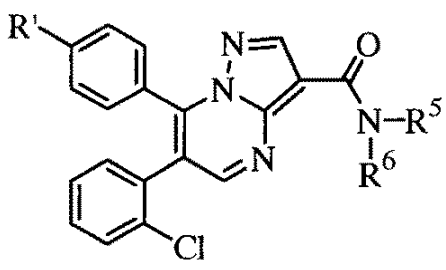
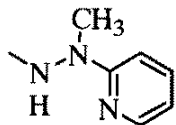
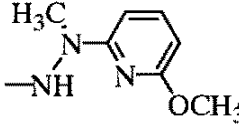
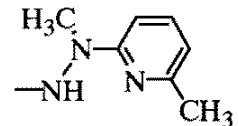
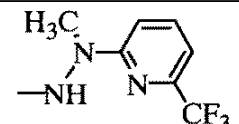
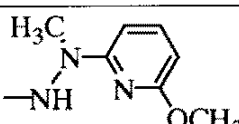
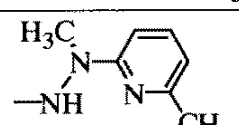
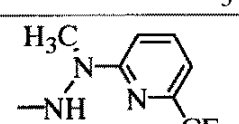
【0 2 9 6】

実施例 2 7 9 ~ 4 2 3 対応原料化合物を実施例 3 と同様に処理することにより、下記第 1 4 表記載の化合物を得る。

【0 2 9 7】

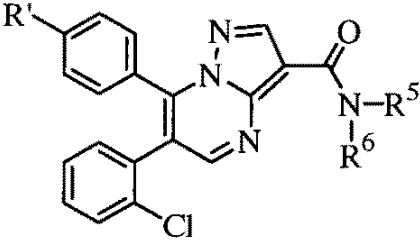
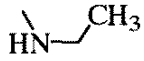
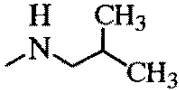
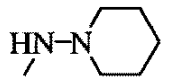
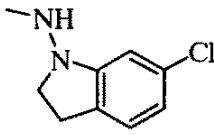
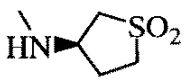
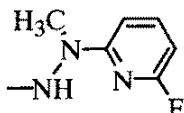
【表 3 6】

第 1 4 表 (その 1)

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
279	CHF ₂		粉末 MS(APCI):505/507 [M+H] ⁺
280	Cl		粉末 MS(APCI):519/521 [M+H] ⁺
281	Cl		粉末 MS(APCI):503/505 [M+H] ⁺
282	Cl		粉末 MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
283	CF ₃		粉末 MS(APCI):553/555 [M+H] ⁺
284	CF ₃		粉末 MS(APCI):537/539 [M+H] ⁺
285	CF ₃		粉末 MS(APCI):591/593 [M+H] ⁺

【表 3 7】

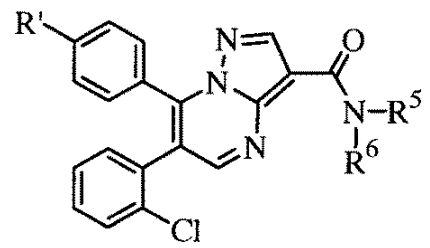
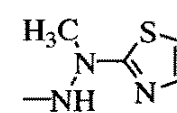
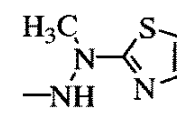
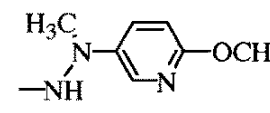
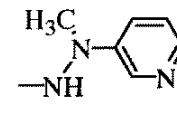
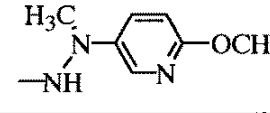
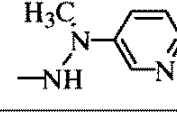
第 1 4 表 (その 2)

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
286	CF ₃		粉末 MS(APCI):445/447 [M+H] ⁺
287	CF ₃		粉末 MS(APCI):473/475 [M+H] ⁺
288	CF ₃		粉末 MS(APCI):500/502 [M+H] ⁺
289	CF ₃		粉末 MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
290	CH ₂ F		粉末 MS(APCI):499/501 [M+H] ⁺
291	CH ₂ F		粉末 MS(APCI):499/501 [M+H] ⁺
292	Cl		粉末 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺

【 0 2 9 9 】

【表 3 8】

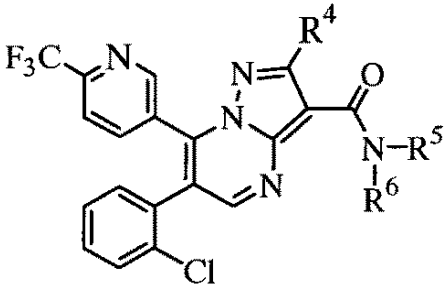
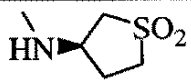
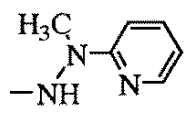
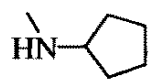
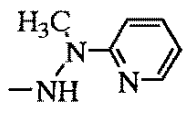
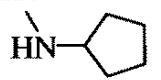
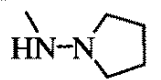
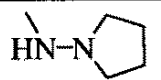
第 1 4 表 (その 3)

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
293	Cl		粉末 MS(APCI):495/497 [M+H] ⁺
294	CF ₃		粉末 MS(APCI):529/531 [M+H] ⁺
295	Cl		粉末 MS(APCI):519/521 [M+H] ⁺
296	Cl		粉末 MS(APCI):489/491 [M+H] ⁺
297	CF ₃		粉末 MS(APCI):553/555 [M+H] ⁺
298	CF ₃		粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺

【 0 3 0 0 】

【表 3 9】

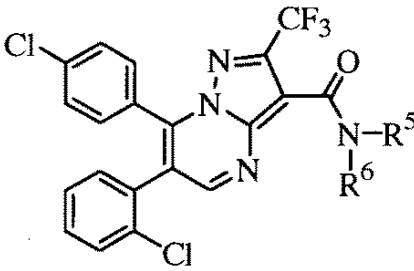
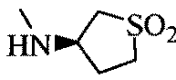
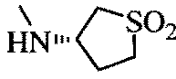
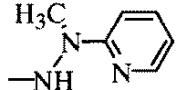
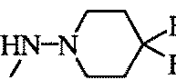
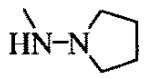
第 1 4 表 (その 4)

			
実施例No.	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
299	H		粉末 MS(APCI):536/538 [M+H] ⁺
300	H		粉末 MS(APCI):524/526 [M+H] ⁺
301	H		粉末 MS(APCI):486/488 [M+H] ⁺
302	CH ₃		粉末 MS(APCI):550/552 [M+H] ⁺
303	CH ₃		粉末 MS(APCI):538/540 [M+H] ⁺
304	CH ₃		粉末 MS(APCI):500/502 [M+H] ⁺
305	H		固体 MS(APCI):487/489 [M+H] ⁺
306	CH ₃		粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺

【 0 3 0 1 】

【表 4 0】

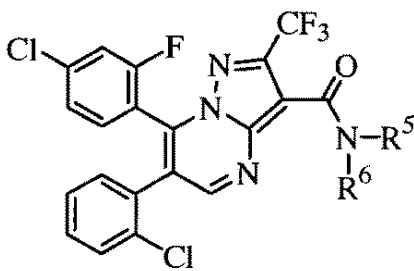
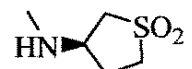
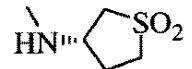
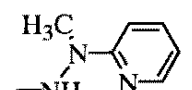
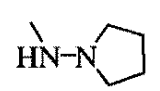
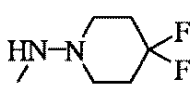
第 1 4 表 (その 5)

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
307		粉末 MS(APCI):569/571 [M+H] ⁺
308		粉末 MS(APCI):569/571 [M+H] ⁺
309		粉末 MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
310		粉末 MS(APCI):570/572 [M+H] ⁺
311		粉末 MS(APCI):520/522 [M+H] ⁺

【 0 3 0 2 】

【表 4 1】

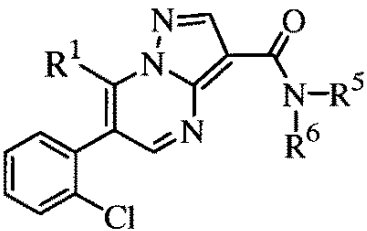
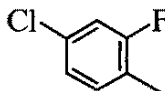
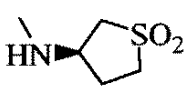
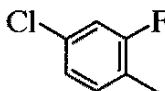
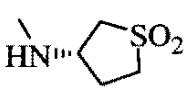
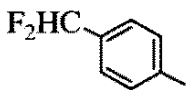
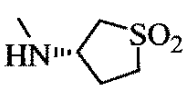
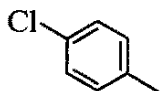
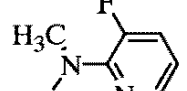
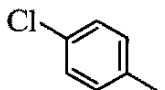
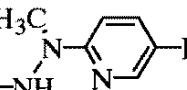
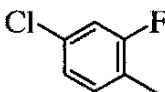
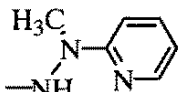
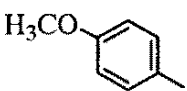
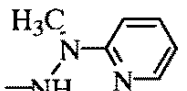
第 1 4 表 (その 6)

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
312		粉末 MS(APCI):587/589 [M+H] ⁺
313		粉末 MS(APCI):587/589 [M+H] ⁺
314		粉末 MS(APCI):575/577 [M+H] ⁺
315		粉末 MS(APCI):538/540 [M+H] ⁺
316		粉末 MS(APCI):588/590 [M+H] ⁺

【 0 3 0 3 】

【表 4 2】

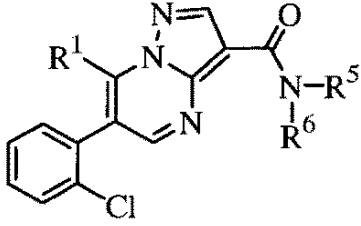
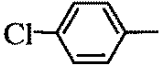
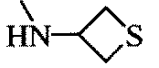
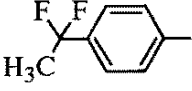
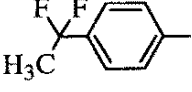
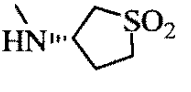
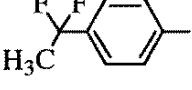
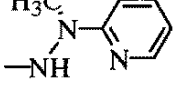
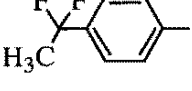
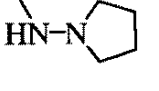
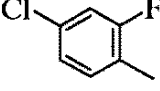
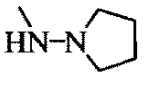
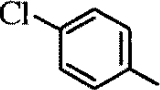
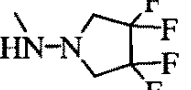
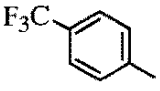
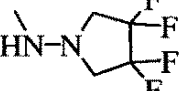
第 1 4 表 (その 7)

			
実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
317			粉末 MS(APCI):519/521 [M+H] ⁺
318			粉末 MS(APCI):519/521 [M+H] ⁺
319			粉末 MS(APCI):517/519 [M+H] ⁺
320			粉末 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺
321			粉末 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺
322			粉末 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺
323			粉末 MS(APCI):485/487 [M+H] ⁺

【 0 3 0 4 】

【表 4 3】

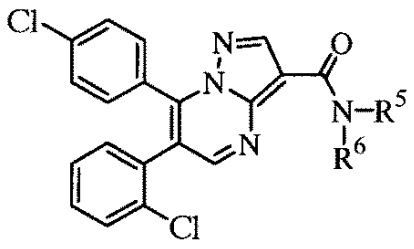
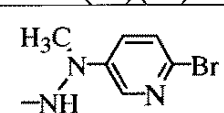
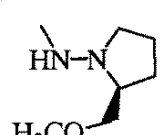
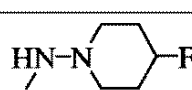
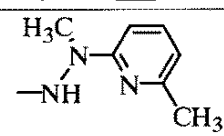
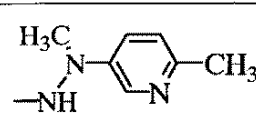
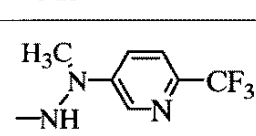
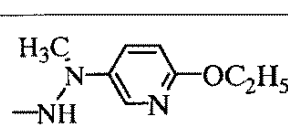
第 1 4 表 (その 8)

			
実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
324			粉末 MS(APCI):455/457[M+H] ⁺
325			粉末 MS(APCI):531/533[M+H] ⁺
326			粉末 MS(APCI):531/533[M+H] ⁺
327			粉末 MS(APCI):519/521[M+H] ⁺
328			粉末 MS(APCI):482/484[M+H] ⁺
329			固体 MS(APCI):470/472[M+H] ⁺
330			粉末 MS(APCI):524/526[M+H] ⁺
331			粉末 MS(APCI):558/560[M+H] ⁺

【 0 3 0 5 】

【表 4 4】

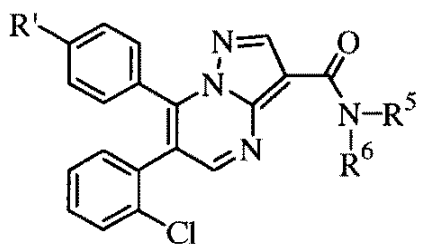
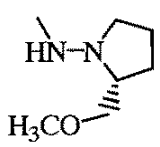
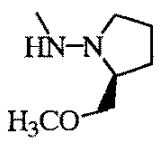
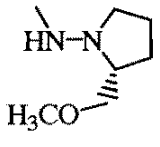
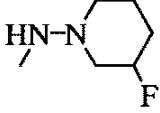
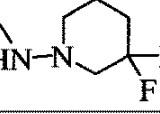
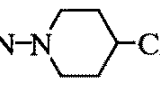
第 1 4 表 (その 9)

		
実施例No.	$-N(R^5)(R^6)$	物理恒数等
332		粉末 MS(APCI):569/571 [M+H] ⁺
333		粉末 MS(APCI):496/498 [M+H] ⁺
334		固体 MS(APCI):484/486 [M+H] ⁺
335		粉末 MS(APCI):474/476 [M+H] ⁺
336		粉末 MS(APCI):503/505 [M+H] ⁺
337		粉末 MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
338		粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺

【 0 3 0 6 】

【表 4 5】

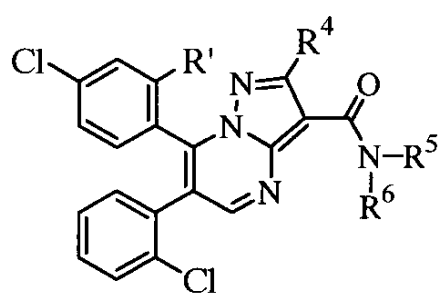
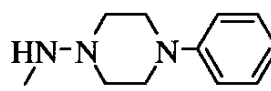
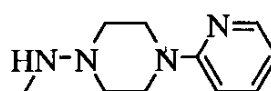
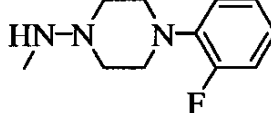
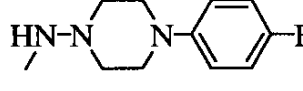
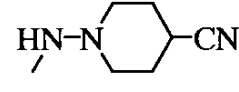
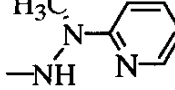
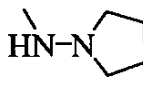
第 1 4 表 (その 1 0)

