

(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2011-190281

(P2011-190281A)

(43) 公開日 平成23年9月29日 (2011.9.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 6 C 4 C O 5 O
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C O 6 5
A61P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	4 C O 7 2
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 3 4 C O 8 6
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04	C S P
審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 205 頁) 最終頁に続く		

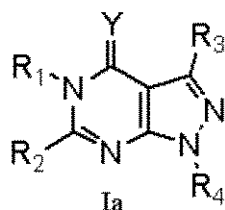
(21) 出願番号	特願2011-138840 (P2011-138840)	(71) 出願人	503261524
(22) 出願日	平成23年6月22日 (2011.6.22)		アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
(62) 分割の表示	特願2007-539039 (P2007-539039) の分割		I R M, L L C
原出願日	平成17年10月26日 (2005.10.26)		英国領バーミューダ、エイチエム・エルエックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・ボックス・エイチエム2899、フロント・ストリート131番
(31) 優先権主張番号	60/622, 508	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成16年10月26日 (2004.10.26)		弁理士 青山 篠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	60/672, 670		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成17年4月18日 (2005.4.18)	(74) 代理人	100106518
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松谷 道子
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 カンナビノイド受容体1 活性阻害剤としての化合物および組成物

(57) 【要約】

【課題】本発明は、化合物、そのような化合物を含む医薬組成物およびカンナビノイド受容体1 (C B 1) の活性と関連する疾患または障害の処置または予防のためのこのような組成物の使用を提供することを目的とする。

【解決手段】式 I a :



〔式中、Y、R₁、R₂、R₃ および R₄ は、明細書において定義されたとりである。〕
で示される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供することにより上記の課題を解決する。

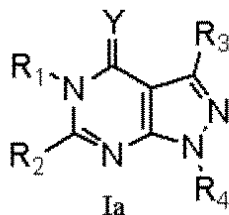
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a :

【化 1】



10

〔式中、

YはO、NR₇およびSからなる群から選択され；ここで、R₇は水素、ヒドロキシおよびC₁ - 6アルキルからなる群から選択され；

R₁はC₃ - 1₂シクロアルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択され；ここで、R₁の該シクロアルキル、フェニルおよびベンジルは所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、ハロ置換C₁ - 6アルキル、ハロ置換C₁ - 6アルコキシ、-NR₈R₉、-S(O)₀ - 2R₈、-C(O)OR₈およびR₁₀からなる群から選択される1～3個の基で置換されており；

R₂はC₃ - 8ヘテロシクロアルキル、C₅ - 1₀ヘテロアリール、フェニルおよびフェノキシからなる群から選択され；ここで、R₂の該ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、フェニルまたはフェノキシは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、ハロ置換C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルケニル、ハロ置換C₁ - 6アルコキシ、-XNR₈R₉、-XOR₈、-XC(O)R₈、-XS(O)₀ - 2R₈、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)OR₈、-XOR₁₀、-XNR₈XR₁₀および-XR₁₀からなる群から選択される1～3個の基で置換されており；ここで、各Xは独立して結合、C₁ - 4アルキレンおよびC₂ - 4アルケニレンからなる群から選択され；

R₃は水素、メチル、メチルースルホニル、*tert*-ブトキシーカルボニルメチル、アミノカルボニルメチル、メチル-[1,2,4]オキサジアゾリル、シアノメチル、カルボキシ、エトキシーカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンジル、フラニル、ピリジニル、インドリル、モルホリノカルボニル、ピペリジニルアミノカルボニル、ピペリジニルカルボニル、イソプロポキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、シアノ、メチルースルホニル、メチルピペラジニル、ベンジルならびに所望によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、シアノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、エトキシーカルボニル、メチルースルホニル、ジメチルアミノ、メチルアミノ、シクロプロピルアミノカルボニル、イソプロポキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシから独立して選択される1～2個の基で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R₄はC₁ - 6アルキル、ハロ置換C₁ - 6アルキル、C₆ - 1₀アリール-C₀ - 4アルキル、C₅ - 1₀ヘテロアリール、C₃ - 1₂シクロアルキル、C₃ - 8ヘテロシクロアルキルおよびC(O)R₁₁からなる群から選択され；ここで、R₁₁はC₃ - 8ヘテロシクロアルキルおよびC₃ - 8ヘテロアリールからなる群から選択され；ここで、R₄の任意のアルキルはまた所望によりO、S(O)₀ - 2およびNR₈で置換されたメチレンを有してよく；ここで、R₄の任意のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、ハロ置換-C₁ - 6アルキル、ハロ置換-C₁ - 6アルコキシ、-XOR₈、-XR₁₀、-XC(O)R₁₀、-XS(O)₀ - 2R₈、-XNR₈R₉、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)NR₈R₁₀、-XC(O)NR₈XR₁₀および-XC(O)OR₈から独立して選択される1～3個の基で置

20

30

40

50

換されていてよく；

R₈ および R₉ は独立して水素、C₁₋₆ アルキルおよび C₂₋₆ アルケニルからなる群から選択されるか；または R₈ および R₉ は、両方が結合している窒素原子と一体となって C₃₋₈ ヘテロシクロアルキルまたは C₅₋₁₀ ヘテロアリールを形成し；そして R₁₀ は C₅₋₁₀ ヘテロアリール、C₃₋₈ ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され；ここで、R₁₀ または R₈ と R₉ の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R₁₀ のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ-C₁₋₆ アルキル、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換-C₁₋₆ アルキル、ハロ置換-C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ置換-C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ置換-C₁₋₆ アルコキシ、フェニル、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-NH₂、S(O)₀₋₂-CH₃、-C(O)OH および -C(O)OCH₃ からなる群から選択される 1～3 個の基で置換されている。]

で示される化合物または薬学的に許容されるその塩；ただし、式 I a の化合物は式 II：

5-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

6-(4-ブromo-フェニル)-1-フェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

1-フェニル-5,6-ジ-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

1-フェニル-5,6-ジ-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

1,5-ジフェニル-6-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

1-フェニル-5-o-トリル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-エトキシ-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-イソプロピル-フェニル)-1,6-ジフェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-ブromo-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-フルオロ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-ブromo-フェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

6-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

1-フェニル-6-m-トリル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

6-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

10

20

30

40

50

5-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1-フェニル-5,6-ジ-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-5-(4-エトキシフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5,6-ビス-(4-プロモフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(3-クロロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1,5-ジフェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1-フェニル-5,6-ジ-o-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-プロモフェニル)-5-(2,4-ジメチルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-5-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-プロモフェニル)-1-フェニル-5-o-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-5-o-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-イソプロピルフェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-プロモフェニル)-1-フェニル-5-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-プロモフェニル)-5-(4-エトキシフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-6-o-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(3,5-ジメチルフェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-プロモフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-6-オトリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1-フェニル-5-m-トリル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1,6-ジフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(3-クロロフェニル)-1,6-ジフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1,6-ジフェニル-5-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-エトキシフェニル)-1,6-ジフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-5-オトリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,5-ジメチルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1-フェニル-6-オトリル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1,5,6-トリフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2-フルオロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1,6-ジフェニル-5-オトリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-エトキシフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; および

1,6-ジフェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

で示される化合物を含まない。

【請求項2】

R₁ がフェニルまたはシクロヘキシルから選択され; ここで、該フェニルおよびシクロヘキシルは所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換-C₁₋₆ アルキル、ハロ置換-C₁₋₆ アルコキシ、-NR₈R₉、-S(O)₂R₈、-C(O)OR₈ および R₁₀ からなる群から選択される1~3個の基で置換されており; ここで、R₈ および R₉ が水素、C₁₋₆ アルキルおよび C₂₋₆ アルケニルから独立して選択されるか; または R₈ および R₉ が、両方が結合している窒素原子と一体となって C₃₋₈ ヘテロシクロアルキルまたは C₅₋₁₀ ヘテロアリールを形成し; そして R₁₀ が C₅₋₁₀ ヘテロアリール、C₃₋₈ ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₂

