

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-277337

(P2004-277337A)

(43) 公開日 平成16年10月7日(2004.10.7)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5377

4 C 0 5 0

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/519

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/551

審査請求 未請求 請求項の数 39 O L (全 136 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-70460 (P2003-70460)

(22) 出願日 平成15年3月14日 (2003.3.14)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(74) 代理人 100121588

弁理士 五十部 穰

(72) 発明者 堀内 良浩

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号

住友製薬株式会社内

(72) 発明者 曾根 俊彦

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号

住友製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF03

GG01 HH02 HH03 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16

MA01 MA04 NA14 NA15 ZA96

ZB11 ZB15 ZC02

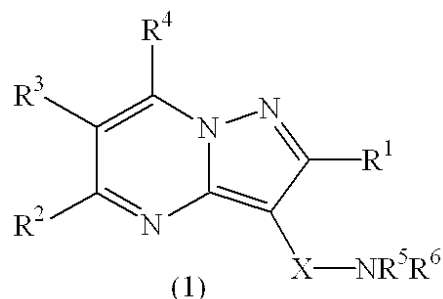
(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 抗炎症剤、骨吸収抑制剤、抗関節リウマチ剤及び／または抗関節炎剤を提供する。

【解決手段】 式(1)で表わされる新規なピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体。

【化1】



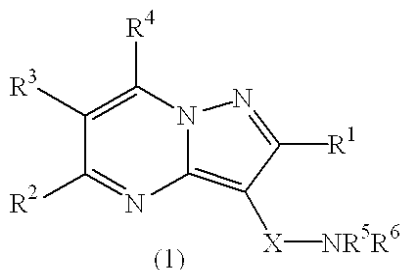
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



10

(式中、Xは、カルボニル基、チオカルボニル基、スルホニル基、またはメチレン基を表し、

R^1 は、水素原子；低級アルキル基；低級シクロアルキル基；低級ハロアルキル基；または低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、もしくは低級ハロアルコキシ基で置換された低級アルキル基を表し、

R^2 は、置換または無置換のアリール基、または置換または無置換のヘテロアリール基を表し、

R^3 は、水素原子、低級アルキル基または低級シクロアルキル基を表し、

20

R^4 は、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または $-NR^3R^4$ 基 (R^3 及び R^4 は、 R^5 及び R^6 と同義である。

)を表し、

R^5 及び R^6 は各々独立して、水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級シクロアルキル基、置換または無置換のヘテロシクロアルキル基、置換または無置換のヘテロシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、または置換または無置換のヘテロアリール基を表すか、または R^5 、 R^6 およびそれらが結合する窒素原子と一緒に形成する、置換または無置換の含窒素飽和複素環もしくは置換または無置換の含窒素不飽和複素環を表す。)

30

で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とする破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロスタグランジン E_2 産生抑制剤。

【請求項 2】

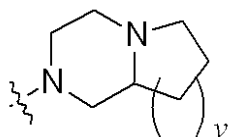
R^2 が、無置換のチエニル基、無置換のフリル基、無置換のフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、または4位がメトキシ基、クロロ基、プロモ基、フルオロ基またはメチル基で置換されたフェニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基であり、Xがカルボニル基であり、かつ NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、

40

1) 4-メチルピペラジノ基、または

2) 次式

【化 2】



(式中、vは1から3の整数を表す。)である請求項1記載の破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロ

50

スタグランジン E₂ 産生抑制剤。

【請求項 3】

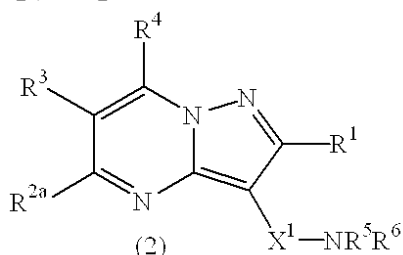
R⁴ がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基であり、X がカルボニル基であり、R⁵ と R⁶ の組み合わせが、1) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基と水素原子、2) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基と低級アルキル基、3) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と水素原子、4) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と低級アルキル基、5) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基と低級アルコキシ基で置換されたエチル基から選ばれるいずれかであるか、または N R⁵ R⁶ が一緒になって形成する複素環が、モルホリノ基または 2, 6-ジメチルモルホリノ基である請求項 1 記載の破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロスタグランジン E₂ 産生抑制剤。

10

【請求項 4】

式 (2)

【化 3】



20

(式中、X¹ は、カルボニル基またはチオカルボニル基を表し、R¹、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、請求項 1 と同義であり、R^{2a} は、1) 置換アリール基 [ただし、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、及び 3, 4-メチレンジオキシフェニル基は除く。]、2) ヘテロアリール基 (ただし、無置換のチエニル基および無置換のフリル基は除く。)

30

、3) または置換ヘテロアリール基を表す。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 5】

R^{2a} が、4 位に置換基を有するフェニル基、または置換基を有するチエニル基であり、R⁴ がトリフルオロメチル基であり、かつ X¹ がカルボニル基である請求項 4 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 6】

R^{2a} が、4 位に低級アルキルスルホニル基を有するフェニル基である請求項 5 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

40

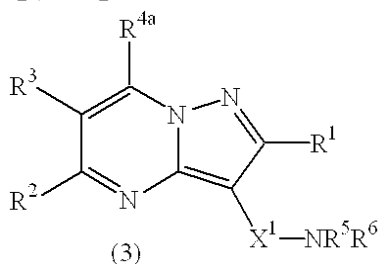
【請求項 7】

R^{2a} が、4 位にメチルスルホニル基を有するフェニル基である請求項 6 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 8】

式 (3)

【化 4】

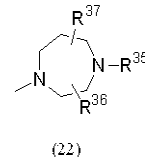
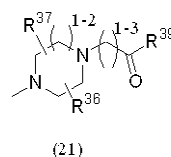
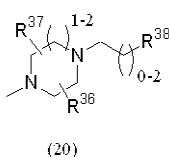
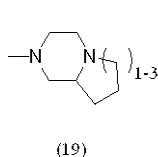
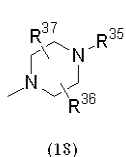


(式中、 X^1 は、カルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は、請求項 1 と同義であり、 R^{4a} は $-NR^{33}R^{34}$ 基 [R^{33} 及び R^{34} は、請求項 1 と同義である。]) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 9】

X^1 がカルボニル基であり、かつ NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、式 (18) から式 (22) のいずれかである請求項 8 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【化 5】



(R^{35} は低級アルキル基または低級シクロアルキル基を、 R^{36} 及び R^{37} はそれぞれ低級アルキル基または水素原子を、 R^{38} は、水酸基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されてもよいモルホリノ基、低級アルキル基で置換されてもよいピロリジノ基、低級アルキル基で置換されてもよいピペリジノ基、低級アルキル基で置換されてもよいチオモルホリノ基を、 R^{39} は水酸基、低級アルコキシ基または低級シクロアルコキシ基を表す。)

【請求項 10】

X^1 がカルボニル基であり、かつ R^5 と R^6 の組み合わせが、1) 水素原子とテトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基、2) 低級アルキル基とテトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基、3) 水素原子と、低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基、4) 低級アルキル基と、低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基、5) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基と低級アルコキシ基で置換されたエチル基から選ばれるいずれかであるか、または NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、モルホリノ基または 2, 6-ジメチルモルホリノ基である請求項 8 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 11】

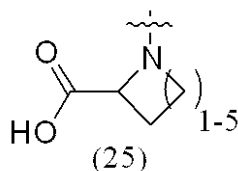
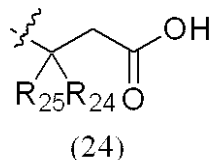
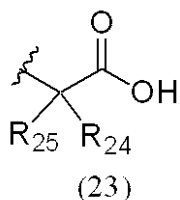
X^1 がカルボニル基であり、かつ R^5 、 R^6 の少なくとも一方がカルボキシル基を有する基である組み合わせか、または NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、カルボキシル基を有する含窒素飽和複素環もしくは含窒素不飽和複素環である請求項 8 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 12】

R^5 と R^6 の組み合わせが、水素原子または低級アルキル基と、式 (23) または (24) から選ばれるいずれかであるか、または NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が式 (25) である請求項 11 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロド

ラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

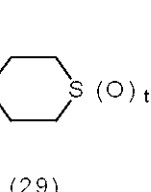
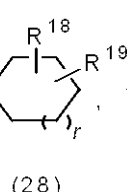
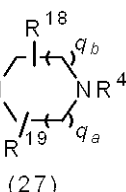
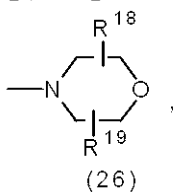
【化 6】



(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、A) それぞれ独立して 1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) 同一または異なる 1～3 個の R^{20} で置換されてもよいフェニル基、4) 同一または異なる 1～3 個の R^{20} で置換されてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基 [R^{20} は、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級ハロアルキル基、またはシアノ基を表す。]、5) R^{15} で置換された低級アルキル基 [R^{15} は、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルスルホニル基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 基 (R^{16} 及び R^{17} は、各々独立して水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、または低級ハロアルキル基を表す。)、または式 (26) から式 (29) のいずれかの環を表す。

10

【化 7】



20

(式中、 q_a 及び q_b は各々独立して 1 から 3 の整数を表わし、 r は 0～4 の整数を表し、 t は 0～2 の整数を表わし、 R^{18} 、 R^{19} はそれぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基または低級シクロアルキル基を表わし、 R^{40} は、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基、低級シクロアルコキシ基で置換された低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基または低級シクロアルコキシカルボニル基を表す。)] を表すか、

30

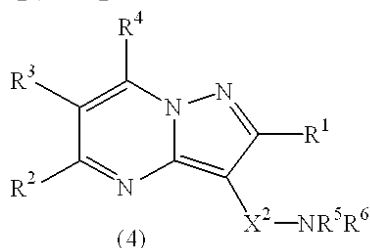
もしくは B) R^{24} および R^{25} が互いに結合して炭素数 2～7 の直鎖アルキレン基を表わすか、または式 $-(CH_2)_m-G-(CH_2)_l-$ で表わされる基 [式中、 G は、1) $-O-$ 、2) $-S-$ 、3) $-SO-$ 、4) $-SO_2-$ 、または 5) $-NR^{26}-(R^{26}$ は、水素原子；低級アルキル基；低級アルキルカルボニル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルキル基もしくは低級シクロアルコキシ基で置換されたアルキル基；または $CONR^{30}R^{31}$ 基 (R^{30} 及び R^{31} はそれぞれ水素原子、低級アルキル基、または低級シクロアルキル基を表すか、または $NR^{30}R^{31}$ は一緒になって式 (26) から式 (29) のいずれかの環を表わす。)) を表わし、 m および l は、互いに独立して 1～5 の整数を表わし、かつ、 m と l との和が 2～6 である。] を表す。)

40

【請求項 13】

式 (4)

【化 8】



(式中、 X^2 は、メチレン基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、請求項 1 と同義である。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 1 4】

R^4 が低級ハロアルキル基である請求項 1 3 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 1 5】

R^4 が置換または無置換のアリール基である請求項 1 3 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 1 6】

R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4 位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基、もしくは 6) 低級アルキル基で置換されたフリル基である、請求項 1 4 または 1 5 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

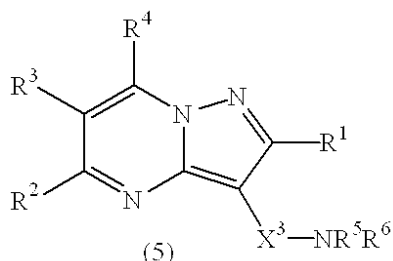
【請求項 1 7】

R^4 がトリフルオロメチル基であり、かつ NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、式 (26)、式 (28)、式 (29)、または、置換または無置換のテトラヒドロイソキノリニル基である請求項 1 6 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 1 8】

式 (5)

【化 9】



(式中、 X^3 は、スルホニル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、請求項 1 と同義である。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 1 9】

NR^5R^6 が形成する複素環が、式 (18) から式 (22) で表されるいずれかの複素環である請求項 1 8 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグま

たはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 20】

R^5 と R^6 との組み合わせが、1) 水素原子と、式 (23) または式 (24)、2) 低級アルキル基と、式 (23) または式 (24)、もしくは 3) NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が式 (25) である、請求項 18 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 21】

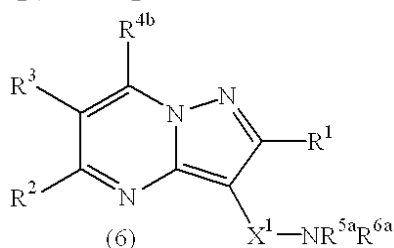
R^4 が低級ハロアルキル基であり、かつ R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 低級アルキル基で置換されたフリル基、5) 4 位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、もしくは 6) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基である、請求項 19 または請求項 20 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

10

【請求項 22】

式 (6)

【化 10】



20

(式中、 X^1 は請求項 4 と、 R^1 、 R^2 及び R^3 は請求項 1 と同義であり、 R^{4b} は、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級シクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、またはトリフルオロメチル基であり、 R^{5a} 及び R^{6a} は、請求項 1 記載の R^5 、 R^6 からそれぞれ独立して選ばれ、かつ R^{5a} 、 R^{6a} の少なくとも一方がカルボキシル基を有する基である組み合わせか、または $NR^{5a}R^{6a}$ が一緒になって形成する複素環が、カルボキシル基を有する含窒素飽和複素環もしくは含窒素不飽和複素環を表す。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

30

【請求項 23】

X^1 がカルボニル基であり、かつ R^{5a} と R^{6a} の組み合わせが、1) 水素原子と、式 (23) または式 (24)、2) 低級アルキル基と、式 (23) または式 (24)、もしくは 3) NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が式 (25) である、請求項 22 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

40

【請求項 24】

R^{5a} と R^{6a} を表す式 (23) または式 (24) における R^{24} と R^{25} の組み合わせが、1) 水素原子と低級アルキル基、2) 水素原子とフェニル基、または 3) 低級アルキル基と低級アルキル基、である請求項 23 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 25】

R^{5a} と R^{6a} を表す式 (23) または式 (24) における R^{24} および R^{25} が、互いに結合して炭素数 2~7 の直鎖アルキレン基を表わすか、または前記式 $-(CH_2)_m-G-(CH_2)_l-$ で表わされる基 (G 、 m 及び l は前記と同義) である請求項 24 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許

50

容される塩。

【請求項 26】

R^{5a} と R^{6a} を表す式 (23) または式 (24) における R^{24} および R^{25} が、互いに結合して炭素数 2～5 の直鎖アルキレン基を表わすか、または式 $-(CH_2)_m-g-(CH_2)_l-$ で表される基 [ただし、 g は $-O-$ 、 $-NR^{26'}$ ($R^{26'}$ は低級アルキル基)、 m 及び l は前記と同義であり、かつ m と l との和が 2～5 である。] である請求項 24 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 27】

$NR^{5a}R^{6a}$ が一緒になって形成する複素環式 (25) が、無置換または置換基を有する、2-カルボキシピロリジル基、2-カルボキシピペリジル基、2-カルボキシ-1-アザシクロシクロヘプタニル基、または 2-カルボキシ-1-アザシクロオクタニル基である請求項 23 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

10

【請求項 28】

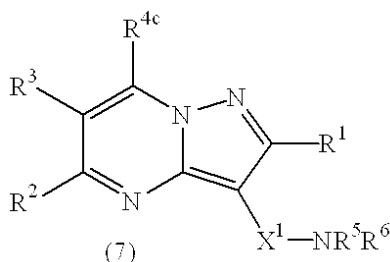
R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4 位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基、または 6) 低級アルキル基で置換されたフリル基であり、かつ R^4 がトリフルオロメチル基、または無置換または置換されたフェニル基である請求項 22 から 27 のいずれかに記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

20

【請求項 29】

式 (7)

【化 11】



30

(式中、 X^1 は請求項 4 と同義であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は請求項 1 と同義であり、 R^{4c} はペンタフルオロエチル基を表す。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 30】

NR^5R^6 が形成する複素環が、式 (18) から式 (22) で表されるいずれかの複素環である請求項 29 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

40

【請求項 31】

R^5 と R^6 との組み合わせが、1) 水素原子と、式 (23) または式 (24)、2) 低級アルキル基と、式 (23) または式 (24)、もしくは 3) NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が式 (25) である、請求項 29 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 32】

X^1 がカルボニル基であり、かつ R^5 と R^6 が組み合わせが、1) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基と水素原子、2) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基

50

と低級アルキル基、3) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と水素原子、4) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と低級アルキル基、5) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基と低級アルコキシ基で置換されたエチル基から選ばれるいずれかであるか、または $\text{NR}^5 \text{R}^6$ が一緒になって形成する複素環が、モルホリノ基または2, 6-ジメチルホルモリノ基である請求項29記載のピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項33】

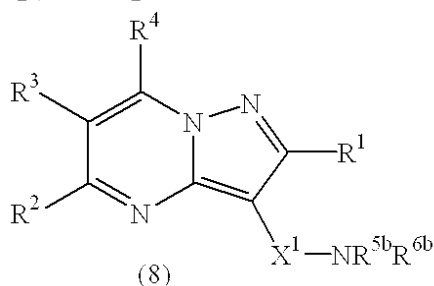
R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基、もしくは6) 低級アルキル基で置換されたフリル基である、請求項30、請求項31または請求項32記載のピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

10

【請求項34】

式(8)

【化12】



20

(式中、 X^1 は請求項4と同義であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は請求項1と同じ意味を表し、

R^{5b} 及び R^{6b} は、それらが結合する窒素原子と一緒に式(18)から式(22)のいずれかの複素環(但し、 R^2 が、無置換のチエニル基、無置換のフリル基、無置換のフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブromoフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基または3, 4-メチレンジオキシフェニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基であり、かつ X^1 がカルボニル基である時、 $-\text{NR}^{5b} \text{R}^{6b}$ が表す複素環は、式(19)または R^{35} がメチル基、かつ R^{36} 、 R^{37} が水素である式(18)ではない)で表されるピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

30

【請求項35】

R^2 が、1) 4位が低級ハロアルキル基；低級ハロアルコキシ基；低級シクロアルキル基；低級シクロアルコキシ基；炭素数2から5の低級アルキル基；または炭素数2から5の低級アルコキシ基；で置換されたフェニル基、2) または低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基であり、 X^1 がカルボニル基であり、かつ $\text{NR}^{5b} \text{R}^{6b}$ が表す複素環が、式(18)または式(19)である請求項34記載のピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

40

【請求項36】

R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4

50

）４位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン原子または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、５）または低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたチエニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基であり、 X^1 がカルボニル基であり、かつ $NR^{5b}R^{6b}$ が表す複素環が、式（２０）または式（２１）である請求項３４記載のピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項３７】

R^2 が、１）無置換のフェニル基、２）無置換のチエニル基、３）無置換のフリル基、４）４位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン原子または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、５）または低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたチエニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基であり、 X^1 がカルボニル基であり、かつ $NR^{5b}R^{6b}$ が表す複素環が、式（２２）である請求項３４記載のピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項３８】

請求項４から３７いずれか記載のピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項３９】

請求項４から３７いずれか記載のピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とする破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロスタグランジン E_2 産生抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、関節リウマチなどの炎症性疾患の治療薬または予防薬として有用な複素環誘導体、および当該化合物を有効成分として含有する医薬に関する。

【０００２】

【従来の技術】

現在、抗炎症薬、抗リウマチ薬として多くの非ステロイド性抗炎症薬が用いられている。これらはシクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジンの生合成を阻止することが効果の一因であるといわれている。また、多くの新規な非ステロイド性抗炎症薬についてもシクロオキシゲナーゼを阻害するものについて探索が行われている。しかしながら、従来の非ステロイド性抗炎症薬では炎症の腫れや痛みの軽減といった作用は有するものの、関節炎における骨組織破壊の進行を阻止することができないという問題がある。また、消化管障害等の副作用も特に長期投与の場合にしばしば問題となる。骨組織等の組織破壊抑制作用を持つ本質的な炎症治療効果を有し、副作用の無い新規な抗炎症薬が求められている。

【０００３】

ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン骨格を有する医薬としては例えば、アポトーシス調整剤（特許文献１）、チロシンキナーゼ阻害剤（特許文献２、３）、 $3'$ ， $5'$ －サイクリック－AMP－ホスホジエステラーゼ阻害剤（非特許文献１）、さらにレーシュマニア駆虫剤（非特許文献２）が報告されている。しかし、上記文献には本発明の化合物は一切開示されていない。

一方、非特許文献３には本発明の一部であるピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン骨格を有する化合物、 5 ， 7 －*diphenyl*－*pyrazolo*〔 1 ， 5 －*a*〕*pyrimi*

dine-3-carboxamideが、5-HT3 antagonistsの中間体として記載されているが、本発明に関する骨吸収抑制作用や抗炎症作用を有することは記載されていない。

さらに、ケミカルアブストラクトには、レジストリー番号：334500-11-7、333761-25-4、313248-18-9、310448-06-7、または179949-72-5等、数多くの化合物が記載されているが、それらの合成法やそれらが如何なる用途を有するかについては一切報告されていない。

【0004】

【特許文献1】

特開2002-53466号公報

10

【特許文献2】

国際公開第98/54093号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第00/53605号パンフレット

【非特許文献1】

ジャーナルオブメディシナルケミストリー (J. Med. Chem., 17, 645, (1974))

【非特許文献2】

インディアンジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス (Indian J of Pharm Sci (1997), 59(6), 286-291)

20

【非特許文献3】

チャイニーズファーマシューティカルジャーナル (Chinese Pharm J (Taipei) (1996), 48(1), 37-52)

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、破骨細胞分化誘導抑制薬、抗炎症薬、骨吸収抑制剤、抗関節リウマチ薬、抗関節炎薬等として有用な化合物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

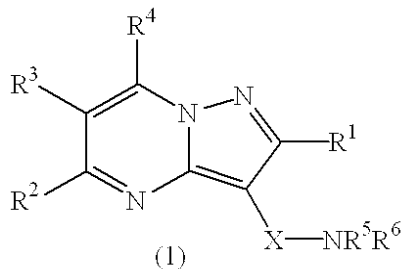
本発明者らは、リウマチ性の関節炎部位では破骨細胞の分化誘導が見られ、破骨細胞により骨破壊が進行しているという報告に基づき、破骨細胞分化誘導抑制能を持つ化合物を鋭意探索した。その結果、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン骨格を有する一群の複素環誘導体が、強い破骨細胞分化誘導抑制作用を有すること、プロスタグランジンE₂の産生抑制作用を有すること、また、当該誘導体がコラーゲンで惹起されるマウスの関節炎およびアジュバントで惹起されるラットの関節炎を強く抑制することも見つけ、本発明を完成するに至った。

30

【0006】

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 式(1)



40

(式中、Xは、カルボニル基、チオカルボニル基、スルホニル基、またはメチレン基を表し、

R¹は、水素原子；低級アルキル基；低級シクロアルキル基；低級ハロアルキル基；または低級アルコキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、もしくは低級ハロアルコキシ基で置

50

換された低級アルキル基を表し、

R^2 は、置換または無置換のアリール基、または置換または無置換のヘテロアリール基を表し、

R^3 は、水素原子、低級アルキル基または低級シクロアルキル基を表し、

R^4 は、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または $-NR^{33}R^{34}$ 基 (R^{33} 及び R^{34} は、 R^5 及び R^6 と同義である。

) を表し、

R^5 及び R^6 は各々独立して、水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級シクロアルキル基、置換または無置換のヘテロシクロアルキル基、置換または無置換のヘテロシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、または置換または無置換のヘテロアリール基を表すか、または R^5 、 R^6 およびそれらが結合する窒素原子と一緒に形成する、置換または無置換の含窒素飽和複素環もしくは置換または無置換の含窒素不飽和複素環を表す。) 10

で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とする破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロスタグランジン E_2 産生抑制剤。

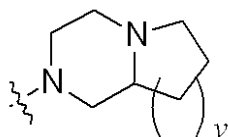
【0007】

[2] R^2 が、無置換のチエニル基、無置換のフリル基、無置換のフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、または4位がメトキシ基、クロロ基、ブロモ基、フルオロ基またはメチル基で置換されたフェニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基であり、Xがカルボニル基であり、かつ NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、 20

1) 4-メチルピペラジノ基、または

2) 次式

【化13】



30

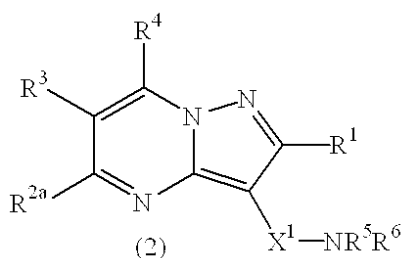
(式中、 v は1から3の整数を表す。) である前記 [1] 記載の破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロスタグランジン E_2 産生抑制剤。

[3] R^4 がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基であり、Xがカルボニル基であり、 R^5 と R^6 の組み合わせが、1) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基と水素原子、2) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基と低級アルキル基、3) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と水素原子、4) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と低級アルキル基、5) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基と低級アルコキシ基で置換されたエチル基から選ばれるいずれかであるか、または NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、モルホリノ基または2, 6-ジメチルモルホリノ基である前記 [1] 記載の破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロスタグランジン E_2 産生抑制剤。 40

【0008】

[4] 式 (2)

【化14】



(式中、 X^1 は、カルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、前記 [1] と同義であり、 R^{2a} は、1) 置換アリール基 [ただし、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、及び 3,4-メチレンジオキシフェニル基は除く。]、2) ヘテロアリール基 (ただし、無置換のチエニル基および無置換のフリル基は除く。)

、
3) または置換ヘテロアリール基を表す。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[5] R^{2a} が、4 位に置換基を有するフェニル基、または置換基を有するチエニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基であり、かつ X^1 がカルボニル基である前記 [4] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

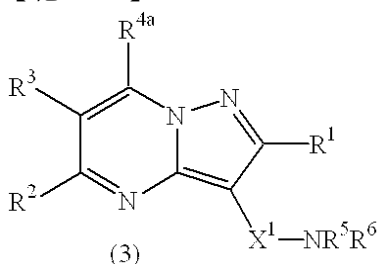
[6] R^{2a} が、4 位に低級アルキルスルホニル基を有するフェニル基である前記 [5] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[7] R^{2a} が、4 位にメチルスルホニル基を有するフェニル基である前記 [6] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0009】

[8] 式 (3)

【化15】

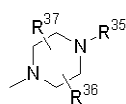


(式中、 X^1 は、カルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は、前記 [1] と同義であり、 R^{4a} は $-NR^{33}R^{34}$ 基 [R^{33} 及び R^{34} は、前記 [1] と同義である。]) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

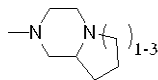
【0010】

[9] X^1 がカルボニル基であり、かつ NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、式 (18) から式 (22) のいずれかである前記 [8] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

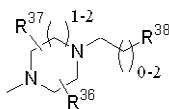
【化16】



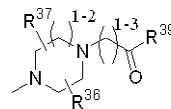
(18)



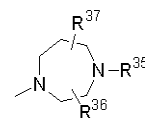
(19)



(20)



(21)



(22)

(R^{35} は低級アルキル基または低級シクロアルキル基を、 R^{36} 及び R^{37} はそれぞれ低級アルキル基または水素原子を、 R^{38} は、水酸基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されてもよいモルホリノ基、低級アルキル基で置換されてもよいピロリジノ基、低級アルキル基で置換されてもよいピペリジノ基、低級アルキル基で置換されてもよいチオモルホリノ基を、 R^{39} は水酸基、低級アルコキシ基または低級シクロアルコキシ基を表す。)

10

[10] X^1 がカルボニル基であり、かつ R^5 と R^6 の組み合わせが、1) 水素原子とテトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基、2) 低級アルキル基とテトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基、3) 水素原子と、低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基、4) 低級アルキル基と、低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基、5) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基と低級アルコキシ基で置換されたエチル基から選ばれるいずれかであるか、または NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、モルホリノ基または2,6-ジメチルモルホリノ基である前記[8]記載のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

20

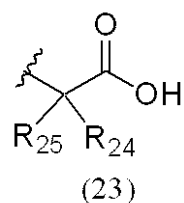
[11] X^1 がカルボニル基であり、かつ R^5 、 R^6 の少なくとも一方がカルボキシル基を有する基である組み合わせか、または NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、カルボキシル基を有する含窒素飽和複素環もしくは含窒素不飽和複素環である前記[8]記載のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0011】

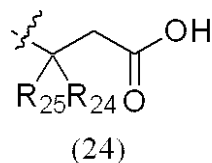
[12] R^5 と R^6 の組み合わせが、水素原子または低級アルキル基と、式(23)または(24)から選ばれるいずれかであるか、または NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が式(25)である前記[11]記載のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

30

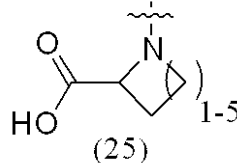
【化17】



(23)



(24)



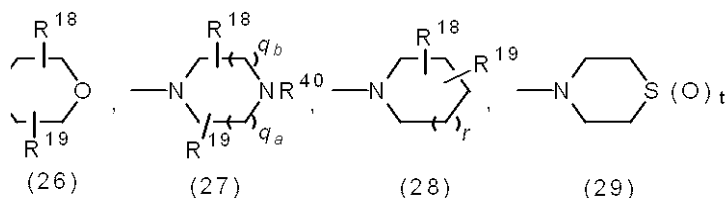
(25)

(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、A) それぞれ独立して1) 水素原子、2) 低級アルキル基、3) 同一または異なる1~3個の R^{20} で置換されてもよいフェニル基、4) 同一または異なる1~3個の R^{20} で置換されてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基 [R^{20} は、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級ハロアルキル基、またはシアノ基を表す。]、5) R^{15} で置換された低級アルキル基 [R^{15} は、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルスルホニル基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 基 (R^{16} 及び R^{17} は、各々独立して水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、または低級ハロアルキル基を表す。)、または式(26)から式(29)のいずれかの環を表す。]

40

【0012】

【化18】



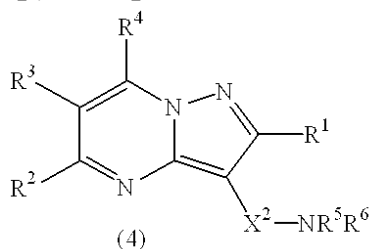
(式中、 q_a 及び q_b は各々独立して 1 から 3 の整数を表わし、 r は 0 ～ 4 の整数を表し、 t は 0 ～ 2 の整数を表わし、 R^{18} 、 R^{19} はそれぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基または低級シクロアルキル基を表わし、 R^{40} は、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基、低級シクロアルコキシ基で置換された低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基または低級シクロアルコキシカルボニル基を表す。)] を表すか、

もしくは B) R^{24} および R^{25} が互いに結合して炭素数 2 ～ 7 の直鎖アルキレン基を表わすか、または式 $-(CH_2)_m-G-(CH_2)_l-$ で表わされる基 [式中、 G は、1) $-O-$ 、2) $-S-$ 、3) $-SO-$ 、4) $-SO_2-$ 、または 5) $-NR^{26}-(R^{26})$ は、水素原子；低級アルキル基；低級アルキルカルボニル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルキル基もしくは低級シクロアルコキシ基で置換されたアルキル基；または $CONR^{30}R^{31}$ 基 (R^{30} 及び R^{31} はそれぞれ水素原子、低級アルキル基、または低級シクロアルキル基を表すか、または $NR^{30}R^{31}$ は一緒になって式 (26) から式 (29) のいずれかの環を表わす。)) を表わし、 m および l は、互いに独立して 1 ～ 5 の整数を表わし、かつ、 m と l との和が 2 ～ 6 である。] を表す。)

【 0 0 1 3 】

[1 3] 式 (4)

【 化 1 9 】



(式中、 X^2 は、メチレン基を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、前記 [1] と同義である。)

で表されるピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[1 4] R^4 が低級ハロアルキル基である前記 [1 3] 記載のピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[1 5] R^4 が置換または無置換のアリール基である前記 [1 3] 記載のピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[1 6] R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4 位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基、もしくは 6) 低級アルキル基で置換されたフリル基である、前記 [1 4] または [1 5] 記載のピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジ

10

20

30

40

50

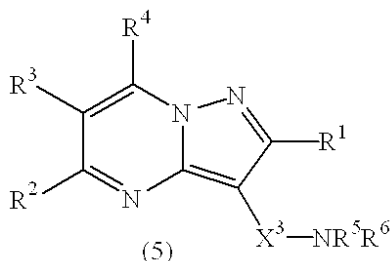
ン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔17〕 R^4 がトリフルオロメチル基であり、かつ NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が、式(26)、式(28)、式(29)、または、置換または無置換のテトラヒドロイソキノリニル基である前記〔16〕記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0014】

〔18〕式(5)

【化20】



10

(式中、 X^3 は、スルホニル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、前記〔1〕と同義である。) で表されるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

20

〔19〕 NR^5R^6 が形成する複素環が、式(18)から式(22)で表されるいずれかの複素環である前記〔18〕記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔20〕 R^5 と R^6 との組み合わせが、1) 水素原子と、式(23)または式(24)、2) 低級アルキル基と、式(23)または式(24)、もしくは3) NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が式(25)である、前記〔18〕記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

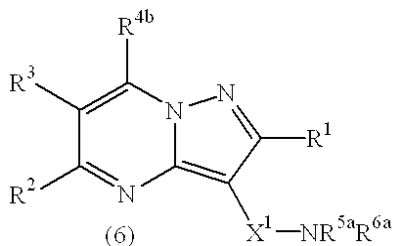
〔21〕 R^4 が低級ハロアルキル基であり、かつ R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 低級アルキル基で置換されたフリル基、5) 4位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、もしくは6) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基である、前記〔19〕または〔20〕記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

30

【0015】

〔22〕式(6)

【化21】



40

(式中、 X^1 は前記〔4〕と、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記〔1〕と同義であり、 R^{4b} は、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級シクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、またはトリフルオロメチル基であり、 R^{5a} 及び R^{6a} は、請求項〔1〕記載の R^5 、 R^6 からそれぞれ独立

50

して選ばれ、かつ R^{5a} 、 R^{6a} の少なくとも一方がカルボキシル基を有する基である組み合わせか、または $NR^{5a}R^{6a}$ が一緒になって形成する複素環が、カルボキシル基を有する含窒素飽和複素環もしくは含窒素不飽和複素環を表す。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[23] X^1 がカルボニル基であり、かつ R^{5a} と R^{6a} の組み合わせが、1) 水素原子と、式 (23) または式 (24)、2) 低級アルキル基と、式 (23) または式 (24)、もしくは3) NR^5R^6 が一緒になって形成する複素環が式 (25) である、前記 [22] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[24] R^{5a} と R^{6a} を表す式 (23) または式 (24) における R^{24} と R^{25} の組み合わせが、1) 水素原子と低級アルキル基、2) 水素原子とフェニル基、または3) 低級アルキル基と低級アルキル基、である前記 [23] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0016】

[25] R^{5a} と R^{6a} を表す式 (23) または式 (24) における R^{24} および R^{25} が、互いに結合して炭素数2～7の直鎖アルキレン基を表わすか、または前記式 $-(CH_2)_m-G-(CH_2)_l-$ で表わされる基 (G 、 m 及び l は前記と同義) である前記 [24] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[26] R^{5a} と R^{6a} を表す式 (23) または式 (24) における R^{24} および R^{25} が、互いに結合して炭素数2～5の直鎖アルキレン基を表わすか、または式 $-(CH_2)_m-g-(CH_2)_l-$ で表される基 [ただし、 g は $-O-$ 、 $-NR^{26'}-(R^{26'})$ は低級アルキル基)、 m 及び l は前記と同義であり、かつ m と l との和が2～5である。] である前記 [24] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