			
実施例No.	R'	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
339	Cl		粉末 MS(APCI):496/498 [M+H] ⁺
340	CF ₃		粉末 MS(APCI):530/532 [M+H] ⁺
341	CF ₃		粉末 MS(APCI):530/532 [M+H] ⁺
342	Cl		固体 MS(APCI):484/486 [M+H] ⁺
343	Cl		固体 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺
344	Cl		固体 MS(APCI):480/482 [M+H] ⁺

【 0 3 0 7 】

【表 4 6】

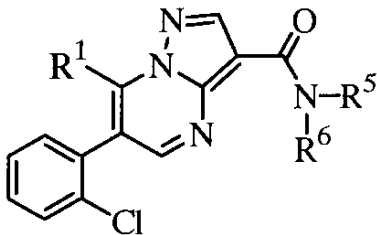
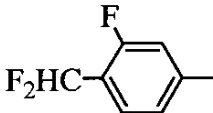
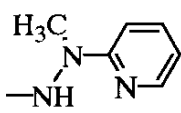
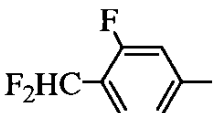
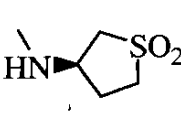
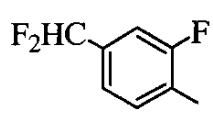
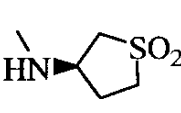
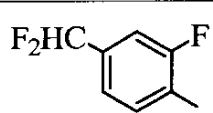
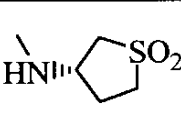
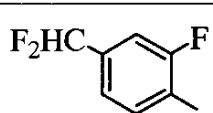
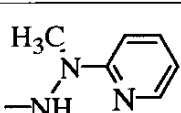
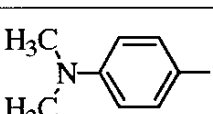
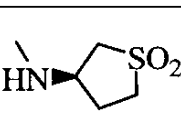
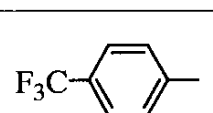
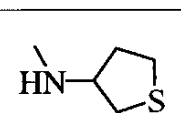
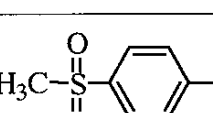
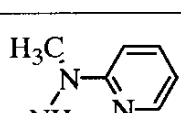
第 1 4 表 (その 1 1)

				
実施例No.	R'	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
345	H	H		固体 MS(APCI):543/545 [M+H] ⁺
346	H	H		固体 MS(APCI):544/546 [M+H] ⁺
347	H	H		固体 MS(APCI):561/563 [M+H] ⁺
348	H	H		固体 MS(APCI):561/563 [M+H] ⁺
349	H	H		固体 MS(APCI):491/493 [M+H] ⁺
350	F	CH ₃		固体 MS(APCI):521/523 [M+H] ⁺
351	F	CH ₃		固体 MS(APCI):484/486 [M+H] ⁺

【 0 3 0 8 】

【表 4 7】

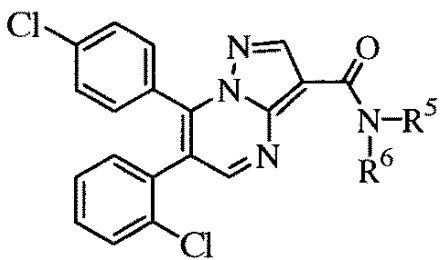
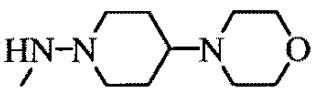
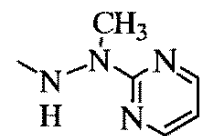
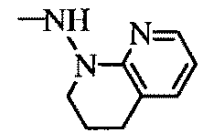
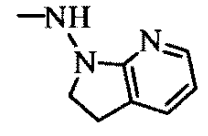
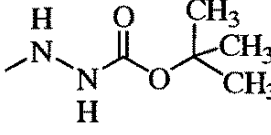
第 1 4 表 (その 1 2)

			
実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
352			粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺
353			粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
354			粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
355			粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
356			粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺
357			粉末 MS(APCI):510/512 [M+H] ⁺
358			粉末 MS(APCI):503/505 [M+H] ⁺
359			粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺

【 0 3 0 9 】

【表 4 8】

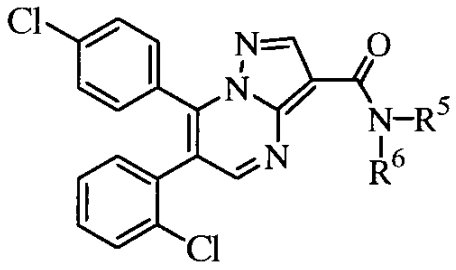
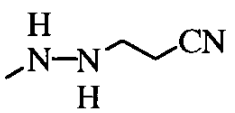
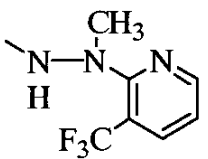
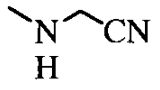
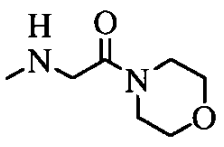
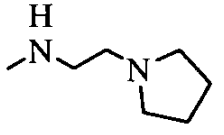
第 1 4 表 (その 1 3)

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
360		固体 MS(APCI):551/553 [M+H] ⁺
361		粉末 MS(APCI):490/492 [M+H] ⁺
362		粉末 MS(APCI):515/517 [M+H] ⁺
363		粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺
364		粉末 MS(APCI):498/500 [M+H] ⁺

【 0 3 1 0 】

【表 4 9】

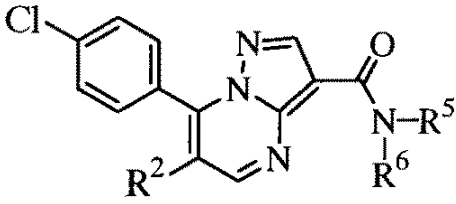
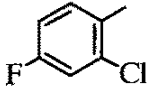
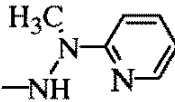
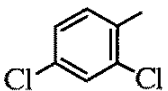
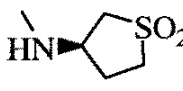
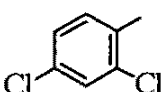
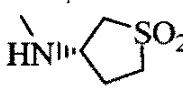
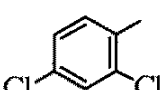
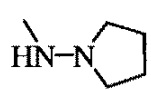
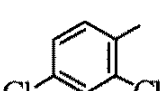
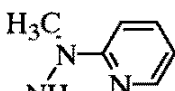
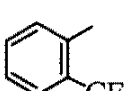
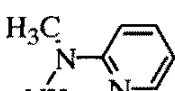
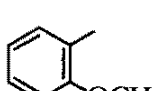
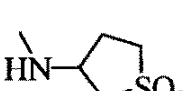
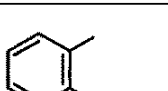
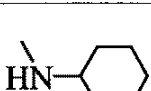
第 1 4 表 (その 1 4)

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
365		粉末 MS(APCI):451/453 [M+H] ⁺
366		粉末 MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
367		固体 MS(ESI):422 [M+H] ⁺
368		固体 MS(ESI): 510 [M+H] ⁺
369		粉末 MS(APCI):480/482 [M+H] ⁺

【 0 3 1 1 】

【表 50】

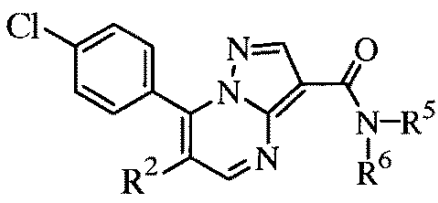
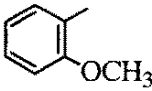
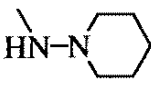
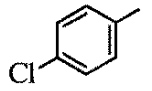
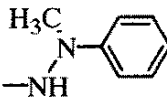
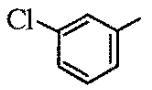
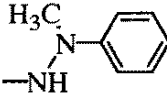
第14表 (その15)

			
実施例No.	R²	-N(R⁵)(R⁶)	物理恒数等
370			固体 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺
371			粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
372			粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
373			粉末 MS(APCI):486/488 [M+H] ⁺
374			粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺
375			粉末 MS(APCI):523/525 [M+H] ⁺
376			粉末 MS(APCI):497/499 [M+H] ⁺
377			粉末 MS(APCI):461/463 [M+H] ⁺

【0312】

【表 5 1】

第 1 4 表 (その 1 6)

			
実施例No.	R ²	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
378			粉末 MS(APCI):462/464 [M+H] ⁺
379			粉末 MS(APCI):488/490 [M+H] ⁺
380			粉末 MS(APCI):488/490 [M+H] ⁺

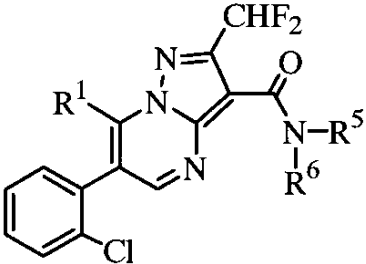
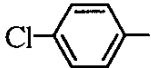
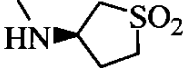
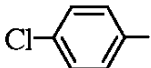
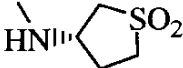
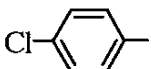
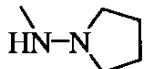
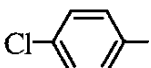
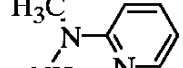
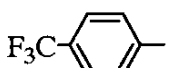
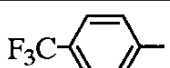
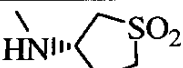
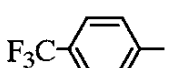
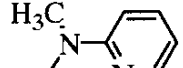
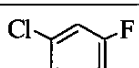
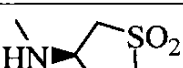
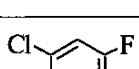
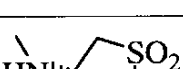
10

20

【 0 3 1 3 】

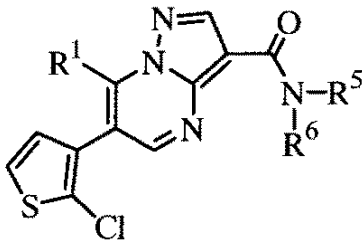
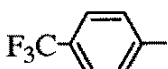
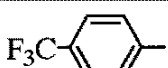
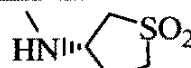
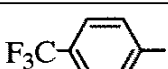
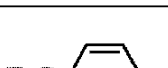
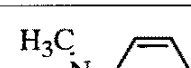
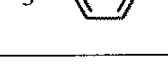
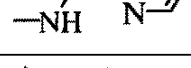
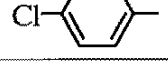
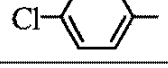
【表 5 2】

第 1 4 表 (その 1 7)

			
実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
381			粉末 MS(APCI):551/553 [M+H] ⁺
382			粉末 MS(APCI):551/553 [M+H] ⁺
383			粉末 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺
384			粉末 MS(APCI):539/541 [M+H] ⁺
385			粉末 MS(APCI):585/587 [M+H] ⁺
386			粉末 MS(APCI):585/587 [M+H] ⁺
387			粉末 MS(APCI):573/575 [M+H] ⁺
388			固体 MS(APCI):569/571 [M+H] ⁺
389			固体 MS(APCI):569/571 [M+H] ⁺

【表 5 3】

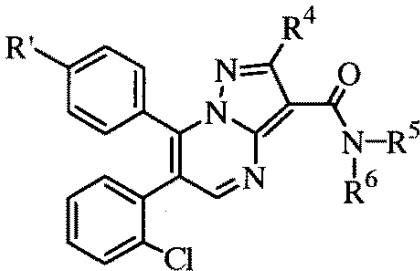
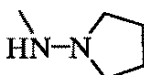
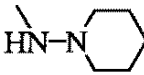
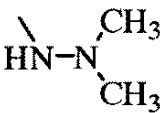
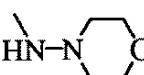
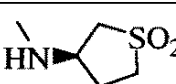
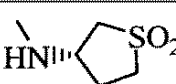
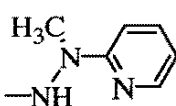
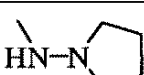
第 1 4 表 (その 1 8)

			
実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
390			粉末 MS(APCI):541/543 [M+H] ⁺
391			粉末 MS(APCI):541/543 [M+H] ⁺
392			粉末 MS(APCI):492/494 [M+H] ⁺
393			粉末 MS(APCI):529/531 [M+H] ⁺
394			粉末 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺
395			粉末 MS(APCI):458/460 [M+H] ⁺
396			粉末 MS(APCI):495/497 [M+H] ⁺

【 0 3 1 5 】

【表 5 4】

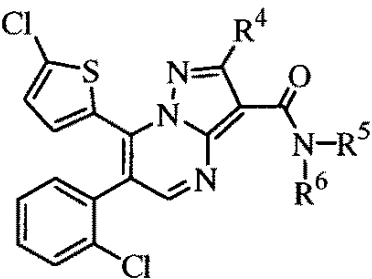
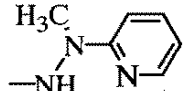
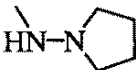
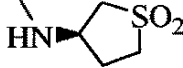
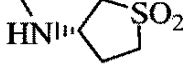
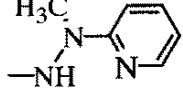
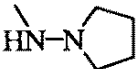
第 1 4 表 (その 1 9)

				
実施例No.	R'	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
397	CHF ₂	H		粉末 MS(APCI):468/470 [M+H] ⁺
398	CHF ₂	H		粉末 MS(APCI):482/484 [M+H] ⁺
399	CHF ₂	H		粉末 MS(APCI):442/444 [M+H] ⁺
400	CHF ₂	H		粉末 MS(APCI):484/486 [M+H] ⁺
401	Cl	CH ₃ OCH ₂		粉末 MS(APCI):545/547 [M+H] ⁺
402	Cl	CH ₃ OCH ₂		粉末 MS(APCI):545/547 [M+H] ⁺
403	Cl	CH ₃ OCH ₂		粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
404	Cl	CH ₃ OCH ₂		粉末 MS(APCI):496/498 [M+H] ⁺

【 0 3 1 6 】

【表 5 5】

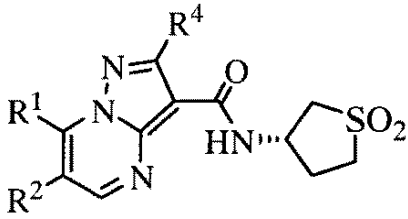
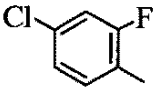
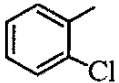
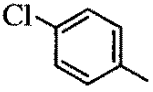
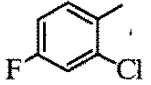
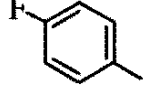
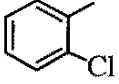
第 1 4 表 (その 2 0)

			
実施例No.	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
405	H		粉末 MS(APCI):507/509 [M+H] ⁺
406	H		粉末 MS(APCI):495/497 [M+H] ⁺
407	H		粉末 MS(APCI):458/460 [M+H] ⁺
408	CH ₃		粉末 MS(APCI):521/523 [M+H] ⁺
409	CH ₃		粉末 MS(APCI):521/523 [M+H] ⁺
410	CH ₃		粉末 MS(APCI):509/511 [M+H] ⁺
411	CH ₃		粉末 MS(APCI):472/474 [M+H] ⁺