10

20

30

40

50

シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され；ここで、 R_1 の該フェニルおよび R_{10} または R_8 と R_9 の組合せのヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、 $S(O)_{0-2}-CH_3$ 、 $-C(O)OH$ および $-C(O)OCH_3$ からなる群から選択される1～3個の基で置換されている、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_2 がピペラジニル、モルホリノ、ベンズチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、フェニルおよびフェノキシからなる群から選択され；ここで、該ピペラジニル、モルホリノ、ベンズチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、フェニルまたはフェノキシは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XOR_8$ 、 $-XC(O)R_8$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)OR_8$ 、 $-XOR_{10}$ 、 $-XNR_8XR_{10}$ および XR_{10} からなる群から選択される1～3個の基で置換されており；ここで、各Xが独立して結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンからなる群から選択され；そして R_8 および R_9 が独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニル；または R_8 および R_9 は、両方が結合している窒素原子と一体となって C_{3-8} ヘテロシクロアルキルまたは C_{5-10} ヘテロアリールから選択され；そして R_{10} が C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され；ここで、 R_{10} または R_8 と R_9 の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、 $S(O)_{0-2}-CH_3$ 、 $-C(O)OH$ および $-C(O)OCH_3$ からなる群から選択される1～3個の基で置換されている、

請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R_4 が C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル-カルボニルおよび C_{3-12} シクロアルキルからなる群から選択され；ここで、 R_4 の任意のフェニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XR_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ 、 $-XOR_8$ 、 $-XC(O)R_{10}$ および $-XC(O)OR_8$ から独立して選択される1～3個の基で置換されており；ここで、各Xが結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンから独立して選択され；各 R_8 が水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから独立して選択され；そして R_{10} が C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され；ここで、 R_{10} または R_8 と R_9 の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、 $S(O)_{0-2}-CH_3$ 、 $-C(O)OH$ および $-C(O)OCH_3$ からなる群から選択される1～3個の基で置換されている、

請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

YがOである、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R₁がフェニルまたはシクロヘキシルから選択され；ここで、該フェニルおよびシクロヘキシルの各々は所望によりクロロ、プロモ、フルオロ、メチル、メチルスルファニル、*tert*-ブチル、メトキシカルボニル、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピル、ピペリジニルおよび所望によりハロで置換されているフェニルからなる群から選択される1～2個の基で置換されている、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R₂がピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルおよびフェノキシからなる群から選択され；ここで、該ピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルまたはフェノキシは所望により：プロモ；クロロ；フルオロ；ヨード；ヒドロキシ；イソプロピル；メチル；シクロヘキシル；オキサゾリル；所望により1～2個のメチル基で置換されているイソオキサゾリル；ピラゾリジニル；メチルカルボニル；アミノカルボニル；モルホリノ；チエニル；フラニル；所望によりアミノ基で置換されているシクロヘキシルアミノ；メチルスルホニル；トリクロロメチル；メトキシカルボニル；クロロメチル；ブトキシエテニル；ブトキシエチル；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；エトキシカルボニル；*tert*-ブチル；エチル；プロピル；メトキシ；メトキシメチル；カルボキシ；ピペリジニル；ピペリジニルメチル；モルホリノメチル；ジエチルアミノメチル；イソブチルアミノメチル；シクロプロピルメチルアミノメチル；イソプロポキシメチル；エテニル；シクロプロピル；ブトキシ；所望によりメチルで置換されている[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル；所望によりメチル、イソプロピルおよびメチルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換されているピペラジニル；2-オキソピペリジン-1-イル；2-オキソピロリジン-1-イル；2H-[1, 2, 4]トリアゾル-3-イル；1-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾル-3-イル；所望によりメチルで置換されているピラゾリル；ピリダジニル；所望によりシアノおよびメチルから独立して選択される1～2個の基で置換されているピラジニル；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1～2個の基で置換されているピリジニル；所望によりメチルで置換されているピリジニル-N-オキシド；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1～2個の基で置換されているピリミジニル；所望によりハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから独立して選択される1～2個の基で置換されているフェニル；所望によりメチル、エチルおよびシアノメチルから独立して選択される1～2個の基で置換されているイミダゾリル；および6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルからなる群から選択される1～2個の基で置換されている、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R₄がメチル、ヒドロキシエチル、*tert*-ブチル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノカルボニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル1, 1-ジオキシドおよびキノリニルからなる群から選択され；ここで、R₄の該フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノカルボニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル1, 1-ジオキシドおよびキノリニルは所望によりメチル、シアノ、カルボキシ、アミノカルボニル、メトキシ、トリフルオロメチル、イソプロポキシ、メチルスルファニル、ジメチルアミノ、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルアミノカルボニル、ピリジニルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、イソオキサゾリルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミノカルボニル、メトキシエチルアミノカルボニル、ニトロ、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシメチル、メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニルおよびピペリジニルカルボニルからなる群から選択される1～2個の

10

20

30

40

50

基で置換されている、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,
5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラ
ゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ニトロフ
ェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(2-ニトロフ
ェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

1-(4-アミノフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフ
ェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-キノリン-2-イル
-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-
ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-ピリジン-2-イル-6-o-トリル-1,5-ジヒ
ドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ
エチル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,
5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-
ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,
5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-
ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-フェニ
ル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-フェニル-1,
5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジ
ヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジ
ヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-ブロモフェニル)-1-フェニル-1,5-ジ
ヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-フェニル-1,
5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-ピフェニル-4-イル-5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒ
ドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(3,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-
ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-クロロフェニル)-1,5-ジフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-
d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-2-イル
-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-o-トリル-1,5-ジヒドロピラ
ゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

5-(4-ブロモフェニル)-6-(3-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-シクロヘキシル-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-tert-ブチル-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

4-[5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-ベンゾニトリル;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-tert-ブチルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2-フルオロフェニル)-5-(4-メチルスルファニルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-tert-ブチルフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

4-[6-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-1,4-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル]-安息香酸メチルエステル;

5-(4-ブトキシフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-ビフェニル-4-イル-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

5-ベンジル-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-シクロヘキシル-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブロモフェニル)-1-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1 λ^6 -チオピラン-4-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソキサゾル-5-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(2H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-アセチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-ベンズアミド;

6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリミジン-4-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(2H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-ピフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸アミド;

6-ピフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル;

5-(4-クロロフェニル)-6-(3'-フルオロピフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イミダゾル-1-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-2-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-ベンゾチアゾル-2-イル-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-

10

20

30

40

50

- ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-p-トリルオキシ-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-ピリジン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヨードフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-5-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-チオフエン-3-イルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-ブロモフェニル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 6-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 6-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-(3-フルオロビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 6-(3-クロロビフェニル-4-イル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-フラン-3-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-3-イルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3,5-ジメチルイソキサゾル-4-イル)-

フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロ-フェニル)-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-[1-(3-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

4-[5-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸メチルエステル;

5-(4-ブromo-フェニル)-6-モルホリン-4-イル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-ブromo-フェニル)-6-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-ピラゾル-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-[4-(2-アミノ-シクロヘキシルアミノ)-フェニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-ブromo-3-フルオロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

4-[5-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸エチルエステル;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-フルオロ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2'-メチル-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-(3'-メチル-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-(4'-メチル-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-フルオロ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-[2-クロロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-[2-クロロ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-ortho-トリルオキシ-1,5-ジヒドロ

10

20

30

40

50

- ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-m-トリルオキシ-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラ
 ザロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)
 -1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-1
 -フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(2-ニトロフ
 ェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 1-(4-アミノフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフ
 ェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 1-(4-アミノフェニル)-5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-フルオロ
 フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジ
 ン-4-オン;
 5-(4-ブromoフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メタンスルホニ
 ル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 4-[5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-オキシ-4
 ,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-安息香酸;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ヒドロキシ
 メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(4-メチ
 ルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]
 ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(モルホリ
 ン-4-カルボニル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
 4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(ピペリジ
 ン-1-カルボニル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
 4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(4-メチ
 ルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]
 ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メタンスルホニ
 ル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-2-イルピペラジ
 ン-1-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-4-イルピペラジ
 ン-1-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-オキシピリジン-4-イル)フェニル]
 -1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-メチルイミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-メチルイミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロフェニル)-3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-2-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

(1-{4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-1H-イミダゾル-4-イル)-アセトニトリル;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-オキシピリジン-2-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-エチルイミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2,4-ジメチルイミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 ;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-[4-(6-アミノピリジン-3-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-オキシピリジン-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1H-イミダゾル-2-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-6-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 ;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-メチル-1-オキシピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-メチル-1-オキシピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 ;