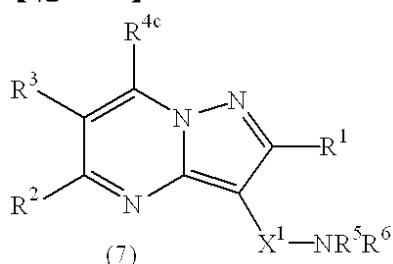
[27] $NR^{5a}R^{6a}$ が一緒になって形成する複素環式 (25) が、無置換または置換基を有する、2-カルボキシピロリジル基、2-カルボキシペリジル基、2-カルボキシ-1-アザシクロシクロヘプタニル基、または2-カルボキシ-1-アザシクロオクタニル基である前記 [23] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[28] R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基、または6) 低級アルキル基で置換されたフリル基であり、かつ R^4 がトリフルオロメチル基、または無置換または置換されたフェニル基である前記 [22] から [27] のいずれかに記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0017】

[29] 式 (7)

【化22】



(式中、 X^1 は前記 [4] と同義であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は前記 [1] と同義であり、 R^{4c} はペンタフルオロエチル基を表す。) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[30] $NR^5 R^6$ が形成する複素環が、式 (18) から式 (22) で表されるいずれかの複素環である前記 [29] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[31] R^5 と R^6 との組み合わせが、1) 水素原子と、式 (23) または式 (24)、2) 低級アルキル基と、式 (23) または式 (24)、もしくは 3) $NR^5 R^6$ が一緒になって形成する複素環が式 (25) である、前記 [29] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

10

【0018】

[32] X^1 がカルボニル基であり、かつ R^5 と R^6 との組み合わせが、1) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基と水素原子、2) テトラヒドロフルフリル基またはフルフリル基と低級アルキル基、3) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と水素原子、4) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基または低級アルコキシ基で置換されたプロピル基と低級アルキル基、5) 低級アルコキシ基で置換されたエチル基と低級アルコキシ基で置換されたエチル基から選ばれるいずれかであるか、または $NR^5 R^6$ が一緒になって形成する複素環が、モルホリノ基または 2, 6-ジメチルホルモリノ基である前記 [29] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

20

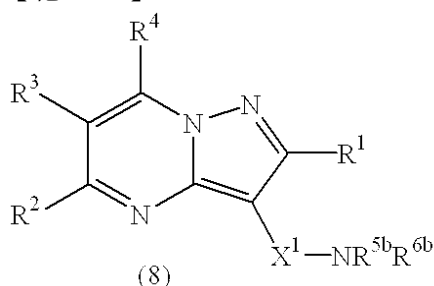
[33] R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン、または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) 低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基、もしくは 6) 低級アルキル基で置換されたフリル基である、前記 [30]、[31] または [32] 記載のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0019】

[34] 式 (8)

30

【化23】



(式中、 X^1 は前記 [4] と同義であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記 [1] と同義であり、

40

R^{5b} 及び R^{6b} は、それらが結合する窒素原子と一緒に式 (18) から式 (22) のいずれかの複素環 (但し、 R^2 が、無置換のチエニル基、無置換のフリル基、無置換のフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブromoフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基または 3, 4-メチレンジオキシフェニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基であり、かつ X^1 がカルボニル基である時、 $-NR^{5b} R^{6b}$ が表す複素環は、式 (19) または R^{35} がメチル基、かつ R^{36} 、 R^{37} が水素である式 (18) ではない) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容

50

される塩。

〔35〕 R^2 が、1) 4位が低級ハロアルキル基；低級ハロアルコキシ基；低級シクロアルキル基；低級シクロアルコキシ基；炭素数2から5の低級アルキル基；または炭素数2から5の低級アルコキシ基；で置換されたフェニル基、2) または低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲンで置換されたチエニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基であり、 X^1 がカルボニル基であり、かつ $NR^{5b}R^{6b}$ が表す複素環が、式(18)または式(19)である前記〔34〕記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0020】

〔36〕 R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン原子または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) または低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたチエニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基であり、 X^1 がカルボニル基であり、かつ $NR^{5b}R^{6b}$ が表す複素環が、式(20)または式(21)である前記〔34〕記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔37〕 R^2 が、1) 無置換のフェニル基、2) 無置換のチエニル基、3) 無置換のフリル基、4) 4位が低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、ハロゲン原子または低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基、5) または低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたチエニル基であり、 R^4 がトリフルオロメチル基であり、 X^1 がカルボニル基であり、かつ $NR^{5b}R^{6b}$ が表す複素環が、式(22)である前記〔34〕記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔38〕前記〔4〕から〔37〕いずれか記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とする医薬。

〔39〕前記〔4〕から〔37〕いずれか記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とする破骨細胞分化誘導抑制剤、抗関節炎剤、抗炎症剤、抗関節リウマチ剤、骨吸収抑制剤、関節破壊抑制剤、またはプロスタグランジン E_2 産生抑制剤。

【0021】

本発明において、

低級アルキル基としては、炭素数1～5の飽和の直鎖もしくは分枝のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、2, 2-ジメチルプロピル基などが挙げられる。

低級シクロアルキル基としては、炭素数3から8の飽和のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチル基が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、前記の低級アルキル基に酸素原子が結合した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、1-メチルプロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペンチルオキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基などが挙げられる。

低級シクロアルキルオキシ基としては、炭素数3から8の飽和のシクロアルキルオキシ基を意味し、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基が挙

10

20

30

40

50

げられる。

低級アルキルチオ基としては、前記の低級アルキル基に硫黄原子が結合した基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基などが挙げられる。

低級シクロアルキルチオ基としては、炭素数3から8の飽和のシクロアルキルチオ基を意味し、例えばシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオキシチオ基、シクロオクチルチオ基が挙げられる。

【0022】

低級アルキルスルフィニル基としては、前記の低級アルキル基にスルフィニルが結合した基を意味し、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、1-メチルエチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、1-メチルプロピルスルフィニル基、2-メチルプロピルスルフィニル基、1, 1-ジメチルエチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基などが挙げられる。

10

低級シクロアルキルスルフィニル基としては、炭素数3から8の飽和のシクロアルキルスルフィニル基を意味し、例えばシクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロヘプチルチオキシスルフィニル基、シクロオクチルスルフィニル基が挙げられる。

低級アルキルスルホニル基としては、前記の低級アルキル基にスルホニルが結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、1-メチルエチルスルホニル基、ブチルスルホニル基、1-メチルプロピルスルホニル基、2-メチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルエチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基などが挙げられる。

20

低級シクロアルキルスルホニル基としては、炭素数3から8の飽和のシクロアルキルスルホニル基を意味し、例えばシクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、シクロオクチルスルホニル基が挙げられる。

【0023】

低級アルキルカルボニル基としては、前記の低級アルキル基にカルボニルが結合した基を意味し、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、2, 2-ジメチルプロパノイル基などが挙げられる。

30

低級シクロアルキルカルボニル基としては、炭素数3から8の飽和のシクロアルキルカルボニル基を意味し、例えばシクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、シクロオクチルカルボニル基が挙げられる。

低級アルキルカルボニルオキシ基としては、前記の低級アルキルカルボニル基に酸素原子が結合した基を意味し、例えばアセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、2-メチルプロパノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ基などが挙げられる。

40

低級シクロアルキルカルボニルオキシ基としては、炭素数3から8の飽和のシクロアルキルカルボニルオキシ基を意味し、例えばシクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロブチルカルボニルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基、シクロヘプチルカルボニルオキシ基、シクロオクチルカルボニルオキシ基が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、前記の低級アルコキシ基にカルボニルが結合した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、1-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、1-メチルプロポキシカルボニル基、2-メチルプロポキシカルボニル基、1, 1-ジメチルエトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基などが挙

50

げられる。

低級シクロアルコキシカルボニル基としては、炭素数 3 から 8 の飽和のシクロアルコキシカルボニル基を意味し、例えばシクロプロピロキシカルボニル基、シクロブチロキシカルボニル基、シクロペンチロキシカルボニル基、シクロヘキシロキシカルボニル基、シクロヘプチロキシカルボニル基、シクロオクチロキシカルボニル基が挙げられる。

【0024】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、臭素原子または塩素原子、特に好ましくは、フッ素原子または塩素原子が挙げられる。

低級ハロアルキル基としては、1～5 個のハロゲン原子で置換された前記低級アルキル基を意味し、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ジフルオロメチル基、2, 2, 2, -トリフルオロエチル基、2, 2, -ジフルオロエチル基などが挙げられる。

低級ハロアルコキシ基としては、1～5 個のハロゲン原子で置換された前記低級アルコキシ基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2, 2, 2, -トリフルオロエトキシ基、2, 2 -ジフルオロエトキシ基などが挙げられる。

ヘテロシクロアルキル基としては、環内に 0～3 個の窒素原子、0 もしくは 1 個の酸素原子、0 もしくは 1 個の硫黄原子から選ばれる、1～3 個のヘテロ原子を含む、飽和の複素環基であり、例えば、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基などが挙げられる。

ヘテロシクロアルケニル基としては、環内に 0～3 個の窒素原子、0 もしくは 1 個の酸素原子、0 もしくは 1 個の硫黄原子から選ばれる、1～3 個のヘテロ原子を含む、不飽和の複素環基であり、例えば、ジヒドロフリル基、ジヒドロチエニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、などが挙げられる。

【0025】

アリール基としては、フェニル基、またはナフチル基が挙げられる。

アリールオキシ基としては、前記のアリール基に酸素原子が結合した基を意味し、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、または 2-ナフトキシ基が挙げられる。

アリールチオ基としては、前記のアリール基に硫黄原子が結合した基を意味する。

アリールスルホニル基としては、前記のアリール基にスルホニルが結合した基を意味する。

アリールカルボニル基としては、前記のアリール基にカルボニルが結合した基を表わす。

ヘテロアリール基としては、環内に 0～3 個の窒素原子、0 もしくは 1 個の酸素原子、0 もしくは 1 個の硫黄原子から選ばれる、1～3 個のヘテロ原子を含む、単環または 2 環のヘテロアリール基であり、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、アゼピニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、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、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノキサリニル基などが挙げられる。

【0026】

ヘテロアリールオキシ基としては、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子に酸素原子が結合した基を表わす。

ヘテロアリールチオ基としては、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子に硫黄原子が結合した基を表わす。

ヘテロアリールスルホニル基としては、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子にスルホニルが結合した基を表わす。

ヘテロアリールカルボニル基としては、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子にカ

ルボニルが結合した基を表わす。

置換低級アルキル基、置換低級シクロアルキル基、置換ヘテロシクロアルキル基、または置換ヘテロシクロアルケニル基の置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級ハロアルキル基、低級ハロアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、またはカルボキシ基等が挙げられる。

置換アリールチオ基、置換アリールスルホニル基、置換アリーリスルフィニル基、置換アリールオキシ基、置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリールスルホニル基、置換ヘテロアリーリスルフィニル基、置換ヘテロアリールチオ基、または置換ヘテロアリールオキシ基の置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、またはカルボキシ基等が挙げられる。

10

【0027】

R^2 または R^{2a} における置換アリール基または置換ヘテロアリール基における置換基は、同一または異なって1から3個で置換することできる。その置換基としては、例えば次のような基が挙げられる。1) 水酸基、2) ハロゲン原子、3) シアノ基、4) ニトロ基、5) カルボキシ基、6) 低級アルキル基、7) 低級シクロアルキル基、8) 低級ハロアルコキシ基、9) 低級シクロアルキル基、10) 低級アルコキシ基、11) 低級アルキルチオ基、12) 低級シクロアルキルチオ基、13) 低級アルキルスルフィニル基、14) 低級シクロアルキルスルフィニル基、15) 低級アルキルスルホニル基、16) 低級シクロアルキルスルホニル基、17) 低級アルコキシカルボニル基、18) 低級ハロアルキル基、19) R^{13} (後記) で置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基または低級シクロアルキル基、20) R^7 基 (後記)、21) 同一または異なる1から3個の R^{12} (後記) で置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、アリールスルホニル基またはヘテロアリールスルホニル基、22) 前記式 (18) から式 (22) のいずれかの複素環で置換されたアリール基、23) 式 (18) から式 (22) または前記式 (26) から式 (29) のいずれかの複素環で置換された低級アルキル基で置換されたアリール基、24) $R^8 R^9 N-$ 、25) $R^8 R^9 NSO_2-$ 、26) $R^8 R^9 NCO-$ 、27) $R^8 R^9 NCO_2-$ 、28) $R^8 R^9 NSO_2 NR^{11}-$ 、29) $R^8 R^9 NCONR^{11}-$ 、30) $R^{10} OCONR^{11}-$ 、31) $R^{10} CONR^{11}-$ 、32) $R^{10} CO-$ 、33) $R^{10} OCO-$ 、34) $R^{10} CO_2-$ 、または35) $R^{10} SO_2 NR^{11}-$ 等 (R^8 から R^{11} の定義は後記)。

20

30

R^4 における置換アリール基または置換ヘテロアリール基の置換基としては、 R^{12} 基が挙げられ、 R^{12} 基は、同一または異なって1から3個置換されることができる。

【0028】

前記定義中の R^7 から R^{13} は、それぞれ次の定義を表す。

R^7 は低級アルコキシ基；低級シクロアルコキシ基；低級ハロアルコキシ基；または、 R^{14} で置換された低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基または低級ハロアルコキシ基；を表す。

R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して水素、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、 R^{15} (前記) で置換された低級アルキル基、 R^{15} で置換された低級シクロアルキル基、 R^{15} で置換された低級ハロアルキル基をあらわすか、または R^8 、 R^9 が結合する窒素原子と一緒にあって、前記式 (26) から式 (29) のいずれかの複素環を表す。

40

R^{10} は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、無置換のフェニル基、低級シクロアルキル基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基で置換された低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基、低級シクロアルコキシ基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基で置換された低級シクロアルキル基、低級シクロアルコキシ基で置換された低級シクロアルキル基、同一または異なる1～3個の R^{20} で置換されたフェニル基、無置換のフェニル基で置換された低級アルキル

50

基、同一または異なる 1～3 個の R^{20} で置換されたフェニル基で置換された低級アルキル基、無置換のフェニル基で置換された低級シクロアルキル基、または同一または異なる 1～3 個の R^{20} で置換されたフェニル基で置換された低級シクロアルキル基を表す。
 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、または低級シクロアルキル基で置換された低級アルキル基を表す。

【0029】

R^{12} は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、水酸基、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級シクロアルコキシカルボニル基、低級ハロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級シクロアルキルチオ基、低級シクロアルキルスルフィニル基、低級シクロアルキルスルホニル基、または R^7 基を表すか、もしくは、 R^{13} (後記) で置換された、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基または低級シクロアルキル基を表す。

R^{13} は水酸基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級シクロアルコキシカルボニル基、 $-NR^8R^9$ 基、 $-CONR^8R^9$ 基、 $-SO_2NR^8R^9$ 基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級シクロアルキルチオ基、低級シクロアルキルスルフィニル基、低級シクロアルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、または低級ハロアルコキシ基を表す。

R^{14} は水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、 R^8R^9N -基、 $R^8R^9NSO_2$ -基、 R^8R^9NCO -基、 $R^8R^9NCO_2$ -基、 $R^8R^9NSO_2NR^{11}$ -基、 $R^8R^9NCONR^{11}$ -基、 $R^{10}OCONR^{11}$ -基、 $R^{10}CONR^{11}$ -基、 $R^{10}CO$ -基、 $R^{10}OCO$ -基、 $R^{10}CO_2$ -基、または $R^{10}SO_2NR^{11}$ -基を表す。

R^{15} は低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 基、低級アルキルスルホニル基、または前記式 (26) から式 (29) のいずれかの複素環を表す。

【0030】

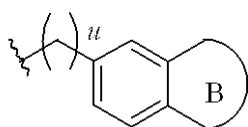
R^5 または R^6 における置換低級アルキル基、置換低級シクロアルキル基、置換ヘテロシクロアルキル基、または置換ヘテロシクロアルケニル基の置換基としては、ヘテロシクロアルキル基、 R^{13} 基、 R^{21} 基、 R^{32} 基、 $-NR^{21}R^{23}$ 基または $-NR^{22}R^{23}$ 基が挙げられる (R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び R^{32} は後記)。

R^5 または R^6 における置換アリール基または置換ヘテロアリール基は、同一または異なって 1 から 3 個の R^{12} 基で置換されることができる。

また、 R^5 または R^6 における置換低級アルキル基、置換低級シクロアルキル基または置換低級ヘテロシクロアルキル基としては、式 (9) から式 (13) で表される基が挙げられる。

【0031】

【化 24】



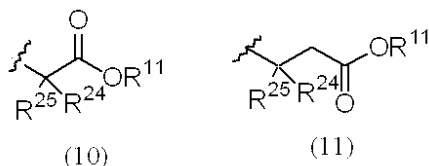
(9)

(式中、 u は 0～4 の整数を表し、環 B は、環内に 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子、もしくは 1 個の硫黄原子から選ばれる、1～3 個のヘテロ原子を含んでもよいアルキレンと架橋部の 2 炭素とから構成される 5 から 8 員環である。)

縮環構造の例としては、インダニル基、1,4-ベンゾジオキサニル基、1,3-ベンゾジオキソル基、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラニル基、3,4-メチレンジオキシベンジル基、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イルメチル基などが挙げられる。

【0032】

【化25】



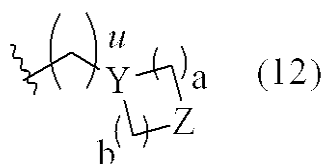
10

(式中、 R^{24} 、 R^{25} 及び R^{11} は前記と同義である。)

式(10)及び(11)において、 R^{11} の好ましい態様としては水素原子が挙げられる。

【0033】

【化26】



20

(式中、 u は0~4の整数を、 Y は窒素原子または炭素原子を、 Z は-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、または-NR²⁸- (R^{28} は後記)を表す。 a 、 b は各々1以上の整数で a と b を合わせて2から8であり、 Y 、 Z とともに形成する環上に、それを構成する同一または異なる炭素上に1から4個の置換基を有してもよい。

当該置換基としては、1) 低級アルキル基、2) 低級ハロアルキル基、3) 低級アルコキシ基、4) 低級ハロアルコキシ基、5) 水酸基、6) カルボキシ基、7) 低級アルコシカルボニル基、8) 低級シクロアルコシカルボニル基、9) カルボニル基、10) NR³⁰R³¹基、11) R²⁷基(後記)を有する、低級アルキル基または低級アルコキシ基、12) 同一または異なる1から3個のR¹²で置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基またはヘテロアリールオキシ基、13) 同一または異なる1から3個のR¹²で置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基またはヘテロアリールオキシ基から選ばれる基で置換された低級アルキル基、が挙げられる。

30

また、 Y 、 Z とともに形成する環は、環の大きさによって環内の任意の炭素炭素結合に2重結合であってもよい。)

【0034】

Y 、 Z とともに形成する環としては、例えば、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1-オキシド、チオモルホリン 1,1-ジオキシド、モルホリン-3-オン、チオモルホリン-3-オン、ピペリジン-4-オン、ピペリジン-3-オン、ピペラジン-2,6-ジオン、モルホリン-2-オン、ピペラジン、ピペラジン-2-オン、ピペラジン-2,3-ジオン、ピペラジン-2,5-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、1,3-オキサジナン-2-オン、1,3-オキサゾリジン、1,3-チアゾリジン、イミドゾリジン-2-オン、1,3-オキサゾリジン-2-オン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、イミドゾリジン-2,4-ジオン、イミドゾリジン-4-オン、1,4-ジアゼパン、1,4-オキサゼパン、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン 1-オキシド、テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド、1,4-ジアゼパン-3-オン、1,4-オキサゼパン-3-オン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン、アゼパン-2-オン、アゾカン-2-オン、1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、

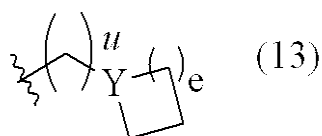
40

50

5, 6-ジヒドロピリジン-2 (1H)-オン、1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-アゼピン-2-オン、1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-アゼピン-2-オン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロアゾシン-2 (1H)-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、1, 2, 3, 4, 5, 8-ヘキサヒドロアゾシン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、1, 2-オキサチオラン等が挙げられる。

【0035】

【化27】



10

(式中、uは0～4の整数を、Yは窒素原子または炭素原子を表す。eは0から8の整数であり、Yとともに形成する環上に、それを構成する同一または異なる炭素上に1から4個の置換基を有してもよい。

【0036】

当該置換基としては、1) 低級アルキル基、2) 低級ハロアルキル基、3) 低級シクロアルキル基、4) 低級アルコキシ基、5) 低級ハロアルコキシ基、6) 水酸基、7) シアノ基、8) ニトロ基、9) カルボキシ基、10) 低級アルコキシカルボニル基、11) 低級シクロアルコキシカルボニル基、12) カルボニル基、13) $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 基、14) R^{27} を有する、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基または低級シクロアルコキシ基、15) 低級アルキルチオ基、16) 低級シクロアルキルチオ基、17) 低級アルキルスルフィニル基、18) 低級シクロアルキルスルフィニル基、19) 低級アルキルスルホニル基、20) 低級シクロアルキルスルホニル基、21) 同一または異なる1から3個の R^{12} で置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基またはヘテロアリールオキシ基、22) 同一または異なる1から3個の R^{12} で置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基またはヘテロアリールオキシ基から選ばれる基で置換された低級アルキル基、23) 同一または異なる1から3個の R^{12} で置換されていてもよいアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、アリールスルホニル基またはヘテロアリールスルホニル基、24) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NSO}_2$ -基、25) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NCO}$ -基、26) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NCO}_2$ -基、27) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NSO}_2\text{NR}^{11}$ -基、28) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NCONR}^{11}$ -基、29) $\text{R}^{10}\text{OCONR}^{11}$ -基、30) $\text{R}^{10}\text{CONR}^{11}$ -基、31) R^{10}CO -基、32) R^{10}OCO -基、33) R^{10}CO_2 -基、34) $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^{11}$ -基が挙げられる。また、Yと共に形成する環は、環の大きさによって環内の任意の炭素結合に2重結合であってもよい。)

20

30

【0037】

Yと共に形成する環としては、例えば、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン、1-オキシド、テトラヒドロ-2H-チオピラン、1, 1-ジオキシド、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン、アゼパン-2-オン、アゾカン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、5, 6-ジヒドロピリジン-2 (1H)-オン、1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-アゼピン-2-オン、1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-アゼピン-2-オン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロアゾシン-2 (1H)-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、1,

40

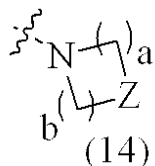
50

2, 3, 4, 5, 8-ヘキサヒドロアゾシン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、1, 2-オキサチオラン等が挙げられる。

【0038】

R^5 、 R^6 及びそれらが結合する窒素原子と一緒に形成する、置換または無置換の含窒素飽和複素環もしくは置換または無置換の含窒素不飽和複素環としては、例えば式(14)、式(15)、式(16)または式(17)が挙げられる。

【化28】



10

(式中、Zは-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、または-NR²⁸- (R²⁸は後記)である。a, bはそれぞれ1以上の整数でaとbを合わせて2から8であり、窒素原子、Zとともに形成する環上に、それを構成する同一または異なる炭素上に1から4個の置換基を有してもよい。置換基は式(12)で表した置換基から選ばれる。また、窒素、Zとともに形成する環は、環の大きさによって環内の任意の炭素炭素結合に2重結合であってもよい。また、環内の任意の2つの炭素原子間において、架橋可能ならば炭素数1から2のアルキレンによって架橋されてもよい。)

20

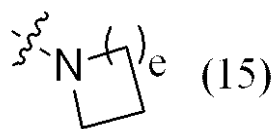
【0039】

Z、窒素とともに形成する環としては、例えば、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1-オキシド、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、モルホリン-3-オン、チオモルホリン-3-オン、ピペリジン-4-オン、ピペリジン-3-オン、ピペラジン-2, 6-ジオン、モルホリン-2-オン、ピペラジン、ピペラジン-2-オン、ピペラジン-2, 3-ジオン、ピペラジン-2, 5-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、1, 3-オキサゾリジン、1, 3-チアゾリジン、イミドゾリジン-2-オン、1, 3-オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-4-オン、1, 4-ジアゼパン、1, 4-オキサゼパン、1, 4-ジアゼパン-3-オン、1, 4-オキサゼパン-3-オン等が挙げられる。

30

【0040】

【化29】



(式中、eは0から8の整数であり、窒素とともに形成する環上に、それを構成する同一または異なる炭素上に1から4個の置換基を有してもよい。置換基は式(13)で表した置換基から選ばれる。また、窒素とともに形成する環は、環の大きさによって環内の任意の炭素炭素結合に2重結合であってもよい。また、環内の任意の2つの炭素原子間において、架橋可能ならば炭素数1から2のアルキレンによって架橋されてもよい。)

40

【0041】

窒素とともに形成する環としては、例えば、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン 1-オキシド、テトラヒドロ-2H-チオピラン 1, 1-ジオキシド、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン、アゼパン-2-オン、アゾカン-2

50

ーオン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、5, 6-ジヒドロピリジン-2 (1H)-オン、1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-アゼピン-2-オン、1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-アゼピン-2-オン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロアゾシン-2 (1H)-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、1, 2, 3, 4, 5, 8-ヘキサヒドロアゾシン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、1, 2-オキサチオラン等が挙げられる。

【0042】

【化30】

10



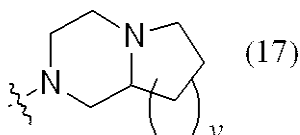
(式中、環Dは架橋するベンゼン環の2つの炭素原子及び環内の窒素原子1つを含み、5から8員環を形成する。また、ベンゼン環上の炭素上または／かつ環D上の同一または異なる炭素上に1から5の置換基 $R^{2\ 9}$ (後記)を有してもよい。)

縮環構造の例としては、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基、6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、5, 6-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、インドリル基、ベンゾキサゾリニル基が挙げられる。

20

【0043】

【化31】



(式中、 v は1から2の整数である。)

【0044】

30

$R^{2\ 1}$ は、同一または異なった1~3個の $R^{1\ 2}$ で置換されてもよいアリール基、同一または異なった1~3個の $R^{1\ 2}$ で置換されてもよいヘテロアリール基を表す。ここで、ヘテロアリール環内に、水素原子を有する窒素原子があるときには当該窒素原子から置換されていてもよい。

$R^{2\ 2}$ は、 $R^{1\ 3}$ で置換された低級アルキル基、 $R^{1\ 3}$ で置換された低級アルケニル基、 $R^{1\ 3}$ で置換された低級アルキニル基、または $R^{1\ 3}$ で置換された低級シクロアルキル基を表す。

$R^{2\ 3}$ としては、水素、低級アルキル基、または低級シクロアルキル基を表すか、もしくは低級シクロアルキル基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基、または低級シクロアルコキシ基で置換された低級アルキル基を表す。

40

$R^{2\ 7}$ は、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、 $-CONR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 基または $-NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 基を表す。

$R^{2\ 8}$ は、水素原子、 $R^{1\ 2}$ で置換されたアリール基、 $R^{1\ 2}$ で置換されたヘテロアリール基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級シクロアルキル基、 $R^{1\ 3}$ で置換された低級アルキル基、 $R^{1\ 3}$ で置換された低級シクロアルキル基、 $R^8R^9NSO_2$ 基、 R^8R^9NCO- 基、 $R^8R^9NCO_2-$ 基、 $R^8R^9NSO_2NR^{1\ 1}$ 基、 $R^8R^9NCONR^{1\ 1}$ 基、 $R^{1\ 0}OCO-NR^{1\ 1}$ 基、 $R^{1\ 0}CONR^{1\ 1}$ 基、 $R^{1\ 0}CO-$ 基、 $R^{1\ 0}OCO-$ 基、 $R^{1\ 0}CO_2-$ 基、または $R^{1\ 0}SO_2NR^{1\ 1}$ 基を表す。

【0045】

$R^{2\ 9}$ は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、 $NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 基、低級アル

50

キル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、 $R^{1\ 2}$ で置換されたアリール基、 $R^{1\ 2}$ で置換されたヘテロアリール基、 $R^{1\ 2}$ で置換されたアリール基が置換した低級アルキル基、 $R^{1\ 2}$ で置換されたヘテロアリール基が置換した低級アルキル基、 $R^{1\ 3}$ で置換されたアルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、または低級アルキルスルホニル基を表す。

$R^{3\ 2}$ は、 $R^{2\ 1}$ O-基、 $R^{2\ 1}$ S-基、 $R^{2\ 1}$ SO-基、または $R^{2\ 1}$ SO₂-基を表す。

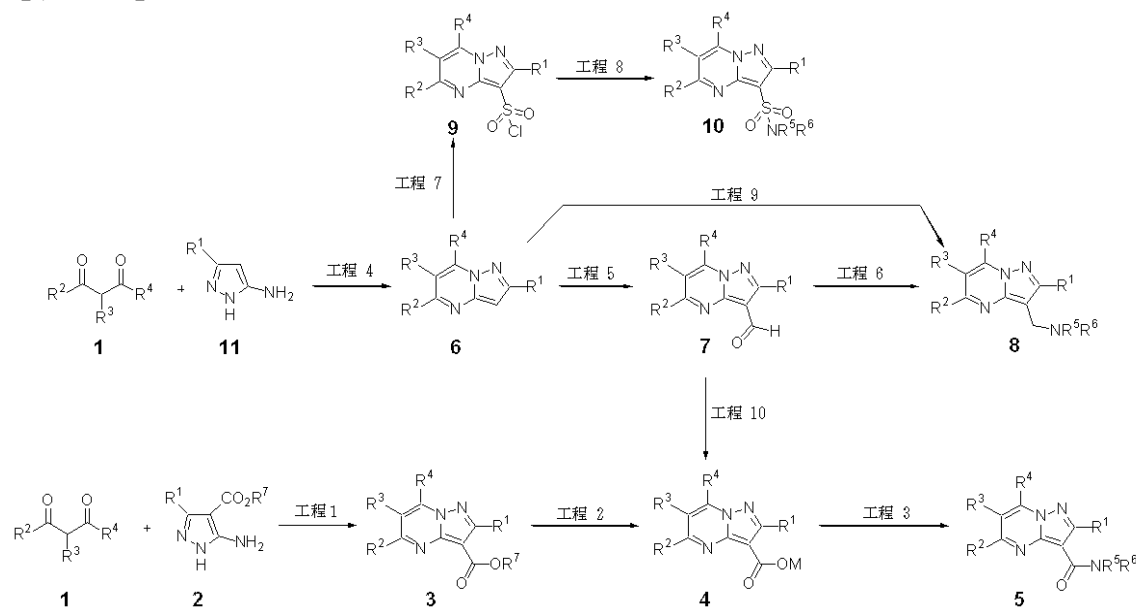
【0046】

以下に、本発明化合物の製造方法を示す。

10

(製造法1)

【化32】



20

【0047】

工程1：

30

ジケトン1とアミノピラゾール2を、不活性溶媒中、室温から還流温度で反応させ、化合物3を製造することができる。ここで、不活性溶媒としては、プロピオン酸、酢酸、蟻酸等の有機酸が好ましい。また、塩化水素、硫酸、臭化水素等の鉱酸や酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸を含んだ、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、ジメチルスルホキシド等の極性有機溶媒類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、水の単独又はこれらの混合溶媒などを用いることもできる。

工程2：

化合物3に対して、適当な溶媒中で、塩基または酸を用いて、通常-20℃から100℃で1～48時間反応させることにより、化合物4を製造することができる。溶媒としては例えば前記のエーテル類、前記のアルコール類、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、水の単独又はこれらの混合溶媒などである。

40

塩基としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等の無機塩基類で、酸としては塩化水素、硫酸、臭化水素等の鉱酸、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛等のルイス酸である。また、 R^7 が3級ブチル基の場合、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などを用いて化合物4へと導くことができる。

その他、カルボン酸の脱保護については、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニ

50

ック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年) などに記載された方法を用いることができる。

【0048】

工程3：

化合物4のカルボキシ基を活性化した後、アミン $\text{HN R}^5 \text{ R}^6$ またはその塩と反応させて化合物5を製造することができる。

カルボキシ基の活性化方法としては、カルボキシ基を酸無水物法、混合酸無水物法、酸ハロゲン化物法、活性エステル法、または酸アジド法へ導く方法等が挙げられ、好ましくは酸ハロゲン化物法、または混合酸無水物法である。 10

酸ハロゲン化物法を用いるときは、化合物4と、例えばオギザリルクロリド、または塩化チオニル、オキシ塩化リン、5塩化リン等のハロゲン化試薬を反応させて酸ハロゲン化物を調製した後、塩基の存在下でアミン $\text{HN R}^5 \text{ R}^6$ またはその塩と反応させ、化合物5を得ることができる。

ここで、塩基としては特に限定はないが、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、もしくはN-メチルモルホリン(NMM)等の含窒素有機塩基類、または炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、もしくは水酸化カリウム等の無機塩基類などが挙げられる。 20

溶媒としては、特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。例えば四塩化炭素、前記のハロゲン化炭化水素類、前記のエーテル類、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチルもしくは酢酸メチル等のエステル類、水、またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は、 -80°C から 150°C で行われ、好適には、通常 -20°C から 80°C である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常10分間から48時間であり、好ましくは30分間から24時間である。

混合酸無水物法を用いる場合は、化合物4を、塩基の存在下、酸ハロゲン化物と反応させることによって混合酸無水物とした後、アミン $\text{HN R}^5 \text{ R}^6$ またはその塩と反応させ、化合物5に導くことができる。ここで、酸ハロゲン化物としてはメトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリド、イソプロピルオキシカルボニルクロリド、イソブチルオキシカルボニルクロリド、パラニトロフェノキシカルボニルクロリド、またはtert-ブチルカルボニルクロリドなどが挙げられる。塩基としては特に限定はないが、好適には、前記の含窒素有機塩基類、または、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸カリウム等の無機塩基類などが挙げられる。 30

【0049】

溶媒としては、酸ハロゲン化物法を用いるときと同じ溶媒が用いられる。

反応温度は、通常 -40°C から 80°C であるが、好適には、 -20°C から 30°C である。 40

反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常30分間から48時間であり、好ましくは30分間から24時間である。

また、化合物4とアミン $\text{HN R}^5 \text{ R}^6$ またはその塩を、縮合剤および塩基の、存在下または非存在下に反応させ、化合物5を製造することもできる。

ここで縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に表記されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類、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、もしくはジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、2, 2'-ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィンのようなホスフィンの組み合わせ、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニックク 50

ロリド等のリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィンの組み合わせ、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド等の2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、ジエチルホスホリルシアニド (DEPC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、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 (EDC·HCl)、O-(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 テトラヒドロボレイト (TBTU)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HBTU)、または(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなど等が挙げられる。

10

【0050】

溶媒は、特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。具体的には酸ハロゲン化物法を用いるときと同じ溶媒が、さらにN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、もしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、水、またはそれらの混合溶媒が用いられる。

塩基としては特に限定はないが、好適には、前記の含窒素有機塩基類が挙げられる。

反応は、通常-10℃から加熱還流下で行われるが、-20℃から80℃で行うことが好ましい。反応時間は、主に反応温度、使用される原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常30分から48時間であり、好ましくは、30分から24時間である。

20

工程4：

ジケトン1とアミノピラゾール11を用いて、(製造法1)の工程1と同様にして化合物6を製造することが出来る。

【0051】

工程5：

化合物6に対してホルミル化を行い、化合物7を製造する工程である。

化合物6に対してVilsmeier試薬を作用させる方法や、ジクロロメチルアルキルエーテルを用いる方法などが挙げられる。オキシ塩化リンとN, N-ジメチルホルムアミドから調製したイミニウム塩を作用させる方法が挙げられる。

30

Vilsmeier試薬を用いる場合は、Vilsmeier試薬として、市販のクロロメチレンジメチルイミニウムクロリドを用いるほか、塩化ホスホリル、ホスゲンまたは塩化チオニルとN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアミドまたはN-メチルホルムアニリドからイミニウム塩を調製して用いること等ができる。溶媒としては、Vilsmeier試薬の調製時に用いるN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアミドまたはN-メチルホルムアニリドを通常用いるが、不活性溶媒を組み合わせることもできる。不活性溶媒としては、前記のエーテル類、前記のエステル類等が挙げられる。