【 0 3 1 7 】

【表 5 6】

第 1 4 表 (その 2 1)

				
実施例No.	R ¹	R ²	R ⁴	物理恒数等
412			CH ₃	固体 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
413			CH ₃	粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
414			CH ₃	粉末 MS(APCI):499/501 [M+H] ⁺

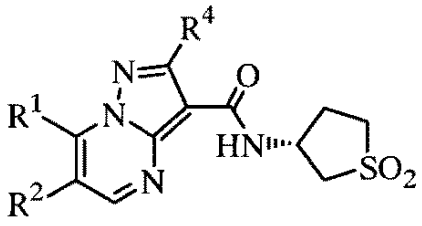
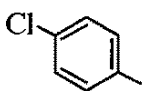
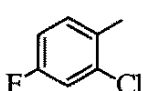
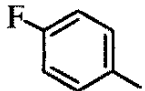
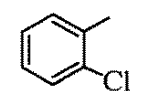
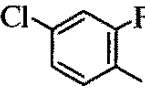
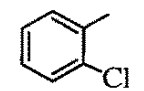
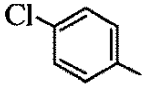
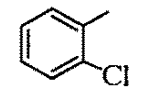
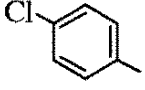
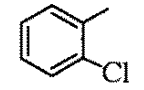
【 0 3 1 8 】

10

20

【表 5 7】

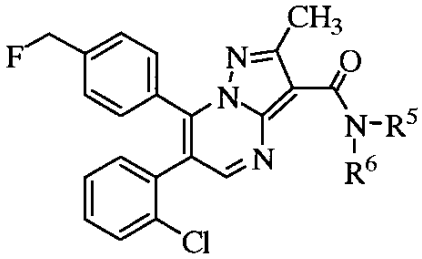
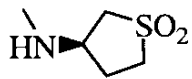
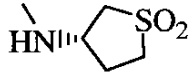
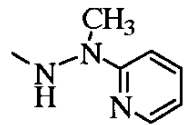
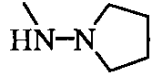
第 1 4 表 (その 2 2)

				
Et : エチル基				
実施例No.	R ¹	R ²	R ⁴	物理恒数等
415			CH ₃	粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
416			CH ₃	粉末 MS(APCI):499/501 [M+H] ⁺
417			CH ₃	固体 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
418			C ₂ H ₅	固体 MS(APCI):529/531 [M+H] ⁺
419			EtOCH ₂	粉末 MS(APCI):559/561 [M+H] ⁺

【 0 3 1 9 】

【表 58】

第14表 (その23)

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
420		粉末 MS(APCI):513/515 [M+H] ⁺
421		粉末 MS(APCI):513/515 [M+H] ⁺
422		粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺
423		粉末 MS(APCI):464/466 [M+H] ⁺

10

20

【0320】

実施例424～427 対応原料化合物を実施例3又は実施例242と同様に処理することにより、下記第15表記載の化合物を得る。

【0321】

【表 5 9】

第 1 5 表

実施例No.	R'	R''	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
424	H	F	H		粉末 MS(APCI):510/512 [M+H] ⁺
425	H	F	H		粉末 MS(APCI):461/463 [M+H] ⁺
426	H	F	H		粉末 MS(APCI):498/500 [M+H] ⁺
427	F	H	CH ₃		固体 MS(APCI):475/477 [M+H] ⁺

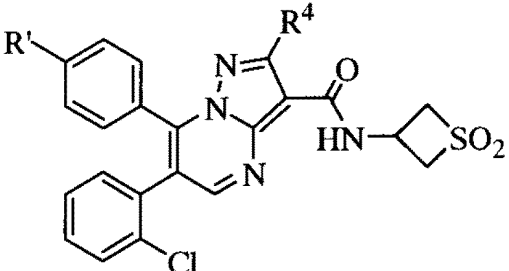
【 0 3 2 2 】

実施例 4 2 8 ～ 4 3 0 対応原料化合物を実施例 2 8 と同様に処理することにより、下記第 1 6 表記載の化合物を得る。

【 0 3 2 3 】

【表 6 0】

第 1 6 表

			
実施例No.	R'	R ⁴	物理恒数等
428	Cl	H	粉末 MS(APCI):487/489 [M+H] ⁺
429	CF ₃	H	粉末 MS(APCI):521/523 [M+H] ⁺
430	Cl	CH ₃	粉末 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺

10

20

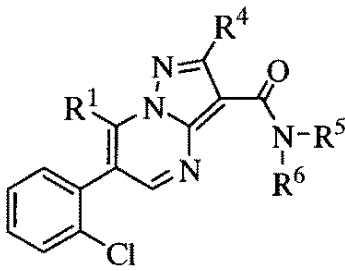
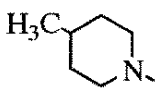
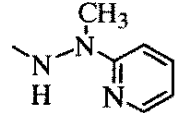
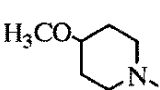
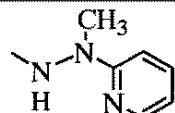
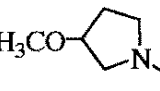
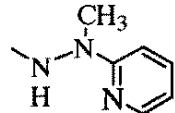
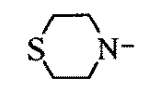
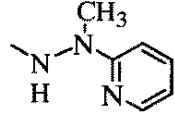
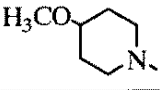
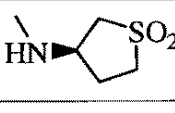
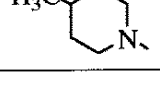
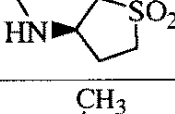
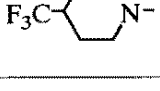
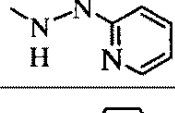
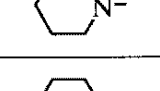
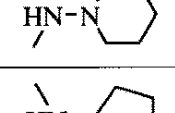
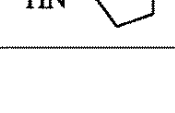
【 0 3 2 4 】

実施例 4 3 1 ～ 4 3 9 対応原料化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、下記第 1 7 表記載の化合物を得る。

【 0 3 2 5 】

【表 6 1】

第 1 7 表

				
実施例No.	R ¹	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
431		H		粉末 MS(APCI):476/478 [M+H] ⁺
432		H		粉末 MS(APCI):492/494 [M+H] ⁺
433		H		粉末 MS(APCI):478/480 [M+H] ⁺
434		CH ₃		粉末 MS(APCI):494/496 [M+H] ⁺
435		H		粉末 MS(APCI):504/506 [M+H] ⁺
436		H		粉末 MS(APCI):488/490 [M+H] ⁺
437		H		粉末 MS(APCI):530/532 [M+H] ⁺
438		H		粉末 MS(APCI):439/441 [M+H] ⁺
439		H		粉末 MS(APCI):424/425 [M+H] ⁺

【 0 3 2 6 】

実施例 4 4 0 (1) 実施例 4 8 4 (2) で得られる化合物 (1. 0 g)、トリエチルアミン 1. 8 1 mL のテトラヒドロフラン 2 0 mL 溶液に氷冷下でメタンスルホニルクロリド 1. 0 g をゆっくり加えた後、室温で 4 0 分間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後、氷冷下で水を加えて攪拌し、水層を酢酸エチルで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NH シリカゲル、溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝8 0／2 0～6 0／4 0) で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-

10

20

30

40

50

4-トリフルオロメチルフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-[N,N-ビス(メチルスルホニル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.01g、収率75%)を淡黄色固体として得る。MS(APCI)m/z; 617/619 [M+H]⁺。

【0327】

(2) 前記(1)で得られる化合物1.01gのテトラヒドロフラン20mL溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド・3水和物1.03gを加え、室温下で15分間攪拌する。水を加えて攪拌した後、クロロホルムで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=70/30~50/50)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-(メチルスルホニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.71g、収率81%)を淡黄色粉体として得る。MS(APCI)m/z; 539/541 [M+H]⁺。

10

【0328】

(3) 前記(2)で得られる化合物0.69g、ナトリウムエトキシド0.87gのエタノール20mL溶液を80℃で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル1.59mLをゆっくり滴下し、終夜攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル、溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=75/25~60/40)で精製することにより、3-エトキシカルボニル-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.70g、収率99%)を粉末として得る。MS(APCI)m/z; 553/555 [M+H]⁺。

20

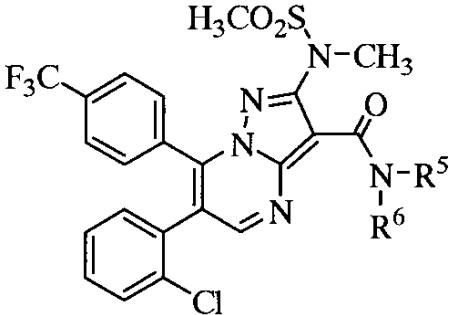
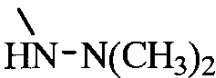
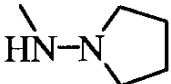
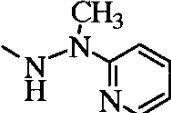
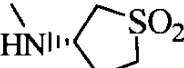
【0329】

実施例441~452 対応原料化合物を参考例1(3)および実施例3と同様に処理することにより、下記第18表記載の化合物を得る。

【0330】

【表 6 2】

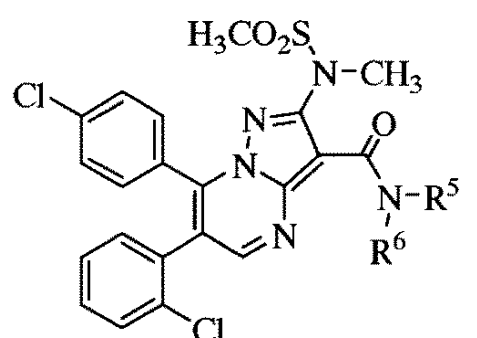
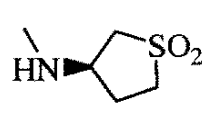
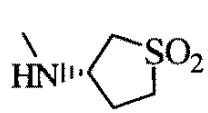
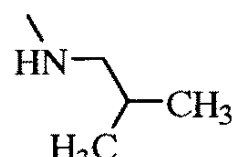
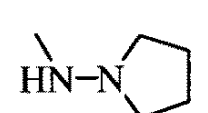
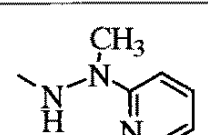
第 1 8 表 (その 1)

		
実施例No.	$-N(R^5)(R^6)$	物理恒数等
441		粉末 MS(APCI):567/569 [M+H] ⁺
442		粉末 MS(APCI):593/595 [M+H] ⁺
443	$-NH(C_2H_5)$	粉末 MS(APCI):552/554 [M+H] ⁺
444		粉末 MS(APCI):630/632 [M+H] ⁺
445		粉末 MS(APCI):642/644 [M+H] ⁺
446		粉末 MS(APCI):642/644 [M+H] ⁺

【 0 3 3 1 】

【表 6 3】

第 1 8 表 (その 2)

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
447		粉末 MS(APCI):608/610 [M+H] ⁺
448		粉末 MS(APCI):608/610 [M+H] ⁺
449		粉末 MS(APCI):546/548 [M+H] ⁺
450		粉末 MS(APCI):533/535 [M+H] ⁺
451		粉末 MS(APCI):559/561 [M+H] ⁺
452		粉末 MS(APCI):596/598 [M+H] ⁺

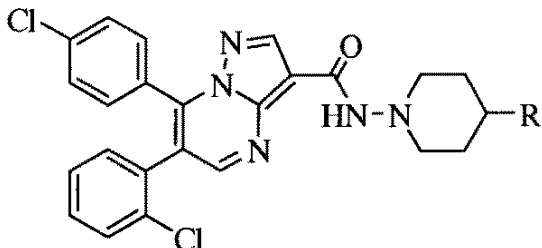
【0 3 3 2】

実施例 4 5 3 ~ 4 5 4 対応原料化合物を実施例 3 と同様に処理することにより、下記第 1 9 表記載の化合物を得る。

【0 3 3 3】

【表 6 4】

第 1 9 表

		
実施例No.	R'	物理恒数等
453	-OCH ₃	黄色固体 MS(APCI): 496/498 [M+H] ⁺
454	-OH	固体 MS(APCI): 482/484 [M+H] ⁺

【 0 3 3 4 】

実施例 4 5 5 ～ 4 6 0 対応原料化合物を実施例 2 3 8 と同様に処理することにより、下記第 2 0 表記載の化合物を得る。

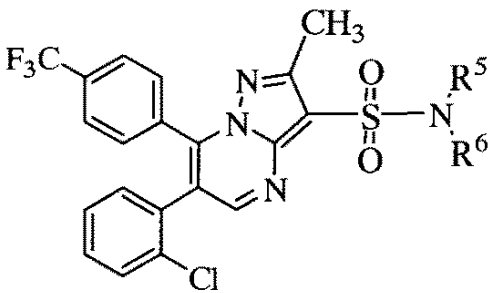
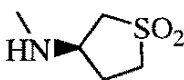
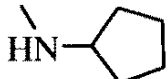
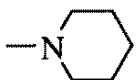
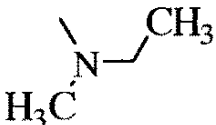
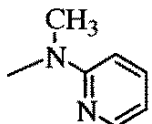
【 0 3 3 5 】

10

20

【表 6 5】

第 2 0 表

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
455		粉末 MS(APCI):585/587 [M+H] ⁺
456		粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
457		粉末 MS(APCI):535/537 [M+H] ⁺
458		粉末 MS(APCI):585/587 [M+H] ⁺
459		粉末 MS(APCI):509/511 [M+H] ⁺
460		粉末 MS(APCI):558/560 [M+H] ⁺

【 0 3 3 6 】

実施例 4 6 1 参考例 5 3 で得られる化合物 6 0 m g のテトラヒドロフラン 1 m L - ジメチルアセトアミド 0 . 2 m L 溶液にジヨードペンタン 3 4 . 5 μ L 、炭酸ナトリウム 2 4 . 5 m g を加え、7 0 ° C にて 1 7 時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液 w p 減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝8 5 ／1 5 ～6 0 ／4 0 ）にて精製することにより、6 - （2 - クロロフェニル）- 3 - （ピペリジン- 1 - イル）- 7 - （4 - トリフルオロメチルフェニル）ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン（1 7 m g 、収率 2 4 % ）を赤色粉末として得る。MS （ A P C I ） m / z ; 4 5 7 / 4 5 9 [M + H] ⁺。

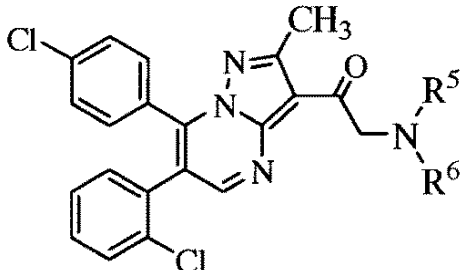
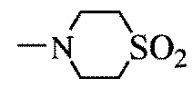
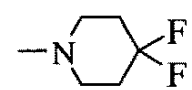
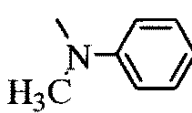
【 0 3 3 7 】

実施例 462～465 対応原料化合物を実施例 240 と同様に処理することにより、下記第 21 表記載の化合物を得る。

【0338】

【表 66】

第 21 表

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
462		固体 MS(APCI):529/531 [M+H] ⁺
463		固体 MS(APCI):497/499 [M+H] ⁺
464		固体 MS(APCI):515/517 [M+H] ⁺
465		固体 MS(APCI):501/503 [M+H] ⁺