5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-6-[4-(1-オキシピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-[4-(4-アミノピリジン-2-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-[4-(6-アミノピリジン-2-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸;

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル;

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル

10

20

30

40

50

- ー 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド ;
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸ジメチルアミド ;
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-3-(モルホリン-4-カルボニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン ;
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸ピペリジン-1-イルアミド ;
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-3-(ピペリジン-1-カルボニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン ;
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸イソプロピルエステル ;
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル ;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸アミド ;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル ;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-3-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン ;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド ;
 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボニトリル ;
 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン ;
 6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン ;
 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-3-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン ;
 6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-カルボン酸アミド ;
 6-[4-(2-ブトキシビニル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン ;
 6-[4-(2-ブトキシエチル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェ

ニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリダジン-3-イル-フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(2-メチル-2H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 6-[4-(6-アミノ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 3-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-ピラジン-2-カルボニトリル;
 5-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(3, 6-ジメチル-ピラジン-2-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(4-イソキサゾル-4-イル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(1-メチル-1H-イミダゾル-2-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 ;
 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-ピラジン-2-イル-フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-5-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(3-フルオロ-フェニル)-6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 5-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; および
 5-(3-ブromo-フェニル)-6-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン
 からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

カンナビノイド-1受容体が仲介する疾患の処置における使用のための請求項1から9のいずれか1項に記載の化合物であって、カンナビノイド-1受容体が仲介する疾患が過度の摂食と関連する摂食障害である、化合物。

【請求項11】

過度の摂食と関連する摂食障害が、肥満、神経性過食症および心因性摂食障害からなる群から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

過度の摂食と関連する摂食障害が肥満である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、2004年10月26日出願の米国特許仮出願番号60/622,508および2005年4月18日出願の米国特許仮出願番号60/672,670の優先権の利益を主張する。これらの出願の全部の記載は、引用により、その全体として、かつすべての目的に関して、本出願に包含される。

【0002】

背景技術

技術分野

本発明は、化合物、そのような化合物を含む医薬組成物およびカンナビノイド受容体1(CB1)の活性と関連する疾患または障害の処置または予防のためのこのような組成物の使用を提供する。

【背景技術】

【0003】

背景技術

カンナビノイドはマリファナの精神賦活性成分であり、主としてデルター9-テトラヒドロカンナビノールである。2個のカンナビノイド受容体、CB1およびCB2がクローン化されている。CB1は主に中枢神経系に発現し、一方CB2は末梢組織、主として免疫系に発現される。両受容体ともGタンパク質共役クラスであり、それらの阻害はアデニレートシクラーゼ活性に関連する。

【0004】

本発明の新規化合物は、CB1の活性を阻害し、従って、例えば精神病、記憶欠損、認知障害、偏頭痛、ニューロパシー、神経炎症性障害、脳血管障害、頭部外傷、不安障害、物質濫用(例えば禁煙)、ストレス、癲癇、パーキンソン病、統合失調症、骨粗鬆症、便秘、慢性偽性腸閉塞、肝臓の硬変、喘息、肥満、および過度の摂食が関連する他の摂食障害を含むが、これらに限定されないCB1関連疾患または障害の処置に有用であることが期待される。

【発明の概要】

【0005】

発明の要約

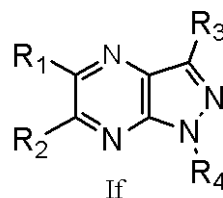
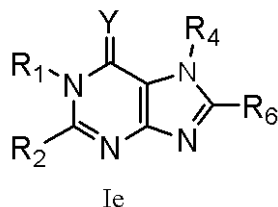
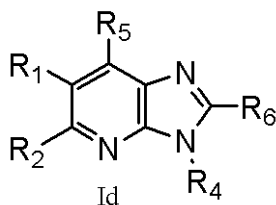
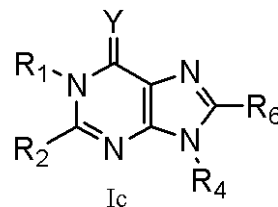
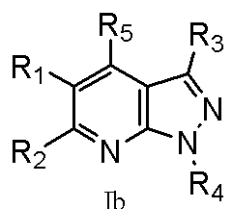
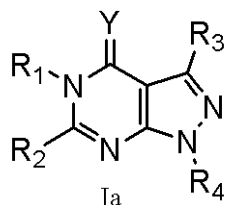
一つの局面において、本発明は、式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、IjおよびIk：

10

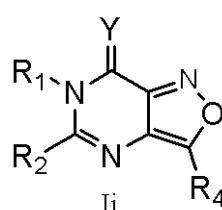
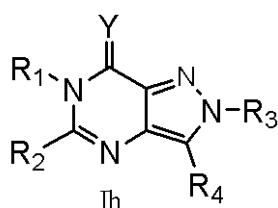
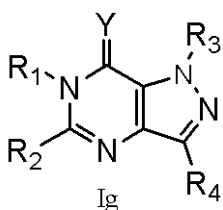
20

30

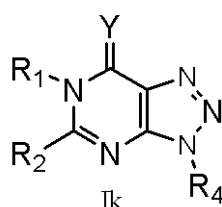
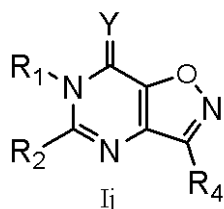
【化 1】



10



20



【0006】

30

〔式中、

【0007】

YはO、NR₇およびSから選択され；ここで、R₇は水素、ヒドロキシおよびC₁ - 6アルキルから選択され；

【0008】

R₁はC₅ - 10ヘテロアリール、C₃ - 12シクロアルキル(cyclolalkyl)、フェニルおよびベンジルから選択され；ここで、R₁の該ヘテロアリール、シクロアルキル、フェニルおよびベンジルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、ハロ置換C₁ - 6アルキル、ハロ置換C₁ - 6アルコキシ、-NR₈R₉、-S(O)₀ - 2R₈、-C(O)OR₈およびR₁₀から選択される1～3個のラジカルで置換されており；

40

【0009】

R₂はC₃ - 8ヘテロシクロアルキル、C₅ - 10ヘテロアリール、フェニルおよびフェノキシから選択され；ここで、R₂の該ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、フェニルまたはフェノキシは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、ハロ置換C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルケニル、ハロ置換C₁ - 6アルコキシ、-XNR₈R₉、-XOR₈、-XC(O)R₈、-XS(O)₀ - 2R₈、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)OR₈、-XOR₁₀、-XNR₈XR₁₀および-XR₁₀から選択される1～3個のラジカルで置換されており；ここで、各Xは独立して結合、C₁ - 4アルキレンおよびC₂ - 4アルケニレンから選択され；

50

【0010】

R₃ は水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ-C₁₋₆ アルキル、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換-C₁₋₆ アルキル、ハロ置換 C₁₋₆ アルコキシ、-XNR₈R₉、-XR₁₀、-XS(O)₀₋₂R₉、-XC(O)R₁₀、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)NR₈R₁₀ および -XC(O)OR₈ から選択され；

【0011】

R₄ は C₁₋₆ アルキル、ハロ置換 C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₀₋₄ アルキル、C₅₋₁₀ ヘテロアリール、C₃₋₁₂ シクロアルキル、C₃₋₈ ヘテロシクロアルキルおよび C(O)R₁₁ から選択され；ここで、R₁₁ は C₃₋₈ ヘテロシクロアルキルおよび C₃₋₈ ヘテロアリールから選択され；ここで、R₄ の任意のアルキルは所望により O、S(O)₀₋₂ および NR₈ で置換されたメチレンを有してよく；ここで、R₄ の任意のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換-C₁₋₆ アルキル、ハロ置換-C₁₋₆ アルコキシ、-XOR₈、-XR₁₀、-XC(O)R₁₀、-XS(O)₀₋₂R₈、-XNR₈R₉、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)NR₈R₁₀、-XC(O)NR₈XNR₈R₉、-XC(O)NR₈XOR₉ および -XC(O)OR₈ から独立して選択される 1～3 個のラジカルで置換されていてよく；

【0012】

R₅ は水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換-C₁₋₆ アルキル、ハロ置換-C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ置換-C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ置換-C₁₋₆ アルコキシ、-NR₈R₉、-OXOR₈、-OXR₁₀、-NR₈XOR₉、-OXNR₈R₉ および -C(O)OR₈ から選択され；ここで、X は独立して結合、C₁₋₄ アルキレンおよび C₂₋₄ アルケニレンから選択され；