反応温度は、通常0℃から加熱還流下であるが、好適には、室温から90℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常30分から48時間であり、好ましくは30分から24時間である。

40

ジクロロメチルアルキルエーテルを用いる方法では、ルイス酸存在下に不活性溶媒中、-78℃から室温の範囲で反応を行うことができる。ジクロロメチルアルキルエーテルとしては、ジクロロメチルメチルエーテルやジクロロメチルブチルエーテルなどが挙げられる。また、ルイス酸としては、塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ等を用いることができる。反応時間は通常5分から24時間であり、好ましくは30分から3時間である。

【0052】

工程6：

50

化合物 7 とアミン $\text{HN R}^5 \text{R}^6$ またはその塩とから還元的縮合（還元的アミノ化）により化合物 8 を製造する工程である。

化合物 7 とアミン $\text{HN R}^5 \text{R}^6$ またはその塩から調製したイミンまたはイミニウムイオンに対して、還元剤を作用させることにより、化合物 8 を製造することができる。また、イミンまたはイミニウムイオンはあらかじめ調製することなく、化合物 7 とアミン $\text{HN R}^5 \text{R}^6$ またはその塩、および還元剤を同時に加えることによっても化合物 8 を製造することができる。還元剤としては、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ酸ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸テトラブチルアンモニウム、水素化リチウムアルミニウム、ジボラン、ボラン—ジメチルスルフィド錯体、ボラン—ピリジン錯体、ボラン—テトラヒドロフラン錯体等が挙げられる。

溶媒としては、具体的には、四塩化炭素、前記のハロゲン化炭化水素類、前記のエーテル類、前記の芳香族炭化水素類、前記のエステル類、前記の非プロトン性極性溶媒、プロピオン酸、酢酸、蟻酸等の有機酸、水、またはそれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は、 -40°C から加熱還流下で行うことができるが、好ましくは氷冷下から室温である。また、反応時間は 30 分から 78 時間であり、好ましくは 2 時間から 48 時間である。

【0053】

工程 7：

化合物 6 にクロロ硫酸を用いて化合物 9 を製造する工程である。

クロロ硫酸は単独でも用いることができるが、必要ならば塩化チオニル等を併用することもできる。

反応は、無溶媒でもよいが、必要ならば特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できるが、四塩化炭素、もしくは前記のハロゲン化炭化水素類が好ましい。反応温度は -20°C から加熱還流下で行うことができるが、好ましくは -10°C から室温の範囲が好ましい。

また、化合物 6 にクロロ硫酸を作用させた後、塩化チオニルを作用させ、化合物 9 に導くこともできる。

【0054】

工程 8：

化合物 9 とアミン $\text{HN R}^5 \text{R}^6$ またはその塩とから、化合物 10 を製造する工程である。

無溶媒でアミン $\text{HN R}^5 \text{R}^6$ またはその塩に対して、化合物 9 を直接作用させることもできるが、溶媒及び必要であれば塩基を用いることもできる。

溶媒は、特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。具体的には工程 6 で用いた溶媒、もしくはジメチルスルホキシドが用いられる。

塩基としては特に限定はないが、好適には、前記の含窒素有機塩基類が挙げられる。

反応は、通常 -10°C から加熱還流下で行われるが、 -20°C から 40°C で行うことが好ましい。反応時間は、主に反応温度、使用される原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常 30 分間から 48 時間であり、好ましくは、30 分間から 24 時間である。

【0055】

工程 9：

化合物 6 に対してアミノメチル化を実施し、化合物 8 を製造する工程である。ホルムアルデヒドまたはパラホルムアルデヒドなどホルムアルデヒド等価体存在下に化合物 6 とアミン $\text{HN R}^5 \text{R}^6$ またはその塩を作用させることにより、化合物 8 を製造することができる。

溶媒は、特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。具体的には四塩化炭素、前記のハロゲン化炭化水素類、前記のエーテル類、前記の芳香族炭化水素類、前記の有機酸、水、またはそれらの混合溶媒が用いられる。反応は、通常 -40°C から加熱還流下で行われるが、 -20°C から加熱還流下で行うことが好ましい。反応時間は、主に反応温度、使用される原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常 10 分間から 48 時間であり、好ましくは、30 分間から 24 時間である。

【0056】

工程 10 :

化合物 7 を酸化して化合物 4 を製造する工程である。

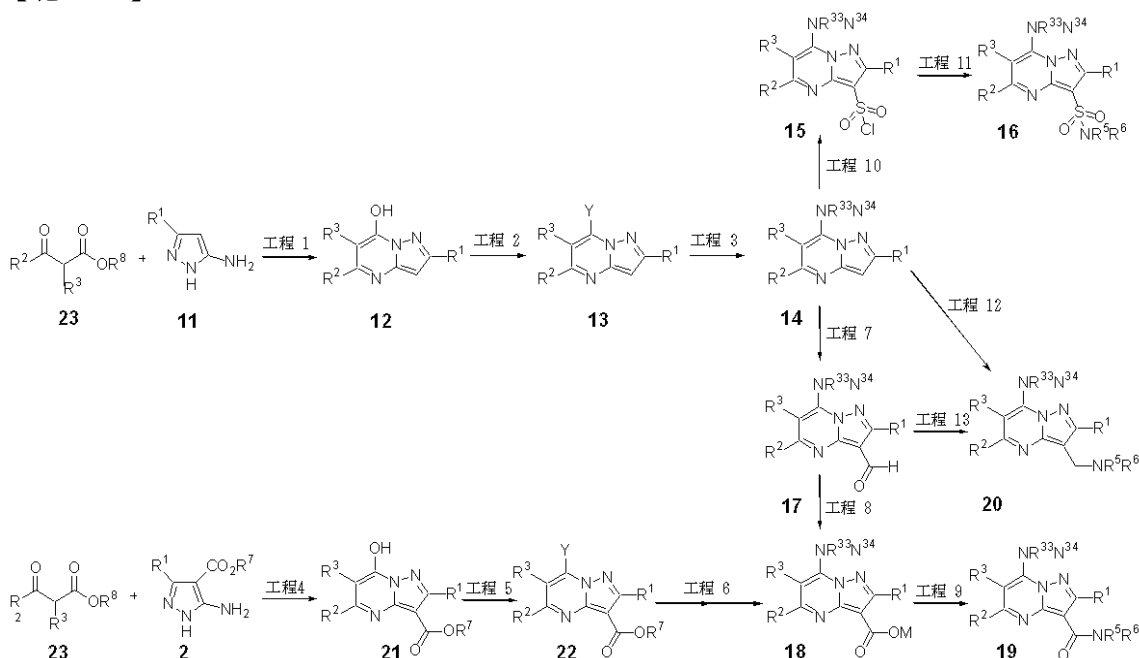
酸化剤としては、亜塩素酸ナトリウム、OXONE（登録商標）、テトラブチルアンモニウムパーマンガナート、ベンジルトリメチルアンモニウムパーマンガナート、亜塩素酸ナトリウムと過酸化水素水の組み合わせ等を用いることができる。溶媒は、通常酸化反応に用いられる溶媒であれば特に限定されるものではないが、例えば前記のハロゲン化炭化水素類、前記のエステル類、前記の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、もしくはヘプタン等の脂肪族炭化水素類、前記のアルコール類、アセトニトリルまたは水等が挙げられる。また、これらの混合溶媒を用いることもできる。反応温度は通常 -10°C から 40°C が好ましい。反応時間は 30 分から 24 時間が好ましい。

10

【0057】

（製造法 2）

【化 33】



20

30

【0058】

工程 1 :

ジケトン 23 とアミノピラゾール 11 を用いて、（製造法 1）の工程 1 と同様にして製造することができる。

工程 2 : 化合物 12 の水酸基をハロゲンに置換して、化合物 13 を製造する工程である。化合物 12 に対して、ハロゲン化ホスホリル、ハロゲン化リン、トリフェニルホスフィンジハロゲニドを無溶媒または溶媒の存在下に作用させ、化合物 13 に導くことができる。ハロゲン化ホスホリル、ハロゲン化リン、トリフェニルホスフィンジハロゲニドとしては、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル、五塩化リン、五臭化リン、トリフェニルホスフィンジプロミド、トリフェニルホスフィンジクロリド等が挙げられる。

40

溶媒は本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。好ましくは四塩化炭素、前記のハロゲン化炭化水素類、または 1, 4-ジオキサン等のエーテル類を用いることができる。反応温度は 50°C から加熱還流下で行われ、好ましくは 80°C から加熱還流下である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常 30 分間から 48 時間であり、好ましくは、30 分間から 24 時間である。

工程 3 :

化合物 13 とアミン HNR^5R^6 またはその塩とから、化合物 14 を製造する工程である。無溶媒でアミン HNR^5R^6 またはその塩に対して、化合物 9 を直接作用させることもできるが、必要であれば溶媒及び塩基を用いることもできる。

50

溶媒は、特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。具体的には四塩化炭素、前記のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、前記の芳香族炭化水素類、前記のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、もしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、水、またはそれらの混合溶媒が用いられる。

塩基としては特に限定はないが、好ましくは、前記の含窒素有機塩基類が挙げられる。反応は、通常-10℃から加熱還流下で行われるが、0℃から100℃で行うことが好ましい。反応時間は、主に反応温度、使用される原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常30分間から48時間であり、好ましくは、30分間から24時間である。 10

【0059】

工程4：

ジケトン23とアミノピラゾール2を用いて、(製造法1)の工程1と同様にして製造することができる。

工程5：

化合物21を用いて、(製造法1)の工程5と同様にして製造することができる。

工程6：

化合物22を用いて、(製造法1)の工程2と同様にして製造することができる。

工程7：

化合物14を用いて、(製造法1)の工程5と同様にして製造することができる。 20

工程8：

化合物17を用いて、(製造法1)の工程10と同様にして製造することができる。

工程9：

化合物18を用いて、(製造法1)の工程3と同様にして製造することができる。

工程10：

化合物14を用いて、(製造法1)の工程7と同様にして製造することができる。

工程11：

化合物15を用いて、(製造法1)の工程8と同様にして製造することができる。

工程12：

化合物14を用いて、(製造法1)の工程9と同様にして製造することができる。 30

工程13：

化合物20を用いて、(製造法1)の工程6と同様にして製造することができる。

【0060】

上記において説明した製造法において、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化するか、または説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えば前述のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス等に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としてはエトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を、また水酸基の保護基としてはトリ低級アルキルシリル、アセチル、ベンジル等をあげることができる。 40

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法〔例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス参照〕、あるいはそれらに準じた方法により行うことができる。

また、上記製造方法における、中間体、または最終生成物は、その官能基を適宜変換することによって、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(R. C. Larock)著(1989年)等参照〕によって行うことがで 50

きる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

本発明の化合物が、光学異性体、立体異性体、互変異性体、および／または幾何異性体を有する場合、本発明は、これらを含め全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

10

【0061】

本発明には、本発明化合物の薬学的に許容しうる塩もまた含まれる。本発明化合物が、カルボキシ基などの酸性基を有する場合、その塩基塩を製造するための物質として使用できる塩基は、それらの化合物と無毒性の塩基塩を形成するものである。それら無毒性塩基塩には、薬学的に許容しうるカチオン、例えばアルカリ金属塩（例えばカリウム塩およびナトリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩）、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、例えばN-メチルグルカミン（メグルミン）、薬学的に許容しうる有機アミンの低級アルカノールアンモニウム塩その他の塩基塩が挙げられる。

20

本発明化合物が、3級アミンなどの塩基性基を有している場合、その酸付加塩を製造するために用いる酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち薬学的に許容しうるアニオンを含有する塩類、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、およびパモエート〔1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)〕などの塩類を形成する酸である。

本発明化合物の塩を取得したいとき、本発明化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

30

また、本発明化合物およびその薬学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

【0062】

本発明は、本発明化合物のプロドラッグも包含する。遊離のアミノ基、アミド基、ヒドロキシ基またはカルボキシル基をもつ化合物は、プロドラッグに変換できる。プロドラッグとしては、アミノ酸残基、または複数（例えば2~4個）のアミノ酸残基を含むペプチドが、ペプチド結合を介して遊離のアミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシル基に共有結合した化合物が挙げられる。

ここで、アミノ酸残基としては、同一もしくは異なる任意のアミノ酸残基が挙げられ、例えば20種類の天然アミノ酸、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、β-アラニン、γ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、またはメチオニンスルホン等が挙げられる。

40

また、本発明化合物がカルボキシル基を有する場合、例えばChemistry and Industry, 1980, 435; Advanced Drug Discovery Reviews 3, 39 (1989)に記載のプロドラッグ等が挙げられる。具体的には、カルボン酸の、エチルエステル等の低級アルキルエステル、アシロキシメチルエステル、グリコレート、ラクテート、モルホリノエチルエステル等の生体内で分解されうるエステルが挙げられる。

50

【0063】

本発明化合物は、破骨細胞分化誘導抑制作用、プロスタグランジンE₂産生抑制作用、さらにコラーゲンで惹起されるマウスの関節炎およびアジュバントで惹起されるラットの関節炎を強く抑制することから医薬品として有用である。過剰のまたは望ましくない破骨細胞の増殖が関与する疾患、またはプロスタグランジンE₂の産生過剰が関与する疾患として以下のものが挙げられる。

関節炎（例えば、変形性関節症およびリウマチ様関節炎）、炎症性腸疾患、クローン病、気腫、アルツハイマー病、悪液質、癌（たとえば固形腫瘍癌、例えば結腸癌、乳癌、肺癌および前立腺癌、および造血悪性、たとえば白血病およびリンパ腫）、再狭窄、歯周病、骨粗鬆症、人工関節移植片の弛緩、アテローム硬化症（例えば、アテローム硬化性局面破裂、アテローム性斑裂開）、大動脈瘤（例えば、腹部大動脈瘤および脳大動脈瘤）、うっ血性心不全、心筋梗塞、大脳虚血、頭外傷、脊髄損傷、神経変性疾患（急性および慢性）、自己免疫疾患、パーキンソン病、片頭痛、うつ病、末梢神経障害、痛み、大脳アミロイド血管障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、角膜損傷、黄斑変性、創傷治癒、熱傷、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性潰瘍、腫瘍浸潤、腫瘍増殖、腫瘍転移、角膜瘢痕、強膜炎、AIDS、敗血症、敗血性ショック、ざ瘡、急性感染、狭心症、食欲不振、アスピリン非依存性抗血栓症、アトピー性皮膚炎、骨折、火傷、心筋症、大脳血管性痴呆、デュシェーン筋ジストロフィー、子宮内膜症、線維症、胃炎、糸球体病、糸球体腎炎、痛風、歯茎炎、GVHD、頭痛、カポジ肉腫、角膜炎、腎不全、下顎関節病、髄膜炎、筋ジストロフィー、筋肉痛、眼腫瘍、視神経炎、パジェット病、疼痛、早産、プリオン病、放射線障害、腎線維症、硬皮症、老年痴呆、シェーグレン症候群、SLE、鬱血性血栓症、化学療法による中毒症、中毒性ショック、結核、脈管炎、および破骨細胞増殖またはプロスタグランジンE₂の産生過剰により特徴づけられる他の疾病。

【0064】

さらに、本発明化合物を特定の疾病の治療に用いる場合、本発明の化合物はその疾病のために使用される種々の既存の治療剤と組み合わせることができる。リウマチ様関節炎に対しては、本発明化合物は、TNF α 阻害剤、抗TNFモノクローナル抗体およびTNF受容体免疫グロブリン分子（Enbrel登録商標）、IL-1レセプターアンタゴニスト（Kinerekt登録商標）、タイプ1IL-1レセプター（IL-1RI）とIL-1レセプターアクセサリタンパク質（IL-1RAcP）の融合タンパク質（IL-1Trap）、低用量メトトレキサート、レフニミド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィン等の非経口もしくは経口剤と組み合わせることができる。

また、骨粗鬆症剤、例えばラロキシフェン、ビスフォスフォネート（例えばフォソマックス、エチドロネート、リセドロネートなど）および免疫抑制剤（例えばFK-506およびラパマイシン）と組み合わせることもできる。

【0065】

本発明化合物、その薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグは、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは点滴剤、筋肉内注射、皮下注射、鼻腔内服剤、目薬、坐剤、経皮投与剤（軟膏、クリーム、ローション等）として投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。

これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤、滑沢剤、崩壊剤等を含むことができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。また、適宜矯味矯臭剤を用いることもできる。

【0066】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット、ソルビットのような糖誘

導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；などの有機系賦形剤；および軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤を挙げることができる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D L-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；および、上記澱粉誘導体などを挙げることができる。

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば、前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；およびソルビン酸を挙げることができる。

矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

【0067】

経口投与用には、賦形剤を含有する錠剤を、種々の崩壊剤の他に、造粒結合剤と一緒に用いてよい。また、滑沢剤は、しばしば錠剤成形用に極めて有用である。同様の種類の固体組成物を、ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてもよい（この結合に好ましい材料には、ラクトースまたは乳糖、高分子量ポリエチレングリコールも含まれる）。

経口投与用に水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が望まれる場合、その活性成分は、種々の甘味剤、着香剤、着色剤または染料と一緒に、そして必要に応じて、乳化剤および／または懸濁化剤も、希釈剤と共に組み合わせることができる。該希釈剤としては、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびそれらの混合物が挙げられる。動物の場合、それらは、動物用飼料または飲料水中に5-5000 ppm、好ましくは25-5000 ppmの濃度で好都合に含まれる。

非経口投与用（筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内使用）には、通常、活性成分の滅菌注射用溶液を製造する。本発明化合物のゴマ油もしくはラッカセイ油中かまたは水性プロピレングリコール中溶液を用いることができる。それら水溶液は、必要ならば、好ましくは8より大のpHで適当に調整され、緩衝されるべきであり、そして液体希釈剤を最初に等張にする。この水溶液は、静脈内注射用に適している。それら油状溶液は、関節内、筋肉内および皮下注射用に適している。無菌条件下でのこれら全ての溶液の製造は、当業者に周知の標準的な製剤技術によって容易に行われる。

【0068】

鼻腔内投与または吸入による投与には、本発明化合物、その薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグは、患者が絞り出すもしくはポンプで放出するポンプスプレー容器からの溶液もしくは懸濁液の形で、または加圧式容器もしくはネブライザーからのエアゾルスプレー状態として、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスの使用を伴って、供給される。加圧式エアゾルの場合、投与単位は、計量された一定量を供給

10

20

30

40

50

するバルブを与えることによって決定ができる。加圧式容器またはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を入れることができる。

吸入器または吹入器で用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンから製造される）は、本発明化合物およびラクトースまたはデンプンなどの適当な粉末基剤の粉末配合物を含有して製剤化されうる。

または、本発明化合物その薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグは、カカオ脂または他のグリセリドなどの慣用的な坐剤基材を含有する坐剤または停留浣腸剤などの肛門用組成物中で製剤化できる。

本発明化合物、その薬学上許容される塩、およびそれらのプロドラッグを投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01 mg（好ましくは1 mg）、上限として、5000 mg（好ましくは500 mg）を、1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01 mg（好ましくは0.1 mg）、上限として、1000 mg（好ましくは30 mg）を、1回または数回に分けて、症状に応じて投与することにより効果が期待される。

10

【0069】

【実施例】

以下実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

20

以下の実施例において、室温または周囲温度は20℃から30℃を表わす。非水性反応はすべて窒素雰囲気下で行われた。市販の試薬はさらに精製せずに使用した。減圧下での濃縮は、回転蒸発器を用いたことを意味する。得られた目的化合物は必要ならば、例えば再結晶、再沈殿、または、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、または、シリカゲルもしくは低級アルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

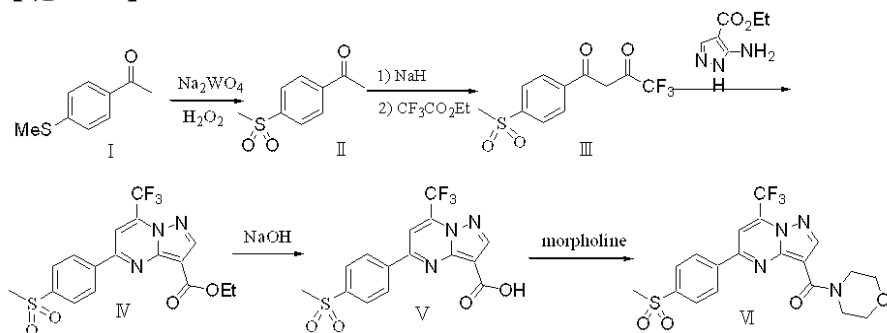
30

NMRデータはppm（δ）で表示され、試料溶媒からのジウテリウムのロック信号に対比したものである。CDCl₃は重クロロホルム、DMSO-d₆は重ジメチルスルホキシドを表す。

【0070】

実施例1：5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(モルホリー4-ニルカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンVIの合成

【化34】



40

【0071】

化合物IIの製法：

50

I (25 g)、タングステン酸ナトリウム二水和物 (9.89 g) の酢酸 (150 ml) 溶液に、0℃にて31%過酸化水素水 (25 ml) を滴下した。滴下終了後、室温にて20時間攪拌した。その後、反応溶液を水 (1500 ml) に注ぎ、ろ過、続いて乾燥することでII (28.6 g) を得た。

化合物IIIの製法：

60%水素化ナトリウム (6.06 g、ミネラルオイル分散) をヘキサンにて洗浄した後、テトラヒドロフラン (150 ml) を加えた。これに、室温にてII (28.6 g) を加えた。30分間攪拌後、トリフルオロ酢酸エチル (22.56 g) を0℃にて滴下した。滴下終了後、室温にて6時間攪拌した後に、減圧濃縮した。残渣に1規定塩酸 (1000 ml) を加え、ろ過、続いて濾取体を乾燥することでIII (42 g) を得た。

10

化合物IVの製法：

III (9.47 g)、エチル-3-アミノ-4-ピラゾールカルボキシレート (5.0 g) の酢酸 (32 ml) 溶液を130℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水 (1000 ml) に注ぎ、ろ過、続いて乾燥することでIV (11.0 g) を得た。

化合物Vの製法：

【0072】

IV (11.0 g)、水酸化カリウム (2.98 g)、水 (50 ml) のエタノール (50 ml) 溶液を80℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、減圧濃縮し、1規定塩酸 (500 ml) を加えた。残渣をろ過後、ジエチルエーテルにて洗浄し、続いて乾燥することでV (3.13 g) を得た。

20

化合物VIの製法：

V (4.0 g)、トリエチルアミン (4.15 ml)、モルフォリン (1.25 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.19 g)、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 (2.74 g) のジクロロメタン (40 ml) 溶液を、室温にて48時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムと食塩水にて分液抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて脱水し、減圧濃縮した。残渣にトルエン (100 ml) を加え、100℃にて攪拌後、ヘキサン (25 ml) を滴下した。室温に冷却後、ろ過、乾燥し表題化合物であるVI (4.11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.14 (s, 3H), 3.76-3.84 (m, 8H), 7.76 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H).

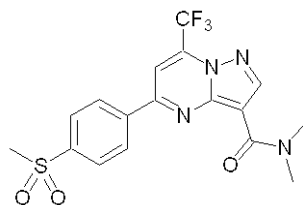
30

【0073】

実施例1と同様にして、実施例2から実施例86の化合物を合成した。

実施例2

【化35】



40

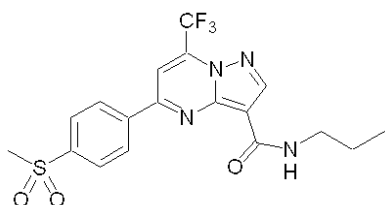
N, N-ジメチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.13 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 7.75 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H).

【0074】

実施例3

【化36】



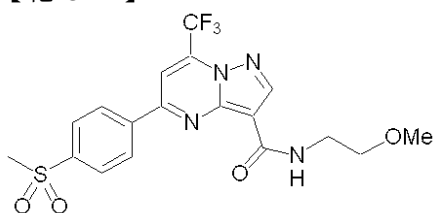
5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-プロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.07 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.72 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 8.20 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.31 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.84 (s, 1H). 10

【0075】

実施例 4

【化 37】



20

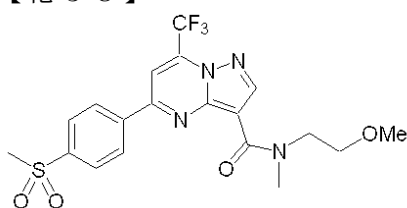
N-(2-メトキシエチル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.15 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=6.8, 1.8\text{ Hz}$, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (dd, $J=6.8, 1.8\text{ Hz}$, 2H), 8.85 (s, 1H).

【0076】

実施例 5

【化 38】



30

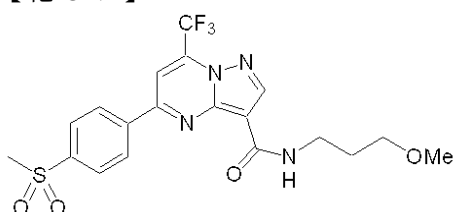
N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.08 (s, 3H), 3.23-3.84 (m, 10H), 7.76 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.55-8.61 (bs, 1H). 40

【0077】

実施例 6

【化 39】



50

N-〔3-メトキシプロピル〕-5-〔4-〔メチルスルホニル〕フェニル〕-7-〔トリフルオロメチル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

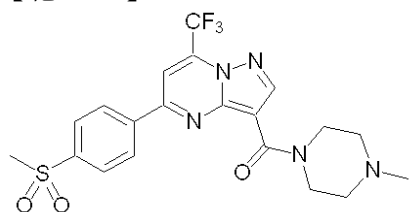
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.94-2.00 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.58 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.68 (q, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.00-8.03 (bs, 1H), 8.19 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.39 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.84 (s, 1H).

【0078】

実施例 7

【化 40】

10



3-〔(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル〕-5-〔4-〔メチルスルホニル〕フェニル〕-7-〔トリフルオロメチル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン

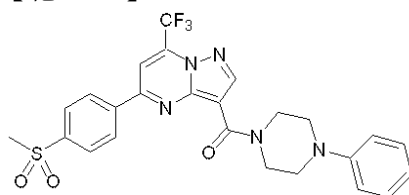
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H), 2.45-2.57 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.70-3.92 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=6.8, 1.7\text{ Hz}$, 2H), 8.36 (dd, $J=6.8, 1.7\text{ Hz}$, 2H), 8.55 (s, 1H).

【0079】

実施例 8

【化 41】

30



5-〔4-〔メチルスルホニル〕フェニル〕-3-〔(4-フェニルピペラジ-1-ニル)カルボニル〕-7-〔トリフルオロメチル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン

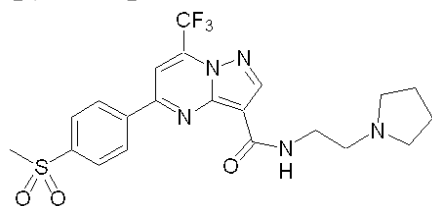
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.12 (s, 3H), 3.24-3.34 (m, 4H), 3.85-4.06 (m, 4H), 6.91-6.95 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.36 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.59 (s, 1H).

【0080】

実施例 9

【化 42】

40



5-〔4-〔メチルスルホニル〕フェニル〕-N-〔(2-ピロリジ-1-ニルエチル)-7-〔トリフルオロメチル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.79-1.82 (m, 4H), 2.59-2.68 (m, 4H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.6

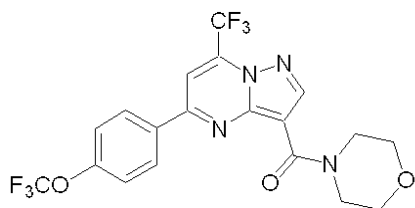
50

8.372 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.15–8.17 (m, 2H), 8.26 (bs, 1H), 8.38–8.41 (m, 2H), 8.85 (s, 1H).

【0081】

実施例10

【化43】



10

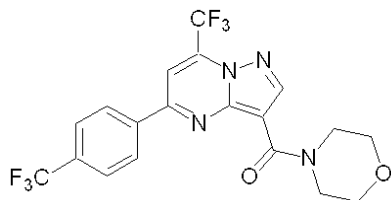
3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.83 (bs, 8H), 7.43 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.54 (s, 1H).

【0082】

実施例11

【化44】



20

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

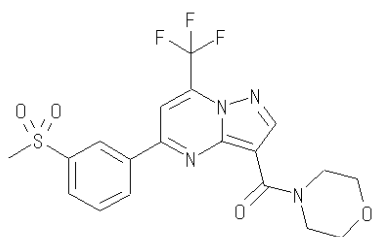
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.84 (bs, 8H), 7.74 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.26 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.57 (s, 1H).

30

【0083】

実施例12

【化45】



40

5-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

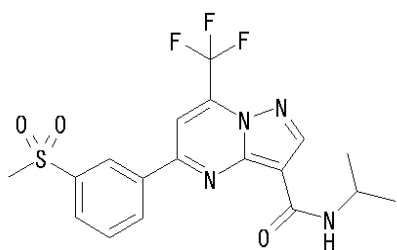
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.16 (s, 3H), 3.84 (br, 8H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (m, 1H).

【0084】

実施例13

【化46】

50



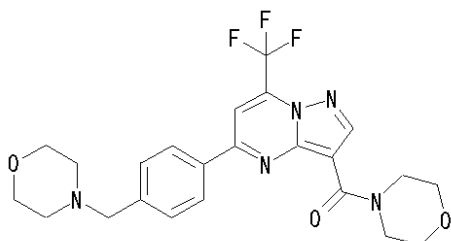
N-イソプロピル-5-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 3.16 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.85 (s, 1H)

【0085】

実施例 14

【化 47】



20

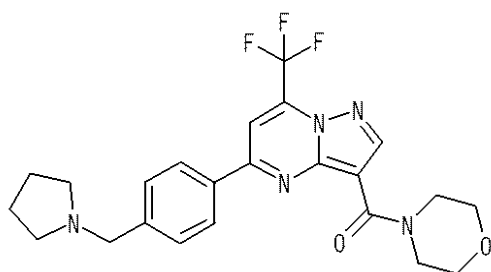
3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-5-[4-(モルホリ-4-ニルメチル)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.49 (bs, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 12H), 7.55 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.54 (s, 1H).

【0086】

実施例 15

【化 48】



30

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

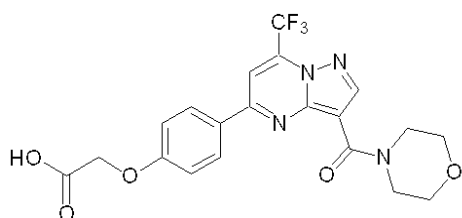
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.84-1.98 (m, 4H), 2.57-2.62 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.65-3.83 (m, 8H), 4.11-4.13 (bs, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 8.19 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 8.54 (s, 1H).

【0087】

実施例 16

【化 49】

40



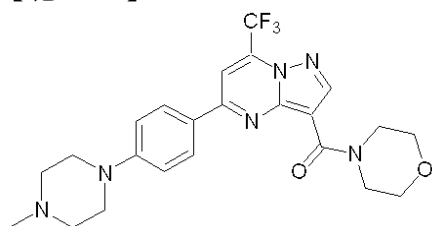
{ 4 - [3 - (モルホリ - 4 - ニルカルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ
[1 , 5 - a] ピリミジ - 5 - ニル] フェノキシ } アセテック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3. 70 - 3. 93 (m , 8 H) , 4. 98 (s , 2 H) , 7. 04 (d , J = 8. 8 Hz , 2 H) , 7. 70 (s , 1 H) , 8. 34 (d , J = 8. 8 Hz , 2 H) , 8. 56 (s , 1 H) , 10. 37 (s , 1 H) .

【 0088 】

実施例 17

【 化 50 】



20

5 - [4 - (4 - メチルピペラジ - 1 - ニル) フェニル] - 3 - (モルホリ - 4 - ニルカルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

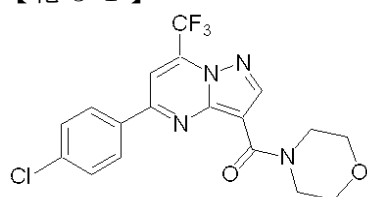
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2. 84 (s , 3 H) , 3. 10 - 3. 27 (m , 4 H) , 3. 45 - 3. 91 (m , 12 H) , 7. 04 (d , J = 8. 7 Hz , 2 H) , 7. 62 (s , 1 H) , 8. 09 (d , J = 8. 7 Hz , 2 H) , 8. 50 (s , 1 H) .

【 0089 】

実施例 18

【 化 51 】

30



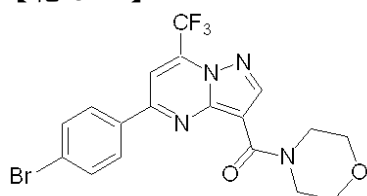
5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (モルホリ - 4 - ニルカルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3. 81 (bs , 8 H) , 7. 55 (d , J = 8. 2 Hz , 2 H) , 7. 69 (s , 1 H) , 8. 09 (d , J = 8. 2 Hz , 2 H) , 8. 53 (s , 1 H) .

【 0090 】

実施例 19

【 化 52 】



50

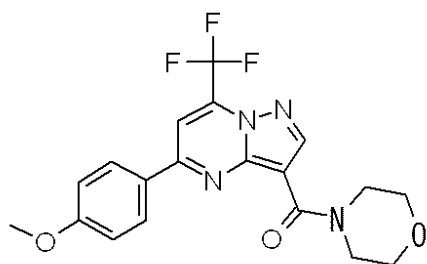
5-(4-ブロモフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.58-3.99 (m, 8H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).

【0091】

実施例 20

【化 53】



10

5-(4-メトキシフェニル)-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

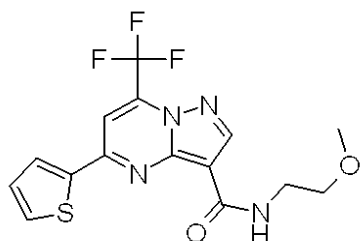
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.83 (m, 8H), 3.92 (s, 3H), 7.08 (dd, $J=6.9, 2.0\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=6.9, 2.0\text{ Hz}$, 2H), 8.51 (s, 1H).

20

【0092】

実施例 21

【化 54】



30

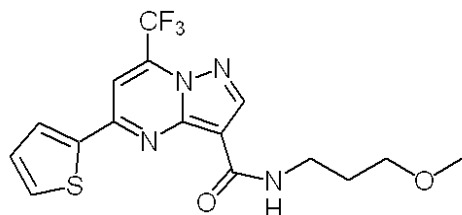
N-(2-メトキシエチル)-5-チエン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.49 (s, 3H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H).

【0093】

実施例 22

【化 55】



40

N-(3-メトキシプロピル)-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.96-2.03 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.57 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H),

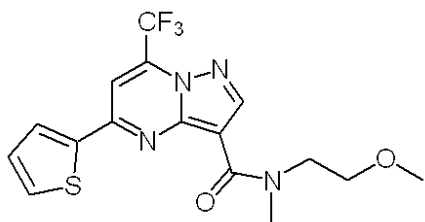
50

7.24-7.25 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H).

【0094】

実施例 23

【化 56】



10

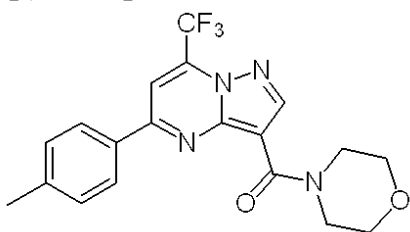
N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-5-(チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.22-3.75 (m, 10H), 7.20 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H).

【0095】

実施例 24

【化 57】



20

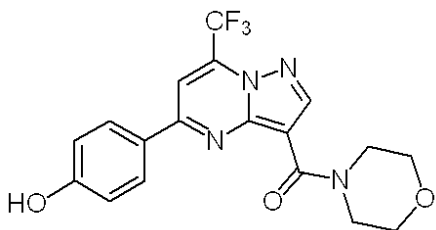
5-(4-メチルフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H), 3.82 (bs, 8H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H).