【0339】

実施例 466 (1) 参考例 33 で得られる化合物 500 mg を実施例 1 と同様に処理することにより 6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N-(1-ヒドロキシ-4-メチルチオ-2-ブチル)カルバモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (357 mg、収率 56%) を黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 535 / 537 [M+H]⁺。

【0340】

(2) 上記 (1) で得られる化合物 349 mg の塩化メチレン 2 mL 溶液に塩化チオニル 170 μL を加え、室温にて 23 時間攪拌する。反応液にクロロホルム 2 mL を加え、60℃で 5 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=85/15~60/40) にて精製することにより 6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチ

ルフェニル) - 3 - [(テトラヒドロチオフェン - 3 - イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (106 mg、収率32%) を淡黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 503 / 505 [M+H]⁺。

【0341】

(3) 上記(2) で得られる化合物96 mgの塩化メチレン3 mL溶液に、氷冷下3-クロロ過安息香酸(75%) 44 mgを加え、同温で15分攪拌する。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム/メタノール=100/0~92/8)にて精製することにより、6-(2-クロロフェニル) - 7 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [(1-オキソテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) カルバモイル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (81 mg、収率82%) を無色粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 519 / 521 [M+H]⁺。

10

【0342】

実施例467 参考例47で得られる化合物を実施例3と同様に処理することにより、(R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) カルバモイル] - 2 - (2-メトキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (77 mg、収率67%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 575 / 577 [M+H]⁺。

【0343】

実施例468 対応原料化合物を実施例3と同様に処理することにより、(R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) カルバモイル] - 2 - (2-ヒドロキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (91 mg、収率84%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 561 / 563 [M+H]⁺。

20

【0344】

実施例469 (1) 参考例59で得られる化合物を実施例3と同様に処理することにより、(R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) カルバモイル] - 2 - (メチルチオメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (183.6 mg、収率91%) を淡黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 561 / 563 [M+H]⁺。

30

【0345】

(2) 上記(1) で得られる化合物183 mgを実施例29と同様に処理することにより、(R) - 6 - (2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) カルバモイル] - 2 - (メチルスルホニルメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (91.6 mg、収率47%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 593 / 595 [M+H]⁺。

【0346】

実施例470 参考例9で得られる化合物50 mgおよび3-ピリジル酢酸塩酸塩31.8 mgを実施例3と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[2-(2-ピリジル) アセチル] アミノ] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (52.6 mg、収率79%) を黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 474 / 476 [M+H]⁺。

40

【0347】

実施例471 (1) 参考例5で得られる化合物(7.3 g)を実施例484と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル) - 7 - (4-クロロフェニル) - 3-エトキシカルボニル-2-アミノピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (1.43 g) を得る。MS (APCI) m/z ; 427 / 429 [M+H]⁺。

【0348】

(2) 前記(1) で得られる化合物(2.64 g)を実施例440(1) 及び(2) と同

50

様に処理することにより 6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-(メチルスルホニルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (2.20 g) を得る。MS (APCI) m/z ; 505/507 [M+H]⁺。

【0349】

(3) 前記(2)で得られる化合物(70 mg)を参考例1(3)と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-カルボキシ-2-(メチルスルホニルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを粗生成物として得る。MS (APCI) m/z ; 477/479 [M+H]⁺。

【0350】

(4) 前記(3)で得られる化合物を実施例3と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]-2-(メチルスルホニルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (27 mg、収率32%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 596/598 [M+H]⁺。

10

【0351】

実施例472 対応原料化合物を実施例471と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-イソブチルカルバモイル)-2-(メチルスルホニルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (52 mg、収率79%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 546/548 [M+H]⁺。

【0352】

20

実施例473 参考例9(2)で得られる化合物50 mgのテトラヒドロフラン1.5 mL溶液に、フェニルイソシアネート30.5 μL、トリエチルアミン49 μLを加え、60℃にて終夜攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(溶媒；ヘキサン/酢酸エチル=75/25~65/35)にて精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N'-フェニルウレイド)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (37.8 mg、収率57%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 474/476 [M+H]⁺。

【0353】

実施例474 対応原料化合物を実施例473と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N'-シクロペンチルウレイド)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (48.3 mg、収率74%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 466/468 [M+H]⁺。

30

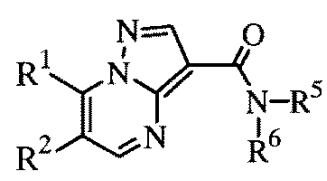
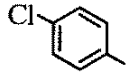
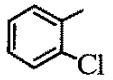
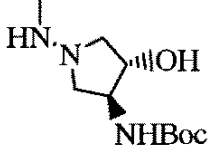
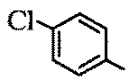
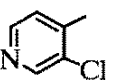
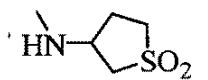
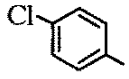
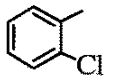
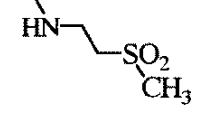
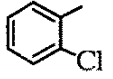
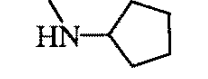
【0354】

実施例475~478 対応原料化合物を実施例3と同様に処理することにより、下記第22表記載の化合物を得る。

【0355】

【表 6 7】

第 2 2 表

 Boc:tert-ブトキシカルボニル基				
実施例No.	R ¹	R ²	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
475				固体 MS(APCI):583/585 [M+H] ⁺
476				粉末 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺
477				粉末 MS(APCI):489/491 [M+H] ⁺
478				粉末 MS(APCI):451/453 [M+H] ⁺

【0356】

実施例 479 対応原料化合物を実施例 31 と同様に処理することにより、6-(2-シアノフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-[N-(1,1-ジオキソチオチオモルホリノ)カルバモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンを得る。MS(APCI)m/z; 541 [M+H]⁺。

【0357】

実施例 480 (1) 実施例 471 (1) で得られる化合物 (440 mg) を参考例 1 (3) と同様に処理することにより 6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-カルボキシ-2-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジンを得る。MS(APCI)m/z; 399/401 [M+H]⁺。

【0358】

(2) 前記 (1) で得られる化合物を実施例 3 と同様に処理することにより (R)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)カルバモイル]-2-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (254 mg、収率 48%) を粉体として得る。MS(APCI)m/z; 516/518 [M+H]⁺。

【0359】

(3) 前記 (2) で得られる化合物 (250 mg) を実施例 43 と同様に処理することにより、(R)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-[N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)カルバモイル]-2-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (106 mg、38%) を粉体として得る。MS(APCI)m/z; 570/572 [M+H]⁺。

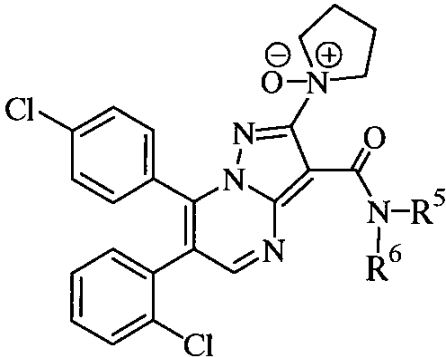
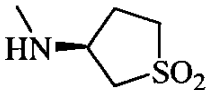
【0360】

(4) 前記(3)で得られる化合物(95mg)を実施例33と同様に処理することにより、下記第23表記載の化合物を得る。

【0361】

【表68】

第23表

		
実施例No.	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
480		粉末 MS(APCI):586/588 [M+H] ⁺

10

20

【0362】

実施例481 3-(N,N-ジメチルアミノ)-1-(4-クロロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オン(6.18g)と、参考例46で得られる化合物3.0gを参考例1(2)と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(3.57g、収率45%)を無色粉体として得る。MS(APCI)m/z; 412/414 [M+H]⁺。

30

【0363】

実施例482 (1) 実施例481で得られる化合物2.5gを参考例1(3)と同様に処理することにより、2-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.65g)を粗生成物として得る。MS(APCI)m/z; 384/386 [M+H]⁺。

【0364】

(2) 前記(1)で得られる化合物80mgと1-メチル-1-(2-ピリジル)ヒドラジン26mgを実施例3と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-[[N'-メチル-N'-(2-ピリジル)ヒドラジノ]カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(85mg)を無色粉体として得る。MS(APCI)m/z; 489/491 [M+H]⁺。

40

【0365】

実施例483 5-アミノ-4-エトキシカルボニル-3-メチルチオ-1H-ピラゾール(参考例18で得られる化合物)10.1gと3-(N,N-ジメチルアミノ)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オン17.7gを参考例5(1)と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-メチルチオピラゾ

50

ロ [1, 5-a] ピリミジン (11.4 g、収率45%) を無色粉体として得る。MS (APCI) m/z ; 492/494 [M+H]⁺。

【0366】

実施例484 (1) 実施例483で得られる化合物 (11 g) を参考例5 (2) と同様に処理することにより、2-アジド-6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-7-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (10.6 g、収率91%) を無色粉体として得る。該化合物 (10.6 g) を参考例11と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-(トリフェニルホスホラニリデンアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (11.1 g) を無色粉体として得る。

10

【0367】

(2) 前記 (1) で得られる化合物 (11.1 g) と酢酸70 mL を実施例40と同様に処理することにより、2-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-7-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (5.2 g、収率73%) を無色固体として得る。MS (APCI) m/z ; 461/463 [M+H]⁺。

【0368】

実施例485 実施例484で得られる化合物 (2.1 g) と1, 4-ジクロロブタン (2.9 g) を実施例43と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (0.61 g、収率26%) を黄色油状物として得る。MS (APCI) m/z ; 515/517 [M+H]⁺。

20

【0369】

実施例486 実施例485で得られる化合物 (0.61 g) を参考例8と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (0.45 g) を粗生成物として得る。該化合物 (70 mg) と1-アミノピロリジン塩酸塩 (17.6 mg) を実施例3と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-3-[N-(ピロリジン-1-イル) カルバモイル]-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (14.8 mg ; 化合物a) および6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (32.6 mg ; 化合物b) をそれぞれ黄色粉末として得る。化合物a : MS (APCI) m/z ; 555/557 [M+H]⁺。化合物b : MS (APCI) m/z ; 443/445 [M+H]⁺。

30

【0370】

実施例487 (1) 参考例4Bで得られる化合物 (300 mg) のジメチルホルムアミド5 mL 溶液に、窒素雰囲気下で水素化ナトリウム (60%、137 mg) を少量ずつ加え、攪拌する。該混合物に4-クロロ-N-メチルアニリン125 μ L を徐々に加えた後、80℃で30分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加え、水層を2 N塩酸で中和する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム/メタノール=98/2~85:15) で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-[N-メチル-N-(4-クロロフェニル) アミノ]-3-カルボキシ-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (54.2 mg、収率15%) を無色粉体として得る。MS (APCI) m/z ; 427/429 [M+H]⁺。

40

【0371】

(2) 前記で得られる化合物 (27 mg) を実施例3と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-[N-メチル-N-(4-クロロフェニル) アミノ]-3-[N'-メチル-N'-(ピロリジン-2-イル) ヒドラジノ]-2-メチルピラゾロ [

50

1, 5-a] ピリミジン (18.5 mg、収率 55%) を無色粉体として得る。MS (APCI) m/z ; 532/534 $[M+H]^+$ 。

【0372】

実施例 488～489 対応原料化合物を実施例 487と同様に処理することにより、下記第 24 表記載の化合物を得る。

【0373】

【表 69】

第 24 表

実施例No.	R ¹	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
488			粉末 MS(APCI): 532/534 $[M+H]^+$
489			粉末 MS(APCI): 544/546 $[M+H]^+$

【0374】

実施例 490～500 対応原料化合物を実施例 487と同様に処理することにより、下記第 25 表記載の化合物を得る。

【0375】

10

20

30

【表 70】

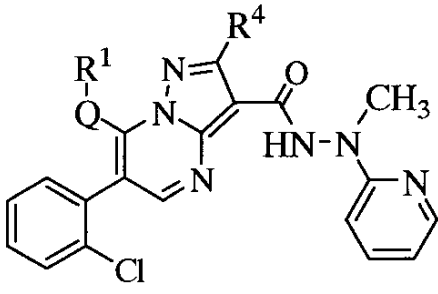
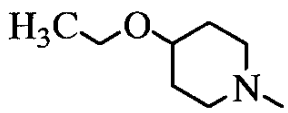
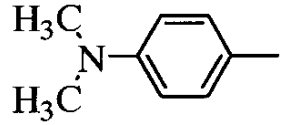
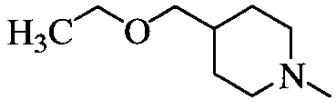
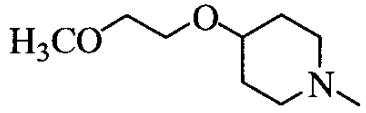
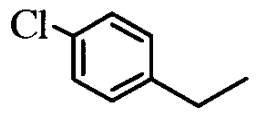
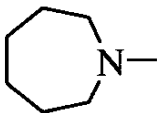
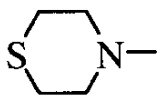
第25表 (その1)

実施例No.	R ⁴	-N(R ⁵)(R ⁶)	物理恒数等
490			粉末 MS(APCI): 512/514 [M+H] ⁺
491			粉末 MS(APCI): 549/551 [M+H] ⁺
492			粉末 MS(APCI): 561/563 [M+H] ⁺
493			粉末 MS(APCI): 531/533 [M+H] ⁺

【0376】

【表 7 1】

第 2 5 表 (その 2)

			
実施例No.	R ¹ -Q-	R ⁴	物理恒数等
494		H	粉末 MS(APCI): 506/508 [M+H] ⁺
495		H	粉末 MS(APCI): 498/500 [M+H] ⁺
496		H	粉末 MS(APCI): 520/522 [M+H] ⁺
497		H	粉末 MS(APCI): 544/546 [M+H] ⁺
498		CH ₃	粉末 MS(APCI): 517/519 [M+H] ⁺
499		H	粉末 MS(APCI): 476/478 [M+H] ⁺
500		H	粉末 MS(APCI): 464/466 [M+H] ⁺

【0377】

参考例 1 (1) ジエチルエーテル 250 mL に金属マグネシウム 6.04 g および触媒量のヨウ素を加えて攪拌し、2-クロロベンジルクロリド 20.0 g を徐々に滴下する。混合物が発熱し始めてから 1 時間攪拌した後、反応液に 4-クロロベンズニトリル 18.8 g のテトラヒドロフラン 20 mL / ジエチルエーテル 50 mL 溶液を加え、該混合物を 3 時間攪拌する。氷冷下、反応液に 2 N 塩酸 150 mL を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 40 / 1 ~ 20 / 1) で精製すること

により、(2-クロロベンジル)(4-クロロフェニル)メタノン(24.40 g、収率74%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 265/267 $[M+H]^+$ 。

【0378】

(2) 前記(1)で得られる化合物6.4 g及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール6.4 mLのN,N-ジメチルホルムアミド24 mL溶液を150℃で4時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチル及びヘキサンの混合液で3回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、3-(N,N-ジメチルアミノ)-1-(4-クロロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オンを油状物として得る。該化合物の酢酸8 mL溶液に3-アミノ-4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール3.75 g、ピペリジン0.48 mLを加え、80℃で16時間加熱する。反応液を室温まで冷却後、水および酢酸エチルを加える。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=17/3~67/33)で精製することにより、3-エトキシカルボニル-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(5.02 g、収率50%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 412/414 $[M+H]^+$ 。