【0013】

R₆ は水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換 C₁₋₆ アルキル、ハロ置換 C₁₋₆ アルコキシ、-XNR₈R₉、-XNR₈XOR₉、-XNR₈NR₈R₉、-XOXNR₈R₉、-XNR₈S(O)₂R₉、-XS(O)₂R₉、および -XC(O)OR₈ から選択され；

【0014】

R₈ および R₉ は独立して水素、C₁₋₆ アルキルおよび C₂₋₆ アルケニル；または R₈ および R₉ は、両方が結合している窒素原子と一体となって C₃₋₈ ヘテロシクロアルキルまたは C₅₋₁₀ ヘテロアリールから選択され；そして R₁₀ は C₅₋₁₀ ヘテロアリール、C₃₋₈ ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、R₁₀ のまたは R₈ と R₉ の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R₁₀ のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ-C₁₋₆ アルキル、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ置換-C₁₋₆ アルキル、ハロ置換-C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ置換-C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ置換-C₁₋₆ アルコキシ、フェニル、-NR₈R₈、-S(O)₀₋₂R₈ および -C(O)OR₈ から選択される 1～3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 R₈ は独立して水素、C₁₋₆ アルキルおよび C₂₋₆ アルケニルから選択される。]

から選択される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および異性体を提供する；ただし、式 Ia の化合物は式 II の化合物(詳細は下記)を含まない。

【0015】

第二の局面において、本発明は式 I の化合物またはその N-オキシド誘導体、個々の異性体および異性体混合物；またはその薬学的に許容される塩を、1 個以上の適当な賦形剤と共に含む、医薬組成物を提供する。

【0016】

第三の局面において、本発明は動物における CB1 活性の調節が疾患の病状および／または症状を予防、阻止または軽減する疾患の処置法を提供し、その方法は、該動物に治療

10

20

30

40

50

的有効量の式 I の化合物またはその N-オキシド誘導体、個々の異性体および異性体混合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0017】

第四の局面において、本発明は、動物における CB1 活性が疾患の病状および／または症状が関与する疾患の処置用薬剤の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【0018】

第五の局面において、本発明は、式 I の化合物およびその N-オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、被保護誘導体、個々の異性体および異性体混合物ならびにその薬学的に許容される塩の製造法を提供する。

【0019】

発明の詳細な記載

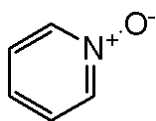
定義

基または他の基、例えばハロ置換-アルキルおよびアルコキシの構造要素としての“アルキル”は直鎖または分枝鎖であり得る。C₁-₆ アルコキシは、メトキシ、エトキシなどを含む。ハロ置換アルキルはトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどを含む。

【0020】

“アリール”は6~10環個の炭素原子を含む単環式または縮合二環式芳香環集合体を意味する。例えば、アリールはフェニルまたはナフチル、好ましくはフェニルであり得る。“アリーレン”はアリール基由来の二価ラジカルを意味する。“ヘテロアリール”は、アリールで定義の通りであり、ここで環員の1個以上がヘテロ原子である。例えばヘテロアリールはピリジル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソール、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チエニル、1H-ピリジン-2-オン、6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルなどを含む。“C₆-₁₀アリールC₀-₄アルキル”は、アルキレン基を介して結合している、上記のアリールを意味する。例えば、C₆-₁₀アリールC₀-₄アルキルはフェネチル、ベンジルなどを含む。ヘテロアリールはまたN-オキシド誘導体、例えば、下記構造式：

【化2】



のピリジンN-オキシド誘導体も含む。

【0021】

“シクロアルキル”は、示す数の環原子を含む飽和または部分的に不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式環集合体を意味する。例えば、C₃-₁₀シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。“ヘテロシクロアルキル”は、本明細書で定義のシクロアルキルであるが、ただし、示す1個以上の環炭素が、-O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)-または-S(O)₂-（ここで、Rは水素、C₁-₄アルキルまたは窒素保護基である）から選択される部分で置換されている。例えば、本明細書で、本発明の化合物を記載するために使用するC₃-₈ヘテロシクロアルキルは、モルホリノ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニロン、1,4-ジオキサ-8-アザースピロ[4.5]デカ-8-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イルなどを含む。

【0022】

“式IIの化合物”は：5-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；6-(4-プロモ-フェニル)-1-フェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；1-フェニル-5,6-ジ-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピラ

10

20

30

40

50

ゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1-フェニル-5, 6-ジ-m-トリル-1, 5-
 ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1, 5-ジフェニル-6-m-
 トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1-フェニル-
 5-o-トリル-6-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-
 4-オン; 5-(4-エトキシ-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1, 5-ジ
 ヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-1
 -フェニル-6-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-
 オン; 5-(4-イソプロピル-フェニル)-1, 6-ジフェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラ
 ザロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブromo-フェニル)-6-(2-フルオ
 ローフェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4
 -オン; 5-(4-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1, 5-ジヒ
 ドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル)-1
 -フェニル-5-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-
 オン; 5-(4-フルオロ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-
 1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブromo-フェ
 ニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミ
 ジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1, 5-
 ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル
)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-
 d]ピリミジン-4-オン; 1-フェニル-6-m-トリル-5-p-トリル-1, 5-ジ
 ヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-クロロ-フェニル)-5
 -(4-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピ
 リミジン-4-オン; 5-(3-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1
 , 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1-フェニル-5, 6-ジ
 -p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4
 -クロロ-フェニル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-フルオロ-フェニル)-1-フ
 エニル-6-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン
 ; 5, 6-ビス-(4-ブromo-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[
 3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5, 6-ビス-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニ
 ル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(3-クロロ
 -フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ
 [3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル)-1, 5-ジフェニル
 -1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1, 5-ジフェニル-
 6-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(
 3-クロロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-メトキシ-フェニル)-1, 6-
 ジフェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(3-
 クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4
 -d]ピリミジン-4-オン; 1-フェニル-5, 6-ジ-o-トリル-1, 5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-クロロ-フェニル)-1-フェ
 ニル-5-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;
 6-(4-ブromo-フェニル)-5-(2, 4-ジメチル-フェニル)-1-フェニル-1, 5
 -ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

【0023】

6-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-5-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラ
 ザロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブromo-フェニル)-1-フェニル-
 5-o-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(
 2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-5-o-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ
 [3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル

-6-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモ-フェニル)-1-フェニル-5-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモ-フェニル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(3-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-o-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(3, 5-ジメチル-フェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモ-フェニル)-5-(4-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-6-o-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1-フェニル-5-m-トリル-6-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモ-フェニル)-1, 6-ジフェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(3-クロロ-フェニル)-1, 6-ジフェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1, 6-ジフェニル-5-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-エトキシ-フェニル)-1, 6-ジフェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモ-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-5-o-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(3, 5-ジメチル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1-フェニル-6-o-トリル-5-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1, 5, 6-トリフェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-5-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモ-フェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-6-m-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 1, 6-ジフェニル-5-o-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-エトキシ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; および 1, 6-ジフェニル-5-p-トリル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オンと定義される。

10

20

30

40

【0024】

“ハロゲン”(またはハロ)は好ましくはクロロまたはフルオロであるが、またブロモまたはヨードでもよい。

【0025】

“処置”、“処置する”および“処置し”は、疾患および／またはその随伴症状を緩和するまたは軽減する方法である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

好ましい態様の記載

本発明は、化合物、組成物およびCB1活性の阻害が疾患の病状および／または症状を

50

予防、阻止または軽減する疾患の処置法を提供し、該方法は、動物に治療的有効量の式 I の化合物を投与することを含む。

【0027】

一つの態様において、本発明の化合物を参照して、 R_1 がフェニルおよびシクロヘキシルから選択され；ここで、該フェニルおよびシクロヘキシルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、 $-NR_8R_9$ 、 $-S(O)_2R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ および R_{10} から選択される 1~3 個のラジカルで置換されており；ここで、 R_8 および R_9 が独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択されるか；または R_8 および R_9 は、両方が結合している窒素原子と一体となって C_{3-8} ヘテロシクロアルキルまたは C_{5-10} ヘテロアリールを形成し；そして R_{10} が C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、 R_1 の該フェニルおよびヘテロアリールまたは R_{10} のもしくは R_8 と R_9 の組合せヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-NR_8R_8$ および $-C(O)OR_8$ から選択される 1~3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 R_8 が独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択される。