【0096】

実施例 25

【化 58】



40

4-[3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]フェノール

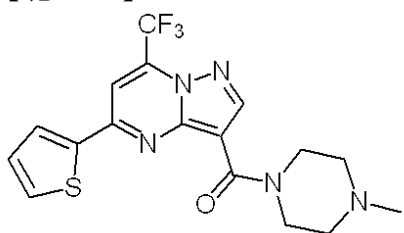
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.71-3.93 (m, 8H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

【0097】

50

実施例 26

【化 59】



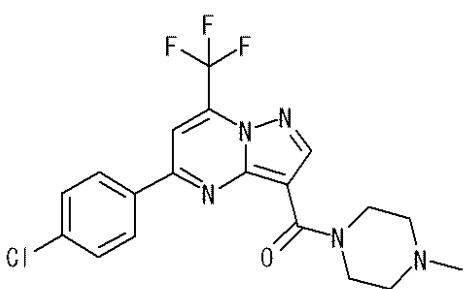
3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.56 (bs, 4H), 3.48-3.89 (m, 4H), 7.21 (dd, $J=5.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=3.5, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H).

【0098】

実施例 27

【化 60】



20

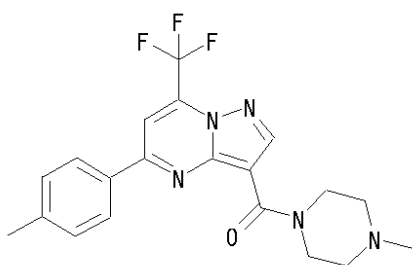
5-(4-クロロフェニル)-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 2.38-2.57 (m, 4H), 3.72-3.92 (m, 4H), 7.52 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.51 (s, 1H). 30

【0099】

実施例 28

【化 61】



40

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

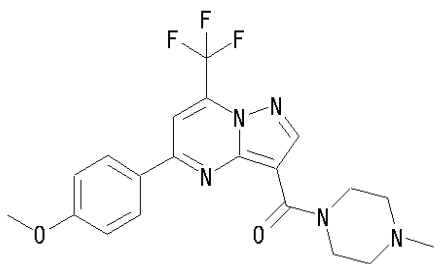
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.49-2.59 (m, 4H), 3.76-3.92 (m, 4H), 7.34 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 8.51 (s, 1H)

【0100】

50

実施例 29

【化 6 2】



10

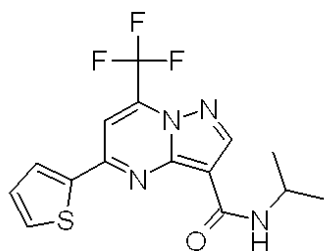
5-(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.38-2.56 (m, 4H), 3.73-3.96 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.05 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.49 (s, 1H).

【0101】

実施例 30

【化 6 3】



20

N-イソプロピル-5-チエン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

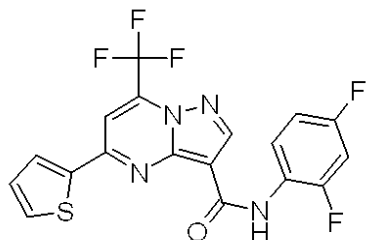
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.37 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 4.34 (qq, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H)

30

【0102】

実施例 31

【化 6 4】



40

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-チエン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

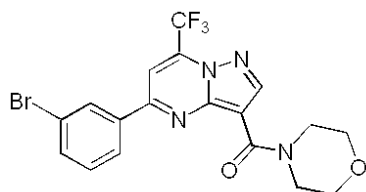
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 6.93-6.99 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=5.0, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=3.8, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)

50

【0103】

実施例 3 2

【化 6 5】



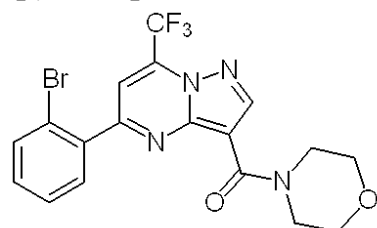
5-(3-ブロモフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-7-(トリフル
オロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.74-3.93 (m, 8H), 7.68 (s, 1H),
7.39-7.43 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H),
7.76 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H).

【0104】

実施例 3 3

【化 6 6】



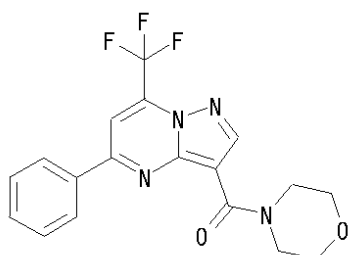
5-(2-ブロモフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-7-(トリフル
オロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.58-3.97 (m, 8H), 7.45 (dd, $J=7.9$,
7.9 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H),
8.43 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). 20

【0105】

実施例 3 4

【化 6 7】



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

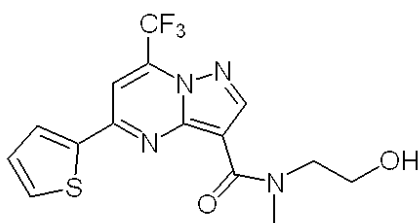
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.84 (br, 8H), 7.57-7.62 (m, 3H),
7.74 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)

【0106】

実施例 3 5

【化 6 8】

50



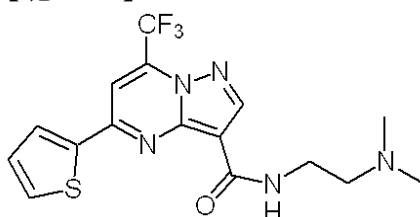
N-〔2-ヒドロキシエチル〕-N-メチル-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.24 (bs, 3H), 3.40 (bs, 1H), 3.81-4.11 (m, 4H), 7.22 (dd, $J=5.0, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H).

【0107】

実施例 36

【化69】



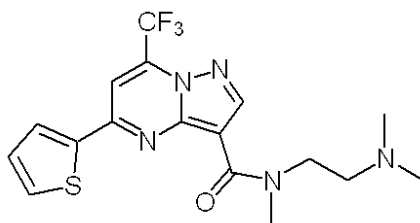
N-〔2-(ジメチルアミノ)エチル〕-N-メチル-5-チエ2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38 (s, 6H), 2.64 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=3.5, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H).

【0108】

実施例 37

【化70】



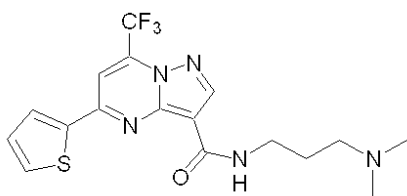
N-〔2-(ジメチルアミノ)エチル〕-N-メチル-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.08+2.38 (s, 6H), 2.56-2.70 (m, 2H), 3.20+3.26 (s, 3H), 3.64-3.81 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (bs, 1H).

【0109】

実施例 38

【化71】



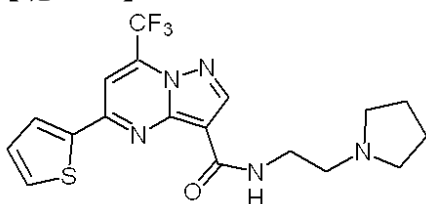
N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.98-2.02 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H),

【0110】

実施例 39

【化 7 2】



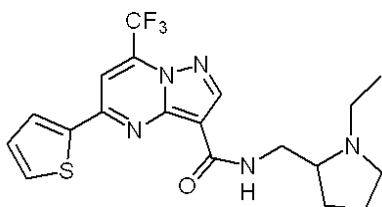
N-(2-ピロリジ-1-ニルエチル)-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.82-1.85 (m, 4H), 2.67 (bs, 4H), 2.81 (t $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.68-3.72 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

【0111】

実施例 40

【化 7 3】



N-[(1-エチルピロリジ-2-ニル)メチル]-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.72-1.79 (m, 3H), 1.96-2.00 (m, 1H), 2.01-2.26 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.98-3.01 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 1H), 7.24 (dd, $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H).

【0112】

実施例 41

【化 7 4】

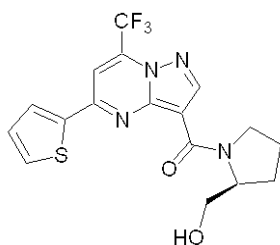
10

20

30

40

50



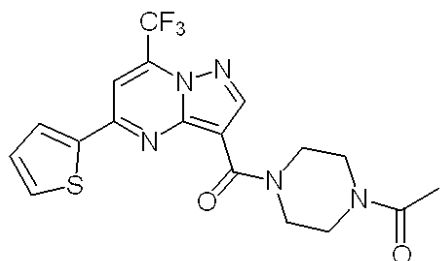
((2S) - 1 - { [5 - チェー 2 - ニル - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } ピロリジ - 2 - ニル) メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1. 68 - 2. 02 (m , 3 H) , 3. 78 - 3. 94 (m , 4 H) , 4. 49 - 4. 57 (m , 1 H) , 4. 82 - 4. 88 (m , 1 H) , 7. 22 (d d , $J = 5. 0$, 3. 8 Hz , 1 H) , 7. 57 (s , 1 H) , 7. 63 (d d , $J = 5. 0$, 0. 9 Hz , 1 H) , 7. 80 (d d , $J = 3. 8$, 0. 9 Hz , 1 H) , 8. 52 (s , 1 H) .

【 0 1 1 3 】

実施例 4 2

【 化 7 5 】



20

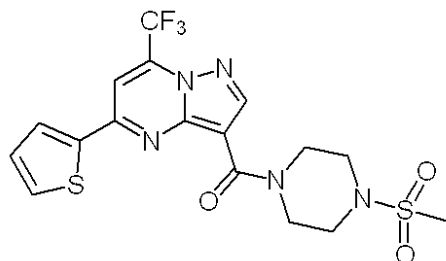
3 - [(4 - アセチルピペラジ - 1 - ニル) カルボニル] - 5 - チェー 2 - ニル - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2. 17 (s , 3 H) , 3. 66 - 3. 84 (m , 8 H) , 7. 22 (d d , $J = 5. 0$, 3. 8 Hz , 1 H) , 7. 58 (s , 1 H) , 7. 64 (d d , $J = 5. 0$, 1. 0 Hz , 1 H) , 7. 79 (d d , $J = 3. 8$, 1. 0 Hz , 1 H) , 8. 53 (s , 1 H) .

【 0 1 1 4 】

実施例 4 3

【 化 7 6 】



40

3 - { [4 - (メチルスルホニル) ピペリジ - 1 - ニル] カルボニル } - 5 - チェー 2 - ニル - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

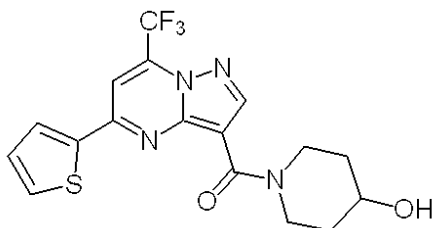
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2. 87 (s , 3 H) , 3. 41 - 3. 44 (m , 4 H) , 3. 73 - 3. 96 (m , 4 H) , 7. 23 (d d , $J = 5. 0$, 3. 8 Hz , 1 H) , 7. 59 (s , 1 H) , 7. 66 (d d , $J = 5. 0$, 1. 0 Hz , 1 H) , 7. 81 (d d , $J = 3. 8$, 1. 0 Hz , 1 H) , 8. 54 (s , 1 H) .

【 0 1 1 5 】

実施例 4 4

50

【化 7 7】



1 - { [5 - チエ - 2 - ニル - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピペ
リジ - 3 - ニル] カルボニル } ピペリジ - 4 - ノール

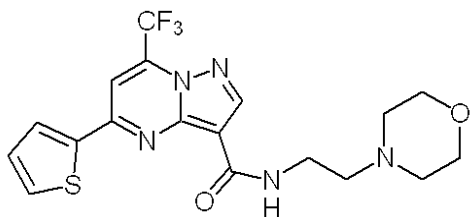
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1. 79 - 1. 84 (m , 2 H) , 2. 01 - 2. 13
(m , 2 H) , 3. 34 - 3. 52 (m , 2 H) , 3. 92 - 4. 06 (m , 2 H)
, 4. 22 - 4. 36 (m , 1 H) , 7. 21 (d d , $J = 5. 0$, 3. 8 Hz , 1
H) , 7. 55 (s , 1 H) , 7. 63 (d d , $J = 5. 0$, 1. 0 Hz , 1 H) ,
7. 79 (d d , $J = 3. 8$, 1. 0 Hz , 1 H) , 8. 49 (s , 1 H) .

【 0 1 1 6 】

実施例 4 5

【化 7 8】



20

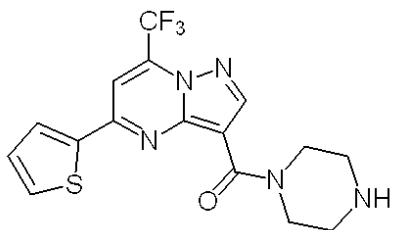
N - (2 - モルホリ - 4 - ニルエチル) - 5 - チエン - 2 - イル - 7 - (トリフルオロメ
チル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2. 58 (b s , 4 H) , 2. 69 (t , $J = 6. 1$ H
z , 2 H) , 3. 68 - 3. 76 (m , 6 H) , 7. 25 - 7. 27 (m , 1 H) ,
7. 58 (s , 1 H) , 7. 67 (d d , $J = 5. 0$, 1. 0 Hz , 1 H) , 7.
89 (d d , $J = 3. 5$, 1. 0 Hz , 1 H) , 7. 99 (b s , 1 H) , 8. 74 30
(s , 1 H) .

【 0 1 1 7 】

実施例 4 6

【化 7 9】



40

3 - (ピペリジ - 1 - ニルカルボニル) - 5 - チエ - 2 - ニル - 7 - (トリフルオロメチ
ル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

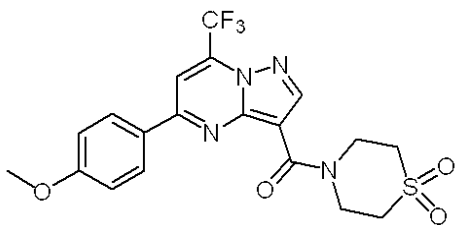
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1. 67 - 1. 69 (m , 1 H) , 3. 02 - 3. 05
(m , 4 H) , 3. 64 - 3. 70 (b s , 2 H) , 3. 70 - 3. 83 (b s , 2
H) , 7. 21 (d d , $J = 5. 0$, 3. 8 Hz , 1 H) , 7. 55 (s , 1 H) ,
7. 63 (d d , $J = 5. 0$, 1. 0 Hz , 1 H) , 7. 80 (d d , $J = 3. 8$,
1. 0 Hz , 1 H) , 8. 51 (s , 1 H) .

【 0 1 1 8 】

実施例 4 7

50

【化 8 0】



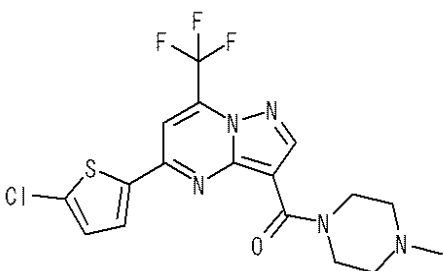
3-[(1,1-ジオキシジチオモルホリ-4-ニル)カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.20 (bs, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.28 (bs, 4H), 7.09 (dd, $J=9.8, 2.9\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=9.8, 2.9\text{ Hz}$, 2H), 8.55 (s, 1H).

【0119】

実施例 48

【化 8 1】



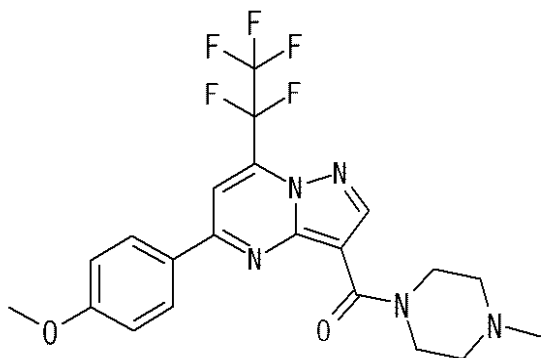
5-(5-クロロチエン-2-イル)-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 2.58 (br, 4H), 3.71 (br, 2H), 3.91 (br, 2H), 7.03 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H).

【0120】

実施例 49

【化 8 2】



5-(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-7-(ペンタフルオロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

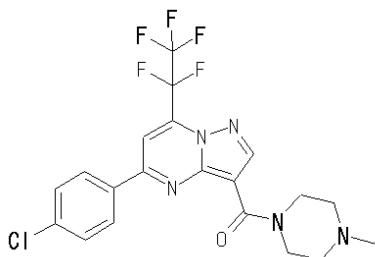
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 2.47 (bs, 2H), 2.57 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.88 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.06 (dd, $J=7.0, 1.9\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=7.0, 1.9\text{ Hz}$, 2H), 8.47 (s, 1H).

1 H), .

【0121】

実施例 50

【化 83】



10

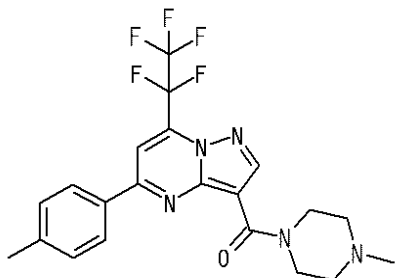
5-(4-クロロフェニル)-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-7-(ペンタフルオロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.46 (bs, 2H), 2.55 (bs, 2H), 3.71 (bs, 2H), 3.91 (bs, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H).

【0122】

実施例 51

【化 84】



20

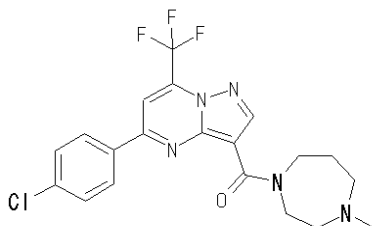
5-(4-メチルフェニル)-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-7-(ペンタフルオロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.49 (bs, 2H), 2.57 (bs, 2H), 3.74 (bs, 2H), 3.91 (bs, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H).

【0123】

実施例 52

【化 85】



40

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.90-2.11 (m, 2H), 2.35+2.43 (s, 3H), 2.59-2.85 (m, 4H), 3.77-3.91 (m, 4H), 7.54 (dd, J=8.6, 2.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H),

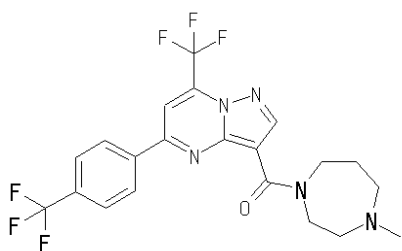
50

8. 10 (dd, $J = 8.6, 2.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.47 + 8.49 (s, 1H)

【0124】

実施例 53

【化86】



10

3-[(4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl

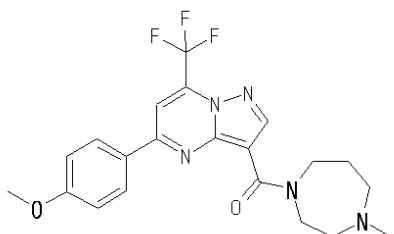
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.93–2.08 (m, 2H), 2.36 + 2.44 (s, 3H), 2.61–2.85 (m, 4H), 3.76–3.83 (m, 2H), 3.88–3.93 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.28 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.49 + 8.52 (s, 1H).

20

【0125】

実施例 54

【化87】



30

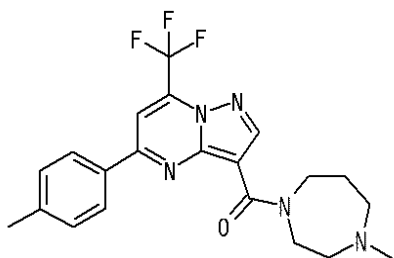
5-[(4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-7-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.93–2.09 (m, 2H), 2.35 + 2.43 (s, 3H), 2.60–2.83 (m, 4H), 3.78–3.90 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.06 (dd, $J = 8.9, 3.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.9, 3.0 \text{ Hz}$, 2H), 8.45 + 8.47 (s, 1H).

【0126】

実施例 55

【化88】



40

3-[(4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-5-(4-methylphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl

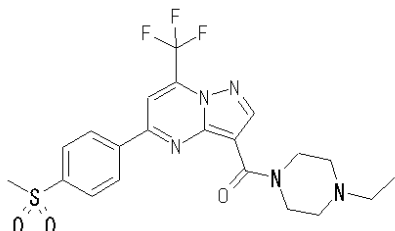
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.92–2.09 (m, 2H), 2.35+2.43 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.60–2.83 (m, 4H), 3.78–3.92 (m, 4H), 7.35 (dd, $J=8.2$, 2.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$, 2.4 Hz, 2H), 8.47+8.49 (s, 1H).

【0127】

実施例 56

【化 89】



10

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

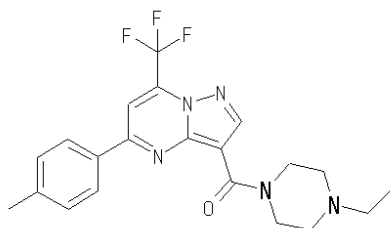
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.51–2.61 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.71 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=6.8$, 1.7 Hz, 2H), 8.36 (dd, $J=6.8$, 1.7 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H).

20

【0128】

実施例 57

【化 90】



30

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

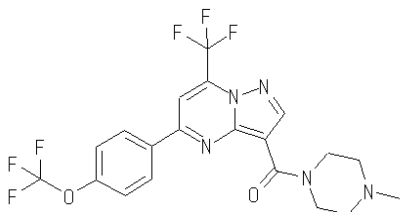
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.52–2.60 (m, 4H), 3.75 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).

40

【0129】

実施例 58

【化 91】



50

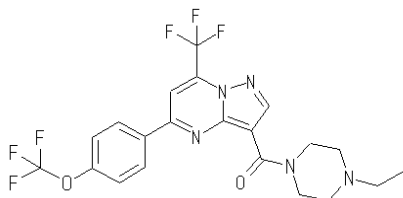
3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-5-[4-(トリフルオロメト

キシ) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 2.47 (bs, 2H), 2.58 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.92 (bs, 2H), 7.41 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.53 (s, 1H).

【0130】

実施例 59

【化92】



10

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

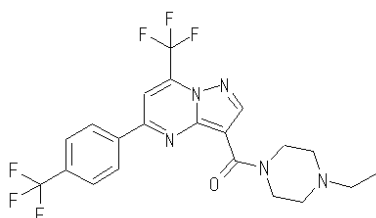
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.48 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 3.73 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 7.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.53 (s, 1H)

20

【0131】

実施例 60

【化93】



30

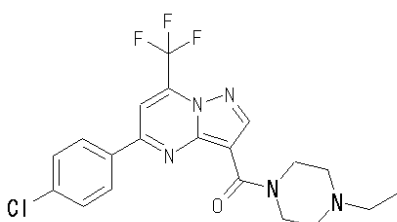
3 - [(4-エチルピペラジ-1-ニル)カルボニル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.48 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.50-2.61 (m, 4H), 3.72 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.51 (s, 1H)

【0132】

実施例 61

【化94】



40

5 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(4-エチルピペラジ-1-ニル)カルボニル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

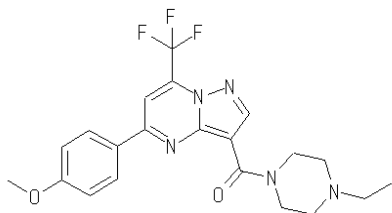
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 2.48 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.51–2.60 (m, 4H), 3.72 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 7.52 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.52 (s, 1H).

【0133】

実施例 6 2

【化 9 5】



10

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

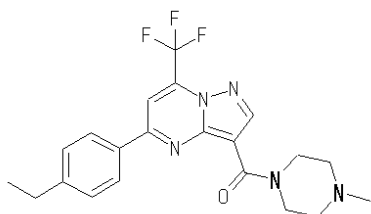
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.48 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.50–2.60 (m, 4H), 3.75 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (bs, 2H), 7.04 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.13 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 8.50 (s, 1H).

20

【0134】

実施例 6 3

【化 9 6】



30

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

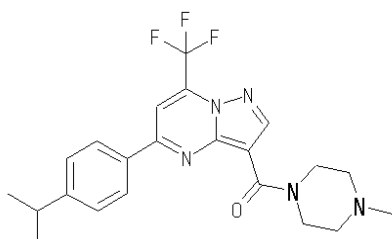
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.48–2.57 (m, 4H), 2.75 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.64–3.92 (m, 4H), 7.39 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.52 (s, 1H).

40

【0135】

実施例 6 4

【化 9 7】



5-(4-イソプロピルフェニル)-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル] 50

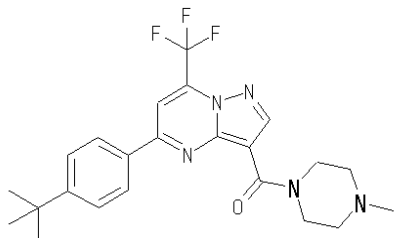
ル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H), 3.38 (s, 3H), 2.48-2.57 (m, 4H), 3.00 (qq, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.74-3.92 (m, 4H), 7.42 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.52 (s, 1H).

【0136】

実施例 65

【化98】



10

5-(4-tert-ブチルフェニル) - 3 - [(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

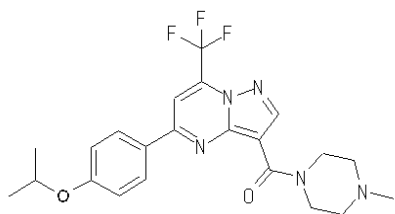
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.47-2.57 (m, 4H), 3.70-3.92 (m, 4H), 7.56 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 8.52 (s, 1H).

20

【0137】

実施例 66

【化99】



30

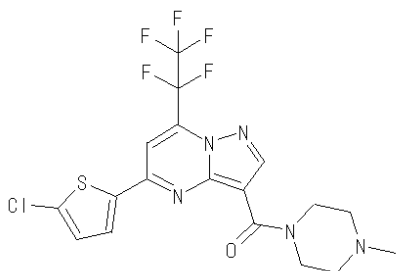
5-(4-イソプロポキシフェニル) - 3 - [(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 3.70-4.00 (m, 4H), 4.69 (sept, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.49 (s, 1H)

【0138】

実施例 67

【化100】



40

3 - [(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル] - 5 - (5-クロロチエン-2 50

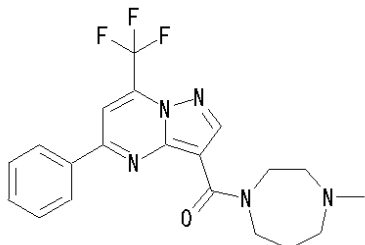
－イル)－7－(ペンタフルオロエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 7.03 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H)

【0139】

実施例 68

【化101】



10

3-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl]-5-phenyl-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1, 5-a]ピリミジン

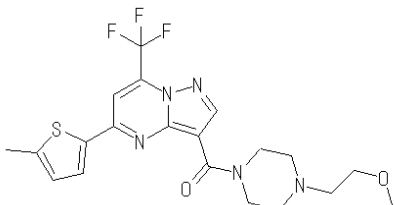
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.97-2.05 (m, 2H), 2.34-3.02 (m, 7H), 3.81-4.02 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.51 (d, $J=10.8\text{ Hz}$, 1H)

20

【0140】

実施例 69

【化102】



30

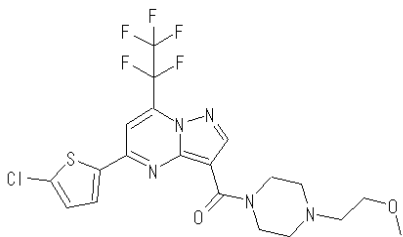
3-{[4-(2-methoxyethyl)piperazine-1-yl]carbonyl}-5-(5-methylthien-2-yl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1, 5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.59 (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.56 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H)

【0141】

実施例 70

【化103】



40

5-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-{[4-(2-methoxyethyl)piperazine-1-yl]carbonyl}-7-(pentafuorオロエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリ 50

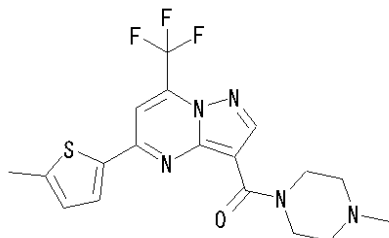
ミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.59–2.72 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 7.02 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H)

【0142】

実施例 7 1

【化104】



10

3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-(5-メチルチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

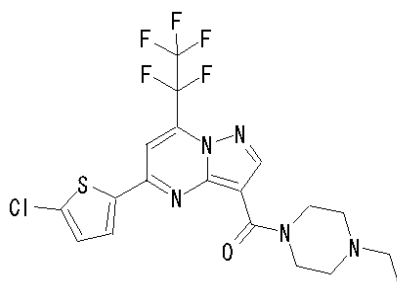
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 2.50–2.63 (m, 7H), 3.73 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 6.87 (dd, $J=1.2, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H)

20

【0143】

実施例 7 2

【化105】



30

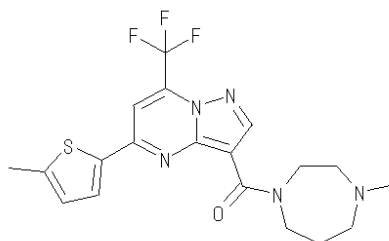
5-(5-クロロチエン-2-イル)-3-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-7-(ペンタフルオロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.45–2.70 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 7.03 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H)

【0144】

実施例 7 3

【化106】



40

3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-5-(5-メチルチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

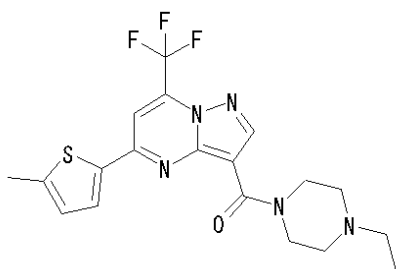
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.92–2.13 (m, 2H), 2.37–2.51 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62–2.94 (m, 4H), 3.78–3.96 (m, 4H), 6.87 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H)

【0145】

実施例 74

【化107】



10

3-[(4-ethylpiperazin-1-yl)carbonyl]-5-(5-methylthien-2-yl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

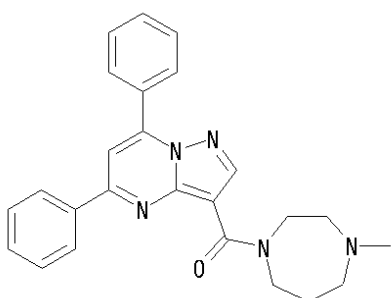
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.14 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.48–2.68 (m, 9H), 3.73 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H)

20

【0146】

実施例 75

【化108】



30

3-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl]-5,7-diphenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin

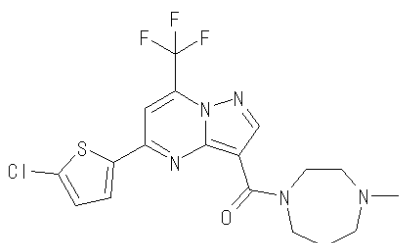
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.97 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.35+2.43 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.61 (m, 3H), 8.03 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 8.44 (m, 1H).

40

【0147】

実施例 76

【化109】



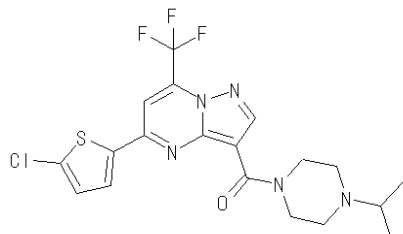
50

5-((5-クロロチエン-2-イル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.93-2.13 (m, 2H), 2.40+2.48 (m, 3H), 2.62-2.92 (m, 4H), 3.74-3.96 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=16.4\text{ Hz}$, 1H)

【0148】

実施例 77

【化110】



10

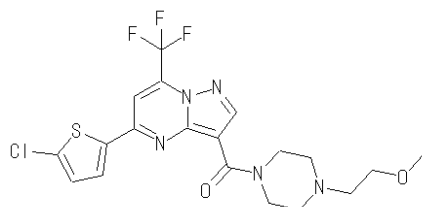
5-((5-クロロチエン-2-イル)-3-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 2.65 (m, 4H), 2.80 (sept, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 7.03 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H)

20

【0149】

実施例 78

【化111】



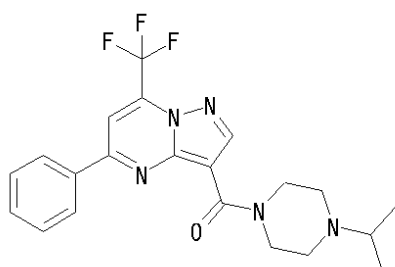
30

5-((5-クロロチエン-2-イル)-3-{[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.57-2.72 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 7.03 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H)

【0150】

実施例 79

【化112】



40

3-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニル-7- (50

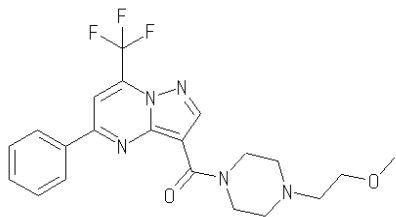
トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (m, 6H), 2.50–2.85 (m, 5H), 3.73 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 7.53–7.60 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)

【0151】

実施例 80

【化113】



10

3-{[4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}-5-phenyl-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

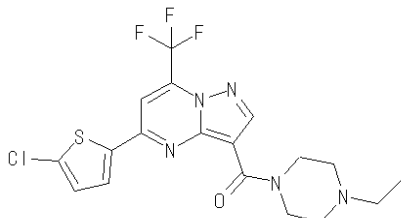
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.55 (m, 2H), 2.62–2.70 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.53 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 7.54–7.61 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 8.14–8.18 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)

20

【0152】

実施例 81

【化114】



30

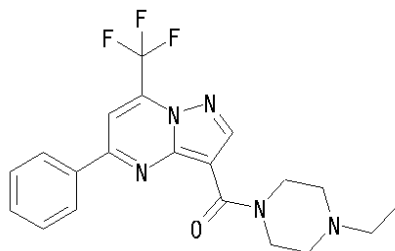
5-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-[(4-ethylpiperidin-1-yl)carbonyl]-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.14 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.48–2.66 (m, 6H), 3.69 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 7.03 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H)

【0153】

実施例 82

【化115】



40

3-[(4-ethylpiperidin-1-yl)carbonyl]-5-phenyl-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.13 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.42–2.50 (m, 6H), 3.69 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 7.03 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H)

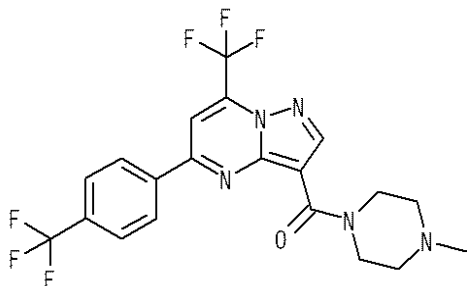
50

. 67 (m, 6H), 3.77 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 7.54 – 7.60 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)

【0154】

実施例 83

【化116】



10

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

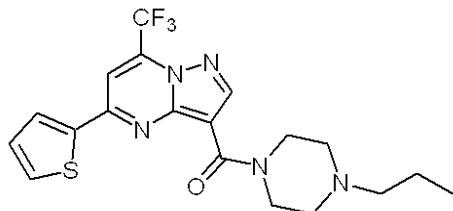
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.47–2.58 (m, 4H), 3.72–3.93 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.55 (s, 1H),

20

【0155】

実施例 84

【化117】



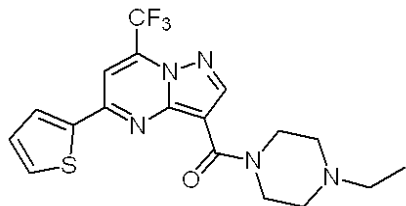
3-[(4-プロピルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 0.88 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.53–1.58 (m, 2H), 2.40 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (bs, 4H), 3.77 (bs, 2H), 3.92 (bs, 2H), 7.21 (dd, $J=5.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H).