10

【0379】

(3) 前記(2)で得られる化合物2.5 gのエタノール溶液30 mLに2 N水酸化ナトリウム水溶液6 mLを加えて室温で5時間攪拌する。反応液に2 N塩酸6 mLを加えて攪拌した後、減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過する。ろ液を減圧濃縮することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(2.1 g、収率90%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 384/386 $[M+H]^+$ 。

20

【0380】

参考例2 (1) ジメトキシエタン100 mLに4-クロロベンジルブロミド4.1 g、4-クロロベンゾイルクロリド2.56 mL、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド702 mgおよび亜鉛末2.6 gを加え、窒素雰囲気下、2時間攪拌する。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、残さを酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=49/1~9/1)で精製することにより、(4-クロロベンジル)(4-クロロフェニル)メタノン(4.85 g、収率91%)を粉末として得る。MS (GC-EI) m/z ; 264 $[M]^+$ 。

30

【0381】

(2) 前記(1)で得られる化合物を参考例1(2)及び(3)と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(4-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(165 mg、収率20%)を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 384/386 $[M+H]^+$ 。

40

【0382】

参考例3 対応原料化合物を参考例1と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-フェニル-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(2.06 g、収率22%)を得る。MS (APCI) m/z ; 350/352 $[M+H]^+$ 。

【0383】

参考例4 (1) 2-クロロフェニル酢酸メチルエステル10 gのジメチルホルムアミド150 mL溶液にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール14.4 mLを加え、85℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えて攪拌する。有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸18 mLで希釈後、3-アミノ-4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール8

50

． 4 g、ピペリジン 1. 1 mL を加え、80℃で 3. 5 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えて攪拌し、ろ過する。得られる固体を乾燥することにより、5-[2-(2-クロロフェニル)-2-メトキシカルボニルビニルアミノ]-4-メトキシカルボニル-1H-ピラゾール (11. 8 g、収率 62%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 350 / 352 [M+H]⁺。

【0384】

(2) 前記 (1) で得られる化合物 10. 7 g のエタノール 250 mL 溶液に炭酸ナトリウム 3. 24 g を加え、4 日間加熱還流する。反応液を室温まで冷却した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣に水を加えて攪拌し、ろ過する (当該ろ過操作を 5 回繰り返す)。得られる固体を乾燥することにより、6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (8. 5 g、収率 87%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 318 / 320 [M+H]⁺。

10

【0385】

(3) 前記 (2) で得られる化合物 300 mg のアセトニトリル 2 mL 溶液に N, N-ジメチルアニリン 319 μL、オキシ塩化リン 270 μL を加え、1 日間加熱還流する。反応液を室温まで冷却した後、氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 80 / 20 ~ 60 / 40) で精製することにより、7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (108 mg、収率 34%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 336 / 338 [M+H]⁺。

20

【0386】

(4) 前記 (3) で得られる化合物 100 mg、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド-塩化メチレン錯体 7. 3 mg、リン酸カリウム 189 mg および 4-フルオロフェニルボロン酸 46 mg の 1, 4-ジオキサン 3 mL 溶液を窒素雰囲気下、80℃で 5 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレン及び食塩水を加えて攪拌する。有機層を抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 80 / 20 ~ 65 / 35) で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (106 mg、収率 90%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 396 / 398 [M+H]⁺。

30

【0387】

参考例 4B 2-クロロフェニル酢酸メチルエステル 25 g のジメチルホルムアミド 400 mL 溶液に N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 36 mL を加え、90℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えて攪拌する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸 60 mL で希釈後、これに 3-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-ピラゾール 19. 7 g を加えて、120℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、析出物をろ取り、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル (= 1 / 1) で洗浄・乾燥することにより、6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-メチル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (26. 0 g、2 段階収率 62%) を粉末として得る。MS (APCI) m/z ; 332 / 334 [M+H]⁺。

40

【0388】

参考例 5 (1) 5-アミノ-4-エトキシカルボニル-3-メチルチオ-1H-ピラゾール (参考例 18 で得られる化合物) 6. 8 g、3-(N, N-ジメチルアミノ)-1-(4-クロロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オン 10. 9 g 及びピペリジン 578 mg の酢酸 13 mL 溶液を 80℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加える。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

50

で乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝85／15～70／30）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-2-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン（5.88 g、収率38%）を淡黄色固体として得る。

【0389】

（2）前記（1）で得られる化合物5.86 gの塩化メチレン200 mL溶液に氷冷下で3-クロロ過安息香酸（70%）9.46 gを加え、同温で10分間、室温で3時間攪拌する。反応液に氷冷下でチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で攪拌後、酢酸エチルおよび水を加える。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる結晶を氷冷エタノールで洗浄し、乾燥することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-2-メチルスルホニル-3-エトキシカルボニル-2-メチルスルホニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン（5.52 g、収率88%）を淡黄色固体として得る。

10

【0390】

（3）前記（2）で得られる化合物1.0 gのエタノール26 mL／テトラヒドロフラン30 mL溶液にナトリウムエトキシド1.66 gを加え、1日間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸ナトリウムを加える。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～40／60）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-2-エトキシ-3-エトキシカルボニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン（86 mg、収率9.2%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；456／458 [M+H]⁺。

20

【0391】

（4）前記（3）で得られる化合物（445 mg）を参考例1（3）と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-2-エトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン（490 mg）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；428／430 [M+H]⁺。

【0392】

参考例6 （1）1-（4-クロロフェニル）エタノン13.1 g及びC-tert-ブトキシ-N, N, N', N'-テトラメチルメチレンジアミン16.3 gの混合物を60℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮することにより、1-（4-クロロフェニル）-3-（N, N-ジメチルアミノ）-2-プロペン-1-オン（18.4 g、収率100%）を黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；210／212 [M+H]⁺。

30

【0393】

（2）前記（1）で得られる化合物18.4 gの塩化メチレン105 mL溶液に氷冷下、臭素13.6 gを10分間かけて滴下し、同温で30分間攪拌する。反応液にトリエチルアミン11.8 mLのジエチルエーテル130 mL溶液を5分間かけて滴下し、2時間攪拌する。反応液を室温まで加温した後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、残さに塩化メチレン20 mL、ジイソプロピルエーテル50 mLを加え、氷冷下1時間攪拌する。析出晶をろ取し、減圧乾燥することにより、2-ブromo-1-（4-クロロフェニル）-3-（N, N-ジメチルアミノ）-2-プロペン-1-オン（20.2 g、収率82%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；288／290 [M+H]⁺。

40

【0394】

（3）前記（2）で得られる化合物20.2 g、3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾール10.9 gのエタノール65 mL溶液に25%臭化水素-酢酸溶液13 mLを加え、1時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、残さをクロロホルム200 mLに溶解する。該溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／クロロホルム＝0／100～10／90）で精製した後、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、6-ブロモ-7-（4-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（13.8 g、収率52%）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；380／382 [M+H]⁺。

【0395】

（4）前記（3）で得られる化合物1.0 g、2-（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸549 mg、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド-塩化メチレン錯体77 mg及びリン酸カリウム1.55 gの1, 4-ジオキサン51 mL溶液を窒素雰囲気下、80℃で終夜、90℃で8時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、残さをテトラヒドロフラン34 mLで希釈後、1N水酸化リチウム水溶液16 mLを加え、55℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、クロロホルム、水および1N塩酸水溶液を加えた後、有機層を分離する。該有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、塩化メチレン／ジイソプロピルエーテル及びヘキサンから再結晶することにより、3-カルボキシ-7-（4-クロロフェニル）-6-（2-トリフルオロメチルフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（370 mg、収率34%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；418／420 [M+H]⁺。

【0396】

参考例7 参考例4（3）で得られる化合物168 mgのジメチルホルムアミド5 mL溶液にピロリジン50 μL、炭酸カリウム1

38 mgを加え、マイクロウェーブ反応装置で160℃にて5分間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、水を加えて攪拌後、塩化メチレンで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～65／35）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-7-（1-ピロリジニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（116 mg、収率63%）を粉末として得る。MS（APCI）m/z；371／373 [M+H]⁺。

【0397】

参考例7B （1）対応原料化合物を参考例4B及び参考例4（3）と同様に処理することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-クロロ-3-エトキシカルボニル-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを得る。

【0398】

（2）上記（1）で得られる化合物300 mgのジメチルホルムアミド3 mL溶液にチオモルホリン103 μL、炭酸カリウム237 mgを加え、80℃で40分間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝5／2）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-チオモルホリノ-2-メチル-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（324 mg、収率91%）を粉末として得る。MS（APCI）m/z；417／419 [M+H]⁺。

【0399】

参考例8 参考例5（1）で得られる化合物11.5 gのエタノール58 mL／テトラヒドロフラン58 mL溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液50.2 mLを加え、60℃で8時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、残さにクロロホルム、食塩水及び2N塩酸水を加えて攪拌する（pH＝2～3）。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。析出晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、3-カルボキシ-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-2-メチルチオピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（11.1 g、収率100%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；430／432 [M+H]⁺。

【0400】

参考例9 (1) 参考例1(4)で得られる化合物2.0gのtert-ブチルアルコール15mL溶液にジフェニルリン酸アジド1.15mL、トリエチルアミン725μLを加え、80℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加えて攪拌する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=80/20~55/45)で精製することにより、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.0g、収率42%)を橙色粉末として得る。MS(APCI)m/z; 455/457 [M+H]⁺。

10

【0401】

(2) 前記(1)で得られる化合物1.0gの1,4-ジオキサン8mL溶液に4N塩酸-1,4-ジオキサン16mLを加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液にメタノール2mLを加え、室温で3.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、3-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン塩酸塩(809mg、収率94%)を淡橙色粉末として得る。MS(APCI)m/z; 355/357 [M+H]⁺。

【0402】

参考例10 (1) 参考例1(4)で得られる化合物300mgの塩化メチレン4.0mL溶液にN-tert-ブトキシカルボニルヒドラジン135mL、水溶性カルボジイミド塩酸塩224mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール179mg及びトリエチルアミン326mgを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて攪拌する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NHシリカゲル;富士シリシアケミカル製、溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=70/30~40:60)で精製することにより、3-(N'-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)カルボニル-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(379mg、収率97%)を黄色固体として得る。MS(APCI)m/z; 498/500 [M+H]⁺。

20

30

【0403】

(2) 前記(1)で得られる化合物345mgの1,4-ジオキサン5mL溶液に4N塩酸-ジオキサン溶液500μLを加え、40℃で終夜攪拌する。反応液に2N塩酸水溶液を加え、40℃で8時間攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて攪拌後、有機層を抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0:100)で精製することにより、3-ヒドラジノカルボニル-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(142mg、収率52%)を黄色粘体として得る。MS(APCI)m/z; 398/400 [M+H]⁺。

40

【0404】

参考例11 実施例33で得られる化合物1.5gのジメチルホルムアミド20mL溶液にアジ化ナトリウム1.11gを加え、110℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗後、減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=80/20~30:70)で精製することにより、2-アジド-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(N-シクロペンチルカルバモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.15gを黄色固体として得る。該化合物870mgのテトラヒドロフラン16mL溶液にトリフェニルホスフィン869mgを加え、40℃で1時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム／メタノール＝100／0～97：3）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-2-トリフェニルホスホラニリデンアミノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（942mg、収率58%；2反応）を黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；726／728 [M+H]⁺。

【0405】

参考例12 （1）7-クロロ-6-（2-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（1g）を参考例4（5）と同様に処理することにより、6-（2-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-7-（4-ホルミルフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（910mg）を淡黄色粉体として得る。MS（APCI）m/z；428／430 [M+H]⁺。（2）前記（1）で得られる化合物406mgの塩化メチレン1mL溶液にビス-（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（商品名：Deoxo-Fluor、Scott社製）184μLを加え、室温で4時間攪拌する。有機層を食塩水で洗浄し、塩化メチレンで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～60：40）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-ジフルオロメチルフェニル）-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（25mg、収率37%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；428／430 [M+H]⁺。

【0406】

（3）前記（2）で得られる化合物（278mg）を参考例1（3）と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-ジフルオロメチルフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（223mg、収率86%）を淡黄色固体として得る。MS（APCI）m/z；400／402 [M+H]⁺。

【0407】

参考例13 （1）テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン2.32gのエタノール100mL溶液に室温で酢酸ナトリウム3.28g、ヒドロキシルアミン塩酸塩1.81gを加え、同温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮することにより、4-ヒドロキシイミノ-テトラヒドロ-4H-チオピラン（2.53g、収率96%）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；132 [M+H]⁺。

【0408】

（2）前記（1）で得られる化合物500mgのジエチルエーテル10mL溶液に窒素雰囲気下、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム289mgを加え、同温で30分間、室温で1時間攪拌する。該反応液に水素化リチウムアルミニウム72mgを加え、40℃で2時間攪拌する。反応液に室温で水1mL及び2N水酸化ナトリウム水溶液1mLを加えて攪拌後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮することにより、4-アミノ-テトラヒドロ-4H-チオピラン（150mg、収率34%）を黄色液体として得る。MS（APCI）m/z；118 [M+H]⁺。

【0409】

参考例14A （1）（R）-メチオニノール4.95g、ベンゾニトリル8.3mL、臭化亜鉛250mgの混合物を窒素雰囲気下、120℃で90時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、ろ過する。ろ液を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、再度ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1）で精製することにより、（R）-4-（2-メチルチオエチル）-2-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール（3.94g、収率48.6%）を無色油状物として得る。MS（APCI）m/z；222 [M+H]⁺。

【0410】

(2) 前記(1)で得られる化合物3.94gの酢酸65mL溶液に濃塩酸7.7mLを加え、終夜加熱還流する。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮する。残渣に水酸化ナトリウム水溶液50mL及びクロロホルム100mLを加えて攪拌する。有機層に硫酸マグネシウム及びシリカゲルを加えて攪拌後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥することにより(R)-N-(テトラヒドロチオフェン-3-イル)ベンズアミド(2.80g、収率76%)を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 208 [M+H]⁺。

【0411】

(3) 前記(2)で得られる化合物3.59gの塩化メチレン70mLに氷冷下で3-クロロ過安息香酸(75%)10gを徐々に加え、室温で終夜攪拌する。反応液に水35mL、亜硫酸ナトリウム3.5g及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mLを加えて30分間攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる固体を酢酸エチルで洗浄することにより(R)-N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)ベンズアミド(3.5g、収率85%)を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 240 [M+H]⁺。

【0412】

(4) 前記(3)で得られる化合物3.51gのエタノール13mL溶液に6N塩酸水溶液52mLを加え、1日間加熱還流する。反応液を室温まで冷却した後、水層を酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮する。析出固体をエタノール/ジエチルエーテルで洗浄後、ろ取し、更にジエチルエーテルで洗浄することにより、(R)-N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)アミン塩酸塩(2.52g、収率100%)を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 136 [M+H]⁺。

【0413】

参考例14B (S)-メチオニノール(4.83g)を参考例14と同様に処理することにより、(S)-N-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)アミン塩酸塩(3.86g)を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 136 [M+H]⁺。

【0414】

参考例15 (1) 4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩2.0gの水溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液7.6mLを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に室温で亜硝酸ナトリウム1.75g、氷冷下で酢酸1.27mLを加え、室温で2時間攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、4,4-ジフルオロ-1-ニトロソピペリジン(1.89g、収率99%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 151 [M+H]⁺。

【0415】

(2) 前記(1)で得られる化合物1.89gのテトラヒドロフラン溶液に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム837mgを少量ずつ加え、1時間加熱還流する。反応液に氷冷下で水を加え、30分間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残さに炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加えて攪拌する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、1-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン(500mg、収率29%)を淡黄色油状物として得る。MS (APCI) m/z; 137 [M+H]⁺。