10

【0028】

他の態様において、 R_2 がピペラジニル、モルホリノ、ベンズチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、フェニルおよびフェノキシから選択され；ここで、該ピペラジニル、モルホリノ、ベンズチアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、フェニルまたはフェノキシは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XOR_8$ 、 $-XC(O)R_8$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)OR_8$ 、 $-XOR_{10}$ 、 $-XNR_8R_{10}$ および XR_{10} から選択される 1~3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 X が独立して結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンから選択され；そして R_8 および R_9 が独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択されるか；または R_8 および R_9 が、両方が結合している窒素原子と一体となって C_{3-8} ヘテロシクロアルキルまたは C_{5-10} ヘテロアリールを形成し；そして R_{10} が C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、 R_{10} のまたは R_8 と R_9 の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-NR_8R_8$ および $-C(O)OR_8$ から選択される 1~3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 R_8 が独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択される。

20

30

【0029】

他の態様において、 R_4 が C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル-カルボニルおよび C_{3-12} シクロアルキルから選択され；ここで、 R_4 の任意のフェニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ 、 $-XOR_8$ 、 $-XC(O)R_{10}$ および $-XC(O)OR_8$ から独立して選択される 1~3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 X が独立して結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンから選択され；各 R_8 が独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび

40

50

C₂ - 6 アルケニルから選択され；ここで R₁₀ が C₅ - 10 ヘテロアリール、C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル、C₃ - 12 シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、R₁₀ のまたは R₈ と R₉ の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R₁₀ のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ-C₁ - 6 アルキル、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ置換-C₁ - 6 アルキル、ハロ置換-C₁ - 6 アルコキシ、フェニル、-NR₈R₈ および-C(O)OR₈ から選択される 1～3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 R₈ が独立して水素、C₁ - 6 アルキルおよび C₂ - 6 アルケニルから選択される。

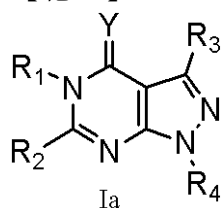
【0030】

他の態様において、R₅ がエトキシ、クロロ、ヒドロキシ、ジメチルアミノ、モルホリノエトキシ、メトキシ、アミノ、ヒドロキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシ、ヒドロキシエチルアミノ、モルホリノプロポキシおよびメチルピペラジニルエトキシから選択される。

【0031】

他の態様においては式 Ia：

【化 3】



【0032】

〔式中、

Y は O であり；そして R₃ は水素、シアノ、ハロ、ハロ置換-C₁ - 6 アルキル、シアノ-C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル、-XS(O)₀₋₂R_{9a}、-XC(O)NR_{8a}R_{9a}、-XC(O)OR_{8a}、-XR₁₀ および -XC(O)R₁₀ から選択され；ここで、各 R_{8a} および R_{9a} は独立して水素および C₁ - 6 アルキルから選択されるか；または R_{8a} および R_{9a} は、両方が結合している窒素原子と一体となって C₃ - 8 ヘテロシクロアルキルまたは C₅ - 10 ヘテロアリールを形成し；そして R₁₀ は C₅ - 10 ヘテロアリール、C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル、C₃ - 12 シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、R₁₀ のまたは R_{8a} と R_{9a} の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R₁₀ のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ-C₁ - 6 アルキル、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ置換-C₁ - 6 アルキル、ハロ置換-C₁ - 6 アルコキシ、フェニル、-NR_{8a}R_{8a} および -C(O)OR_{8a} から選択される 1～3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 R_{8a} は独立して水素および C₁ - 6 アルキルから選択される。〕

の化合物である。

【0033】

さらなる態様において、式 Ia の化合物を参照して、R₁ がフェニルおよびシクロヘキシルから選択され；ここで、該フェニルおよびシクロヘキシルは所望によりクロロ、ブromo、フルオロ、メチル、シアノ、メチルスルファニル、メチル、メトキシカルボニル、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピル、ピペリジニルおよび所望によりハロで置換されているフェニルから選択される 1～2 個のラジカルで置換されている。

【0034】

さらなる態様において、R₂ がピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルおよびフェノキシから選択され；ここで、該ピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルまたはフェノキシは

所望により：プロモ；クロロ；フルオロ；ヨード；ヒドロキシ；イソプロピル；メチル；シクロヘキシル；オキサゾリル；所望により1～2個のメチルラジカルで置換されているイソオキサゾリル；ピラゾリジニル；メチルーカルボニル；アミノーカルボニル；モルホリノ；チエニル；フラニル；所望によりアミノラジカルで置換されているシクロヘキシルーアミノ；メチルースルホニル；トリクロロメチル；メトキシーカルボニル；クロロームチル；ブトキシーエテニル；ブトキシーエチル；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；エトキシーカルボニル； α -ブチル；アミノーカルボニル；エチル；プロピル；メトキシ；メトキシーメチル；カルボキシ；ピペリジニル；ピペリジニルーメチル；モルホリノームチル；ジエチルーアミノームチル；イソブチルーアミノームチル；シクロプロピルーメチルーアミノームチル；イソプロポキシーメチル；エテニル；シクロプロピル；ブトキシ；所望によりメチルで置換されている[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル；所望によりメチル、イソプロピルおよびメチルースルホニルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピペラジニル；2-オキソ-ピペリジン-1-イル；2-オキソ-ピロリジン-1-イル；2H-[1, 2, 4]トリアゾル-3-イル；1-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾル-3-イル；所望によりメチルで置換されているピラゾリル；ピリダジニル；所望によりシアノおよびメチルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピラジニル；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピリジニル；所望によりメチルで置換されているピリジニルーN-オキシド；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピリミジニル；所望によりハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているフェニル；所望によりメチル、エチルおよびシアノームチルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているイミダゾリル；および6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルから選択される1～2個のラジカルで置換されている。

【0035】

さらなる態様において、 R_3 が水素、メチル、メチルースルホニル、 α -ブトキシーカルボニルーメチル、アミノーカルボニルーメチル、メチルー[1, 2, 4]オキサジアゾリル、シアノームチル、カルボキシ、エトキシーカルボニル、メチルーアミノーカルボニル、ジメチルーアミノーカルボニル、ベンジル、フラニル、ピリジニル、インドリル、モルホリノーカルボニル、ピペリジニルーアミノーカルボニル、ピペリジニルーカルボニル、イソプロポキシーカルボニル、アミノーカルボニル、メチルースルファニル、メチルーアミノーカルボニル、シアノ、メチルースルホニル、メチルーピペラジニル、ベンジルおよび所望によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、シアノ、ニトロ、ヒドロキシーメチル、エトキシーカルボニル、メチルースルホニル、ジメチルーアミノ、メチルーアミノ、シクロプロピルーアミノカルボニル、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているフェニルから選択される。

【0036】

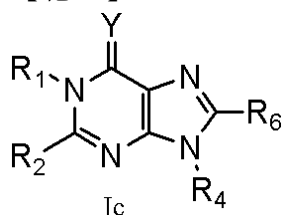
さらなる態様において、 R_4 がメチル、ヒドロキシーエチル、 α -ブチル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノーカルボニル、テトラヒドロ-チオピラニル、テトラヒドロ-チオピラニル1, 1-ジオキシドおよびキノリニルから選択されており；ここで、 R_4 の該フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノーカルボニル、テトラヒドロ-チオピラニル、テトラヒドロ-チオピラニル1, 1-ジオキシドおよびキノリニルは所望によりメチル、シアノ、カルボキシ、アミノカルボニル、メトキシ、トリフルオロメチル、イソプロポキシ、メチルースルファニル、ジメチルーアミノ、エトキシーカルボニル、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルーアミノカルボニル、ピリジニルーアミノカルボニル、シクロヘキシルーアミノカルボニル、イソオキサゾリルーアミノカルボニル、ジメチルアミノ-エチルーアミノカルボニル、メトキシーエチルーアミノカルボニル、ニトロ、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシメチル、メチルーピペラジニルー

カルボニル、モルホリノーカルボニルおよびピペリジニルーカルボニルから選択される 1～2 個のラジカルで置換されている。

【0037】

他の態様においては式 I c :