【0156】

実施例 85

【化118】



40

3-[(4-エチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]-5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.16 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.52 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.60 (bs, 4H), 3.72 (bs, 2H),

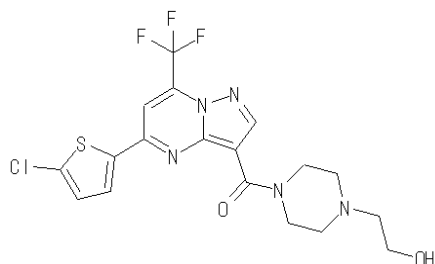
50

3.94 (bs, 2H), 7.21 (dd, $J = 5.0$, 3.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 5.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 3.8$, 1.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

【0157】

実施例 86

【化119】



10

2-(4-{[5-(5-クロロチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)エタノール

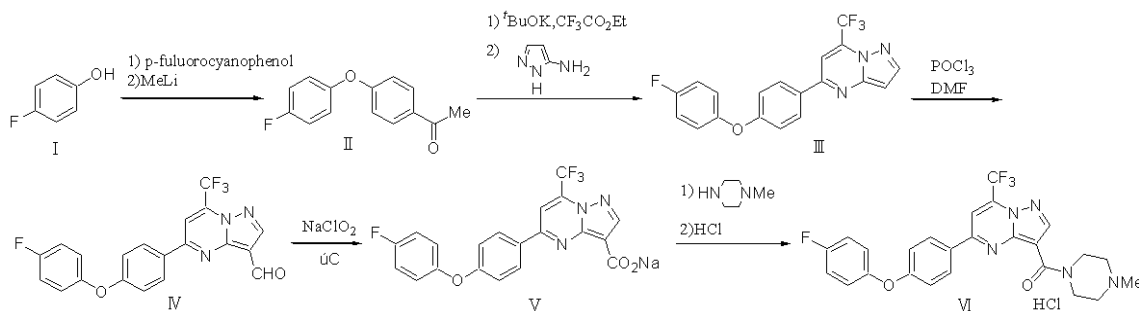
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65 (m, 7H), 3.68 (m, 4H), 3.89 (br, 2H), 7.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H)

20

【0158】

実施例 87: 5-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン塩酸塩 V I の合成

【化120】



30

【0159】

化合物 I I の製法:

I (5.93 g)、4-フルオロシアノフェノール (5.5 g)、炭酸カリウム (7.46 g)、N-メチル-2-ピロリジノン (50 ml) を 120 °C で 8 時間攪拌した。室温に戻し、食塩水 (700 ml) に注いだ。固体を濾取し、水洗後減圧乾燥し、白色固体 (9.52 g) を得た。

40

この白色固体 (5.11 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を -70 °C として、メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (1.0 モル濃度、25 ml) を滴下した。2 時間後、1 規定の塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 85/15) で精製し、白色固体 I I (2.93 g) を得た。

化合物 I I I の製法:

氷冷下の I I (2.93 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (1.46 g) を加えた。5 分後、トリフルオロ酢酸エチル (1.86 ml) を滴下した。4 時間後、1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。赤色固体 (4.36 g) を得た。

50

この赤色固体 (2.2 g) に 3-アミノピラゾール (573 mg)、酢酸 (20 ml) を加え、110℃で8時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルと重曹水を加えて抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム = 8/2/1) で精製し、黄色固体 III (2.34 g) を得た。

化合物 IV の製法:

氷冷下の N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に塩化ホスホリル (1.2 ml) を滴下した。滴下後、室温で30分間攪拌した。再び、氷冷下にして、III (2.34 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を滴下した。滴下後、100℃で6時間攪拌した。室温まで冷却し、氷冷した重曹水に少しずつ加えた。出た固体を濾取し、水洗した後、減圧乾燥した。橙色固体 IV (2 g) を得た。

10

【0160】

化合物 V の製法:

橙色固体 IV (2 g)、2-メチル-2-プロパノール (10 ml)、2-メチル-2-ブテン (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) に、室温で、亜塩素酸ナトリウム (541 mg)、リン酸二水素ナトリウム (967 mg)、水 (8 ml) の混合液を滴下した。3時間後、炭酸ナトリウム水 (200 ml) を滴下した。出た固体を濾取し、減圧乾燥した。黄色固体 V (1.4 g) を得た。

化合物 VI の製法:

V (0.1 g)、トリエチルアミン (0.08 ml)、1-メチルピペラジン (0.1 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (46 mg)、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 (58 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を、室温にて6時間攪拌した。炭酸カリウム水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール / 酢酸エチル = 1/8) で精製した。精製物に4規定塩酸-ジオキサン (5 ml) を加えて、塩化後減圧濃縮した。これをクロロホルム-ヘキサン系から結晶化した。固体を濾取し、減圧乾燥した。白色固体 VI である 5-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン塩酸塩 (60 mg) を得た。

30

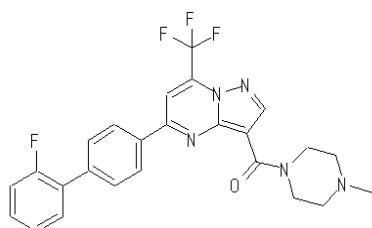
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.81 (br s, 3H), 3.05-3.74 (br, 6H), 3.90-4.78 (br, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.39-8.42 (m, 2H), 8.59 (s, 1H)

【0161】

実施例 87 と同様にして合成した。

実施例 88

【化121】



40

5-(2'-フルオロ1,1'-ビフェニル-4-イル)-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 2.37 (s, 3H), 2.44-2.62 (m, 4H), 3.74 (br, 2H), 3.94 (br, 2H), 7.42-7.54 (m,

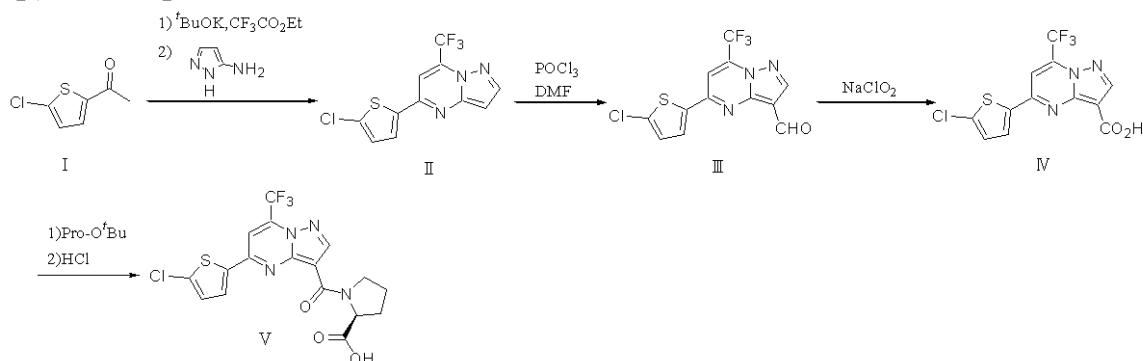
50

3 H), 7.62-7.67 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 7.97-8.04 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H)

【0162】

実施例 89: 1- { [5-(5-クロロチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル}-L-プロリン V の合成

【化122】



10

【0163】

化合物 I I の製法:

氷冷下の I (10.75 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (9 g) を加えた。5 分後、トリフルオロ酢酸エチル (9.8 ml) を滴下した。1 時間後、1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。

この残渣に 3-アミノピラゾール (6.23 g)、酢酸 (100 ml) を加え、100℃で 6 時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルと重曹水を加えて抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、黄色固体 I I (8 g) を得た。

化合物 I I I の製法:

氷冷下の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に塩化ホスホリル (4.9 ml) を滴下した。滴下後、室温で 30 分間攪拌した。再び、氷冷下にして、I I (8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) を滴下した。滴下後、80℃で 6 時間攪拌した。室温まで冷却し、氷冷した重曹水に少しずつ加えた。酢酸エチルで抽出し、油層を食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、黄色固体 I I I (5 g) を得た。

20

30

【0164】

化合物 I V の製法:

橙色固体 I I I (2.5 g)、2-メチル-2-プロパノール (10 ml)、2-メチル-2-ブテン (20 ml)、1,4-ジオキサン (80 ml) に、室温で、亜塩素酸ナトリウム (1.95 g)、磷酸二水素ナトリウム (2.71 g)、水 (20 ml) の混合液を滴下した。1 時間後、炭酸ナトリウム水 (200 ml) とトルエン (50 ml) を加えた。水層を分取し、1 規定塩酸で pH を 2 とし、酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。黄色固体 I V (2 g) を得た。

40

化合物 V の製法:

I V (0.1 g)、N-メチルモルホリン (0.1 ml)、L-プロリン *tert*-ブチルエステル (62 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (46 mg)、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 (58 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を、室温にて 6 時間攪拌した。クエン酸水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製した。精製物に 4

50

規定塩酸－ジオキサン（10 ml）を加えて、12時間後減圧濃縮した。これにジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、減圧乾燥した。表題化合物である黄色固体V（110 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 1.82–2.03（m, 4H）, 2.31（m, 1H）, 3.65+3.81（m, 2H）, 4.46+5.03（m, 1H）, 7.38（m, 1H）, 8.29（m, 2H）, 8.48+8.57（s, 1H）, 12.52（brs, 1H）

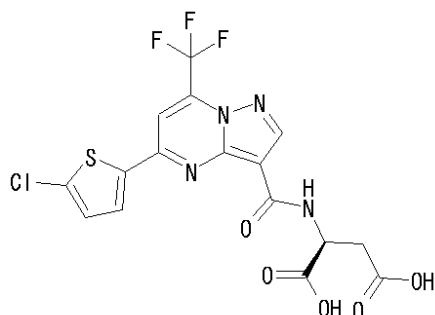
【0165】

施例89と同様にして、実施例90から実施例163の化合物を合成した。

実施例90

10

【化123】



20

N- { [5-(5-クロロチエン-2-イル) -7-(トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -L-アスパルティック アシッド

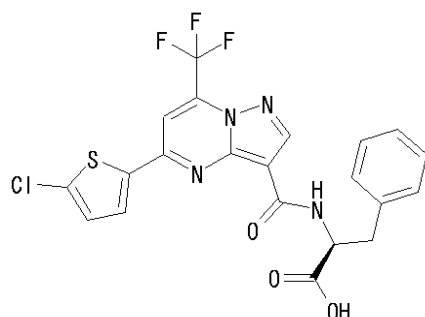
$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 2.85（dd, $J=4.8, 17.2\text{ Hz}$, 1H）, 2.97（dd, $J=4.8, 17.2\text{ Hz}$, 1H）, 4.86（m, 1H）, 7.39（d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H）, 8.34（br, 1H）, 8.36（d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H）, 8.50（d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H）, 8.68（s, 1H）, 12.50（brs, 1H）, 13.16（brs, 1H）

【0166】

実施例91

30

【化124】



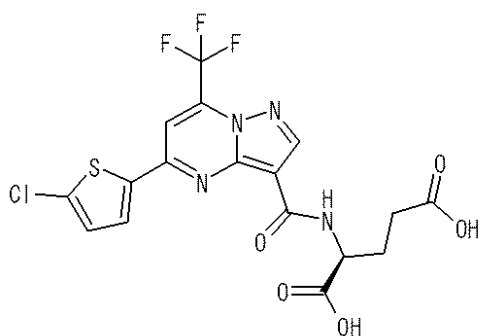
N- { [5-(5-クロロチエン-2-イル) -7-(トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -L-フェニルアラニン 40

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 3.17（dd, $J=5.2, 14\text{ Hz}$, 1H）, 3.25（dd, $J=5.2, 14\text{ Hz}$, 1H）, 4.90（m, 1H）, 7.16（m, 1H）, 7.19–7.23（m, 4H）, 7.35（d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H）, 8.21（m, 1H）, 8.29（d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H）, 8.31（s, 1H）, 8.68（s, 1H）, 13.28（brs, 1H）

【0167】

実施例92

【化125】



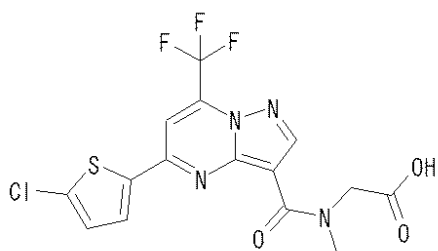
N- { [5 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ
[1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - L - グルタミン酸 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.02 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 4.09 + 4.63 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.36 - 8.37 (m, 2H), 8.68 + 8.69 (s, 1H), 12.24 (brs, 1H), 13.25 (brs, 1H)

【 0 1 6 8 】

実施例 9 3

【 化 1 2 6 】



20

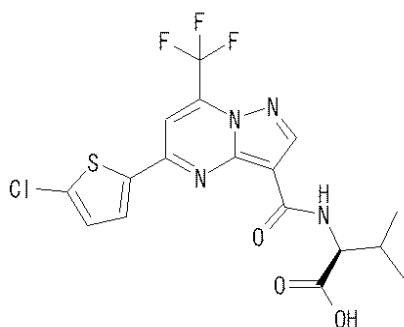
N- { [5 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ
[1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - N - メチルグリシン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.04 + 3.19 (s, 3H), 4.20 + 4.32 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.26 - 8.31 (m, 2H), 8.44 + 8.55 (s, 1H), 12.74 (brs, 1H) 30

【 0 1 6 9 】

実施例 9 4

【 化 1 2 7 】



40

N- { [5 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ
[1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - L - バリン

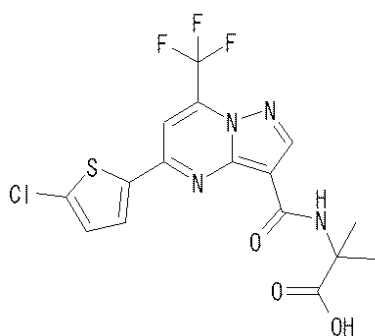
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.28 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.36 - 8.39 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 13.09 (brs, 1H)

【 0 1 7 0 】

50

実施例 9 5

【化 1 2 8】



10

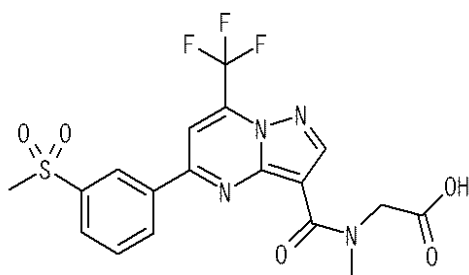
N- { [5 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - 2 - メチルアラニン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1. 6 4 (s, 6 H), 7. 4 0 (d, $J = 4. 4$ Hz, 1 H), 8. 2 7 (s, 1 H), 8. 3 5 (s, 1 H), 8. 3 7 (d, $J = 4. 4$ Hz, 1 H), 8. 6 4 (s, 1 H), 12. 9 3 (br s, 1 H)

【 0 1 7 1 】

実施例 9 6

【化 1 2 9】



20

N - メチル - N - { [5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } グリシン

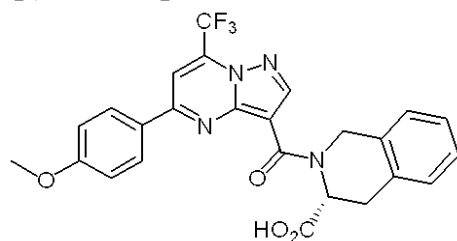
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 3. 2 9 (s, 3 H), 3. 3 6 (s, 3 H), 4. 3 6 (s, 2 H), 7. 7 8 - 7. 8 2 (m, 2 H), 8. 1 6 (d, $J = 8. 4$ Hz, 1 H), 8. 2 6 (br, 1 H), 8. 6 9 (br, 1 H), 8. 9 6 (br, 1 H)

30

【 0 1 7 2 】

実施例 9 7

【化 1 3 0】



40

(3 R) - 2 - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - ニル] カルボニル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシリック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3. 1 8 - 3. 3 9 (m, 2 H), 3. 8 4 + 3. 8 7 (s, 3 H), 4. 5 3 - 4. 8 9 (m, 1 H), 5. 0 0 - 5. 1 1 (m, 1 H), 5. 2 7 + 5. 3 3 (s, 1 H), 6. 9 7 - 7. 3 1 (m, 6 H), 8. 2 3 - 8. 3 3 (m, 3 H), 8. 5 4 + 8. 5 9 (s, 1 H), 12. 8 3 (bs

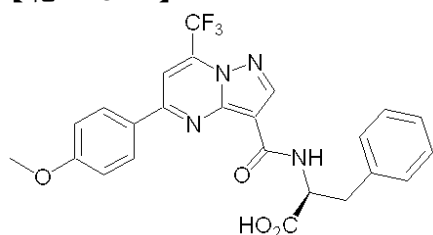
50

, 1 H) .

【0173】

実施例 98

【化131】



10

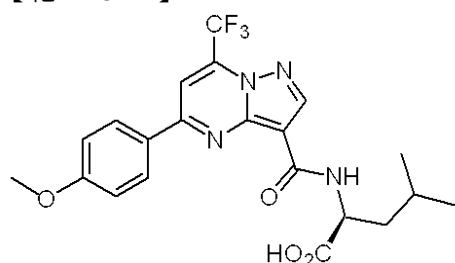
N- { [5 - (4 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) - 7 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ ラ ズ ロ [1 , 5 - a] ピ リ ミ ジ - 3 - ニ ル] カ ル ボ ニ ル } - L - フェ ニ ル ア ラ ニ ン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.96-3.08 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.69-4.73 (m, 1H), 6.80-7.00 (m, 7H), 8.03-8.06 (m, 3H), 8.31 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 13.08 (bs, 1H) .

【0174】

実施例 99

【化132】



20

N- { [5 - (4 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) - 7 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ ラ ズ ロ [1 , 5 - a] ピ リ ミ ジ - 3 - ニ ル] カ ル ボ ニ ル } - L - ロ イ シ ン

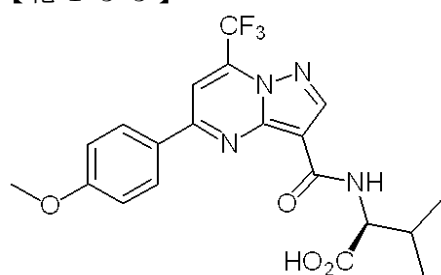
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.78 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 6H), 1.59-1.63 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.41-4.46 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.29-8.36 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H) .

30

【0175】

実施例 100

【化133】



40

N- { [5 - (4 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) - 7 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ ラ ズ ロ [1 , 5 - a] ピ リ ミ ジ - 3 - ニ ル] カ ル ボ ニ ル } - L - バ リ ン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.78 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 6H), 2.03-2.08 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.34-4.38 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.25-8

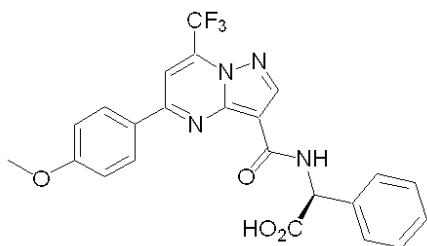
50

. 3.9 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H), .

【0176】

実施例101

【化134】



10

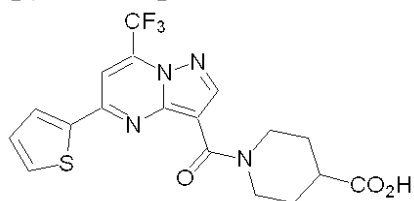
(2S)-1-({[5-(4-methoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl}amino)-2-phenylacetic acid

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.66 (s, 3H), 5.37 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.12–7.28 (m, 5H), 8.10 (s, 1H), 8.23 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.91 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 13.25 (bs, 1H).

【0177】

実施例102

【化135】



20

1-({[5-(thiophen-2-yl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-2-carboxylic acid

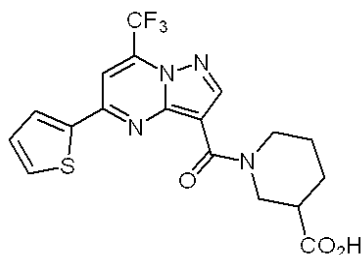
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.60–1.92 (m, 4H), 2.50–2.58 (m, 1H), 2.93–3.30 (m, 2H), 3.87 (bs, 1H), 4.24 (bs, 1H), 7.30 (dd, $J=5.0, 3.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=5.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.41 (dd, $J=3.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.95 (s, 1H).

30

【0178】

実施例103

【化136】



40

1-({[5-(thiophen-2-yl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl}piperidin-3-yl)-2-carboxylic acid

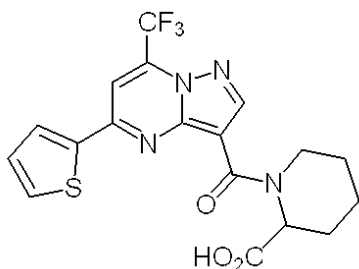
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.00–3.35 (m, 7H), 3.83–4.02 (m, 1H), 4.18–4.52 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=5.0$ 50

, 3.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.89 (bs, 1H). , H)

【0179】

実施例104

【化137】



10

1- {[5-(thien-2-yl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl} piperidin-2-carboxylic acid

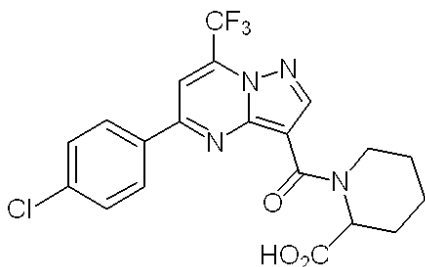
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.32-3.40 (m, 7H), 3.91+4.39 (s, 1H), 4.89+5.19 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.25-8.52 (m, 3H), 12.98 (bs, 1H).

20

【0180】

実施例105

【化138】



30

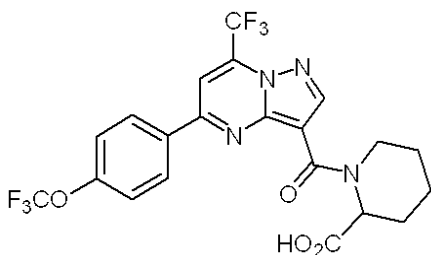
1- {[5-(4-chlorophenyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl} piperidin-2-carboxylic acid

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.41-2.98 (m, 7H), 4.01+4.56 (bs, 1H), 4.97+5.32 (s, 1H), 7.77-8.42 (m, 3H), 8.47-8.68 (m, 3H), 12.95 (s, 1H).

【0181】

実施例106

【化139】



40

1- {[5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl} piperidin-2-carboxylic acid

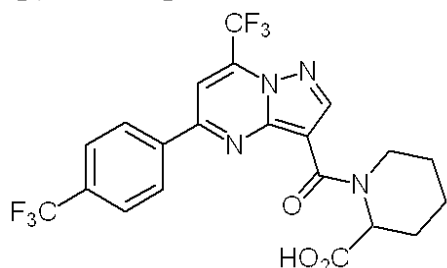
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.29-3.01 (m, 7H), 4.06+4. 50

6.1 (bs, 1H), 5.03–5.40 (s, 1H), 7.74–8.48 (m, 3H), 8.61–8.74 (m, 3H), 12.93 (s, 1H).

【0182】

実施例 107

【化 140】



10

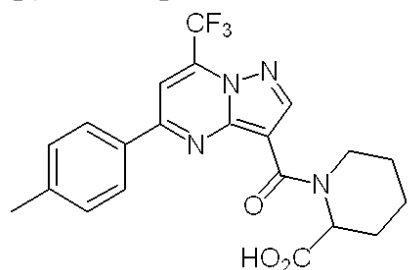
1-({7-(トリフルオロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-3-ニル}カルボニル)ピペリジン-2-カルボキシリックアシッド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.32–2.91 (m, 7H), 3.93+4.49 (bs, 1H), 4.89+5.27 (s, 1H), 7.97–8.40 (m, 3H), 8.63–8.55 (m, 3H), 12.93 (s, 1H).

【0183】

実施例 108

【化 141】



30

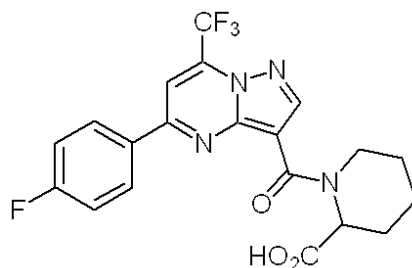
1-{[5-(4-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-3-ニル}カルボニル}ピペリジン-2-カルボキシリックアシッド

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.18–3.00 (m, 7H), 2.55 (s, 3H), 4.06+4.55 (bs, 1H), 4.98+5.35 (s, 1H), 7.36–8.79 (m, 6H), 12.95 (bs, 1H).

【0184】

実施例 109

【化 142】



40

1-{[5-(4-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-3-ニル}カルボニル}ピペリジン-2-カルボキシリックアシッド

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.02–2.89 (m, 7H), 3.86+4.42 (bs, 1H), 4.85+5.23 (s, 1H), 7.28–8.55 (m, 6H), 12.95 (bs, 1H).

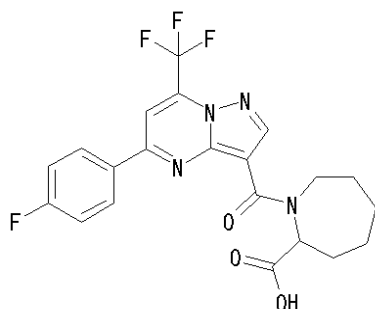
50

H), 12.95 (bs, 1H).

【0185】

実施例110

【化143】



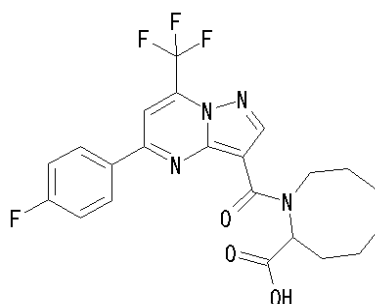
10

1- { [5-(4-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル]カルボニル} アゼパン-2-カルボキシリック アシッド
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.22-3.21 (m, 7H), 3.99-5.52 (m, 4H), 7.50-8.72 (m, 6H), 12.65 (bs, 1H).

【0186】

実施例111

【化144】



20

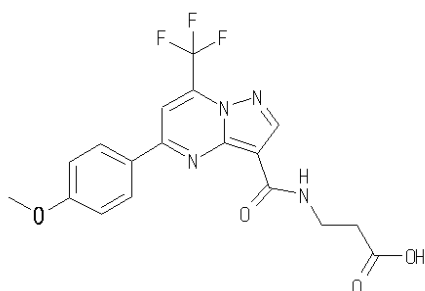
1- { [5-(4-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル]カルボニル} アゾカン-2-カルボキシリック アシッド
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.38-3.01 (m, 8H), 3.51-5.29 (m, 5H), 7.35-8.52 (m, 6H), 12.85 (bs, 1H).

30

【0187】

実施例112

【化145】



40

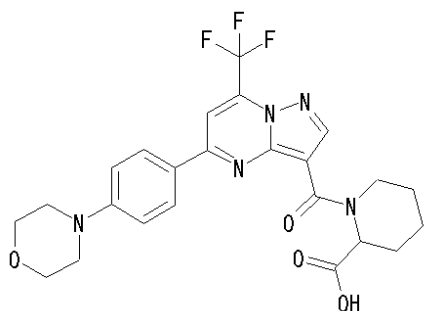
N- { [5-(4-メトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル]カルボニル} -β-アラニン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.51 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.54 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.08 (d, J=9. 50

0 Hz, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.23 (bs, 1 H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 8.56 (s, 1 H).

【0188】

実施例 113

【化146】



10

1- { [5- (4-モルホリ-4-ニルフェニル) -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ-3-ニル] カルボニル} ピペリジン-2-カルボキシリック アシッド

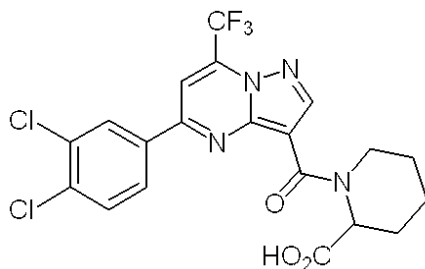
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.18-2.78 (m, 7 H), 3.16-3.23 (m, 4 H), 3.58-3.61 (m, 4 H), 3.78+4.25 (s, 1 H), 4.77+5.05 (s, 1 H), 6.93-6.95 (m, 2 H), 7.92-8.00 (m, 1 H), 8.09-8.15 (m, 2 H), 8.31+8.37 (s, 1 H), 12.74 (bs, 1 H).

20

【0189】

実施例 114

【化147】



30

1- { [5- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ-3-ニル] カルボニル} ピペリジン-2-カルボキシリック アシッド

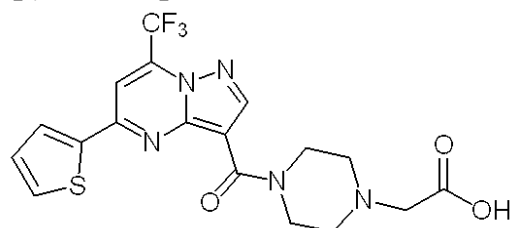
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 0.90-2.75 (m, 7 H), 3.76+4.21 (bs, 1 H), 4.68+5.06 (s, 1 H), 8.52-7.73 (m, 5 H), 12.97 (bs, 1 H).

40

【0190】

実施例 115

【化148】



50

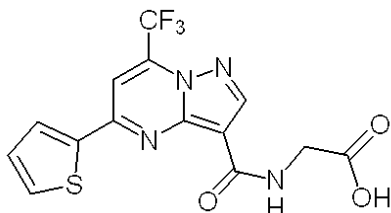
(4- { [5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-3-ニル]カルボニル} ピペリジ-1-ニル) アセテック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 2.93 (s, 2H), 3.44-3.88 (m, 8H), 7.22 (dd, $J=5.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=3.5, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H).

【0191】

実施例 116

【化149】



10

N- { [5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-3-ニル]カルボニル} グリシン

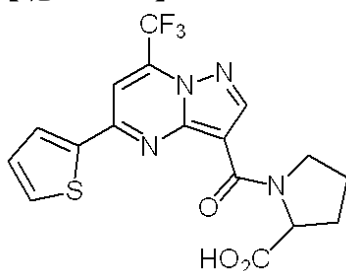
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 3.93 (s, 2H), 7.13 (dd, $J=4.9, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=4.9, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=3.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H).

20

【0192】

実施例 117

【化150】



30

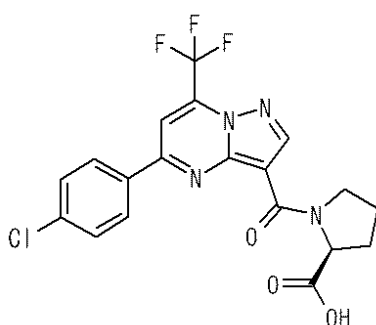
1- { [5-チエ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-3-ニル]カルボニル} プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 2.09-2.55 (m, 4H), 3.87+4.09 (bs, 2H), 4.68+5.42 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 8.51-8.78 (m, 3H), 12.75 (bs, 1H).

【0193】

実施例 118

【化151】



40

50

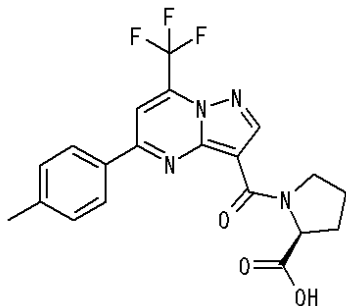
1- { [5- (4-クロロフェニル) -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-ニル] カルボニル} -L-プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.87-2.34 (m, 4H), 3.67+3.82 (bs, 2H), 4.48+4.95 (bs, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 8.32-8.44 (m, 3H), 8.52+8.65 (s, 1H), 12.59 (bs, 1H).

【0194】

実施例 119

【化152】



10

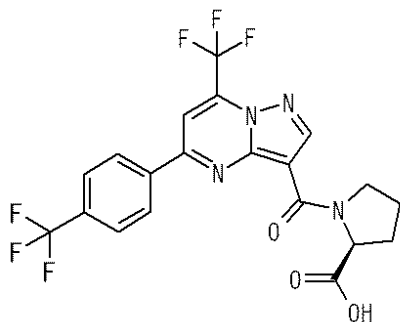
1- { [5- (4-メチルフェニル) -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-ニル] カルボニル} -L-プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.86-2.34 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.68+3.84 (bs, 2H), 4.48+5.04 (bs, 1H), 7.41 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 8.25-8.28 (m, 3H), 8.49+8.61 (s, 1H), 12.61 (bs, 1H).

【0195】

実施例 120

【化153】



30

1- ({7- (トリフルオロメチル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-ニル} カルボニル) -L-プロリン

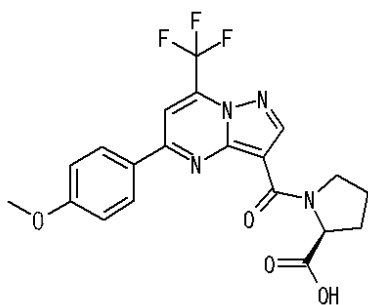
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.89-2.41 (m, 4H), 3.67+3.85 (bs, 2H), 4.48+4.94 (bs, 1H), 7.98 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.39-8.69 (m, 4H), 12.63 (bs, 1H).

【0196】

実施例 121

【化154】

40



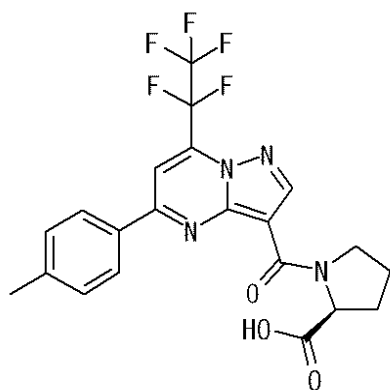
1 - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } - L - プロリン 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.88 - 2.34 (m, 4H), 3.65 + 3.83 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.48 + 5.04 (bs, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 8.21 - 8.36 (m, 3H), 8.46 + 8.57 (s, 1H), 12.62 (bs, 1H).

【0197】

実施例 122

【化155】



20

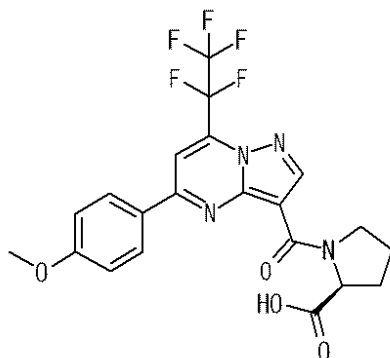
1 - { [5 - (4 - メチルフェニル) - 7 - (ペンタフルオロエチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } - L - プロリン 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.72 - 2.20 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 3.51 + 3.69 (bs, 2H), 4.33 + 4.88 (bs, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 8.33 + 8.45 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

【0198】

実施例 123

【化156】



40

1 - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (ペンタフルオロエチル) ピラゾロ [1 , 50

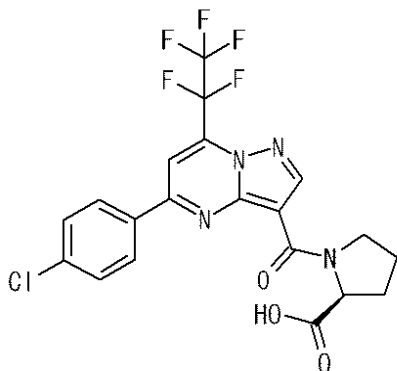
5-a] ピリミジ-3-ニル] カルボニル} -L-プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.91-2.41 (m, 4H), 3.73+3.89 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.53+5.10 (bs, 1H), 7.20 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.51+8.62 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).

【0199】

実施例 124

【化157】



10

20

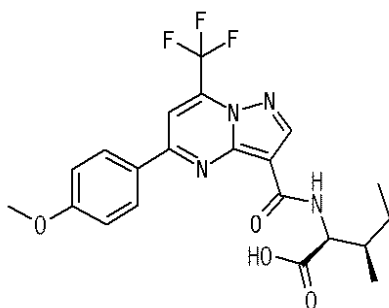
1- { [5- (4-クロロフェニル) -7- (ペンタフルオロエチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ-3-ニル] カルボニル} -L-プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.86-2.34 (m, 4H), 3.68+3.82 (bs, 2H), 4.48+4.96 (bs, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.59+8.65 (s, 1H), 12.55 (s, 1H).