【0416】

参考例16 (1) 3-トリフオロメトキシフェニルメチルアミン278mgの水400μL溶液に氷冷下にて酢酸125μL、亜硝酸ナトリウム201mgの水600μL溶液を加えて攪拌後、メタノール500μL、テトラヒドロフラン500μLを加え、室温で

10

20

30

40

50

終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～87／13）で精製することにより、N-（3-トリフオロメトキシフェニル）メチルニトロソアミン（282 mg、収率88%）を淡黄色油状物として得る。MS（APCI）m/z；192 [M+H]⁺。

【0417】

（2）水素化リチウムアルミニウム82.7 mgのテトラヒドロフラン5 mL溶液に氷冷下で前記（1）で得られる化合物282 mgのテトラヒドロフラン2.5 mL溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌する。反応液に水90 μL、15%水酸化ナトリウム水溶液90 μL、水180 μLを加えて攪拌後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝85／15～65／35）で精製することにより、N-メチル-N-（3-トリフオロメトキシフェニル）ヒドラジン（187 mg、収率71%）を橙色粘体として得る。MS（APCI）m/z；207 [M+H]⁺。

10

【0418】

参考例17 テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン500 mgの水10 mL／エタノール10 mL溶液にシアン化カリウム1.4 g、塩化アンモニウム1.15 gを加え、室温で4日間攪拌する。反応液にジエチルエーテル及び1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、有機層を分離する。水層をジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて塩化カルシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～30：70）で精製することにより、4-アミノ-4-シアノ-テトラヒドロ-4H-チオピラン315 mgを粗生成物（無色固体）として得る。

20

【0419】

参考例18 2-シアノ-3, 3-ビスメチルチオアクリル酸エチルエステル40 g、ヒドラジン塩酸塩12.6 g及び酢酸ナトリウム22.6 gのエタノール溶液を90℃で2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、残渣に水及び酢酸エチルを加える。有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残さに酢酸エチル及びヘキサンを加え、析出固体をろ取し、乾燥することにより、5-アミノ-4-エトキシカルボニル-3-メチルチオ-1H-ピラゾール（17.4 g、収率47%）を無色固体として得る。

30

【0420】

参考例19～20 3-カルボキシ-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンまたは3-カルボキシ-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-トリフルオロメチルフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを参考例10と同様に処理することにより、以下の化合物を得る。（参考例19） 3-ヒドラジノカルボニル-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンMS（APCI）m/z；448／450 [M+H]⁺。（参考例20） 3-ヒドラジノカルボニル-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-トリフルオロメチルフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンMS（APCI）m/z；432／434 [M+H]⁺。

40

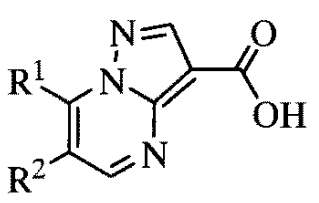
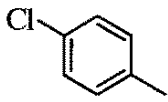
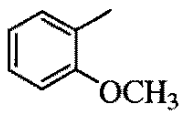
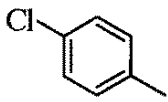
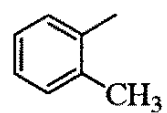
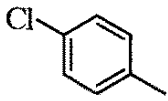
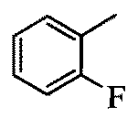
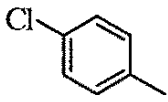
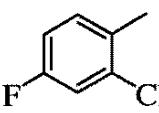
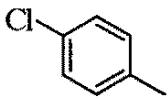
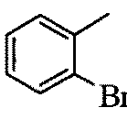
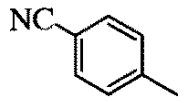
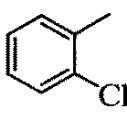
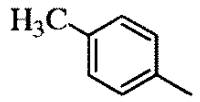
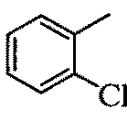
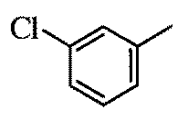
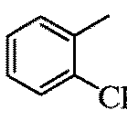
【0421】

参考例21～40 対応原料化合物を参考例1、4及び6のいずれかと同様に処理することにより、下記B1表記載の化合物を得る。

【0422】

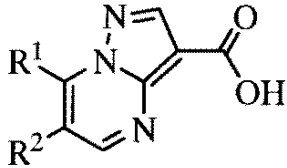
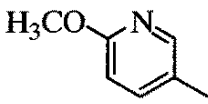
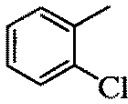
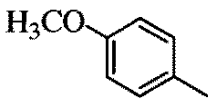
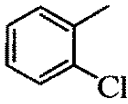
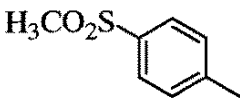
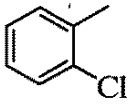
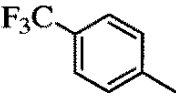
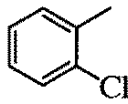
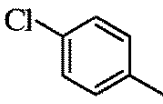
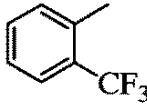
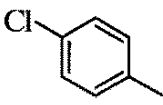
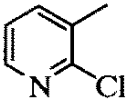
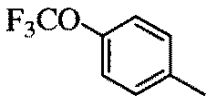
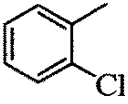
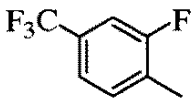
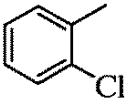
【表 7 2】

B 1 表 (その 1)

			
参考例No.	R ¹	R ²	物理恒数等
2 1			MS(APCI):380/382 [M+H] ⁺
2 2			MS(APCI):364/366 [M+H] ⁺
2 3			MS(APCI):368/370 [M+H] ⁺
2 4			MS(APCI):402/404 [M+H] ⁺
2 5			MS(APCI):428/430 [M+H] ⁺
2 6			MS(APCI):375/377 [M+H] ⁺
2 7			MS(APCI):364/366 [M+H] ⁺
2 8			MS(APCI):384/386 [M+H] ⁺

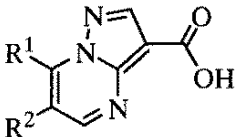
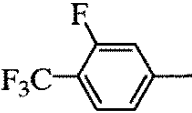
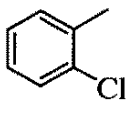
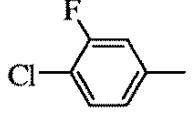
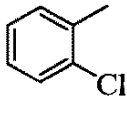
【表 7 3】

B 1 表 (その 2)

			
参考例No.	R ¹	R ²	物理恒数等
2 9			MS(APCI):381/383 [M+H] ⁺
3 0			MS(APCI):380/382[M+H] ⁺
3 1			MS(APCI):428/430 [M+H] ⁺
3 2			MS(APCI):418/420 [M+H] ⁺
3 3			MS(APCI):418/420 [M+H] ⁺
3 4			MS(APCI):385/387 [M+H] ⁺
3 5			MS(APCI):434/436 [M+H] ⁺
3 6			MS(ESI):434/436 [M-H] ⁻

【表 7 4】

B 1 表 (その 3)

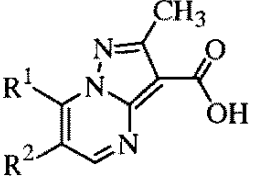
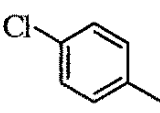
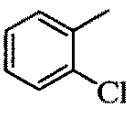
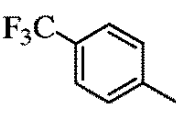
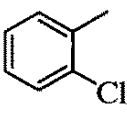
			
参考例No.	R ¹	R ²	物理恒数等
3 7			MS(ESI):434/436 [M-H] ⁻
3 8			MS(APCI):402/404 [M+H] ⁺

10

【 0 4 2 5】

【表 7 5】

B 1 表 (その 4)

			
参考例No.	R ¹	R ²	物理恒数等
3 9			MS(APCI):398/400 [M+H] ⁺
4 0			MS(APCI):432/434 [M+H] ⁺

20

30

40

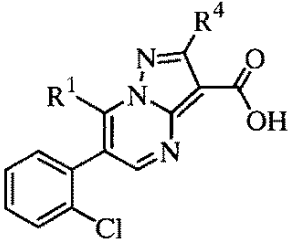
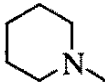
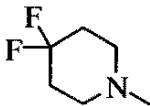
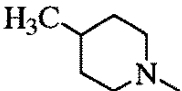
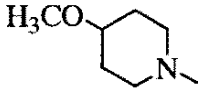
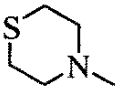
【 0 4 2 6】

参考例 4 1 ~ 4 5 対応原料化合物を参考例 7 と同様に処理することにより、下記第 B 2 表記載の化合物を得る。

【 0 4 2 7】

【表 7 6】

B 2 表

			
参考例No.	R ¹	R ⁴	物理恒数等
41		H	MS(APCI):357/359[M+H] ⁺
42		H	MS(APCI):393/395 [M+H] ⁺
43		H	MS(APCI):371/373 [M+H] ⁺
44		H	MS(APCI):387/389 [M+H] ⁺
45		CH ₃	MS(APCI):389/391 [M+H] ⁺

【0428】

参考例 46 (1) 5-ニトロピラゾール-3-カルボン酸 (19.9 g) のエタノール 200 mL 溶液に塩化チオニル 9.7 mL を 5 分間かけて滴下後、4 時間還流する。反応液を室温まで冷却後、水 25 mL 及びエタノール 50 mL で希釈し、炭酸水素ナトリウム (約 54 g) で中和する。該混合物をろ過し、残さをエタノールで洗浄する。ろ液と洗液を合わせて減圧濃縮後、これにエタノールを加えて共沸する。残さを酢酸エチルに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮後、残渣にイソプロピルエーテルを加える。析出物をろ取し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル (1:2) で洗浄することにより、5-ニトロピラゾール-3-カルボン酸エチル (20 g、収率 85%) を無色固体として得る。MS (APCI) m/z ; 186 [M+H]⁺。

【0429】

(2) 前記 (1) で得られる化合物 (22.5 g) の酢酸 130 mL 及びテトラヒドロフラン 130 mL 溶液に 10% パラジウム炭素 4.1 g を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残さにヘキサンを加えて攪拌後、デカンテーションによりヘキサンを除去する。残さにエーテル/ジイソプロピルエーテル (1:1) を加え、析出物をろ取することにより、5-アミノピラゾール-3-カルボン酸エチル (17.2 g、収率 91%) を無色固体として得る。MS (APCI) m/z ; 156 [M+H]⁺。

【0430】

参考例 47 (1) 2-[(シアノ)(エトキシカルボニル)ビニル]-1,3-ジオキソラン 2.0 g のエタノール 20 mL 溶液に塩酸ヒドラジン 748 mg、酢酸ナトリウム 1.34 g を加え、外温 80℃ で 1 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム/メタノール=100/0~85/15)で精製することにより、3-アミノ-4-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ)エトキシピラゾール(2.01 g、収率 86%)を淡桃色固体として得る。MS (APCI) m/z; 216 [M+H]⁺。

【0431】

(2) 上記(1)で得られる化合物 2.65 g と 3-(N,N-ジメチルアミノ)-1-(4-クロロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オン(参考例 1(2)参照)にエタノール 20 mL 及び 21% ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 5 mL を加え、室温で 15 分間攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加え、2N 塩酸水で酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=72/28~30/70)にて精製し、ジエチルエーテルで粉末化することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(2.25 g、収率 39%)を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 472/474 [M+H]⁺。

【0432】

(3) 上記(2)で得られる化合物 100 mg のアセトニトリル 10 mL 溶液に酸化銀(I) 320 mg、ヨウ化メチル 350 µL を加え、室温で 3 日間攪拌する。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-(2-メトキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(98.6 mg、収率 96%)を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 486/488 [M+H]⁺。

【0433】

(4) 上記(3)で得られる化合物 98 mg を参考例 1(3)と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-カルボキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(92 mg、収率 99%)を無色粉末として得る。MS (APCI) m/z; 458/460 [M+H]⁺。

【0434】

参考例 48 (1) 1,3-ジブromo-2,2-ジメトキシプロパン 26.45 g のジメチルスルホキシド 200 mL 溶液に硫化ナトリウム 9.46 g を加え、外温 110℃~140℃で 30 分間攪拌する。反応液を氷冷下、ジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、ジエチルエーテルで 2 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/ジエチルエーテル=100/0~15:1)で精製することにより、3,3-ジメトキシチアシクロブタン(10.55 g、収率 78%)を淡黄色液体として得る。MS (APCI) m/z; 103 [M+H-MeOH]⁺。

【0435】

(2) 上記(1)で得られる化合物 9.0 g のアセトン 70 mL 溶液にイオン交換樹脂(Amberlyt 15E) 3.5 g を加え、該混合物を室温で 21 時間攪拌する。反応液をセライトろ過し、残渣をアセトンで洗浄する。ろ液と洗浄液を合わせて減圧濃縮する。析出物を採取し、冷ヘキサンで洗浄することにより、3-オキソチアシクロブタン(1.58 g、収率 27%)を無色結晶として得る。

【0436】

(3) 上記(2)で得られる化合物100mgのエタノール3mL溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩236mg及び炭酸ナトリウム360mgを加え、該混合物を17時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50:50)で精製することにより、3-ヒドロキシイミノチアシクロブタン(93mg、収率80%)を無色固体として得る。

【0437】

(4) 窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム58mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に、氷冷下、上記(3)で得られる化合物93mgのテトラヒドロフラン1.5mL溶液を滴下し、該混合物を室温で1時間攪拌する。反応液に氷冷下、水60μL、15%水酸化ナトリウム水溶液60μL及び水120μLを順次加える。該混合物を室温で攪拌後、セライトろ過する。ろ液を減圧濃縮することにより、3-アミノチアシクロブタンを粗生成物として得る。

【0438】

参考例49 (1) 窒素雰囲気下、ナトリウムエトキシド14.32gのエタノール20mL溶液にシアノ酢酸エチル4.7mLを滴下し、該混合物を室温で1時間攪拌する。反応液にジフルオロ酢酸4.85mLを加え、室温で4時間攪拌後、更に外温60℃で17時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる残渣にトルエン10mL、塩化リン3.2g加え、45℃で1時間攪拌する。該反応液に塩化リン1.9gを更に加え、55℃で2時間攪拌する。反応液を氷冷後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる残渣にエタノール20mL、ヒドラジン1水和物0.8mL及びトリエチルアミン3.0mLを加え、60℃で2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、クロロホルムで抽出(4回)する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム/メタノール=100/0~94/6)で精製し、クロロホルムで洗浄することにより、3-アミノ-4-エトキシカルボニル-5-ジフルオロメチルピラゾール(1.26g、収率41%)を無色固体として得る。MS(APCI)m/z; 206 [M+H]⁺。

【0439】

(2) 前記(1)で得られる化合物(400mg)を参考例1(2)~(3)と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-ジフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(405mg、収率48%)を粉末として得る。MS(APCI)m/z; 434/436 [M+H]⁺。

【0440】

参考例50 (1) シアノ酢酸メチル14.6gの塩化メチレン260mL溶液にトリフルオロ酢酸無水物37.2gを加え、室温で攪拌する。該混合物に0℃でトリエチルアミン51.7mLをゆっくりと滴下し、室温で終夜攪拌する。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、2-シアノ-2-(2-トリフルオロアセチル)酢酸メチル(化合物2a)と2-シアノ-4,4,4-トリフルオロ-3-トリフルオロメトキシカルボニル-2-ブテン酸メチル(化合物2b)の混合物(55.3g)を得る。化合物2a: MS(APCI)m/z; 196 [M+H]⁺ 化合物2b: MS(APCI)m/z; 292 [M+H]⁺。