【化 4】



【0038】

〔式中、

YはOであり；そしてR₆は水素、ハロ、シアノ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ置換C₁ - 6 アルキル、-XNR₈R₉、-XNR₈S(O)₂R₉、-XR₁₀、-XOXNR₈R₉および-XNR₈NR₈R₉から選択され；ここで、各Xは独立して結合、C₁ - 4 アルキレンおよびC₂ - 4 アルケニレンから選択され；各R₈は独立して水素、C₁ - 6 アルキルおよびC₂ - 6 アルケニルから選択され；そしてR₁₀はC₅ - 10 ヘテロアリアル、C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル、C₃ - 12 シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、R₁₀のまたはR₈とR₉の組合せの該ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルおよびさらにR₁₀のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ-C₁ - 6 アルキル、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ置換-C₁ - 6 アルキル、ハロ置換-C₁ - 6 アルコキシ、フェニル、-NR₈R₈および-C(O)OR₈から選択される1～3個のラジカルで置換されており；ここで、各R₈は独立して水素、C₁ - 6 アルキルおよびC₂ - 6 アルケニルから選択される。〕

の化合物である。

【0039】

さらなる態様において、式 I c の化合物を参照して、R₁がフェニルおよびシクロヘキシルから選択され；ここで、該フェニルおよびシクロヘキシルは所望によりクロロ、ブromo、フルオロ、メチル、シアノ、メチルースルファニル、t-ブチル、メトキシカルボニル、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピル、ピペリジニルおよび所望によりハロで置換されているフェニルから選択される1～2個のラジカルで置換されている。

【0040】

さらなる態様において、R₂がピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルおよびフェノキシから選択され；ここで、該ピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルまたはフェノキシは所望により：ブromo；クロロ；フルオロ；ヨード；ヒドロキシ；イソプロピル；メチル；シクロヘキシル；オキサゾリル；所望により1～2個のメチルラジカルで置換されているイソオキサゾリル；ピラゾリジニル；メチルーカルボニル；アミノーカルボニル；モルホリノ；チエニル；フラニル；所望によりアミノラジカルで置換されているシクロヘキシルーアミノ；メチルースルホニル；トリクロロメチル；メトキシカルボニル；クロロメチル；ブトキシエテニル；ブトキシエチル；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；エトキシカルボニル；t-ブチル；アミノーカルボニル；エチル；プロピル；メトキシ；メトキシメチル；カルボキシ；ピペリジニル；ピペリジニルーメチル；モルホリノーメチル；ジエチルアミノーメチル；イソブチルアミノーメチル；シクロプロピルーメチルアミノーメチル；イソプロポキシメチル；エテニル；シクロプロピル；ブトキシ；所望によりメチルで置換されている[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル；所望によりメチル、イソプロピルおよびメチルースルホニルから独立して選択される1～2個

のラジカルで置換されているピペラジニル；2-オキソ-ピペリジン-1-イル；2-オキソ-ピロリジン-1-イル；2H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル；1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル；所望によりメチルで置換されているピラゾリル；ピリダジニル；所望によりシアノおよびメチルから独立して選択される1~2個のラジカルで置換されているピラジニル；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1~2個のラジカルで置換されているピリジニル；所望によりメチルで置換されているピリジニル-N-オキシド；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1~2個のラジカルで置換されているピリミジニル；所望によりハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから独立して選択される1~2個のラジカルで置換されているフェニル；所望によりメチル、エチルおよびシアノ-メチルから独立して選択される1~2個のラジカルで置換されているイミダゾリル；および6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルから選択される1~2個のラジカルで置換されている。

10

【0041】

さらなる態様において、 R_4 がメチル、ヒドロキシ-エチル、 α -ブチル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノ-カルボニル、テトラヒドロ-チオピラニル、テトラヒドロ-チオピラニル1,1-ジオキシドおよびキノリニルから選択されており；ここで、 R_4 の該フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノ-カルボニル、テトラヒドロ-チオピラニル、テトラヒドロ-チオピラニル1,1-ジオキシドおよびキノリニルは所望によりメチル、シアノ、カルボキシ、アミノカルボニル、メトキシ、トリフルオロメチル、イソプロポキシ、メチル-スルファニル、ジメチル-アミノ、エトキシ-カルボニル、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル-アミノカルボニル、ピリジニル-アミノカルボニル、シクロヘキシル-アミノカルボニル、イソオキサゾリル-アミノカルボニル、ジメチルアミノ-エチル-アミノカルボニル、メトキシ-エチル-アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、フルオロ、クロロ、ブromo、ヒドロキシメチル、メチル-ピペラジニル-カルボニル、モルホリノ-カルボニルおよびピペリジニル-カルボニルから選択される1~2個のラジカルで置換されている。

20

【0042】

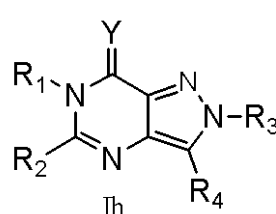
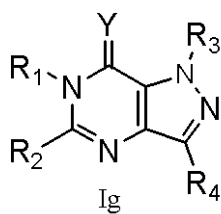
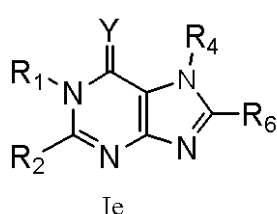
さらなる態様において、 R_6 がメチル-スルホニル-アミノメチル、ブromoメチル、メチル-スルホニル-メチル、エチル(メチル)アミノ、ジメチルアミノ、メチル、エチル、シアノ、ブromo、クロロ、フルオロ、モルホリノ、メチル-ピペラジニル、ジメチル-アミノ-エトキシ、メチル-アミノ-アミノおよびヒドロキシエチル(メチル)アミノおよびメトキシから選択される。

30

【0043】

他の態様においては、式Ie、IgおよびIh：

【化5】



40

【0044】

〔式中、

YはOであり；そして R_6 は水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XNR_8S(O)_2R_9$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XOXNR_8R_9$ および $-XNR_8NR_8R_9$ から選択され；ここで、各Xは独立して結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンから選択され；各 R_8 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択され；ここで R_{10} は C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよ

50

びフェニルから選択され；ここで、 R_{10} のまたは R_8 と R_9 の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-NR_8R_8$ および $-C(O)OR_8$ から選択される1～3個のラジカルで置換されており；ここで、各 R_8 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択される。]

から選択される化合物である。

【0045】

さらなる態様において、式I e、I gおよびI hの化合物を参照して、 R_1 がフェニルおよびシクロヘキシルから選択され；ここで、該フェニルおよびシクロヘキシルは所望によりクロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、シアノ、メチル-スルファニル、 α -ブチル、メトキシ-カルボニル、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピル、ピペリジニルおよび所望によりハロで置換されているフェニルから選択される1～2個のラジカルで置換されている。

【0046】

さらなる態様において、 R_2 がピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルおよびフェノキシから選択され；ここで、該ピペラジニル、モルホリノ、ピリジニル、ピラゾリル、ベンズチアゾリル、フェニルまたはフェノキシは所望により：ブロモ；クロロ；フルオロ；ヨード；ヒドロキシ；イソプロピル；メチル；シクロヘキシル；オキサゾリル；所望により1～2個のメチルラジカルで置換されているイソオキサゾリル；ピラゾリジニル；メチル-カルボニル；アミノ-カルボニル；モルホリノ；チエニル；フラニル；所望によりアミノラジカルで置換されているシクロヘキシル-アミノ；メチル-スルホニル；トリクロロメチル；メトキシ-カルボニル；クロロ-メチル；ブトキシ-エテニル；ブトキシ-エチル；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；エトキシ-カルボニル； α -ブチル；アミノ-カルボニル；エチル；プロピル；メトキシ；メトキシ-メチル；カルボキシ；ピペリジニル；ピペリジニル-メチル；モルホリノ-メチル；ジエチル-アミノ-メチル；イソブチル-アミノ-メチル；シクロプロピル-メチル-アミノ-メチル；イソプロポキシ-メチル；エテニル；シクロプロピル；ブトキシ；所望によりメチルで置換されている[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル；所望によりメチル、イソプロピルおよびメチル-スルホニルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピペラジニル；2-オキソ-ピペリジン-1-イル；2-オキソ-ピロリジン-1-イル；2H-[1, 2, 4]トリアゾル-3-イル；1-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾル-3-イル；所望によりメチルで置換されているピラゾリル；ピリダジニル；所望によりシアノおよびメチルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピラジニル；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピリジニル；所望によりメチルで置換されているピリジニル-N-オキシド；所望によりハロ、メチルおよびアミノから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているピリミジニル；所望によりハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているフェニル；所望によりメチル、エチルおよびシアノ-メチルから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているイミダゾリル；および6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルから選択される1～2個のラジカルで置換されている。