【0200】

実施例 125

【化158】



30

N- { [5- (4-メトキシフェニル) -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ-3-ニル] カルボニル} -L-アロイソロイシン

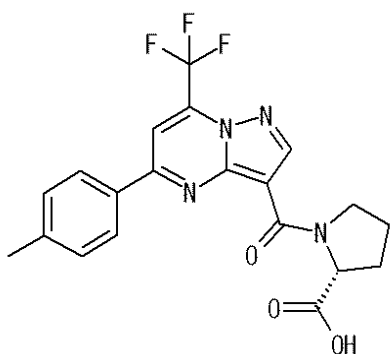
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.93-0.98 (m, 6H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.57-1.60 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.60-4.63 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.61 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.67 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).

40

【0201】

実施例 126

【化159】



10

1- { [5 - (4 - メチルフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } - D - プロリン

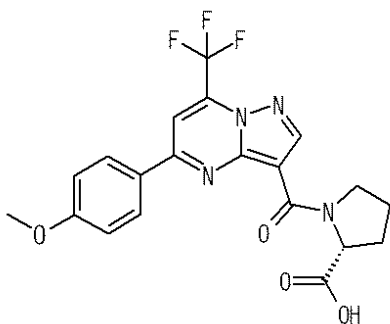
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.88-2.34 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.69+3.84 (bs, 2H), 4.49+5.09 (bs, 1H), 7.43 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.50+8.61 (s, 1H), 12.54 (s, 1H).

【0202】

実施例 127

【化160】

20



1- { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } - D - プロリン 30

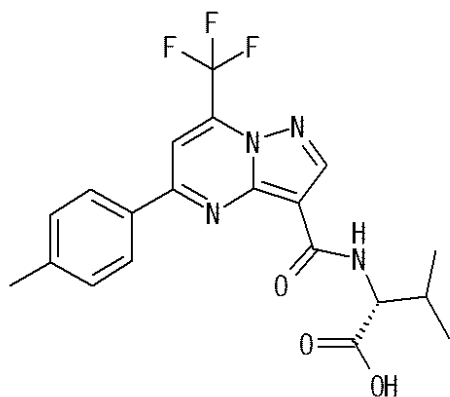
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.97-2.45 (m, 4H), 3.78+3.95 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.59+5.21 (bs, 1H), 7.27 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.58+8.69 (s, 1H), 12.64 (s, 1H).

【0203】

実施例 128

【化161】

40



50

N- { [5- (4-メチルフェニル) - 7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-
a] ピリミジ- 3-ニル] カルボニル } - D-バリン

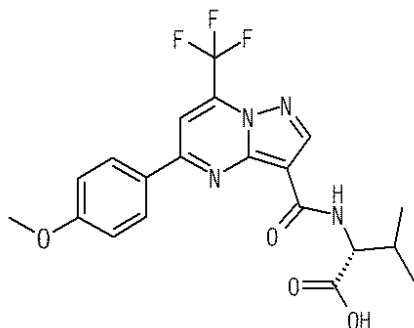
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.79+0.83 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H),
2.06-2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 4.39-4.42
(m, 1H), 7.23 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.16 (s, 1H),
8.21 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.41 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H),
8.52 (s, 1H), 12.96 (s, 1H).

【0204】

実施例 129

【化162】

10



N- { [5- (4-メトキシフェニル) - 7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-
a] ピリミジ- 3-ニル] カルボニル } - D-バリン

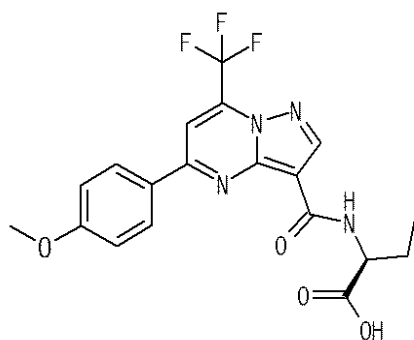
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.98+1.00 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H),
2.26-2.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.57-4.60 (m,
1H), 7.14 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.31 (s, 1H), 8
.48 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.60 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8
.68 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).

【0205】

実施例 130

【化163】

30



(2S) - 2 - ({ [5- (4-メトキシフェニル) - 7- (トリフルオロメチル) ピラ
ゾロ [1, 5- a] ピリミジ- 3-ニル] カルボニル } アミノ) ブタノイック アシッド

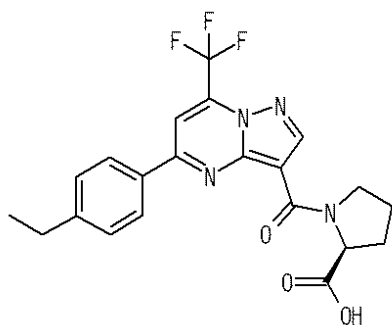
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.94 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H), 1.8
3-2.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.58-4.63 (m, 1H
) , 7.15 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (d,
 $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 1
3.23 (s, 1H).

【0206】

実施例 131

【化164】

40



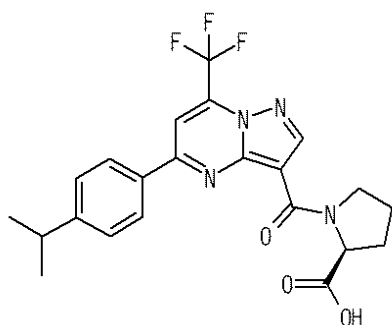
1- { [5 - (4 - エチルフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - 10
a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } - L - プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.03 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.67-2.14 (m, 4H), 2.50 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.46+3.64 (bs, 2H), 4.27+4.89 (bs, 1H), 7.25 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 8.29+8.40 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

【0207】

実施例 132

【化165】



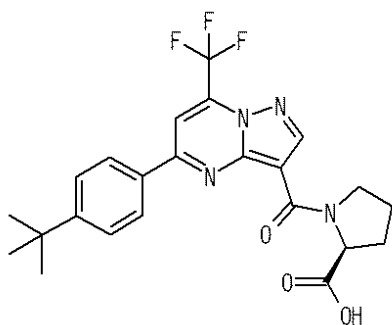
1- { [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } - L - プロリン 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.27 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H), 1.88-2.35 (m, 4H), 2.99-3.02 (m, 1H), 3.69+3.83 (bs, 2H), 4.48+5.11 (bs, 1H), 7.49 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.50+8.61 (s, 1H), 12.54 (s, 1H).

【0208】

実施例 133

【化166】



1- { [5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 3 - ニル] カルボニル } - L - プロリン 40

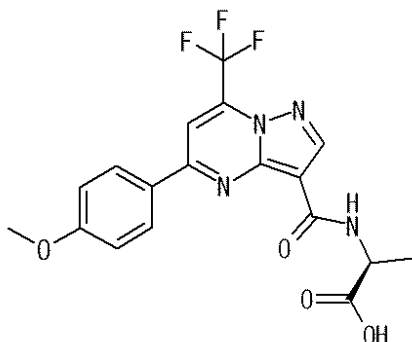
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.35 (s, 9H), 1.87-2.36 (m 50

, 4 H), 3.67 + 3.85 (bs, 2 H), 4.49 + 5.12 (bs, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.51 + 8.61 (s, 1 H), 12.53 (bs, 1 H).

【0209】

実施例 134

【化167】



10

N- { [5-(4-メトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] pyrimidinピリミジ-3-ニル] カルボニル} -L-アラニン

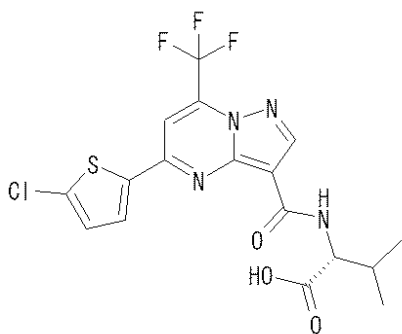
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.41-4.44 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 13.08 (bs, 1 H).

20

【0210】

実施例 135

【化168】



30

N- { [5-(5-クロロチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -D-バリン

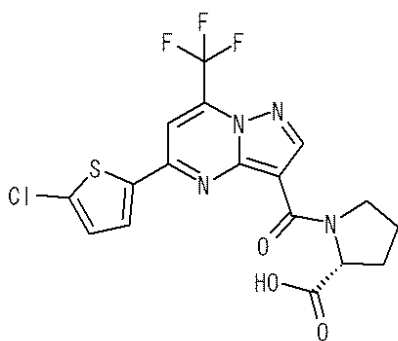
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.02 (m, 6 H), 2.28 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 8.08 + 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.68 (m, 1 H), 13.09 (br, 1 H)

40

【0211】

実施例 136

【化169】



10

1- { [5-(5-クロロチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル}-D-プロリン

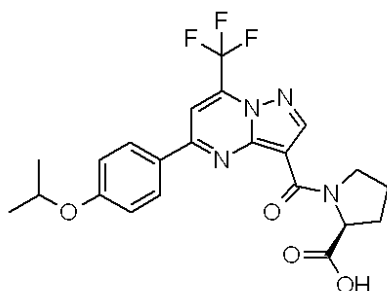
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.82-2.12 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.65+3.80 (m, 2H), 4.46+5.05 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.47+8.57 (s, 1H), 12.51 (br, 1H)

【0212】

実施例137

【化170】

20



1- { [5-(4-イソプロポキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル}-L-プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.32 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 6H), 1.82-2.08 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.67+3.83 (m, 2H), 4.47+5.10 (m, 1H), 4.79 (sept $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 8.22+8.23 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.46+8.57 (s, 1H), 12.52 (br, 1H)

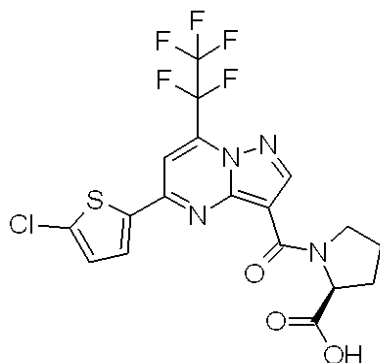
30

【0213】

実施例138

【化171】

40



1- { [5-(5-クロロチエン-2-イル)-7-(ペンタフルオロエチル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル}-L-プロリン

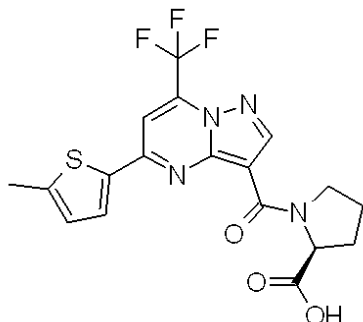
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.83-2.12 (m, 3H), 2.33 (m, 50

1 H), 3.66 + 3.81 (m, 2 H), 4.46 + 5.02 (m, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 8.33 (m, 2 H), 8.47 + 8.56 (s, 1 H), 12.61 (br, 1 H)

【0214】

実施例 139

【化172】



10

1- { [5-(5-メチルチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -L-プロリン

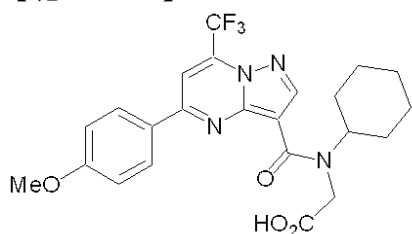
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.82-2.01 (m, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 3.65 + 3.85 (m, 2 H), 4.44 + 5.13 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 8.17-8.22 (m, 2 H), 8.42 + 8.52 (s, 1 H), 12.50 (br, 1 H)

20

【0215】

実施例 140

【化173】



30

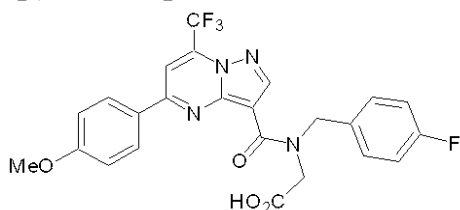
N-シクロヘキシル-N- { [5-(4-メトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-ニル] カルボニル} グリシン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.02-2.42 (m, 10 H), 3.96 (s, 3 H), 4.01 + 4.39 (s, 2 H), 4.03 + 4.50 (bs, 1 H), 7.21-8.32 (m, 3 H), 8.41-8.56 (m, 3 H), 12.55 (bs, 1 H).

【0216】

実施例 141

【化174】



40

N-(4-フルオロベンジル)-N- { [5-(4-メトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-ニル] カルボニル} グリシン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.67 + 3.82 (s, 3 H), 3.86 + 4.06 (s, 2 H), 4.57 + 4.64 (s, 2 H), 6.84-8.11 (m, 9

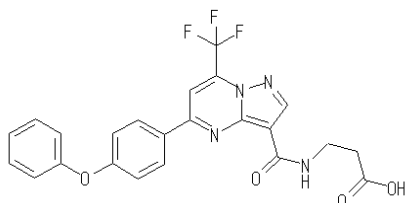
50

H), 8.30 (s, 1H), 12.63 (bs, 1H).

【0217】

実施例142

【化175】



10

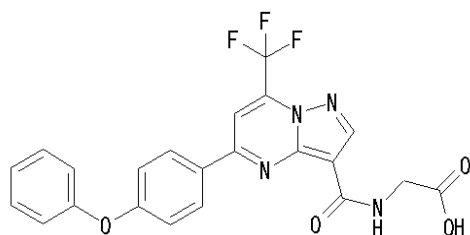
N-{[5-(4-phenoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl}-β-alanine

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.49 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.51 (s, 1H)

【0218】

実施例143

【化176】



20

N-{[5-(4-phenoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl}glycine

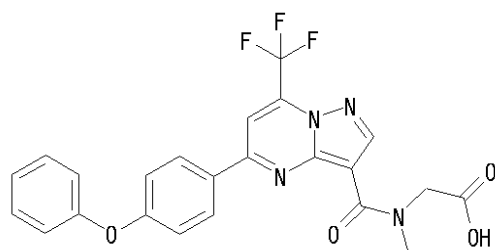
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.15 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.17 (d, J=11.4 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.47 (t, J=5.1 Hz, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 13.05 (brs, 1H)

30

【0219】

実施例144

【化177】



40

N-methyl-N-{[5-(4-phenoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]carbonyl}glycine

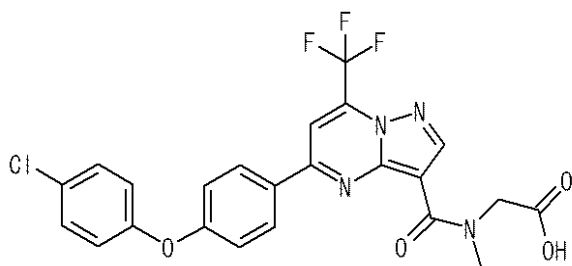
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.05+3.22 (s, 3H), 4.21+4.35 (s, 2H), 7.16 (m, 4H), 7.25 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 8.23+8.26 (s, 1H), 8.38-8.43 (m, 2H), 8.47+8.58 (s, 1H), 12.75 (brs, 1H)

50

【0220】

実施例145

【化178】



10

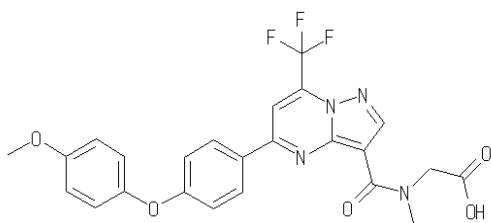
N- { [5- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -N-メチルグリシン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.05+3.21 (s, 3H), 4.21+4.36 (s, 2H), 7.17-7.20 (m, 4H), 7.50-7.53 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.31-8.44 (m, 2H), 8.47+8.58 (s, 1H), 12.74 (brs, 1H)

【0221】

実施例146

【化179】

20



N- { [5- [4- (4-メトキシフェノキシ) フェニル] -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -N-メチルグリシン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.04+3.21 (s, 3H), 4.21+4.36 (s, 2H), 7.01-7.10 (m, 4H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.20+8.23 (s, 1H), 8.33-8.41 (m, 2H), 8.46-8.57 (s, 1H), 12.74 (brs, 1H)

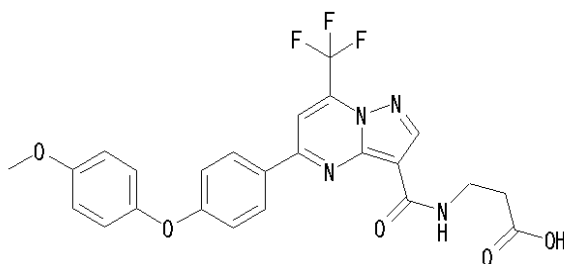
30

【0222】

実施例147

【化180】

40



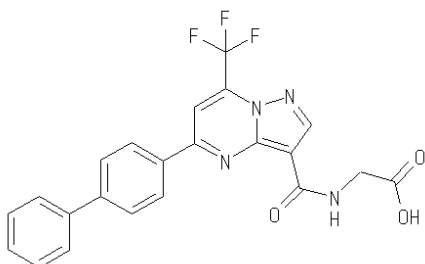
N- { [5- [4- (4-メトキシフェノキシ) フェニル] -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -β-アラニン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.55 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.02-7.11 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (br, 1H), 8.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 12.50 (brs, 1H)

50

【0223】

実施例148

【化181】



10

N- { [5 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラ
ゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } グリシン

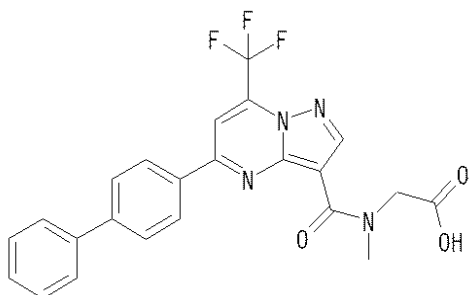
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 4.19 (d, $J=10.4\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.91 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (t, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.75 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)

【0224】

実施例149

【化182】

20



N- { [5 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラ 30
ゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - N - メチルグリシン

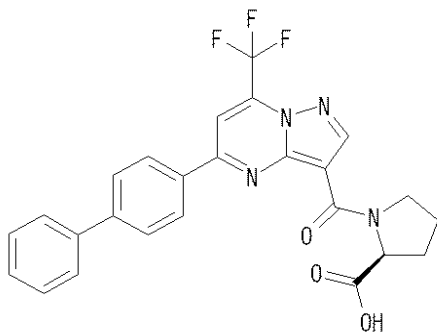
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.08 + 3.26 (s, 3H), 4.24 + 4.39 (s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.35 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 8.46-8.51 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H)

【0225】

実施例150

【化183】

40



1 - { [5 - (1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラ
ゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - L - プロリン

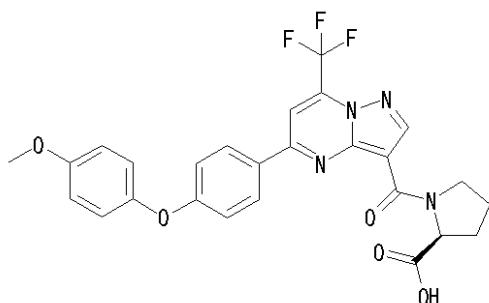
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.95 + 2.33 (m, 4H), 3.69 + 3.8 50

7 (m, 2H), 4.50+5.08 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.93 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 8.31+8.36 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 2H), 8.52+8.63 (s, 1H), 12.56 (brs, 1H)

【0226】

実施例 151

【化184】



10

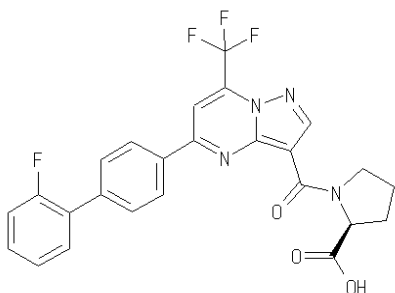
1- { [5- [4- (4-メトキシフェノキシ) フェノキシ] -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -L-プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.95+2.33 (m, 4H), 3.67+3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.66+5.00 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 8.48+8.59 (s, 1H), 12.51 (brs, 1H) 20

【0227】

実施例 152

【化185】



30

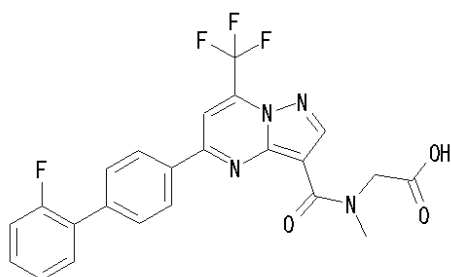
1- { [5- (2'-フルオロ1, 1'-ビフェニル-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -L-プロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.86-2.11 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 3.69+3.84 (m, 2H), 4.50+5.03 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.30-8.37 (m, 2H), 8.41-8.43 (s, 1H), 8.55-8.67 (s, 1H), 12.56 (brs, 1H) 40

【0228】

実施例 153

【化186】



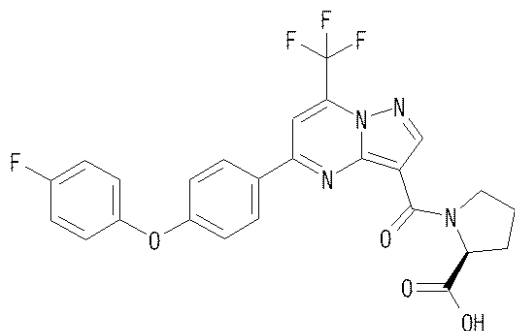
N- { [5 - (2' - フルオロ 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - N - メチルグリシン 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.08 + 3.24 (s, 3H), 4.25 + 4.34 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.31 - 8.43 (m, 3H), 8.52 + 8.64 (s, 1H), 12.76 (brs, 1H)

【0229】

実施例 154

【化187】



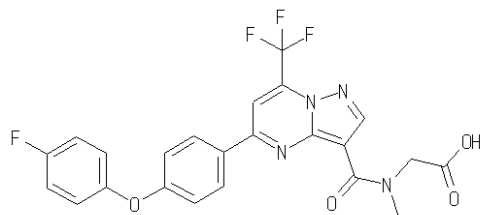
1 - { [5 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - L - プロリン 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.82 - 1.99 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.66 + 3.83 (m, 2H), 4.66 + 5.02 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 8.24 + 8.26 (s, 1H), 8.36 - 8.40 (m, 2H), 8.49 + 8.60 (s, 1H), 12.53 (brs, 1H)

【0230】

実施例 155

【化188】



N- { [5 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } - N - メチルグリシン

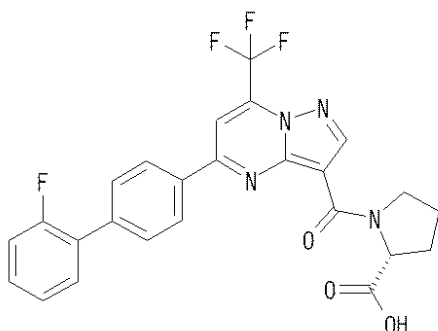
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.04 + 3.21 (s, 3H), 4.20 + 4.36 (s, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 8.24 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H), 8.36 - 8.44 (m, 2H), 8.47 + 8.58 (s, 1H), 1 50

2. 83 (b r s, 1 H)

【0231】

実施例 156

【化189】



10

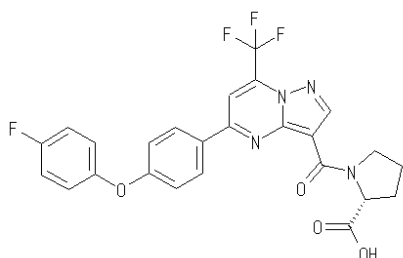
1- { [5- (2'-フルオロ1, 1'-ビフェニル-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -D-プロリン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1. 94+2. 35 (m, 4 H), 3. 69+3. 84 (m, 2 H), 4. 50+4. 63 (m, 1 H), 7. 47 (m, 1 H), 7. 55 (m, 2 H), 7. 67 (d, J=8. 4 Hz, 2 H), 7. 80 (t, J=8. 4 Hz, 1 H), 8. 31-8. 36 (m, 2 H), 8. 42+8. 43 (s, 1 H), 8. 55+8. 66 (s, 1 H), 12. 56 (b r s, 1 H)

20

【0232】

実施例 157

【化190】



30

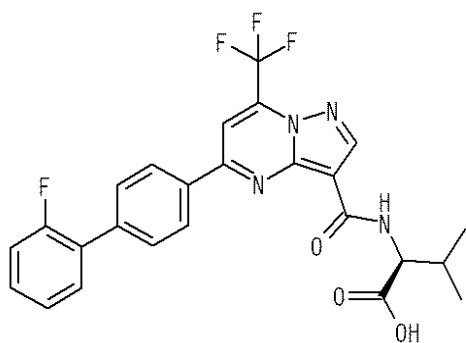
1- { [5- [4- (4-フルオロフェノキシ) フェニル1] -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -D-プロリン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1. 95+2. 31 (m, 4 H), 3. 65+3. 83 (m, 2 H), 4. 46+5. 06 (m, 1 H), 7. 15 (d, J=8. 8 Hz, 2 H), 7. 20-7. 25 (m, 2 H), 7. 32 (m, 2 H), 8. 26 (s, 1 H), 8. 38 (d, J=8. 8 Hz, 2 H), 8. 49+8. 60 (s, 1 H), 12. 51 (b r s, 1 H)

【0233】

実施例 158

【化191】

40



10

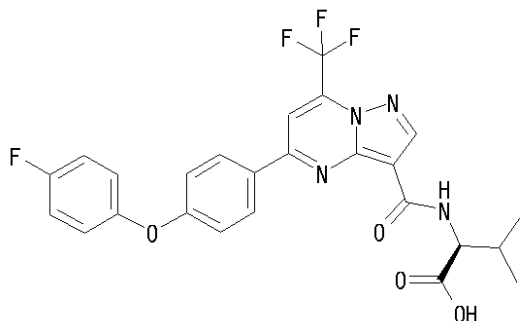
N-[[5-(2'-フルオロ1, 1'-ビフェニル-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル}-L-バリン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.30 (m, 1H), 4.61 (dd, J=4.4, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.79 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.43-8.53 (m, 3H), 8.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 13.18 (brs, 1H)

【0234】

実施例159

20

【化192】



30

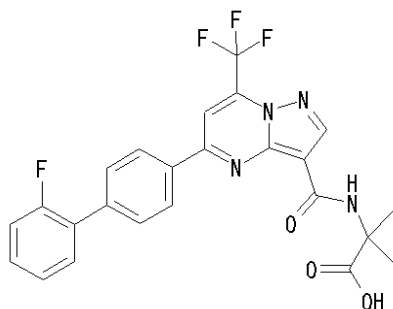
N-[[5-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル]-L-バリン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.97 (t, J=7.2 Hz, 6H), 2.25 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.8 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.61 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 13.19 (brs, 1H)

【0235】

実施例160

【化193】

40



N-[[5-(2'-フルオロ1, 1'-ビフェニル-4-イル)-7-(トリフルオロ 50

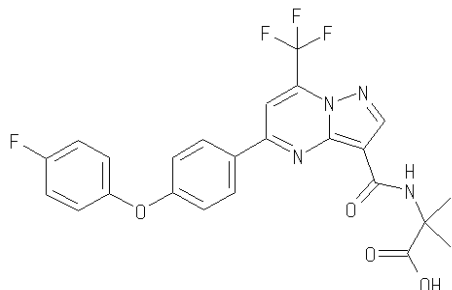
メチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -2-メチルアラニン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.68 (s, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.79 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.47-8.58 (m, 3H), 8.72-8.74 (m, 2H), 13.16 (brs, 1H)

【0236】

実施例 161

【化194】



10

N- { [5- [4- (4-フルオロフェノキシ) フェニル] -7- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] カルボニル} -2-メチルアラニン

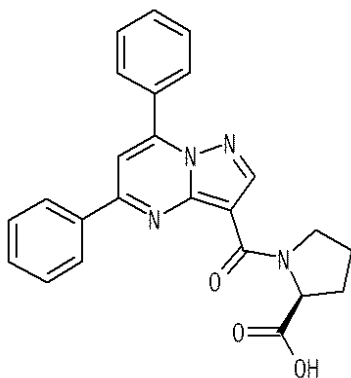
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.65 (s, 6H), 7.13 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.69 (br, 1H), 13.09 (brs, 1H)

20

【0237】

実施例 162

【化195】



30

1- [(5, 7-ジフェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) カルボニル] -L-プロリン

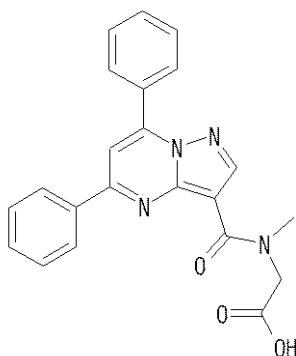
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.87-2.01 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 6H), 7.96 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 12.49 (brs, 1H)

40

【0238】

実施例 163

【化196】



10

N-[(5,7-ジフェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-N-メチルグリシン

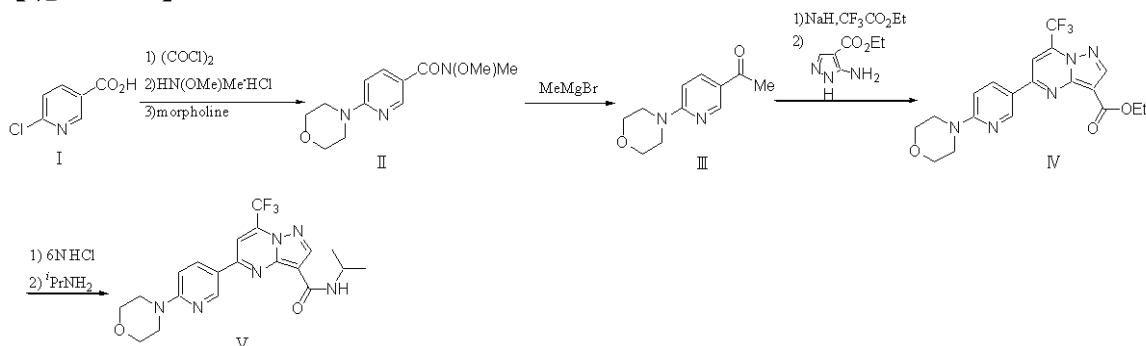
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.08 + 3.29 (s, 3H), 4.29 + 4.49 (s, 2H), 7.57-7.68 (m, 6H), 7.94 + 7.96 (s, 1H), 8.17-8.24 (m, 2H), 8.35-8.43 + 8.48 (m, 3H), 12.72 (brs, 1H)

【0239】

実施例164：N-イソプロピル-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドVの合成

20

【化197】



30

【0240】

化合物IIの製法：

氷冷下のI (3.4 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1滴) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、オギザリクロリド (2.1 ml) を加えた後、ゆっくりと室温まで昇温した。一晩攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (40 ml) を加え溶液を調製した後、これを氷冷下のO-メチルヒドロキシルアンモニウムクロリド (4.3 g)、炭酸水素ナトリウム (7.4 g)、テトラヒドロフラン (40 ml)、水 (10 ml) の混合液に滴下した。30分後、重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、油状物 (4.35 g) を得た。これにモルホリン (10 ml) を加えて、110℃で10時間攪拌した。室温に戻し、酢酸エチルと食塩水から抽出した。油層を水洗し、硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧濃縮した。黄色固体としてII (5.4 g) を得た。

40

化合物IIIの製法：

氷冷下のII (5.4 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、メチルマグネシウムブロミド (0.93モル濃度のテトラヒドロフラン溶液、27.5 ml) を滴下した。1時間後、塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を水洗後、硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧濃縮した。黄色固体としてIII (3.75 g) を得た。

【0241】

50

化合物 I V の製法：

氷冷下の I I I (3.75 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (0.8 g、ミネラルオイル分散) を加えた。30分後、室温として1時間攪拌し、再び氷冷した。これにトリフルオロ酢酸エチル (2.7 ml) を滴下した。ゆっくりと室温まで昇温し、終夜攪拌した。酢酸 (0.5 ml) で反応をクエンチし、減圧濃縮した。残渣にエチル-3-アミノ-4-ピラゾールカルボキシレート (2.78 g)、酢酸 (50 ml) を加えて、110℃で10時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣に水 (100 ml)、炭酸水素ナトリウムを加えて pH 8-9 とし、ヘキサン (50 ml) を加えて、1時間攪拌した。出ていた固体を濾取し、減圧乾燥した。黄色固体 I V (5.4 g) を得た。

10

化合物 V の製法：

I V (2 g)、6規定塩酸 (15 ml)、1,4-ジオキサン (20 ml) を混合し、100℃で7時間攪拌した。減圧濃縮し、黄色固体 (2 g) を得た。この黄色固体 (0.2 g)、トリエチルアミン (0.07 ml)、イソプロピルアミン (0.1 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (74 mg)、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 (92 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を、室温にて24時間攪拌した。炭酸カリウム水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/4) で精製し、表題化合物である橙色固体 V (40 mg) を得た。

20

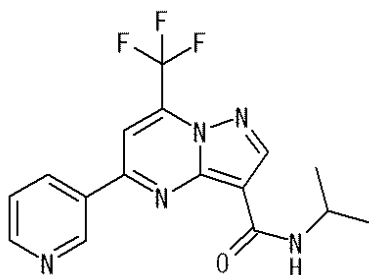
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 4.34 (m, 1H), 6.78 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=2.6, 9.1\text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H)

【0242】

実施例 164 と同様にして、実施例 165 から実施例 173 を合成した。

実施例 165

【化198】



30

N-イソプロピル-5-ピリジン-3-イル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

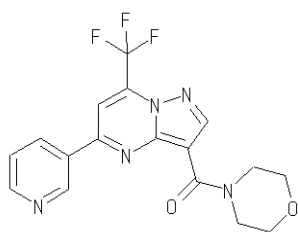
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H), 4.36 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.74 (br, 2H), 8.37 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.86 (dd, $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 9.37 (m, 1H)

40

【0243】

実施例 166

【化199】



3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-5-pyridin-3-yl-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

10

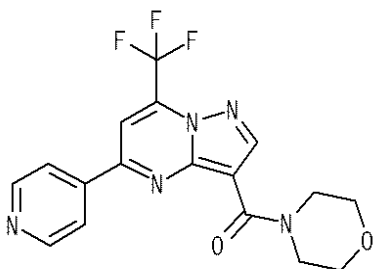
3-(モルホリン-4-イルカルボニル)-5-ピリミジン-3-イル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.77 (br, 8H), 7.54 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.83 (dd, $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 9.34 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H)

【0244】

実施例167

【化200】



20

3-(モルホリン-4-イルカルボニル)-5-ピリジン-4-イル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

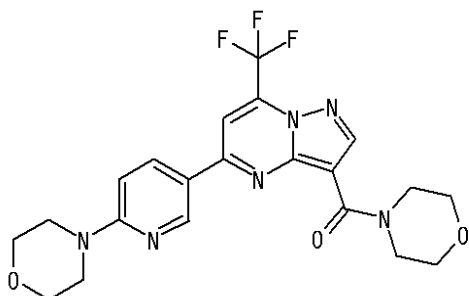
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.77 (br, 8H), 7.75 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.88 (m, 2H)

30

【0245】

実施例168

【化201】



40

3-(モルホリン-4-イルカルボニル)-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

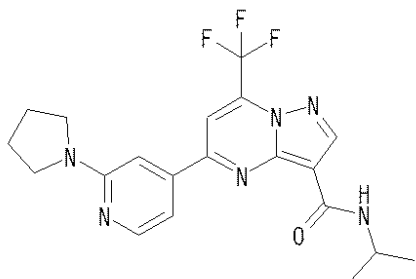
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.70-3.89 (m, 16H), 6.75 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.36 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=2.3, 9.1\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.93 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H)