【0441】

(2) 上記(1)で得られる化合物2a及び2b(混合物)27.6gの塩化メチレン200mL溶液にオキザリルクロリド31.6mLを徐々に滴下する(ピリジン数滴を合わせて滴下)。該混合物を4時間加熱還流した後、反応液を水へ徐々に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することによ

10

20

30

40

50

り、2-シアノ-3-クロロ-4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテン酸メチルを粗生成物として得る。

【0442】

(3) 上記(2)で得られる化合物に水20 mLを加え、0℃でヒドラジン1水和物(80%) 6.74 gを徐々に滴下する。該混合物に室温でトリエチルアミン2 mLを加え、1時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣にクロロホルムを加え、析出物をろ取することにより、3-アミノ-4-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメチルピラゾール(3.96 g)を橙色固体として得る。MS (APCI) m/z; 210 [M+H]⁺。

10

【0443】

(4) 前記(3)で得られる化合物(2.37 g)を参考例1(2)～(3)と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(1.81 g)を粗生成物(粉末)として得る。MS (APCI) m/z; 452/454 [M+H]⁺。

【0444】

参考例51 (1) 6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(参考例39の化合物の対応エチルエステル) 1.50 gの四塩化炭素20 mL溶液にN-ブロモスクシンイミド1.88 g、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル30 mgを加え、外温85℃で26時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/ジエチルエーテル=85/15～67/33)で精製することにより、2-ブロモメチル-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(827 mg、収率47%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 504/506 [M+H]⁺。

20

【0445】

(2) 上記(1)で得られる化合物825 mgのメタノール7 mL/テトラヒドロフラン4 mL溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液3 mLを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=75/25～60/40)にて精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-メトキシメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(404 mg、収率56%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 442/444 [M+H]⁺。

30

【0446】

(3) 上記(2)で得られる化合物404 mgを参考例1(3)と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-メトキシメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(367 mg、収率94%)を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 428/430 [M+H]⁺。

40

【0447】

参考例52 (1) 窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド75 mLに水素化ナトリウム(60%) 6.77 gを加え、これに10℃でシアノ酢酸エチル9.57 gのジメチルホルムアミド15 mL溶液を15分かけて滴下する。該混合物を室温で10分攪拌後、0℃に冷却下(内温10℃以下)、二硫化炭素5.09 mLのジメチルホルムアミド12 mL溶液を20分かけて滴下する。該混合物を室温で終夜攪拌後、0℃に冷却下(内温25℃以下)、ベンジルブロミド20.1 mLのジメチルホルムアミド23 mL溶液を滴下する。該混合物を70℃で7時間攪拌し、室温で更に終夜攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、攪

50

拌する。析出物をろ取し、熱エタノールより再結晶化後、冷エタノールで洗浄することにより、2-シアノ-3, 3-ビスベンジルチオアクリル酸エチルエステル (25.63 g、収率82%) を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 370 [M+H]⁺。

【0448】

(2) 上記(1)で得られる化合物15.0 gのテトラヒドロフラン16 mL-エタノール41 mL溶液にヒドラジン1水和物2.04 gのエタノール18 mL溶液を5分かけて加え、室温で終夜攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイロプロピルエーテル/ヘキサンで結晶化する。析出物をろ取し、洗浄することにより、3-アミノ-4-エトキシカルボニル-5-ベンジルチオピラゾール (9.45 g、収率84%) を無色固体として得る。MS (APCI) m/z; 278 [M+H]⁺。

10

【0449】

(3) 上記(2)で得られる化合物8.15 gを参考例5(1)と同様に処理することにより、2-ベンジルチオ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (8.24 g、収率51%) を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 534/536 [M+H]⁺。

【0450】

参考例53 (1) 参考例33で得られる化合物3.0 gを参考例9(1)と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (1.06 g、収率30%) を橙色固体として得る。MS (APCI) m/z; 489/491 [M+H]⁺。

20

【0451】

(2) 上記(1)で得られる化合物1.06 gのジオキサン5 mL溶液に4規定塩酸-ジオキサン溶液10 mLを加え、室温で7時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=70/30~40/60) で精製することにより、3-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (850 mg、収率80%) を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 389/391 [M+H]⁺。

30

【0452】

参考例54 (1) 対応原料化合物を参考例1(1)と同様に処理することにより、(2-クロロベンジル) (4-トリフルオロメチルフェニル) メタノンを得る。

【0453】

(2) 前記(1)で得られる化合物3.0 gと3-アミノ-5-メチルピラゾール977 mgを参考例1(2)と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (2.63 g、収率67%) を褐色油状物として得る。MS (APCI) m/z; 388/390 [M+H]⁺。

40

【0454】

(3) 上記(2)で得られる化合物2.27 gのクロロホルム50 mL溶液にクロロスルホン酸1.35 mLを徐々に滴下し、該混合物を70℃で3.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣に塩化チオニル20 mLを加え、2時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=85/15~60/40) で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-3-クロロスルホニル-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (2.71 g、収率95%) を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 486/488 [M+H]⁺。

50

【0455】

参考例55 (1) マロン酸エチルカリウム465mgのアセトニトリル3.5mL溶液に塩化マグネシウム309mg及びトリエチルアミン580μLを加え、室温で2時間攪拌する(溶液A)。参考例1で得られる化合物500mgのアセトニトリル3mL溶液に室温でカルボニルジイミダゾール232mg、テトラヒドロフラン2mLを加え、同温で2時間攪拌する。該反応液に前記溶液Aを室温に加え、該混合物を4時間攪拌する。反応液に2

N塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=90/10~75/25)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-3-(2-エトキシカルボニルアセチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(488mg、収率83%)を得る。MS(APCI)m/z;454/456[M+H]⁺。

10

【0456】

(2) 上記(1)で得られる化合物475mgのエタノール2.5mL/テトラヒドロフラン2.5mL溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液1.05mLを加え、60℃で1時間攪拌する。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液1.05mL、エタノール2.5mLを追加し、同温で18時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、2規定塩酸水2.1mLを加え、酢酸エチルで希釈する。該溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=80/20~70/30)で精製することにより、3-アセチル-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(233mg、収率58%)を淡黄色固体として得る。MS(APCI)m/z;382/384[M+H]⁺。

20

【0457】

参考例56 (1) 対応原料化合物を参考例2(1)と同様に処理することにより、(2-クロロベンジル)(5-クロロチオフエン-2-イル)メタノン(5.06g、収率61%)を得る。

【0458】

(2) 前記(1)で得られる化合物(2.92g)を参考例1(2)と同様に処理することにより、3-(N,N-ジメチルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)-1-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-プロペン-1-オンを粗生成物として得る。

30

【0459】

(3) 前記(2)で得られる化合物の酢酸2mL溶液に3-アミノ-4-エトキシカルボニル-5-メチルピラゾール1.3g及びピペリジン153μLを加え、80℃で終夜攪拌する。反応液に酢酸3mLおよびトルエン30mLを加え、同温で7時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、析出物をろ取してジエチルエーテルで洗浄する。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=80/20~60/40)で精製し、溶出液を濃縮する。析出物を酢酸エチル/ヘキサン=1/10で洗浄し、先に得られた析出物と合わせて、6-(2-クロロフェニル)-7-(5-クロロチオフエン-2-イル)-3-エトキシカルボニル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.52g、2段階収率45%)を黄色固体として得る。MS(APCI)m/z;432/434[M+H]⁺。

40

【0460】

(4) 前記(3)で得られる化合物(1.51g)を参考例1(3)と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.18g、収率84%)を黄色固体として得る。MS(APCI)m/z;404/406[M+H]⁺。

50

【0461】

参考例57 (1) 対応原料化合物を参考例4(1)～(4)と同様に処理することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを得る。

【0462】

(2) 前記(1)で得られる化合物(672mg)のテトラヒドロフラン6mL溶液に窒素雰囲気下、酢酸パラジウム2.2mg、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 6'-ジメトキシビフェニル4.1mg、リン酸カリウム3水和物1.27gおよび水20μLを加え、該混合物を室温で2時間攪拌後、更に100℃で24時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=80/20～50/50)で精製する。溶出液を濃縮し、析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(288mg、収率34%)を黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z; 421/423 [M+H]⁺。

10

【0463】

参考例58 実施例440で得られる化合物0.67gを参考例1(3)と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(0.64g)を粗生成物(粉体)として得る。MS (APCI) m/z; 525/527 [M+H]⁺。

20

【0464】

参考例59 (1) 参考例51(1)で得られる化合物200mgのジメチルスルホキシド2mL溶液にナトリウムチオメトキシド15mgを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=87/13～60/40)で精製することにより、6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-エトキシカルボニル-2-メチルチオメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(170mg、収率91%)を淡黄色固体として得る。MS (APCI) m/z; 472/474 [M+H]⁺。

30

【0465】

(2) 上記(1)で得られる化合物170mgを参考例1(3)と同様に処理することにより3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-メチルチオメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを淡黄色粉末として得る。MS (APCI) m/z; 444/446 [M+H]⁺。

【0466】

参考例60 (1) 1-ベンジルオキシカルボニル-3-ピロリン5.0gの塩化メチレン125mLの溶液に、メタクロロ過安息香酸12.17gを加え、室温で3日間攪拌する。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液100mLを加え、30分間攪拌する。反応液をクロロホルムで2回抽出し、有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液100mL(2回)及び飽和食塩水で順次洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、6-オキサ-3-アザビシクロ[3, 1, 0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル(5.58g、収率100%)を油状物として得る。MS (APCI) m/z; 220 [M+H]⁺。

40

【0467】

(2) 窒素雰囲気下、上記(1)で得られる化合物26.5g、塩化(1R, 2R)-(-)-[1, 2-シクロヘキサンジアミノ-N, N'-ビス(3, 5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)]クロム1.57g、トリメチルシリルアジド17.7mLの混合液を室温

50

にて2日間攪拌する。反応液にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～2／1→クロロホルム／メタノール＝20／1～9／1）で精製することにより、（3S, 4S）-4-アジド-1-ベンジルオキシカルボニル-3-トリメチルシリルオキシピロリジン（化合物a、20.6g、収率55%）および（3S, 4S）-4-アジド-1-ベンジルオキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン（化合物b、8.16g、収率28%）をそれぞれ油状物として得る。化合物a：MS（APCI）m/z；335 [M+H]⁺。化合物b：MS（APCI）m/z；263 [M+H]⁺。

【0468】

10

（3）上記（2）で得られる化合物aおよびbそれぞれ20.6g、8.16gのテトラヒドロフラン740mLの溶液にトリフェニルホスフィン26.67gを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる残渣にメタノール380mL、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液380mLを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣に6規定塩酸水を加え（pH3）、クロロホルムで洗浄する。水層を5規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9とした後、クロロホルムで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、（3S, 4S）-4-アミノ-1-ベンジルオキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン（19.6g、収率90%）を油状物として得る。MS（APCI）m/z；237 [M+H]⁺。

【0469】

20

（4）上記（3）で得られる化合物14.61gクロロホルム135mL溶液に、氷冷下二炭酸ジ-tert-ブチル16.18gのクロロホルム20mL溶液を滴下し、室温で2時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mLを加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、NHシリカゲル（富士シリシアケミカル製）2gを加えて攪拌後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をヘキサン-酢酸エチルで粉末化することにより、（3S, 4S）-1-ベンジルオキシカルボニル-3-ヒドロキシ-4-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン（18.59g、収率94%）を結晶として得る。MS（APCI）m/z；337 [M+H]⁺。

【0470】

30

（5）上記（4）で得られる化合物18.56gのメタノール200mL溶液に10%パラジウム炭素1.16gを加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルで粉末化することにより、（3S, 4S）-3-ヒドロキシ-4-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン（10.8g、収率97%）を結晶として得る。MS（APCI）m/z；203 [M+H]⁺。

【0471】

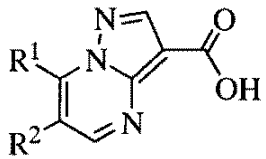
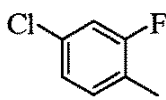
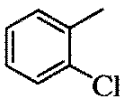
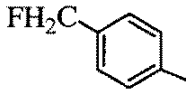
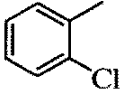
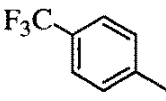
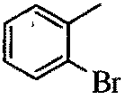
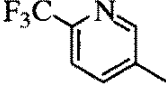
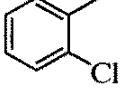
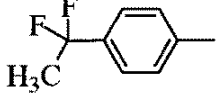
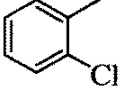
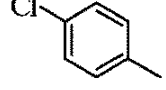
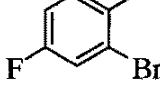
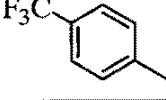
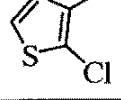
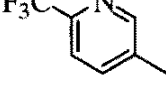
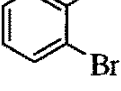
参考例61～83 対応原料化合物を参考例1、4又は6と同様に処理することにより、下記B3表記載の化合物を得る。

【0472】

40

【表 7 7】

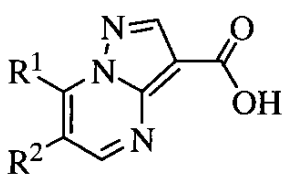
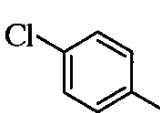
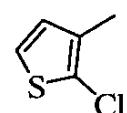
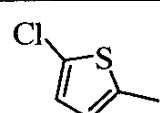
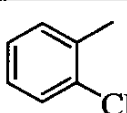
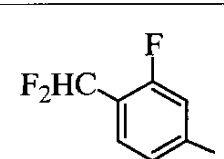
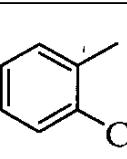
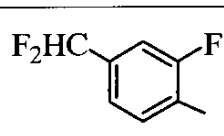
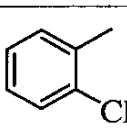
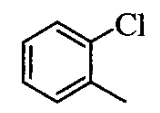
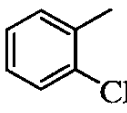
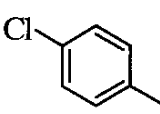
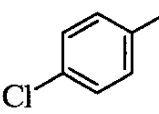
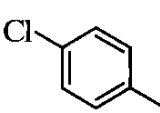
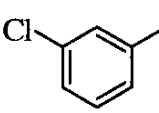
B 3 表 (その 1)

			
参考例No.	R ¹	R ²	物理恒数等
61			MS(APCI):402/404 [M+H] ⁺
62			MS(APCI):382/384 [M+H] ⁺
63			MS(APCI):462/464 [M+H] ⁺
64			MS(APCI):419/421 [M+H] ⁺
65			MS(APCI):414/416 [M+H] ⁺
66			MS(APCI):446/448 [M+H] ⁺
67			MS(APCI):424/426 [M+H] ⁺
68			MS(APCI):463/465 [M+H] ⁺