【0047】

さらなる態様において、 R_3 が水素、メチル、メチル-スルホニル、 α -ブトキシ-カルボニル-メチル、アミノ-カルボニル-メチル、メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾリル、シアノ-メチル、カルボキシ、エトキシ-カルボニル、メチル-アミノ-カルボニル、ジメチル-アミノ-カルボニル、ベンジル、フラニル、ピリジニル、インドリル、モルホリノ-カルボニル、ピペリジニル-アミノ-カルボニル、ピペリジニル-カルボニル、イソプロポキシ-カルボニル、アミノ-カルボニル、メチル-スルファニル、メチル-アミ

10

20

30

40

50

ノーカルボニル、シアノ、メチルースルホニル、メチルーピペラジニル、ベンジルおよび所望によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、シアノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、エトキシカルボニル、メチルースルホニル、ジメチルーアミノ、メチルーアミノ、シクロプロピルアミノカルボニル、イソプロポキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される1～2個のラジカルで置換されているフェニルから選択される。

【0048】

さらなる態様において、 R_4 がメチル、ヒドロキシエチル、 α -ブチル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノーカルボニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル1,1-ジオキシドおよびキノリニルから選択されており；ここで、 R_4 の該フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロプロピル、ピリジニル、フラニル、モルホリノーカルボニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル1,1-ジオキシドおよびキノリニルは所望によりメチル、シアノ、カルボキシ、アミノカルボニル、メトキシ、トリフルオロメチル、イソプロポキシ、メチルースルファニル、ジメチルーアミノ、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルアミノカルボニル、ピリジニルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、イソオキサゾリルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミノカルボニル、メトキシエチルアミノカルボニル、ニトロ、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシメチル、メチルーピペラジニルカルボニル、モルホリノーカルボニルおよびピペリジニルカルボニルから選択される1～2個のラジカルで置換されている。

10

20

【0049】

さらなる態様において、 R_6 がメチルースルホニルアミノメチル、プロモメチル、メチルースルホニルメチル、エチル(メチル)アミノ、ジメチルアミノ、メチル、エチル、シアノ、プロモ、クロロ、フルオロ、モルホリノ、メチルーピペラジニル、ジメチルーアミノエトキシ、メチルーアミノアミノおよびヒドロキシエチル(メチル)アミノおよびメトキシから選択される。

【0050】

好ましい本発明の化合物は5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルアミン；5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン；5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；1-(4-アミノフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-キノリン-2-イル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オ

30

40

50

ン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；6-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；6-(4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；6-(4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-ブロモフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；6-ピフェニル-4-イル-5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(3,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；6-(4-クロロフェニル)-1,5-ジフェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-オトリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(3-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

10

20

30

40

50

【0051】

5-(4-ブロモフェニル)-1-シクロヘキシル-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
5-(4-ブロモフェニル)-1-tert-ブチル-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン；5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；4-[5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-ベンゾニトリル；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-m-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-tert-ブチルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-1-フェニル

-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモ-フェニル)-1-フェニル-6-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモ-フェニル)-6-(2-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 1-(4-ブロモ-フェニル)-2-(2-フルオロ-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 4-[6-(2-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1-フェニル-1,4-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル]-ベンゾニトリル; 6-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-メチルスルファニル-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-tert-ブチル-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 4-[6-(2-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1-フェニル-1,4-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル]-安息香酸メチルエステル; 5-(4-ブトキシ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-ビフェニル-4-イル-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-ベンジル-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

【0052】

5-シクロヘキシル-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 4-クロロ-5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン; 5,6-ビス-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-オール; 5,6-ビス-(4-クロロ-フェニル)-4-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン; 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルアミン; 1-(4-ブロモ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-9-p-トリル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-ブロモ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-ブロモ-フェニル)-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-ブロモ-フェニル)-9-フェニル-2-p-トリル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-ブロモ-フェニル)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 5-(4-ブロモ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5,6-ビス-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン; 2-[5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルオキシ]-エタノール; 5-(4-ブロモ-フェニル)-6-(2-フルオロ-フェニル)-1-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; [5,6-ビス-(4-クロロ-フェ

エニル)－1－フェニル－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピリジン－4－イル]－ジメチルー
 アミン；5－(4－プロモ－フェニル)－1－(1,1－ジオキソ－ヘキサヒドロ－1λ⁶－
 チオピラン－4－イル)－6－(2－フルオロ－フェニル)－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[
 3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－6－[4－(3－メチル
 －[1,2,4]オキサジアゾル－5－イル)－フェニル]－1－フェニル－1,5－ジヒドロ
 －ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－6－(4－
 イソキサゾル－5－イル－フェニル)－1－フェニル－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4
 -d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－1－フェニル－6－[4－(
 2H－ピラゾル－3－イル)－フェニル]－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミ
 ジン－4－オン；6－(4－アセチル－フェニル)－5－(4－クロロ－フェニル)－1－フ
 エニル－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；4－[5－(4－
 クロロ－フェニル)－4－オキソ－1－フェニル－4,5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[3,
 4-d]ピリミジン－6－イル]－ベンズアミド；6－[4－(2－アミノ－ピリミジン－4
 -イル)－フェニル]－5－(4－クロロ－フェニル)－1－フェニル－1,5－ジヒドロ
 ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－1－フェニ
 ル－6－(4－ピリミジン－4－イル－フェニル)－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4－
 d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－6－[4－(2－メチル－ピリ
 ミジン－4－イル)－フェニル]－1－フェニル－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]
 ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－1－フェニル－6－[4－(2H－
 [1,2,4]トリアゾル－3－イル)－フェニル]－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]
 ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－6－(4－[1,2,4]オキサジア
 ズル－5－イル－フェニル)－1－フェニル－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピ
 リミジン－4－オン；6－ピフェニル－4－イル－5－(4－クロロ－フェニル)－4－オ
 キソ－1－フェニル－4,5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－3－カル
 ボン酸アミド；

10

20

30

40

50

【0053】

6－ピフェニル－4－イル－5－(4－クロロ－フェニル)－4－オキソ－1－フェニル－
 4,5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－3－カルボン酸エチルエステ
 ル；5－(4－クロロ－フェニル)－6－(3'－フルオロ－ピフェニル－4－イル)－1－
 フェニル－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－ク
 ロロ－フェニル)－6－(4－モルホリン－4－イル－フェニル)－1－フェニル－1,5－
 ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－
 6－(4－イミダゾル－1－イル－フェニル)－1－フェニル－1,5－ジヒドロ－ピラゾ
 ロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－1－フェニル－6
 －(4－ピリジン－2－イル－フェニル)－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミ
 ジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－1－フェニル－6－(4－フェニル－ピ
 ペラジン－1－イル)－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；
 6－ベンゾチアゾル－2－イル－5－(4－クロロ－フェニル)－1－フェニル－1,5－
 ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－
 1－フェニル－6－p－トリルオキシ－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジ
 ン－4－オン；6－(4－プロモ－フェニル)－3－フェニル－5－p－トリル－1,6－
 ジヒドロ－ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン－7－オン；1－(4－クロロ－フェニル)－
 2－(4－イソプロピル－フェニル)－9－フェニル－1,9－ジヒドロ－プリン－6－オ
 ン；1－(4－クロロ－フェニル)－2－(4－メトキシメチル－フェニル)－9－フェニル
 －1,9－ジヒドロ－プリン－6－オン；5－(4－プロモ－フェニル)－1－フェニル－
 6－ピリジン－3－イル－1,5－ジヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン
 ；6－(2－フルオロ－フェニル)－1－フェニル－5－ピリジン－3－イル－1,5－ジ
 ヒドロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－プロモ－フェニル)－6
 －(2－フルオロ－フェニル)－1－(テトラヒドロ－ピラン－4－イル)－1,5－ジヒド
 ロ－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－4－オン；5－(4－クロロ－フェニル)－6－(4

-ヨード-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-フルオロ-フェニル)-1-フェニル-5-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-チオフェン-3-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; {2-[5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルオキシ]-エチル}-ジメチル-アミン; 2-[5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルアミノ]-エタノール; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン; 1-(4-クロロ-フェニル)-9-フェニル-2-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン;