【0246】

実施例169

50

【化 2 0 2】



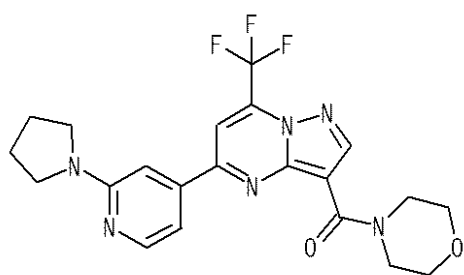
N-イソプロピル-5-(2-ピロリジン-1-イルピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル) ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 3.10 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=1.5, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 8.38 (dd, $J=0.5, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H)

【0 2 4 7】

実施例 170

【化 2 0 3】



20

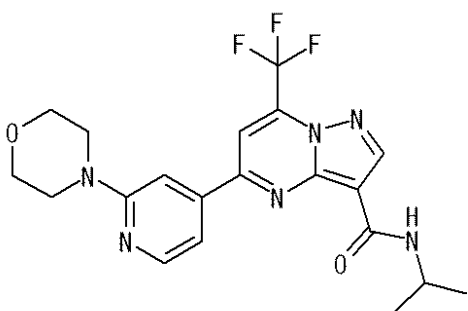
3-(モルホリン-4-イルカルボニル)-5-(2-ピロリジン-1-イルピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル) ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.09 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.87 (br, 8H), 7.01 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=1.5, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.36 (d, $J=4.4, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H) 30

【0 2 4 8】

実施例 171

【化 2 0 4】



40

N-イソプロピル-5-(2-モルホリン-4-イルピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル) ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

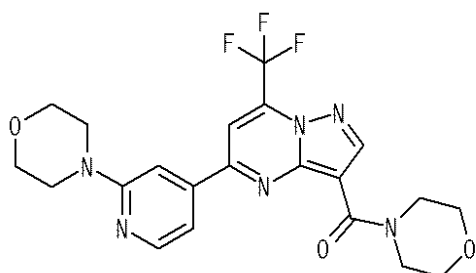
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 7.22 (dd, $J=1.4, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7 50

. 7 4 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 0.5, 5.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H)

【0249】

実施例 172

【化205】



10

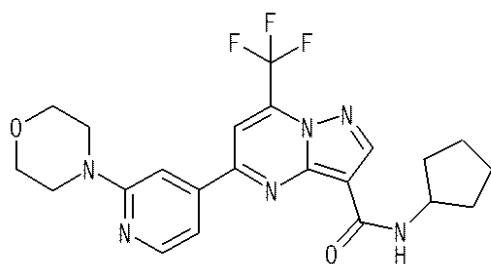
3-(4-morpholin-4-yl)-5-(2-morpholin-4-yl-1,5-a-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-1,3,5-trifluorobenzene

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.45–3.89 (m, 16H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H)

【0250】

実施例 173

【化206】



20

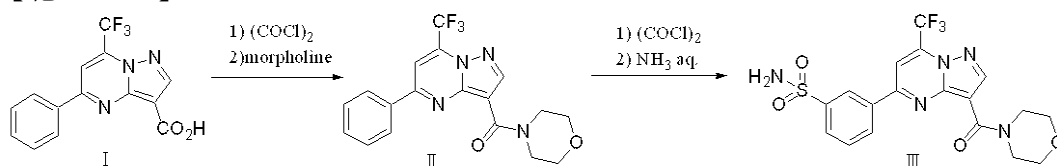
N-cyclopentyl-3-(4-morpholin-4-yl)-5-(2-morpholin-4-yl-1,5-a-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-1,3,5-trifluorobenzene

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.51 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 1.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.87 (br, 1H), 8.44 (dd, $J = 0.4, 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H)

【0251】

実施例 174: 3-[3-(4-morpholin-4-yl)-7-(1,3,5-trifluorobenzyl)-1,5-a-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]benzenesulfonamide IIIの合成

【化207】



40

【0252】

化合物 II の製法:

氷冷下の I (0.55 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、オギザリルクロリド (0.17 ml) を加えた後、ゆっくりと室

50

温まで昇温した。3時間後、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン（10 ml）を加え溶液を調製した後、これを氷冷下のモルホリン（1 ml）、炭酸水素ナトリウム（0.5 g）、テトラヒドロフラン（5 ml）、水（10 ml）の混合液に滴下した。30分後、塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。油層を水洗後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。黄色固体 I I（0.7 g）を得た。

化合物 I I I の製法：

氷冷下のクロロ硫酸（0.35 ml）に I I（0.4 g）を少しずつ加えた。全量加えた後、室温として2時間攪拌した。氷冷水に加えて、出た固体を濾取し、減圧乾燥し、黄色固体（0.35 g）を得た。

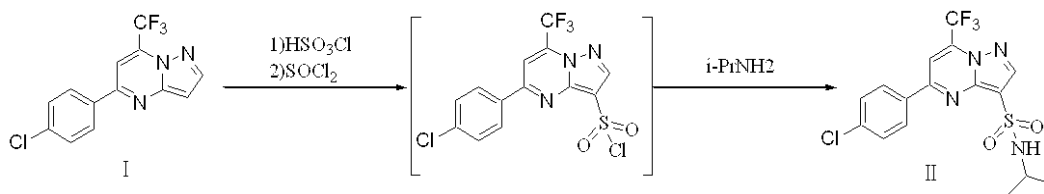
この黄色固体（0.2 g）を、氷冷下の28%アンモニア水（10 ml）、テトラヒドロフラン（10 ml）の混合液に、少しずつ加えた。1時間後、酢酸エチル-食塩水から抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。クロロホルムを加えて、不溶の固体を濾取し、減圧乾燥した。表題化合物である黄色固体 I I I（0.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 3.68（br, 8H）, 7.55（br, 2H）, 7.83（t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H）, 8.05（m, 1H）, 8.33（s, 1H）, 8.58（d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H）, 8.63（s, 1H）, 8.78（t, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H）

【0253】

実施例 175：5-（4-クロロフェニル）-N-イソプロピル-7-（トリフルオロメチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド I I の合成

【化208】



I（500 mg）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、0℃にてクロロ硫酸（442 μl ）を加えた後に、50℃にて4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後に、ジエチルエーテルにて希釈、ろ過によりオレンジ色固体を得た。

得られた固体（100 mg）をジクロロメタン（10 ml）に懸濁させ、塩化チオニル（500 μl ）、ジメチルホルムアミド（10 μl ）を室温にて加え50℃にて6時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後に、ジクロロメタン（10 ml）、トリエチルアミン（50 μl ）、イソプロピルアミン（50 μl ）を加え、室温にて12時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムと食塩水にて分液抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1、3／1）で精製し、表題化合物である I I（90 mg）を得た。

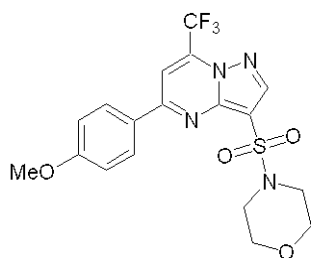
$^1\text{H-NMR}$ （CDCl₃） δ 1.15（d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H）, 3.61-3.67（m, 1H）, 4.86（bs, 1H）, 7.54（d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H）, 7.79（s, 1H）, 8.13（d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H）, 8.54（s, 1H）.

【0254】

実施例 175と同様にして、実施例 176から実施例 181を合成した。

実施例 176

【化209】



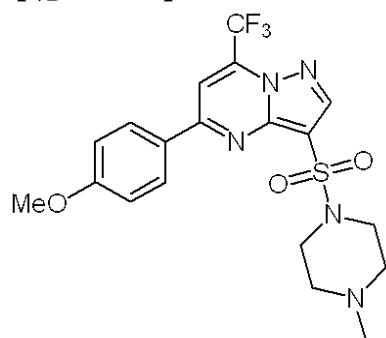
5-(4-メトキシフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルスルホニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.26-3.28 (m, 4H), 3.77-3.79 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.06 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.46 (s, 1H).

【0255】

実施例 177

【化210】



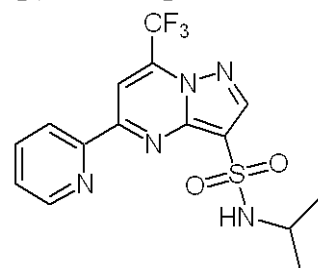
5-(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)スルホニル]-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.25 (s, 3H), 2.51 (bs, 4H), 3.29 (bs, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.05 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.46 (s, 1H).

【0256】

実施例 178

【化211】



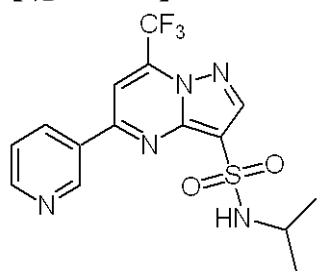
N-イソプロピル-5-ピリジ-2-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 3.65-3.70 (m, 1H), 5.07 (bs, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.93 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.73-8.74 (m, 1H).

【0257】

実施例 179

【化 212】



10

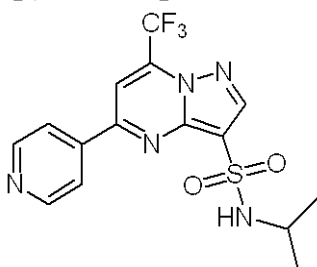
N-イソプロピル-5-ピリジ-3-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-スルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.16 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 3.65-3.70 (m, 1H), 5.05 (bs, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 8.78 (dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 9.33-9.34 (m, 1H).

【0258】

実施例 180

【化 213】



20

N-イソプロピル-5-ピリジ-4-ニル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-スルホンアミド

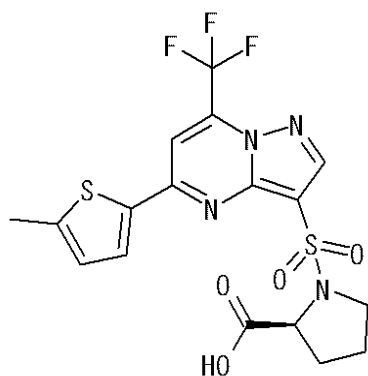
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1.15 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 3.65-3.70 (m, 1H), 5.03 (bs, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=4.6, 1.7\text{ Hz}$, 2H), 8.34 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.87 (dd, $J=4.6, 1.7\text{ Hz}$, 2H).

30

【0259】

実施例 181

【化 214】



40

1 - { [5-(5-メチルチエン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] スルホニル } - L-プロリン

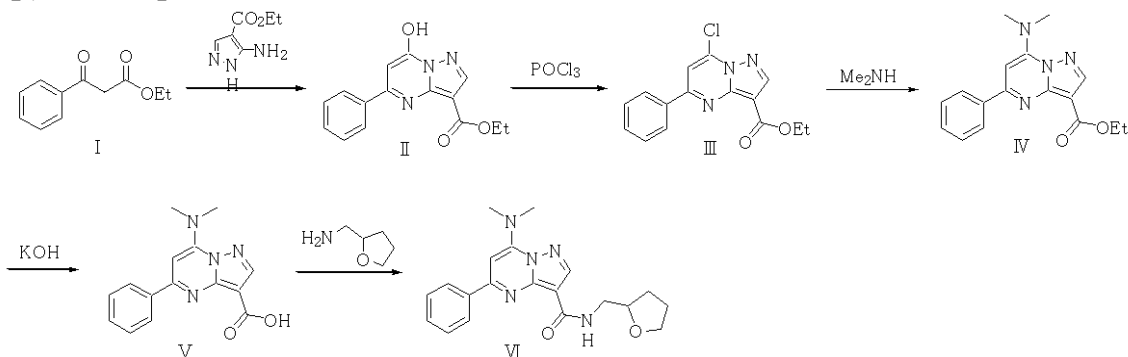
50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72 (m, 1H), 1.80–1.96 (m, 2H), 1.97–2.09 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 6.97 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.80 (br, 1H)

【0260】

実施例182：7-(ジメチルアミノ)-5-フェニル-N-(テトラヒドロフラン-2-ニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドVIの合成

【化215】



10

【0261】

化合物IIの製法：

エチルベンゾイルアセテートI (14.26 g)、エチル-3-アミノ-4-ピラゾールカルボキシレート (10.47 g) の酢酸 (60 ml) 溶液を110℃にて8時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液を水 (1000 ml) にそそぎ、ろ過、ジエチルエーテルにて洗浄、続いて乾燥することでII (12.21 g) を得た。

化合物IIIの製法：

II (283 mg) の1,4-ジオキサン (5 ml) 溶液に、室温にてオキシ塩化リン (1.0 ml) を加えた。反応溶液を120℃にて5時間撹拌したのちに、水 (100 ml) にそそぎ、ろ過、続いて乾燥することでIII (243 mg) を得た。

化合物IVの製法：

III (302 mg)、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0モル濃度、2.0 ml) のエタノール (10 ml) 溶液を70℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液を食塩水 (50 ml) にそそぎ、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて脱水し、減圧濃縮しIV (306 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 3.44 (s, 6H), 4.41 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.47–7.50 (m, 3H), 8.15–8.17 (m, 2H), 8.46 (s, 1H)。

【0262】

化合物Vの製法：

IV (306 mg)、水酸化カリウム (168 mg)、水 (5 ml) のエタノール (5 ml) 溶液を60℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、減圧濃縮し、水 (100 ml) にて希釈し、酢酸 (1 ml) を加えた。残渣をろ過後、ジエチルエーテルにて洗浄し、続いて乾燥することでV (170 mg) を得た。

化合物VIの製法：

V (81 mg)、トリエチルアミン (76 mg)、テトラヒドロフリルアミン (30 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (41 mg)、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 (58 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を、室温にて12時間撹拌した。反応溶液をクロロホルムと食塩水にて分液抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

20

30

40

50

ラフィー（溶出溶媒：メタノール／クロロホルム＝１／１００）で精製し、表題化合物であるVI（６９ｍｇ）を得た。

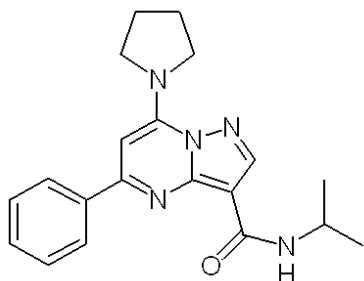
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ １．６６－１．７３（ｍ，１Ｈ）， １．８９－２．０１（ｍ，３Ｈ）， ３．４４（ｓ，６Ｈ）， ３．４８－３．５６（ｍ，１Ｈ）， ３．７９－３．８５（ｍ，２Ｈ）， ３．９７－４．１４（ｍ，１Ｈ）， ４．１４－４．１７（ｍ，１Ｈ）， ６．５０（ｓ，１Ｈ）， ７．４９－７．５５（ｍ，３Ｈ）， ８．１６－８．１８（ｍ，２Ｈ）， ８．５４（ｓ，１Ｈ）， ８．９３－８．９５（ｂｓ，１Ｈ）。

実施例１８２と同様にして、実施例１８３から実施例２１２の化合物を合成した。

実施例１８３

10

【化２１６】



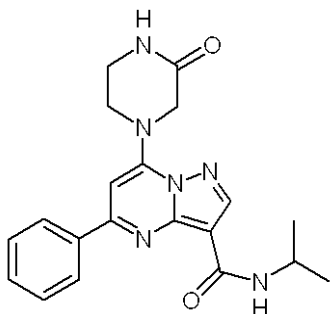
N-イソプロピル-5-フェニル-7-ピロリジ-1-ニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ １．３３（ｄ， $J=6.5\text{ Hz}$ ，６Ｈ）， ２．０６－２．１０（ｍ，４Ｈ）， ４．０６－４．１３（ｍ，４Ｈ）， ４．２８－４．３３（ｍ，１Ｈ）， ６．２２（ｓ，１Ｈ）， ７．４５－７．５２（ｍ，３Ｈ）， ７．９９－８．０１（ｍ，２Ｈ）， ８．４３（ｓ，１Ｈ）， ８．５３（ｂｓ，１Ｈ）。

【０２６３】

実施例１８４

【化２１７】



30

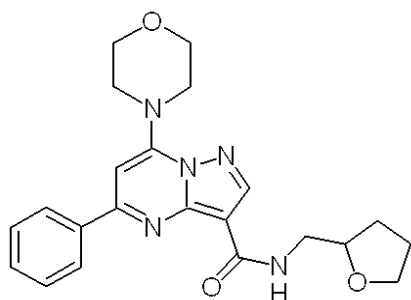
N-イソプロピル-7-(3-オキソピペラジ-1-ニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ １．３４（ｄ， $J=6.5\text{ Hz}$ ，６Ｈ）， ３．７１－３．７４（ｍ，２Ｈ）， ４．２８－４．３３（ｍ，１Ｈ）， ４．３３－４．３５（ｍ，４Ｈ）， ６．１５（ｓ，１Ｈ）， ６．６９（ｓ，１Ｈ）， ７．４５－７．４８（ｍ，３Ｈ）， ８．１３－８．１５（ｍ，２Ｈ）， ８．３６（ｓ，１Ｈ）， ８．５３（ｂｓ，１Ｈ）．． 40

【０２６４】

実施例１８５

【化２１８】



7-(4-モルホリ-4-ニル-5-フェニル-N-(テトラヒドロフラ-2-ニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

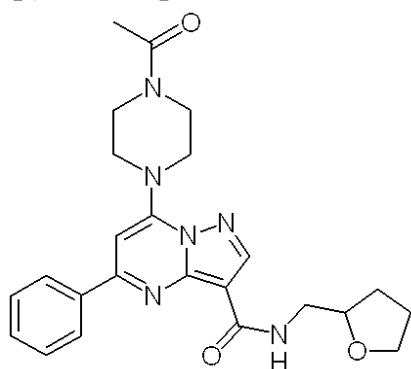
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.69-1.75 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 3H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 6H), 3.96-4.01 (m, 5H), 4.14-4.17 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 3H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.86-8.88 (bs, 1H).

【0265】

実施例186

【化219】



20

7-(4-アセチルピペラジ-1-ニル)-5-フェニル-N-(テトラヒドロフラ-2-ニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

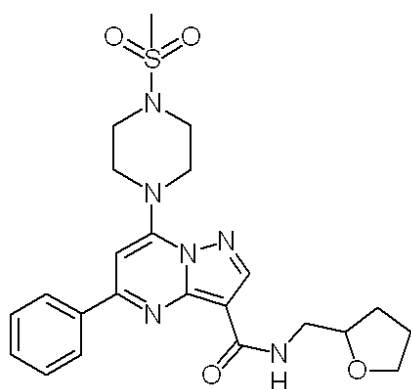
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.67-2.04 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 3.54-4.14 (m, 13H), 6.66 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 3H), 8.16-8.18 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H).

【0266】

実施例187

【化220】



40

7-[4-(メチルスルホニル)ピペラジ-1-ニル]-5-フェニル-N-(テトラヒドロフラ-2-ニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

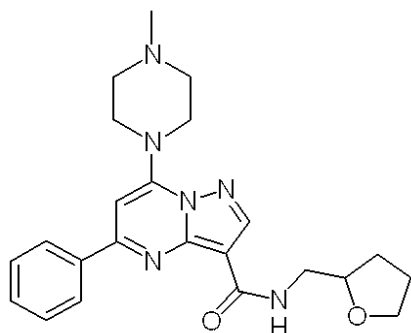
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.77–2.05 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.45–4.11 (m, 13H), 6.64 (s, 1H), 7.49–7.54 (m, 3H), 8.13–8.16 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H).

【0267】

実施例 188

【化221】



10

7-(4-メチルピペラジ-1-ニル)-5-フェニル-N-(テトラヒドロフラ-2-ニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

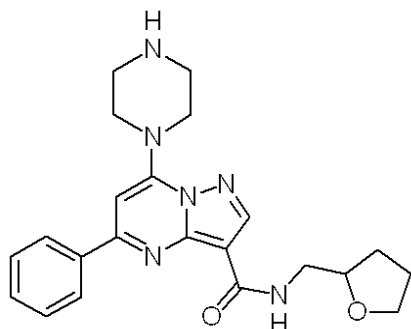
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.69–1.99 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.55–4.15 (m, 13H), 6.58 (s, 1H), 7.47–7.49 (m, 3H), 8.16–8.19 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H).

20

【0268】

実施例 189

【化222】



30

5-フェニル-7-ピペラジ-1-ニル-N-(テトラヒドロフラ-2-ニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

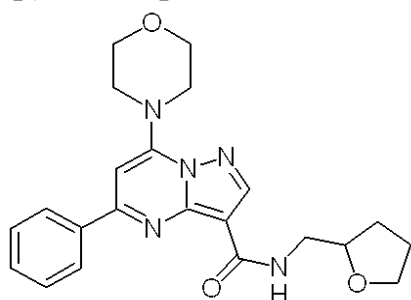
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70–1.99 (m, 4H), 3.55–4.15 (m, 13H), 6.58 (s, 1H), 7.47–7.49 (m, 3H), 8.13–8.16 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H).

40

【0269】

実施例 190

【化223】



50

7-モルホリ-4-ニル-5-フェニル-N-(テトラヒドロフラ-2-ニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

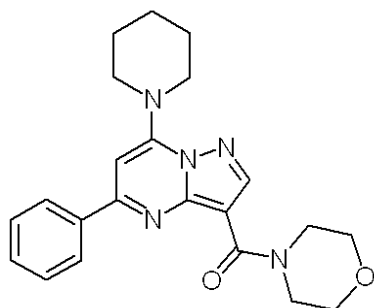
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.69–1.75 (m, 1H), 1.90–2.04 (m, 3H), 3.51–3.55 (m, 1H), 3.80–3.88 (m, 6H), 3.96–4.01 (m, 5H), 4.14–4.17 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.52–7.54 (m, 3H), 8.17–8.19 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.86–8.88 (bs, 1H).

【0270】

実施例 191

【化224】

10



3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-5-フェニル-7-ピペリジ-1-ニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 20

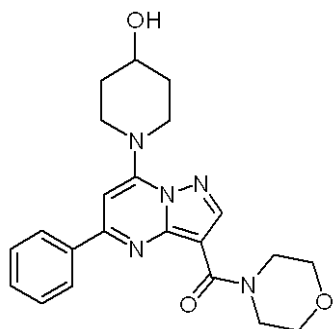
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.77–2.04 (m, 6H), 3.64–3.82 (m, 12H), 6.62 (s, 1H), 7.48–7.53 (m, 3H), 8.03–8.05 (m, 2H), 8.40 (s, 1H).

【0271】

実施例 192

【化225】

30



1-[3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-7-ニル]ピペリジ-4-ノール

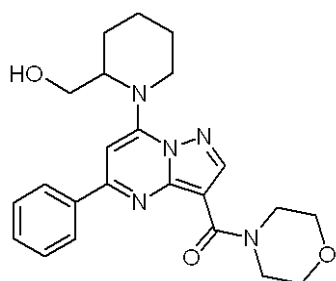
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.83–1.88 (m, 2H), 2.13–2.17 (m, 2H), 3.54–3.60 (m, 2H), 3.82 (bs, 8H), 4.09–4.18 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 7.50–7.54 (m, 3H), 8.01–8.05 (m, 2H), 8.40 (s, 1H).

【0272】

実施例 193

【化226】

40



{ 1 - [3 - (モルホリ - 4 - イニルカルボニル) - 5 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 7 - ニル] ピペリジ - 2 - ニル } メタノール

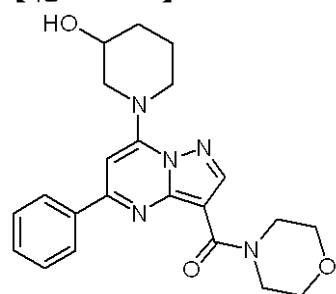
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1. 67 - 1. 88 (m , 6 H) , 3. 65 - 3. 86 (m , 11 H) , 4. 19 - 4. 27 (m , 1 H) , 4. 62 - 4. 64 (m , 1 H) , 5. 14 - 5. 316 (m , 1 H) , 6. 76 (s , 1 H) , 7. 50 - 7. 54 (m , 3 H) , 8. 01 - 8. 05 (m , 2 H) , 8. 35 (s , 1 H) .

【 0 2 7 3 】

実施例 1 9 4

【 化 2 2 7 】



20

1 - [3 - (モルホリ - 4 - ニルカルボニル) - 5 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 7 - ニル] ピペリジ - 3 - ノール

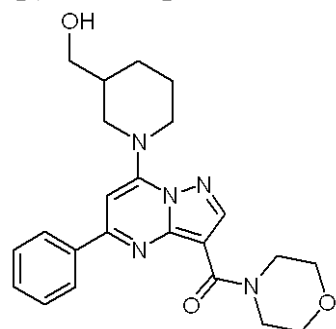
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1. 72 - 1. 79 (m , 1 H) , 1. 86 - 1. 91 (m , 2 H) , 2. 14 - 2. 18 (m , 1 H) , 3. 56 - 3. 60 (m , 1 H) , 3. 64 - 3. 69 (m , 2 H) , 3. 81 (b s , 8 H) , 4. 11 - 4. 13 (m , 1 H) , 4. 25 - 4. 27 (m , 1 H) , 6. 65 (s , 1 H) , 7. 32 - 7. 53 (m , 3 H) , 8. 00 - 8. 03 (m , 2 H) , 8. 38 (s , 1 H) .

30

【 0 2 7 4 】

実施例 1 9 5

【 化 2 2 8 】



40

{ 1 - [3 - (モルホリ - 4 - ニルカルボニル) - 5 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ - 7 - ニル] ピペリジ - 3 - ニル } メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1. 68 - 1. 90 (m , 4 H) , 2. 04 - 2. 14 (m , 1 H) , 3. 22 - 3. 25 (m , 1 H) , 3. 56 - 3. 66 (m , 3 H) , 3. 81 (b s , 8 H) , 4. 06 - 4. 11 (m , 1 H) , 4. 33 - 4. 3

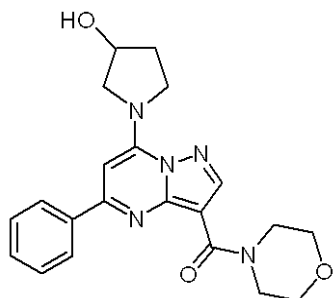
50

4 (m, 1H), 4.41–4.45 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.49–7.54 (m, 3H), 8.02–8.06 (m, 2H), 8.40 (s, 1H).

【0275】

実施例196

【化229】



10

1-[[3-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-5-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]methanol

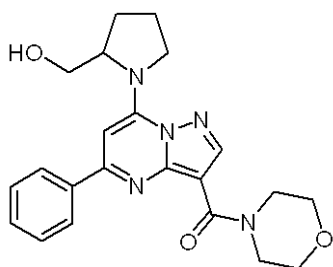
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.03–2.15 (m, 3H), 3.79 (bs, 8H), 3.90–4.14 (m, 4H), 4.57 (bs, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.44–7.46 (m, 3H), 7.91–7.94 (m, 2H), 8.20 (s, 1H).

20

【0276】

実施例197

【化230】



30

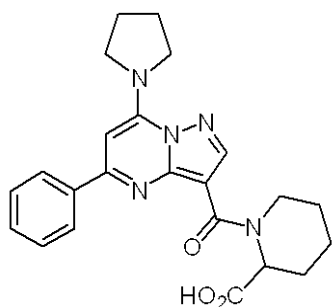
{1-[[3-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-5-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-2-yl]methanol}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.02–2.04 (m, 1H), 2.11–2.19 (m, 3H), 3.67–3.89 (m, 5H), 3.81 (bs, 8H), 5.68 (bs, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.47–7.52 (m, 3H), 7.98–8.01 (m, 2H), 8.33 (s, 1H).

【0277】

実施例198

【化231】



40

1-[[3-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-5-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]methanol

50

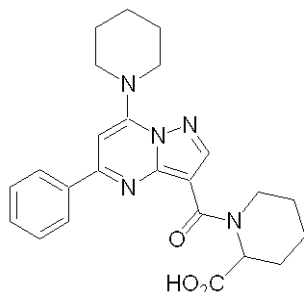
ニル) カルボニル] ピペリジン-2-カルボキシリック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.29-3.30 (m, 10H), 4.01-4.11 (m, 6H), 5.13-5.22 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 8.20 (bs, 3H), 12.85 (bs, 1H).

【0278】

実施例 199

【化232】



10

1-[(5-フェニル-7-ピペリジン-1-ニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル)カルボニル]ピペリジン-2-カルボキシリック アシッド

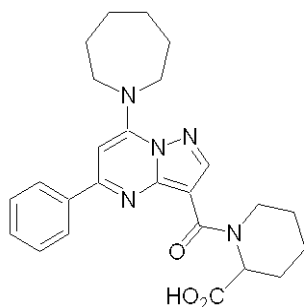
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.23-2.87 (m, 12H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.83 (bs, 4H), 4.05+4.37 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 8.25-8.33 (m, 3H), 12.80 (bs, 1H).

20

【0279】

実施例 200

【化233】



30

1-[(7-アゼパ-1-ニル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル)カルボニル]ピペリジン-2-カルボキシリック アシッド

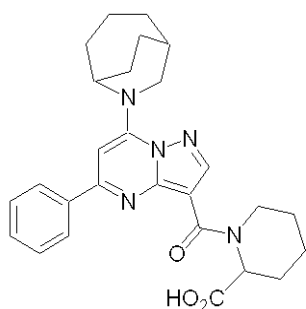
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.03-4.12 (m, 16H), 3.87 (bs, 4H), 4.93 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.97-8.21 (m, 3H), 12.54 (bs, 1H).

40

【0280】

実施例 201

【化234】



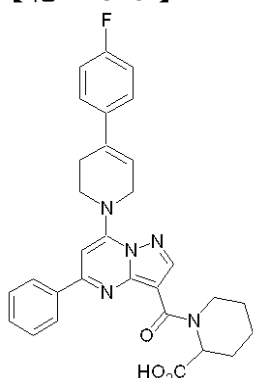
1- { [7- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノ-3-ニル) -5-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ-3-ニル] カルボニル} ピペリジン-2-カルボキシリック
アシッド 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.06-2.65 (m, 17H), 3.60 (bs, 4H), 3.71+4.13 (bs, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 8.00-8.09 (m, 3H), 12.55 (bs, 1H).

【0281】

実施例 202

【化235】



20

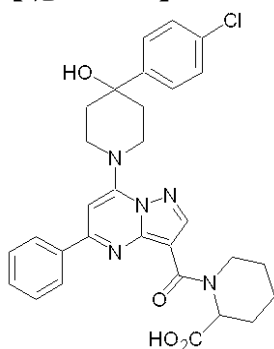
1- ({7- [4- (4-フルオロフェニル) -3, 6-ジヒドロピリジ-1 (2H) -ニル] -5-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジ-3-ニル} カルボニル) ピペリジン-2-カルボキシリック
アシッド 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.83-4.50 (m, 14H), 5.17 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 5H), 8.28-8.32 (m, 3H), 12.81 (bs, 1H).

【0282】

実施例 203

【化236】



40

1- ({7- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジ-1-ニル] -5 50

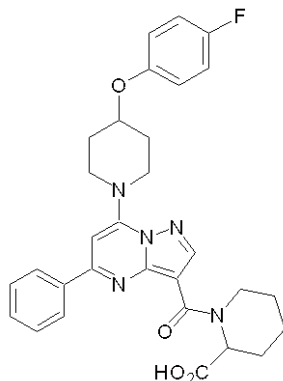
ーフェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-ニル} カルボニル) ピペリジン-2-カルボキシリック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.14-3.51 (m, 12H), 3.75-4.25 (m, 1H), 4.45-4.88 (m, 4H), 5.31 (bs, 1H), 6.89-7.00 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 5H), 8.15-8.22 (m, 3H).

【0283】

実施例 204

【化237】



10

20

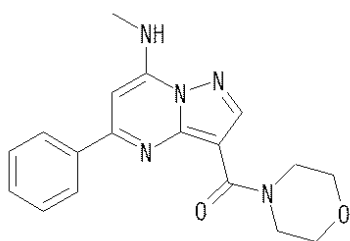
1-({7-[4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-ニル] -5-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-ニル} カルボニル) ピペリジン-2-カルボキシリック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24-3.26 (m, 11H), 3.69 (bs, 2H), 4.14 (bs, 2H), 4.05+4.36 (bs, 1H), 4.64 (bs, 1H), 5.10 (bs, 1H), 6.97-7.11 (m, 5H), 7.48-7.50 (m, 3H), 8.22-8.29 (m, 3H), 12.74 (bs, 1H).

【0284】

実施例 205

【化238】



30

N-メチル-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル) -5-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-ナミン

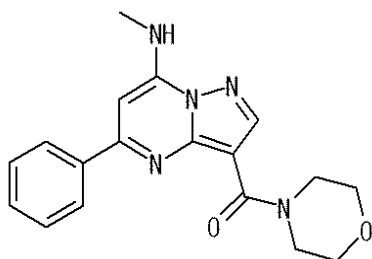
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.22 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 3H), 3.84 (s, 8H), 6.45 (s, 1H), 6.46 (bs, 1H), 7.50-7.52 (m, 3H), 8.05-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H).

【0285】

実施例 206

【化239】



N-エチル-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-7-ナミン

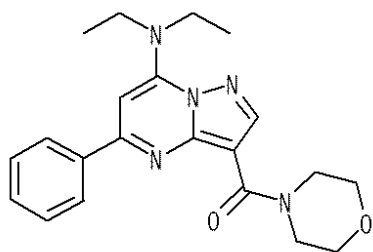
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.84 (s, 8H), 6.39 (bs, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.49-7.51 (m, 3H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.39 (s, 1H).

【0286】

実施例207

【化240】



20

N,N-ジエチル-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジ-7-ナミン

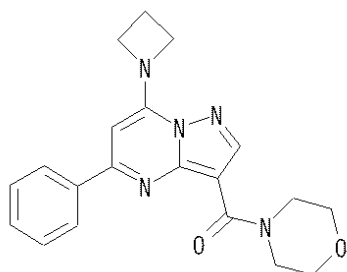
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.37 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 6H), 3.82 (s, 8H), 3.89 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 4H), 6.46 (s, 1H), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.35 (s, 1H).

30

【0287】

実施例208

【化241】



40

7-アゼチジ-1-ニル-3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

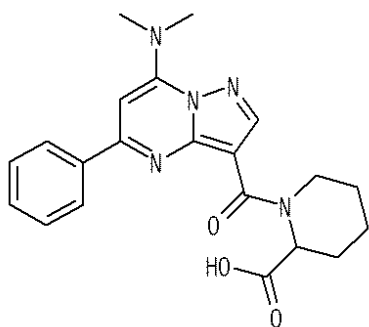
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.53-2.57 (m, 2H), 3.84 (s, 8H), 4.63 (bs, 4H), 6.04 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.31 (s, 1H).

【0288】

実施例209

【化242】

50



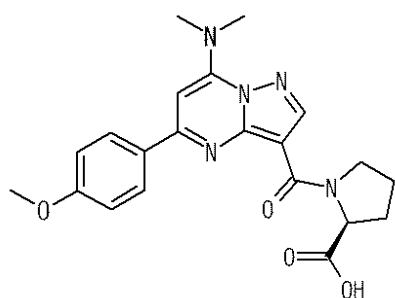
1-[[7-(ジメチルアミノ)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル]カルボニル]ピペラジン-2-カルボキシリク アシッド 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 1.05-3.00 (m, 7H), 3.24 (s, 6H), 3.82+4.11 (bs, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 3H), 7.93-8.04 (m, 3H), 12.55 (bs, 1H).