【 0 4 7 3 】

【表 7 8】

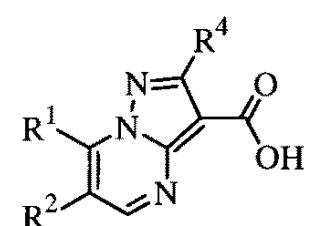
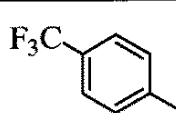
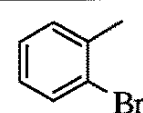
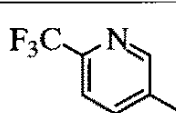
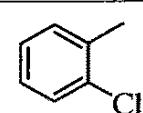
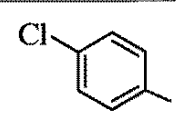
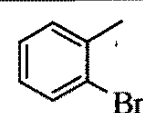
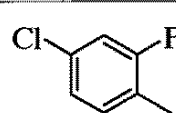
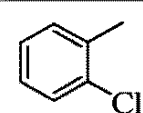
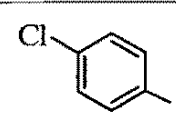
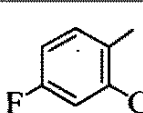
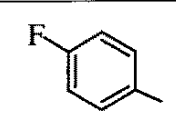
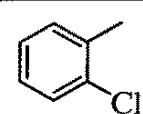
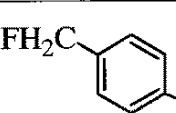
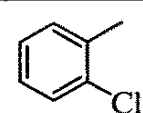
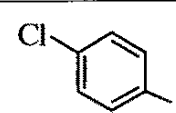
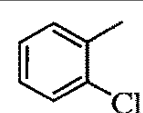
B 3 表 (その 2)

			
参考例No.	R ¹	R ²	物理恒数等
69			MS(APCI):390/392 [M+H] ⁺
70			MS(APCI):390/392 [M+H] ⁺
71			MS(APCI): 418/420 [M+H] ⁺
72			MS(APCI):418/420 [M+H] ⁺
73			MS(APCI):384/386 [M+H] ⁺
74			MS(APCI): 384/386 [M+H] ⁺
75			MS(APCI): 384/386 [M+H] ⁺

【 0 4 7 4 】

【表 7 9】

B 3 表 (その 3)

				
参考例No.	R ¹	R ²	R ⁴	物理恒数等
76			CH ₃	MS(APCI):476/478 [M+H] ⁺
77			CH ₃	MS(APCI):433/435 [M+H] ⁺
78			CH ₃	MS(APCI):442/444 [M+H] ⁺
79			CH ₃	MS(APCI):416/418 [M+H] ⁺
80			CH ₃	MS(APCI):416/418 [M+H] ⁺
81			CH ₃	MS(APCI):382/384 [M+H] ⁺
82			CH ₃	MS(APCI):396/398 [M+H] ⁺
83			C ₂ H ₅	MS(APCI):412/414 [M+H] ⁺

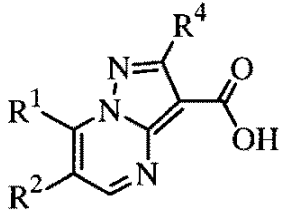
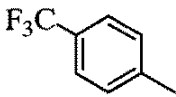
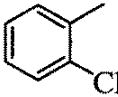
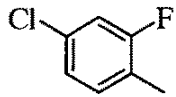
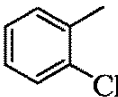
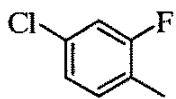
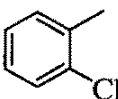
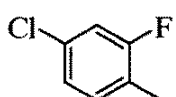
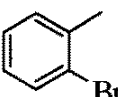
【0475】

参考例 84～87 対応原料化合物を参考例 49 又は 50 と同様に処理することにより、下記 B 4 表記載の化合物を得る。

【0476】

【表 80】

B 4 表

				
参考例No.	R ¹	R ²	R ⁴	物理恒数等
84			CHF ₂	MS(APCI):468/470 [M+H] ⁺
85			CF ₃	MS(APCI):470/472 [M+H] ⁺
86			CHF ₂	MS(APCI):452/454 [M+H] ⁺
87			CF ₃	MS(APCI):497/499 [M+H] ⁺

【0477】

参考例 88 対応原料化合物を参考例 51 と同様に処理することにより、3-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-(4-クロロフェニル)-2-エトキシメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(602mg、収率95%)を無色固体として得る。MS(APCI)m/z; 442/444 [M+H]⁺。

【0478】

参考例 89 (1) 4-メトキシピペリジン202mgの水4mL溶液に氷冷下で酢酸200μLを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル)で精製することにより、4-メトキシ-1-ニトロソピペリジン(260mg、収率100%)を淡黄色油状物として得る。MS(APCI)m/z; 145 [M+H]⁺。

【0479】

(2) 上記(1)で得られる化合物280mgのメタノール3mL溶液に亜鉛粉末654mgを加え、氷冷下で酢酸3mLを滴下し、室温で2時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮することにより、1-アミノ-4-メトキシピペリジン(119mg、収率57%)を淡黄色油状物として得る。MS(APCI)m/z; 131 [M+H]⁺。

【0480】

参考例 90 2,5-ジブromoピリジン500mgとメチルヒドラジン1mLの混合物を100℃で加熱する。反応液を室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄す

る。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム）で精製後、溶出液を濃縮し、残さをtert-ブタノールに溶解後、凍結乾燥することにより、5-ブロモ-2-(N-メチルヒドラジノ)ピリジン(450mg)を油状物として得る。MS(APCI)m/z; 202/204 [M+H]⁺。

【0481】

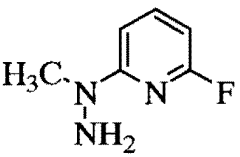
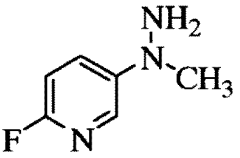
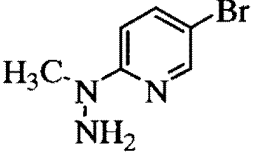
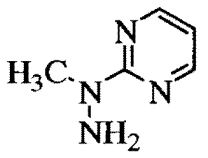
参考例91～93 対応原料化合物を参考例90と同様に処理することにより、下記B5表記載の化合物を得る。

【0482】

【表81】

10

B5表

参考例No.	構造式	物理恒数等
91		MS(APCI): 142 [M+H] ⁺
92		MS(APCI): 142 [M+H] ⁺
		MS(APCI): 202/204 [M+H] ⁺
93		MS(APCI): 125 [M+H] ⁺

20

30

【0483】

参考例94 (1) 参考例4(2)で得られる化合物1.0gのテトラヒドロフラン10mL溶液に4-ヒドロキシピペリジン361mg、トリエチルアミン830μLを加え、60℃で2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をジイソプロピルエーテルで粉末化することにより6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-7-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(646mg、収率54%)を無色固体として得る。MS(APCI)m/z; 401/403 [M+H]⁺。

40

【0484】

(2) 上記(1)で得られる化合物200mgのジメチルホルムアミド3mL溶液に氷冷下、水素化ナトリウム48mgを加え、該混合物を室温で15分間攪拌する。該溶液にヨウ化エチル120μLを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後、希

50

塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝82／18～60／40）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-7-（4-エトキシ-1-ピペリジニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（65mg、収率30%）を無色粘体として得る。MS（APCI）m/z；429／431 [M+H]⁺。

【0485】

（3）上記（2）で得られる化合物65mgを参考例1（3）と同様に処理することにより、6-（2-クロロフェニル）-3-カルボキシ-7-（4-エトキシ-1-ピペリジニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを無色粉末として得る。MS（APCI）m/z；401／403 [M+H]⁺。

10

【0486】

参考例95 （1）対応原料化合物を参考例4（3）と同様に処理することにより、6-クロロ-7-（4-クロロベンジル）-3-エトキシカルボニル-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを得る。

【0487】

（2）上記（1）で得られる化合物525mgのジメトキシエタン5mL溶液にp-クロロベンジルブロミド370mg、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド53mgおよび亜鉛末235mgを加え、窒素雰囲気下、2時間加熱還流する。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製することにより、7-（4-クロロベンジル）-6-（2-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（113mg、収率17%）を淡黄色粉末として得る。MS（APCI）m/z；440／442 [M+H]⁺。

20

【0488】

参考例96 （1）参考例51（1）で得られる化合物200mgのジメチルホルムアミド2mL溶液に酢酸カリウム116mgを加え、60℃で1時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水を加えて有機層を分取し、減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～55／45）で精製することにより、2-アセトキシメチル-3-エトキシカルボニル-6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（109.4mg、収率57%）を無色粉末として得る。MS（APCI）m/z；484／486 [M+H]⁺。

30

【0489】

（2）上記（1）で得られる化合物109mgのエタノール3mL-テトラヒドロフラン3mLの溶液に、21%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液0.2mLを加え、60℃で30分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～50／50）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（75mg、収率75%）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；442／444 [M+H]⁺。

40

【0490】

（3）上記（2）で得られる化合物75mgのジメチルホルムアミド2mL溶液に、イミダゾール23mg、クロロtert-ブチルジメチルシラン31mgを加え、室温で22時間攪拌する。反応液に更にイミダゾール10mg、クロロtert-ブチルジメチルシラン15mgを加え、6時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサ

50

ン／酢酸エチル＝85／15～60／40）で精製することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-エトキシカルボニル-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（66.8mg、収率71%）を無色固体として得る。MS（APCI）m/z；556／558 [M+H]⁺。

【0491】

（4）上記（3）で得られる化合物66.8mgを参考例1（3）と同様に処理することにより、6-（2-クロロフェニル）-7-（4-クロロフェニル）-3-カルボキシ-2-ヒドロキシメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを無色粉末として得る。MS（APCI）m/z；414／416 [M+H]⁺。

10

【0492】

参考例97（1157220中間体）（1）4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸ベンジルエステル1.0gのトルエン10mL及び2N水酸化ナトリウム水溶液10mLの混合溶液に、臭化テトラブチルアンモニウム550mg及び臭化メトキシエチル1.2mLを加え、60℃で2.5時間攪拌後、80℃で17時間攪拌する。反応液に水酸化ナトリウム0.95g及び臭化メトキシエチル1.2mLを更に加え、80℃で24時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝75／25～40／60）で精製することにより、4-（2-メトキシエトキシ）-1-ピペリジンカルボン酸ベンジルエステル（266mg、収率21%）を淡黄色液体として得る。MS（APCI）m/z；294 [M+H]⁺。

20

【0493】

（2）上記（1）で得られる化合物266mgのエタノール5mL溶液に10%パラジウム-炭素30mgを加え、水素雰囲気下、室温で攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、4-（2-メトキシエトキシ）ピペリジン（138mg、収率96%）を無色液体として得る。MS（APCI）m/z；160 [M+H]⁺。

【0494】

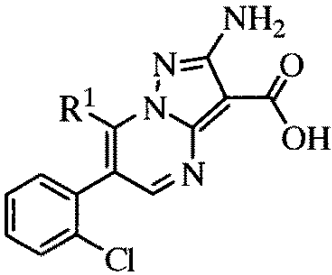
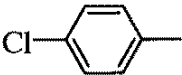
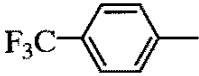
参考例98～99 対応原料化合物を実施例484と同様に処理し、得られる生成物を参考例1（3）と同様に処理することにより、下記B6表記載の化合物を得る。

30

【0495】

【表 8 2】

B 6 表

		
参考例No.	R ¹	物理恒数等
98		MS(APCI):399/4.1 [M+H] ⁺
99		MS(APCI):433/435 [M+H] ⁺

10

20

【0 4 9 6】

参考例 1 0 0 ～ 1 0 2 対応原料化合物を参考例 7 B と同様に処理処理することにより、下記 B 7 表記載の化合物を得る。

【0 4 9 7】

【表 8 3】

B 7 表

参考例No.	R ¹	物理恒数等
100		MS(APCI): 415/417 [M+H] ⁺
101		MS(APCI): 431/433 [M+H] ⁺
102		MS(APCI): 371/373 [M+H] ⁺

【0498】

実験例1 〔ヒトCB1受容体結合試験〕 (1) CB1受容体細胞膜画分の調製 (材料) ヒトCB1受容体発現細胞株：hCB1/CHO#C3 (Euroscreen社製) 培地：F-12 (GIBCO#11765-062)、10%ウシ胎児血清、抗生物質、緩衝液A：50mMトリス-HCl (pH7.5) [エチレンジアミン四酢酸 (EDTA、2.5mM) 及びMgCl₂ (5mM) ショ糖 (200mM) を含む] (方法) 上記培地で培養した受容体発現細胞をリン酸緩衝液 (9.57mM、pH7.5) で2回洗浄後、氷冷下または4℃ (以下の操作も同温で実施) で緩衝液A (2mL) を加え、cell scraperで細胞を回収した。当該細胞をマイクロチップ型超音波装置で20秒間 (pulse on: 2秒、pulse off: 1秒) 処理した後、500×gで15分間遠心分離した。上清を採取し、更に43000×gで60分間遠心分離した。沈殿に緩衝液Aを加え、potter型ホモジナイザでホモジナイズした後、等量の80%グリセロール液を添加し、-80℃で保存した。

【0499】

(2) ヒトCB1受容体結合活性の測定 (材料) 緩衝液B：50mMトリス-HCl (pH7.5) [MgCl₂ (5mM)、EDTA (2.5mM) 及びウシ血清アルブミン (2mg/mL、脂肪酸フリー) を含む] 緩衝液C：50mMトリス-HCl (pH7.5) [MgCl₂ (5mM)、EDTA (2.5mM) 及びウシ血清アルブミン (2mg/mL) を含む] コーティング液：0.3%エチレンジアミンポリマー 標識リガンド：[³H]-CP55940 [30nM (7992dpm/μL) ; 8.3μM溶液を緩衝液Bで希釈して調製した。] (方法) 96ウェルプレート (Costar Code#3371) に上記反応用緩衝液140μL、検体 (20μL、ジメチルス

ルホキシド溶液、終濃度0.1%)、標識リガンド(20 μL)及び上記(1)で調製した細胞膜画分(20 μL、0.5 μg/20 μL)を加え、30℃で90分間インキュベートした後、反応混合物を上記コーティング液で処理したプレート(Unifilter GF/B、#6005177、Packard社製)に播種した。該プレートを緩衝液Cで洗浄(200 μL×10)し、50℃で1時間乾燥後、Microscint 40(40 μL)を各ウェルへ添加し、シンチレーションカウンタ(Top Count NXT; Packard社製)を用いて放射活性を測定した。標識リガンドのヒトCB1受容体への結合に対する各検体のIC₅₀値は、当該放射活性測定結果をもとに、Graphpad Prism3.02(Graphpad社製)を用いて計算した。

【0500】

(3) 結果 各検体のIC₅₀値を下記第C1表に示す。尚、表中の記号(++及び+++)は下記の意味を表す。

【0501】

++ : 10 nM < IC₅₀ < 100 nM +++ : 10 nM > IC₅₀

【0502】

【表84】

第C1表

検体化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ (nM)
実施例10	++
実施例131	++
実施例185	++
実施例224	++
実施例238	++
実施例287	++
実施例289	++
実施例309	+++
実施例324	++
実施例410	++
実施例252	++
実施例253	+++
実施例427	++
実施例432	++
実施例452	+++
実施例462	++

【産業上の利用可能性】

【0503】

本発明の化合物[I]は、CB1受容体が関与する各種疾患(例えば、精神分裂病を包含する精神病等)の予防・治療に有用である。また、本発明の化合物[I]は、慢性処置及びアルコールもしくは薬物

乱用からの離脱に有用である。更に、本発明の化合物[I]は、鎮痛活性の増強剤又は禁

煙補助剤としても有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 9/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 5/50
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P 23/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 23/00
	A 6 1 P 1/08

(72)発明者 盛谷 恭典

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号 田辺製薬株式会社内

(72)発明者 白井 公博

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号 田辺製薬株式会社内

(72)発明者 大井 真利子

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号 田辺製薬株式会社内

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第05/082907 (WO, A1)
国際公開第03/101993 (WO, A1)
国際公開第04/069838 (WO, A1)
国際公開第04/069837 (WO, A1)
国際公開第05/103052 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/00-491/22

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY (STN)