【0289】

実施例 210

【化243】



20

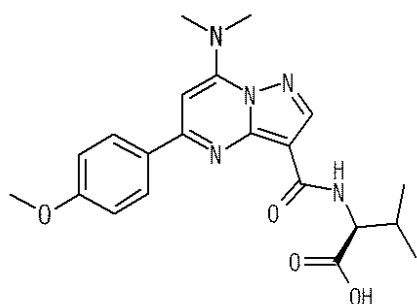
1-[[7-(ジメチルアミノ)-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル]カルボニル]-L-ピロリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.74-2.21 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.32+5.40 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.19 (s, 1H). 30

【0290】

実施例 211

【化244】



40

N-[[7-(ジメチルアミノ)-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-ニル]カルボニル]-L-バリン

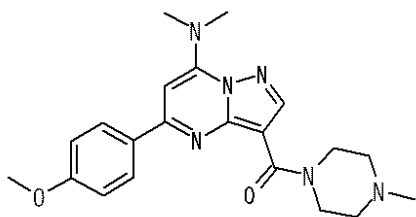
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.91-0.96 (m, 6H), 2.22-2.27 (m, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.53-4.56 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.19 (s, 1H). 50

2 H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 9.00 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

【0291】

実施例 212

【化 245】



10

5-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-3-[(4-メチルピペラジ-1-ニル)カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-ナミン

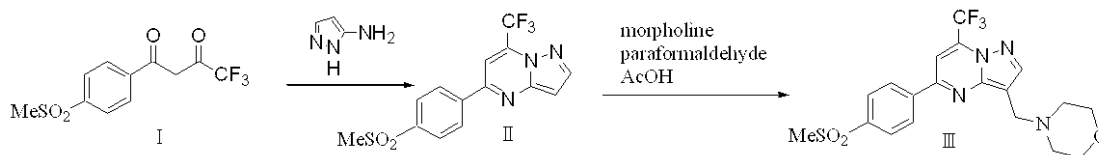
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.35 (s, 3 H), 2.53 (bs, 4 H), 3.98 (s, 6 H), 3.86 (bs, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 6.44 (s, 1 H), 7.00 (dd, = 6.9, 2.0 Hz, 2 H), 8.03 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 2 H), 8.35 (s, 1 H).

【0292】

実施例 213: 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(モルホリー-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン III の合成 (方法 1)

20

【化 246】



【0293】

化合物 II の製法:

I (12 g)、3-アミノピラゾール (3.4 g) の酢酸 (41 ml) 溶液を 130 °C にて 20 時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水にそそぎ、ろ過、乾燥することで II (12.6 g) を得た。

化合物 III の製法:

II (170 mg)、パラホルムアルデヒド (79 mg)、モルフォリン (203 μl) の酢酸 (5 ml) 溶液を 90 °C にて 6 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却後、水にて希釈し、炭酸ナトリウムにて中和後、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル = 0/1、1/20) で精製し、表題化合物である III (90 mg) を得た。

30

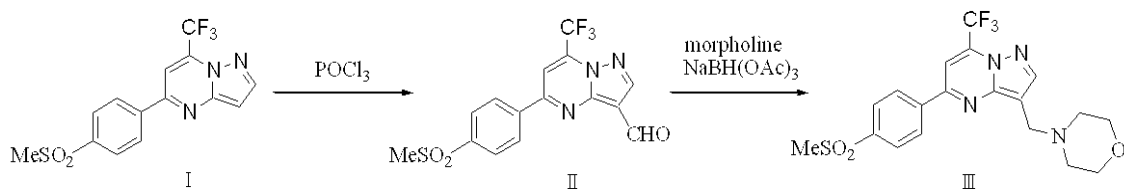
40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.58 (t, J = 4.5 Hz, 4 H), 3.13 (s, 3 H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 4 H), 3.93 (s, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 8.12-8.15 (m, 2 H), 8.33-8.35 (m, 3 H).

【0294】

実施例 214: 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(モルホリー-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン III の合成 (方法 2)

【化 247】



【0295】

化合物 I I の製法：

DMF (60 ml) に 0℃ にてオキシ塩化リン (10.9 ml) を滴下したのちに、室温にて 30 分撹拌した。続いて反応溶液に I (12.60 g) を加え、80℃ にて 1 時間撹拌、続いて 130℃ にて 4 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却後、炭酸カリウム水溶液に注ぎ、ろ過、乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：メタノール／クロロホルム＝1／100) で精製し、I I (11.02 g) を得た。

化合物 I I I の製法：

I I (2.5 g)、モルホリン (551 μl)、酢酸 (387 μl) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を室温にて 10 分撹拌した。続いて反応溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.30 g) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応溶液に水 (5 ml) を加えた後に減圧濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した。酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／1、1／10) で精製し、表題化合物である I I I (1.68 g) を得た。

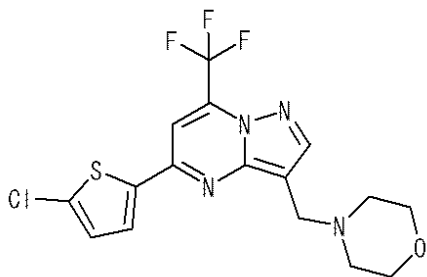
5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(モルホリー-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0296】

実施例 213 または実施例 214 と同様にして、実施例 215 から実施例 230 の化合物を合成した。

実施例 215

【化 248】



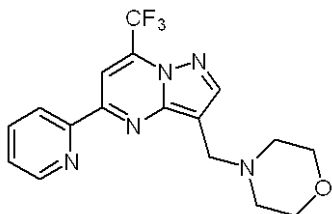
5-(5-クロロチエン-2-イル)-3-(モルホリン-4-イルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.56 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 7.00 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H)

【0297】

実施例 216

【化 249】



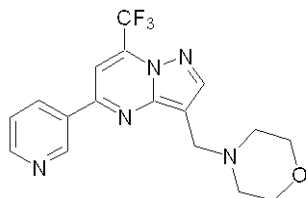
3-（モルホリ-4-ニルメチル）-5-ピリジ-2-ニル-7-（トリフルオロメチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.58 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.73 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.93 (s, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.73-8.74 (m, 1H).

【0298】

実施例 217

【化250】



10

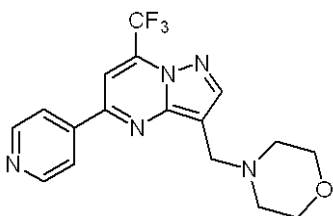
3-（モルホリ-4-ニルメチル）-5-ピリジ-3-ニル-7-（トリフルオロメチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.58 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.73 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.92 (s, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.78 (dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 9.36 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H).

【0299】

実施例 218

【化251】



30

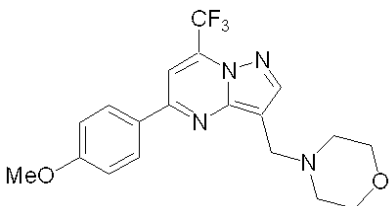
3-（モルホリ-4-ニルメチル）-5-ピリジ-4-ニル-7-（トリフルオロメチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.58 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.73 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.93 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=4.6, 1.7\text{ Hz}$, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.84 (dd, $J=4.6, 1.7\text{ Hz}$, 2H).

【0300】

実施例 219

【化252】



40

5-（4-メトキシフェニル）-3-（モルホリ-4-ニルメチル）-7-（トリフルオロメチル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

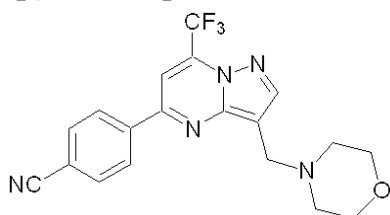
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.60 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.78 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7. 50

0.8 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H)

【0301】

実施例 220

【化 253】



10

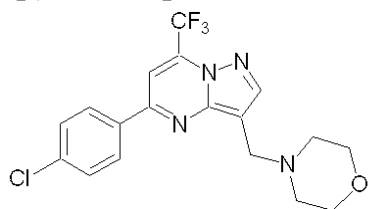
4-〔3-(モルホリ-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジ-5-ニル〕ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.59 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.73 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.92 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H),

【0302】

実施例 221

【化 254】



20

5-(4-クロロフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

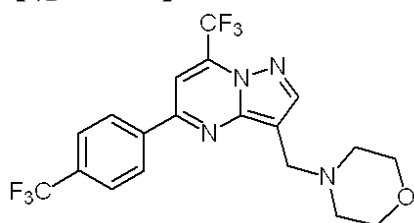
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.90 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H).

30

【0303】

実施例 222

【化 255】



40

3-(モルホリ-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)-5-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

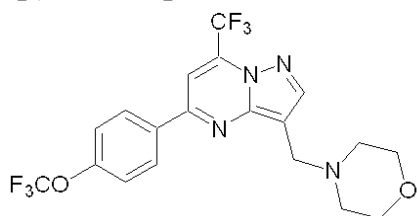
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.92 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H).

【0304】

実施例 223

50

【化 2 5 6】



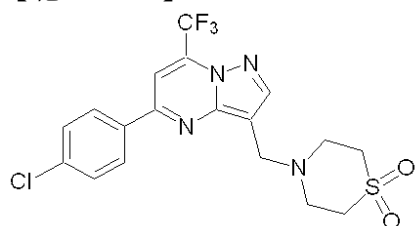
3-(モルホリ-4-ニルカルボニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]
-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.57 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 4H), 3.73 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.41 (dd, $J=8.7$, 0.7 Hz , 2H), 7.59 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=8.7$, 0.7 Hz , 2H), 8.28 (s, 1H).

【0305】

実施例 224

【化 2 5 7】



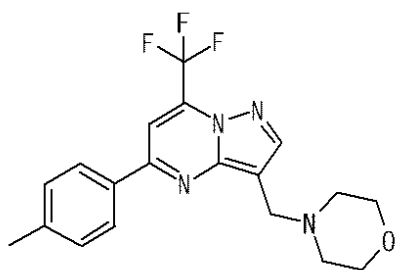
5-(4-クロロフェニル)-3-[(1,1-ジオキシチオモルホリ-4-ニル)メチル]
-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.09 (s, 8H), 4.06 (s, 2H), 7.54 (dd, $J=6.8$, 2.0 Hz , 2H), 7.61 (s, 1H), 8.08 (dd, $J=6.8$, 2.0 Hz , 2H), 8.24 (s, 1H).

【0306】

実施例 225

【化 2 5 8】



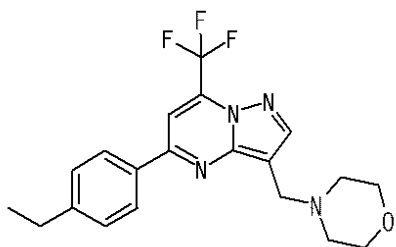
5-(4-メチルフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロ
メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 2.58 (bs, 4H), 3.73 (bs, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.34 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 8.24 (s, 1H).

【0307】

実施例 226

【化 2 5 9】



5-(4-エチルフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

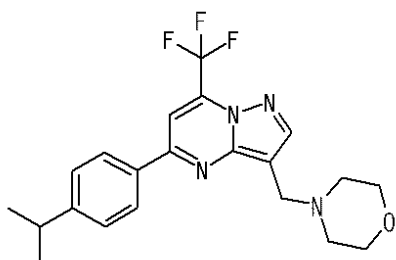
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 2.58 (bs, 4H), 2.76 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.73 (bs, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.39 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 8.25 (s, 1H),

【0308】

実施例 227

【化260】



20

5-(4-イソプロピルフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

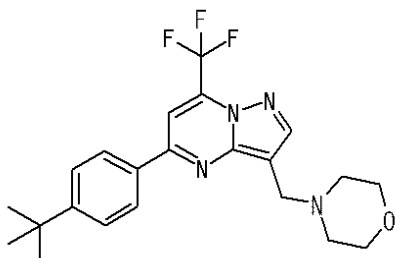
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H), 2.58 (bs, 4H), 2.99-3.02 (m, 1H), 3.73 (bs, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.42 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 8.25 (s, 1H).

30

【0309】

実施例 228

【化261】



40

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(モルホリ-4-ニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

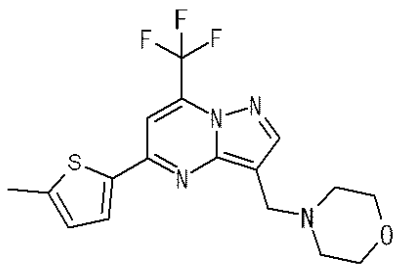
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (s, 9H), 2.58 (bs, 4H), 3.73 (bs, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.58 (dd, $J=6.7, 1.8\text{ Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J=6.7, 1.8\text{ Hz}$, 2H), 8.29 (s, 1H).

【0310】

実施例 229

50

【化 2 6 2】



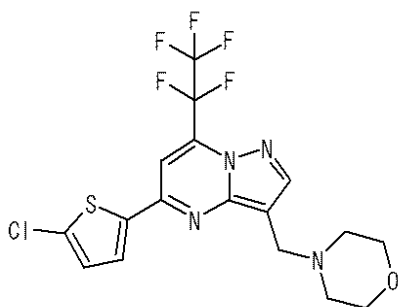
5 - (5 - メチルチエン - 2 - イル) - 3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.54 - 2.60 (m, 7H), 3.72 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H)

【0 3 1 1】

実施例 2 3 0

【化 2 6 3】



5 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) - 3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 7 - (ペンタフルオロエチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

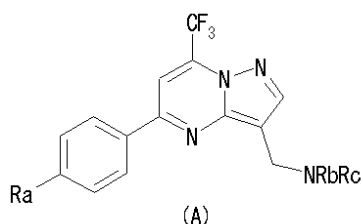
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.56 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H) 30

【0 3 1 2】

さらに、実施例 2 1 3 または実施例 2 1 4 と同様にして、実施例 2 3 1 から実施例 4 3 7 の化合物を合成した。表中、 R_b R_c NH 欄は、実施例 2 1 3 または実施例 2 1 4 の一方の原料であるモルホリンに代えて使用したアミン類を表示している。従って、それぞれの実施例において式 (A) 中の NR_b R_c は原料アミンから水素原子を除いたものを表す。例えば、実施例 2 3 1 の場合、原料アミンが 2 - メチルアミノエタノール ($\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) であることから、式 (A) 中の NR_b R_c は、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を表す。

【0 3 1 3】

【化 2 6 4】



【0 3 1 4】

【表 1】

20

40

50

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
2 3 1	MeO	2-メチルアミノエタノール	2.76	A
2 3 2	MeO	2-エチルアミノエタノール	2.74	A
2 3 3	MeO	ジエタノールアミン	2.32	A
2 3 4	MeO	N-シクロヘキシル-N-メチルアミン	3.45	A
2 3 5	MeO	ピロリドン	2.89	A
2 3 6	MeO	L-プロリノール	2.73	A
2 3 7	MeO	3-ピロリジノール	2.54	A
2 3 8	MeO	1-メチルピペラジン	3.22	B
2 3 9	MeO	1-ピペラジンエタノール	3.26	B
2 4 0	MeO	2,6-ジメチルモルホリン	3.10	A
2 4 1	MeO	チオモルホリン	3.07	A
2 4 2	MeO	ピペリジン	3.06	A
2 4 3	MeO	2-メチルピペリジン	3.22	A
2 4 4	MeO	2-ピペリジンメタノール	2.89	A
2 4 5	MeO	2-ピペリドンエタノール	2.91	A
2 4 6	MeO	3,5-ジメチルピペリジン	3.51	A
2 4 7	MeO	3-ピペリジンエタノール	2.73	A
2 4 8	MeO	4-ピペリジノール	2.58	A
2 4 9	MeO	イソニコペチン酸 エチル	3.32	A
2 5 0	MeO	4-メチルピペリジン	3.29	A
2 5 1	MeO	4-ピペリジンエタノール	2.74	A
2 5 2	MeO	1-(2-ピリジル)ピペラジン	3.39	B
2 5 3	MeO	4-ピペリジノピペリジン	3.28	B
2 5 4	MeO	3-アザビシクロ[3,2,2]ノナン	3.47	A
2 5 5	MeO	ヘキサヒドロ-1H-アゼピン	3.26	A

10

20

30

40

【 0 3 1 5 】

【 表 2 】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
2 5 6	MeO	ジメチルアミン	2.67	A
2 5 7	MeO	N-エチル-N-メチルアミン	2.85	A
2 5 8	MeO	ジエチルアミン	2.99	A
2 5 9	MeO	1-(2-ピリミジル)ピペラジン	3.14	A
2 6 0	MeO	3-ピペリジノール	2.64	A
2 6 1	MeO	N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン	3.19	B
2 6 2	MeO	N-エチル-N-イソプロピルアミン	3.14	A
2 6 3	MeO	N-エチル-N-プロピルアミン	3.23	A
2 6 4	MeO	2-シクロヘキシルアミノエタノール	3.31	A
2 6 5	MeO	1-ピペラジンプロパノール	3.24	B
2 6 6	MeO	エチル 1-ピペラジンアセテート	3.04	A
2 6 7	MeO	N-メチルホモピペラジン	3.19	B
2 6 8	MeO	N-エチルピペラジン	3.25	B
2 6 9	MeO	ジイソブチルアミン	3.71	A
2 7 0	MeO	2-エチルピペリジン	3.39	A
2 7 1	MeO	1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン	3.18	B
2 7 2	MeO	N-メチルアミノアセトニトリル	3.36	A
2 7 3	MeO	D-プロリノール	2.70	A
2 7 4	MeO	4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン	3.37	A
2 7 5	MeO	4-(4'-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン	3.60	A
2 7 6	MeO	4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン	3.49	A
2 7 7	MeO	2-ベンジルアミノエタノール	3.32	A
2 7 8	MeO	ピペロニル ピペラジン	2.97	A
2 7 9	MeO	1-フェニルピペラジン	3.65	A

10

20

30

40

【0316】

【表3】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
2 8 1	MeO	1-(3-トリフルオロメチル)ピペラジン	3.97	A
2 8 2	MeO	1-ベンジルピペラジン	2.99	A
2 8 3	MeO	4-ベンジルピペリジン	3.89	A
2 8 4	MeO	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	2.73	A
2 8 5	MeO	N-ベンジル-N-メチルアミン	3.48	A
2 8 6	MeO	N-メチル-N-フェネチルアミン	3.60	A
2 8 7	MeO	N'-ベンジル-N,N-ジメチルエチルジアミン	3.21	A
2 8 8	MeO	N-ベンジル-N-イソプロピルアミン	3.65	A
2 8 9	MeO	N-エチル-N-ベンジルアミン	3.59	A
2 9 0	MeO	1-(4'-フルオロフェニル)ピペラジン	3.70	A
2 9 1	MeO	4-クロロ-N-メチルベンジルアミン	3.70	A
2 9 2	MeO	1-(2'-メチルフェニル)ピペラジン	3.86	A
2 9 3	MeO	1-(3-クロロフェニル)ピペラジン	3.92	A
2 9 4	MeO	1-(4'-メトキシフェニル)ピペラジン	3.58	A
2 9 5	MeO	1-(3'-メトキシフェニル)ピペラジン	3.66	A
2 9 6	MeO	4-(N-プロピオンアニル)ピペリジン	3.52	A
2 9 7	MeO	N-メチル-1-ナフチルメチルアミン	3.75	A
2 9 8	MeO	6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	3.32	A
2 9 9	MeO	4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン	3.74	A
3 0 0	MeO	1-(2'-クロロフェニル)ピペラジン	3.81	A
3 0 1	MeO	1-(4'-クロロフェニル)ピペラジン	3.85	A
3 0 2	MeO	3-アミノプロピオニトリル	2.69	A
3 0 3	MeO	アミノメチルシクロヘキサン	3.64	A
3 0 4	MeO	フルフリルアミン	3.14	A

10

20

30

40

【0317】

【表4】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
306	MeO	N-アミノエチルモルホリン	3.20	A
307	MeO	tert-ブチルアミン	3.07	A
308	MeO	tert-アミルアミン	3.27	A
309	MeO	ネオペンチルアミン	3.33	A
310	MeO	ジエチルアミノエチルアミン	3.24	B
311	MeO	3-イソプロポキシプロピルアミン	3.32	A
312	MeO	4-アミノブタノール	2.55	A
313	MeO	アマンタジン	3.77	A
314	MeO	2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロリジン	3.22	A
315	MeO	2,2,2-トリフルオロエチルアミン	3.06	A
316	MeO	イソアミルアミン	3.42	A
317	MeO	trans-4-アミノシクロヘキサノール	2.52	A
318	MeO	ジイソプロパノールアミン	2.85	A
319	MeO	4-ピペリジノン エチレン ケタール	3.15	A
320	MeO	ジプロピルアミン	3.47	A
321	MeO	N-ブチル-N-メチルアミン	3.37	A
322	MeO	ジブチルアミン	3.83	A
323	MeO	ジ(エトキシエチル)アミン	3.66	A
324	MeO	N-エチル-N-ブチルアミン	3.47	A
325	MeO	2-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)エタノール	3.28	B
326	MeO	2-メチル-ベンジルアミン	3.52	A
327	MeO	3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン	3.72	A
328	MeO	3,4-ジフルオロベンジルアミン	3.52	A
329	MeO	4-クロロ- $\alpha\alpha$ -メチルベンジルアミン	3.73	A

10

20

30

40

【0318】

【表5】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
3 3 1	MeO	2,5-ジクロロベンジルアミン	3.69	A
3 3 2	MeO	3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン	3.77	A
3 3 3	MeO	1-ベンジル-4-アミノピペリジン	2.64	A
3 3 4	MeO	4-ジメチルアミノベンジルアミン	2.94	A
3 3 5	MeO	4-メチルシクロヘキシルアミン	3.58	A
3 3 6	MeO	β -アミノイソブタノール	2.68	A
3 3 7	MeO	1,3-ジメチルブチルアミン	3.53	A
3 3 8	MeO	DL-2-アミノ-1-ヘキサノール	3.28	A
3 3 9	MeO	1-アミノ-2-プロパノール	2.63	A
3 4 0	MeO	2-エトキシエチルアミン	3.01	A
3 4 1	MeO	D-バリノール	3.00	A
3 4 2	MeO	2-(2-アミノエトキシ)エタノール	2.56	A
3 4 3	MeO	L-ロイシノール	3.27	A
3 4 4	MeO	エタノールアミン	2.41	A
3 4 5	MeO	4-シアノ-4-フェニルピペリジン	3.61	A
3 4 6	CF ₃ O	N-シクロヘキシル-N-メチルアミン	2.09	C
3 4 7	CF ₃ O	3-ピペリジノール	1.96	C
3 4 8	CF ₃ O	N-エチル-N-プロピルアミン	2.06	C
3 4 9	CF ₃ O	エチル 1-ピペラジンアセテート	2.03	C
3 5 0	CF ₃ O	N-メチルホモピペラジン	1.81	C

10

20

30

40

【0 3 1 9】

【表 6】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
3 5 6	CF ₃ O	N-エチル-N-ブチルアミン	2.11	C
3 5 7	CF ₃ O	2-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)エタノール	2.01	C
3 5 8	CF ₃ O	1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン	2.06	C
3 5 9	CF ₃ O	2-(4'-ピペリジニル)ピリジン	2.01	C
3 6 0	CF ₃ O	1-ピペラジノ酢酸 ピロリジンアミド	2.01	C
3 6 1	CF ₃ O	4-(エチルアミノメチル)-ピリジン	2.00	C
3 6 2	CF ₃ O	4-(1-ピロリジニル)ピペリジン	1.78	C
3 6 3	CF ₃ O	1-(2-フロイル)ピペラジン	2.03	C
3 6 4	CF ₃ O	1-アセチルピペラジン	1.96	C
3 6 5	CF ₃ O	ホモピペラジン	1.79	C
3 6 6	CF ₃ O	(2-ピリジルメチル)ピペラジン	1.92	C
3 6 7	CF ₃ O	(3-ピリジルメチル)ピペラジン	1.87	C
	MeS	N-シクロヘキシル-N-メチルアミン	1.83	C

10

20

30

40

【 0 3 2 0 】

【 表 7 】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
3 8 1	MeS O ₂	2-(4'-ピペリジニル)ピリジン	1.69	C
3 8 2	MeS O ₂	ピペリジノ酢酸-ピロリジンアミド	1.72	C
3 8 3	MeS O ₂	4-(エチルアミノメチル)-ピリジン	1.71	C
3 8 4	MeS O ₂	4-(1-ピロリジニル)ピペリジン	1.47	C
3 8 5	MeS O ₂	1-(2-フロイル)ピペラジン	1.75	C
3 8 6	MeS O ₂	1-アセチルピペラジン	1.65	C
3 8 7	MeS O ₂	ホモピペラジン	1.47	C
3 8 8	MeS O ₂	(2-ピリジルメチル)ピペラジン	1.64	C
3 8 9	MeS O ₂	(3-ピリジルメチル)ピペラジン	1.61	C
3 9 0	CF ₃ O	2-エチルアミノエタノール	1.97	C
3 9 1	CF ₃ O	ジエタノールアミン	1.94	C
3 9 2	CF ₃ O	1-ピペラジンエタノール	1.94	C
	CF ₃	2,6-ジメチルモルホリン	2.06	C

10

20

30

40

【 0 3 2 1 】

【 表 8 】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
4 0 6	CF ₃ O	1-ベンジルピペラジン	2.15	C
4 0 7	CF ₃ O	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	2.15	C
4 0 8	CF ₃ O	N-ベンジル-N-メチルアミン	2.13	C
4 0 9	CF ₃ O	N-メチル-N-フェネチルアミン	2.16	C
4 1 0	CF ₃ O	N'-ベンジル-N,N-ジメチルエチルジアミン	2.24	C
4 1 1	CF ₃ O	4-クロロ-N-メチルベンジルアミン	2.21	C
4 1 2	CF ₃ O	4-(N-プロピオンアニリノ)ピペリジン	2.16	C
4 1 3	CF ₃ O	N-メチル-1-ナフチルメチルアミン	2.24	C
4 1 4	MeS O ₂	2-エチルアミノエタノール	1.70	C
4 1 5	MeS O ₂	ジエタノールアミン	1.65	C
4 1 6	MeS O ₂	1-ピペラジンエタノール	1.69	C
4 1 7	MeS O ₂	2,6-ジメチルモルホリン	1.77	C
	MeS	チオモルホリン	1.74	C

10

20

30

40

【 0 3 2 2 】

【 表 9 】

実施例番号	R _a	R _b R _c NH	検出時間(分)	検出条件
4 3 1	MeS O ₂	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	1.86	C
4 3 2	MeS O ₂	N-ベンジル-N-メチルアミン	1.87	C
4 3 3	MeS O ₂	N-メチル-N-フェネチルアミン	1.88	C
4 3 4	MeS O ₂	N'-ベンジル-N,N-ジメチルエチルジアミン	1.97	C

10

【0323】

表中、検出時間は式(A)で表される生成物のイオンM+1(Mは式(A)で表される生成物のエグザクトマス意味する)を高速液体クロマトグラフィーマスマスペクトログラフィー(HPLC-MS)で検出した時間を表す。

表中、検出条件は、検出のための高速液体クロマトグラフィーマスマスペクトログラフィー(HPLC-MS)流出条件であり、以下のとおりである。

A: カラムは資生堂製CAPCELLPAK C18 MG S-5 4.6mm×I.D. 50mmを用いた。流出速度は3.5ml/分である。溶媒勾配は0分から0.5分まで0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル-0.05%トリフルオロ酢酸水(75:25)を用い、その後0.5分から3.7分で0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル-0.05%トリフルオロ酢酸水(1:99)まで勾配させた。

B: カラムは資生堂製CAPCELLPAK C18 MG S-5 4.6mm×I.D. 50mmを用いた。流出速度は3.5ml/分である。溶媒勾配は0分から0.5分まで0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル-0.05%トリフルオロ酢酸水(90:10)を用い、その後0.5分から3.7分で0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル-0.05%トリフルオロ酢酸水(1:99)まで勾配させた。

C: カラムはWATERS製Xterra(登録商標) MSC18 2.5μm 21×20mm cartridgeを用いた。流出速度は1.0ml/分である。溶媒勾配は0分から0.5分まで水-アセトニトリル-2%蟻酸アセトニトリル(95:2:3)を用い、その後0.5分から2.5分で水-アセトニトリル-2%蟻酸アセトニトリル(1:96:3)まで勾配させ、2.5分から3.5分まで同混合液で流出した。

【0324】

試験例1(インビトロ)

破骨細胞分化誘導に対する本発明の化合物の活性

[コラーゲン関節炎マウスの作製]

E. D. トレンザム(Trentham)らの方法に準じた(J. Exp. Med.、第146巻、857~69項(1977))。すなわち、酢酸溶液に溶解したウシII型コラーゲン(コラーゲン研修会、コスモバイオ)をフロイントの完全アジュバント(Freund's Complete Adjuvant 37Ra)(DIFCO)と混和し、DBA/1Jマウス(日本チャールスリバー)の尾根部に皮内注射した。3週間後に追加免疫のためフロイントの不完全アジュバント(Freund's Incomplete Adjuvant)(DIFCO)に混和したウシII型コラーゲンを背部皮下に注射した。

[細胞調製および培養]

日本骨代謝学会誌、第12巻、188項(1994)、Arthritis and R

40

50

h e u m a t i s m、第 39 卷、S 285 項（1996）、および平成 6 年度厚生省リウマチ調査研究事業研究報告書、130 項に記載の方法に準じた。すなわち、コラーゲン関節炎を発症した部位の組織をディスパーゼ溶液（合同酒精）で処理し浮遊細胞を得た。この細胞を 5%ウシ胎仔血清を含む α MEM 培地（ α MEM； α m i n i m a l e s s e n t i a l m e d i u m）で至適濃度に調製し 96 穴培養プレートを用いて試験化合物と混合した後、5%炭酸ガス濃度、37℃の条件下で 9 日間培養した。形成された破骨細胞は P h o s p h a t a s e s u b s t r a t e（S I G M A 製）を基質とした酒石酸耐性酸性ホスファターゼ活性を指標にして吸光度計を用いて測定した。ビヒクルの阻害率を 0%とし、バックグラウンドの値を阻害率 100%として、各化合物の阻害率を求めた。結果を表 10 に示す。表 10 より本発明の化合物群は破骨細胞分化誘導を強く抑制することがわかった。

10

【0325】

【表 10】

表 10 破骨細胞分化誘導抑制能（試験化合物の濃度：1 μ M）

試験化合物	抑制率 (%)
ビヒクル	0
実施例 182	88
実施例 168	52
実施例 179	55
実施例 298	76
実施例 29	85
実施例 121	100
実施例 76	60

20

30

試験例 2（インビトロ）

PGE₂ 産生阻害作用測定方法

〔細胞および培養〕

マウスマクロファージ様細胞の RAW264.7 細胞を用いた。この細胞を 10%ウシ胎仔血清を含む D-MEM 培地（D-MEM；D u l b e c c o ' s m i n i m a l e s s e n t i a l m e d i u m）で至適濃度に調製し、96 穴培養プレートを用いて試験化合物と混合した。その後、10 ng/ml の LPS（L i p o p o l i s a c c a r i d e）を添加して、5%炭酸ガス濃度、37℃の条件下で 24 時間培養した。培養後、細胞上清を採取し、ELISA（C a y m a n C h e m i c a l 社）を用いて細胞上清中の PGE₂ の産生量を測定した。ビヒクルの PGE₂ 産生量を阻害率 0%とし、LPS を添加しないのときの PGE₂ 産生量を阻害率 100%として各化合物の阻害率を求めた。表 11 より本発明の化合物群は PGE₂ 産生を強く抑制することがわかった。

40

【0326】

【表 11】

表 11 PGE₂ 産生阻害作用（試験化合物の濃度：1 μ M）

試験化合物	抑制率 (%)
実施例 1 1 5	6 6
実施例 1 8 2	6 8
実施例 4 8	9 2
実施例 3 6 8	1 0 0
実施例 6 0	9 5
実施例 6 4	1 0 0
実施例 4 9	9 0
実施例 7 4	9 9
実施例 1 3 0	9 9
実施例 2 8	1 0 0

10

20

【0327】

試験例 3 (インビボ)

本発明化合物のアジュバント関節炎における効果

[アジュバント関節炎の惹起]

*Mycobacterium butyricum*の死菌菌体を0.5%の濃度になるように流動パラフィンに懸濁した液をLewis系雄性ラットの右側後肢足蹠皮下に注入した。10日後に左側後肢にも明確な2次炎症の発症の見られた動物を選び、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた本発明化合物を50mg/kgの用量で12日間連続1日1回経口投与した。

30

[評価方法]

投与最終日と投与開始時の体重の差を算出し、全身症状改善の指標として評価した。また、投与終了から5時間後の後肢容積を投与開始時の後肢容積と比較し、この差により腫脹抑制作用の評価を行った。

[結果]

結果を表12及び表13に示した。実施例2の化合物は疾患コントロール群と比較して体重減少を抑制した。また、疾患コントロール群と比べて両足の浮腫の増加を抑制した。以上のことから、本発明の化合物はラットアジュバント関節炎に有効であることがわかった。

40

【0328】

【表12】

表12

投与化合物	経口投与量 (mg/kg)	動物数 (匹)	体重増加量 (g)	浮腫量の増加 (ml)	
				注射足	非注射足
コントロール	-	8	-16.2±8.4	0.40±0.24	0.94±0.35
実施例 1	50	8	3.8±9.7**	-1.47±0.32**	-0.09±0.33**

10

** : $p < 0.01$ (Dunnett's test)

【0329】

【表13】

表 1 3

投与化合物	経口投与量 (mg/kg)	動物数 (匹)	体重増加量 (g)	浮腫量の増加 (ml)	
				注射足	非注射足
コントロール	-	8	3.3±4.1	0.24±0.35	0.22±0.33
実施例 8 3	50	8	16.2±4.7**	-1.14±0.19**	-0.79±0.15**

20

30

** : $p < 0.01$ (Dunnett's test)

【0330】

試験例 4 (インビボ)

本発明化合物のマウスコラーゲン関節炎に対する発症治療効果

[コラーゲン関節炎の惹起]

6週齢のDBA/1Jマウス(日本チャールスリバー)を用い、試験例1の方法に準じて、コラーゲン関節炎を発症させた。但し、追加免疫はフロイントの不完全アジュバント(Freund's Incomplete Adjuvant)(DIFCO)に混和したウシII型コラーゲンを尾根部に皮内注射することにより実施した。

試験化合物は、0.5%メチルセルロース溶液(MC)に懸濁し、追加免疫日より1日1回、6日/週の頻度で4週間強制経口投与した。一群あたりの頭数は10匹とし、投与量は25mg/kg(マウス体重kgあたり)とした。対照群にはMCのみを投与した。

40

[評価方法]

軟X写真はSOFRON type SRO-M50を用いて2.5mA, 25kVの条件で40秒間X線を照射して撮影した。関節破壊は、骨の変化の程度を以下の基準でスコア付けすることにより評価した。四肢について評価したので、最高スコアは12点になる。

0 = 変化なし

1 = 軽度 (微細な小範囲の糜爛がある)

2 = 中等度 (はっきりとした明瞭な糜爛がある)

3 = 重度 (明らかに大きな糜爛が散在している)

50

〔結果〕

実施例30の化合物は対照群と比較して軟X線スコアを有意に抑制した（図1）。このことから、本発明の化合物は、マウスコラーゲン関節炎の関節破壊に有効であることがわかった。

【0331】

【発明の効果】

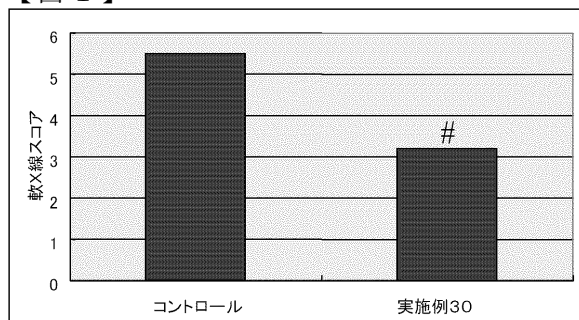
上の試験結果に示される通り、本発明化合物は強い破骨細胞分化誘導抑制作用、プロスタグランジンE₂産生抑制作用、コラーゲン惹起マウス関節炎抑制作用、及びアジュバント惹起ラット関節炎抑制作用を有することが判明した。従って、本発明により抗炎症剤、骨吸収抑制剤、抗関節リウマチ剤及び／または抗関節炎剤の提供が可能となった。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は軟X線スコアを示す図である。＃は $P < 0.05$ （Steel's test）を意味する。

【図1】



フロントページの続き(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 487/04	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 487/04	1 4 2
	C 0 7 M 7:00	