10

20

30

40

50

【0054】

5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブromo-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(4-フェノキシ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブromo-フェニル)-1-フェニル-6-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブromo-フェニル)-6-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(3-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(3-クロロ-ビフェニル-4-イル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(4-フラン-3-イル-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-4-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4

-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3,5-ジメチル-イソキサゾル-4-
 -イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
 -4-オン；6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-1-(テトラヒ
 ドロピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オ
 ン；5-(4-クロロフェニル)-6-[1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾ
 ル-4-イル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4
 -オン；4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒド
 ロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸メチルエステル；5-
 (4-プロモフェニル)-6-モルホリン-4-イル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-プロモフェニル)-6-(4-
 イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,
 4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-
 ピラゾル-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
 4-オン；6-[4-(2-アミノシクロヘキシルアミノ)-フェニル]-5-(4-クロ
 ロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4
 -オン；6-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1
 -フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；4-[5-(
 4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ
 [3,4-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸エチルエステル；5-(4-クロロフェ
 ニル)-6-(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-(3-フ
 ルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラ
 ズロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-[3-フルオ
 ロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒ
 ドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；

10

20

30

40

50

【0055】

5-(4-クロロフェニル)-6-[3-フルオロ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン
 -1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミ
 ジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-(2'-メチル-ビフェニル-4-イ
 ル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-
 -(4-クロロフェニル)-6-(3'-メチル-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル
 -1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェ
 ニル)-6-(4'-メチル-ビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-[2-
 フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5
 -ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)
 -6-[2-フルオロ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1
 -フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；6-[2-
 クロロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェ
 ニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；
 6-[2-クロロ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-5-(
 4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミ
 ジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-o-トリルオキシ-
 1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェ
 ニル)-1-フェニル-6-m-トリルオキシ-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]
 ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-
 1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェ
 ニル)-1-フェニル-6-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,5-ジヒドロ
 -ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；5-(4-クロロフェニル)-6-(4-メタ
 ンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,

4-d]ピリミジン-4-オン；7-ベンジル-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；9-ベンジル-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-フェニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-9-シクロプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；3-[1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-7-イル]-ベンゾニトリル；1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-チオフェン-3-イルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-エチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-ピフェニル-4-イル-2-(4-クロロフェニル)-7-フェニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1,2-ビス-(4-クロロフェニル)-7-フェニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；2-ピフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；4-[1-(4-ブロモフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-ベンゾニトリル；

10

20

【0056】

1-(4-ブロモフェニル)-9-フェニル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-9-フェニル-2-m-トリル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-9-フェニル-2-o-トリル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(3-ニトロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-フラン-3-イル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(2-イソプロポキシフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(3,5-ジメチルフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(3,5-ジメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン；2-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7-フェニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン；1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-

30

40

50

9-(3-ニトロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 3-[1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-ベンゾニトリル; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-フラン-3-イル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 2-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-7-フェニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-プロモフェニル)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-プロモフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(3',5'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(3'-フルオロビフェニル-4-イル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-ピリジン-3-イル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン;

10

20

30

40

50

【0057】

1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-ピリジン-3-イル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-ピリジン-4-イル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(2-フルオロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(2-フルオロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 2-[1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-7-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(2,5-ジフルオロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(2,5-ジフルオロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 7-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 9-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(2,5-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(2-ニトロフェニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(2-ニトロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 3-[1-(4-クロロフ

エニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－6-オキソ－1,6-ジヒドロプリン－7-イル]－安息香酸エチルエステル；3-[1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－6-オキソ－1,6-ジヒドロプリン－9-イル]－安息香酸エチルエステル；4-[1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－6-オキソ－1,6-ジヒドロプリン－7-イル]－N-シクロプロピルベンズアミド；4-[1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－6-オキソ－1,6-ジヒドロプリン－9-イル]－N-シクロプロピルベンズアミド；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)－1,7-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－9-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－7-(3-メトキシフェニル)－1,7-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－9-(3-メトキシフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－7-(4-メタンスルホニルフェニル)－1,7-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－9-(4-メタンスルホニルフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－7-(4-ジメチルアミノフェニル)－1,7-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－9-(4-ジメチルアミノフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－7-(2-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－1,7-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,5-ジメチルフェニル)－1,7-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－9-(2,5-ジメチルフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；
【0058】

4-[1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－6-オキソ－1,6-ジヒドロプリン－7-イル]－安息香酸エチルエステル；4-[1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－6-オキソ－1,6-ジヒドロプリン－9-イル]－安息香酸エチルエステル；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－7-(4-メチルアミノフェニル)－1,7-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-クロロフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－8-メチル－9-フェニル－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－2－(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)－9-フェニル－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－2-(4-エチルフェニル)－9-フェニル－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－8-エチル－9-フェニル－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－9-フェニル－2-(4-プロピルフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－2-(2,4-ジクロロフェニル)－9-(3-トリフルオロメトキシフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－9-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)－2-p-トリル－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；3-[1-(4-ブロモフェニル)－6-オキソ－2-p-トリル－1,6-ジヒドロプリン－9-イル]－ベンゾニトリル；3-[1-(4-ブロモフェニル)－2－(2,4-ジクロロフェニル)－6-オキソ－1,6-ジヒドロプリン－9-イル]－ベンゾニトリル；1-(4-ブロモフェニル)－8-エチル－9-フェニル－2-(4-プロピルフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－8-エチル－2-(4-エチルフェニル)－9-フェニル－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－8-エチル－9-フェニル－2-(4-トリフルオロメチルフェニル)－1,9-ジヒドロプリン－6-オン；1-(4-ブロモフェニル)－2-(2,4-ジクロロ

10

20

30

40

50

-フェニル)-9-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-プロモ-フェニル)-8-エチル-9-フェニル-2-p-トリル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメチル-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1-(4-クロロ-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-9-フェニル-2-p-トリル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-9-フェニル-2-(4-プロピル-フェニル)-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-エチル-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 4-[1-(4-クロロ-フェニル)-6-オキソ-9-フェニル-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]-安息香酸メチルエステル; 2-ピフェニル-4-イル-1-(4-クロロ-フェニル)-8-エチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-イソブチル-フェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 1-(4-クロロ-フェニル)-9-フェニル-2-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)-1,9-ジヒドロ-プリン-6-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-(2-ニトロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 1-(4-アミノ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5,6-ビス-(4-クロロ-フェニル)-1-(4-ニトロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

【0059】

5,6-ビス-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-ニトロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 1-(4-アミノ-フェニル)-5,6-ビス-(4-クロロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-(4-フルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-プロモ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-プロモ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-安息香酸; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-6-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロ-フェニル)-

6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 1-(4-クロロフェニル)-8-(エチル-メチル-アミノ)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-8-ジメチルアミノ-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-8-カルボニトリル; 8-プロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-(エチル-メチル-アミノ)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-モルホリン-4-イル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-(N'-メチル-ヒドラジノ)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 8-プロモ-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン;

10

20

30

40

50

【0060】

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-ビフェニル-4-イル-6-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-3-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-プロモフェニル)-2-メチル-3-フェニル-5-p-トリル-2,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-プロモフェニル)-1-メチル-3-フェニル-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-1-メタンスルホニル-3-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-カルボン酸ジメチルアミド; 6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-2-メチル-3-フェニル-2,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-1-メチル-3-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; [6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-酢酸tert-ブチルエステル; [6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピル-フェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラ

ゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン; 5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メタンスルホニル-3-フェニル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-6H-イソキサゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-メチル-イミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-メチル-イミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-ピフェニル-4-イル-6-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-6H-イソキサゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン; 2-[6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6, 7-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-1-イル]-アセトアミド; 5-(4-クロロフェニル)-3-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-2-イルフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; [6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6, 7-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-1-イル]-アセトニトリル; (1-{4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-1H-イミダゾル-4-イル)-アセトニトリル; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-エチル-イミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2, 4-ジメチル-イミダゾル-1-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

【0061】

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-6H-イソキサゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニル-5-(4-ピリジン-2-イルフェニル)-1, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン; 6-(4-クロロフェニル)-2-メチル-3-フェニル-5-(4-ピリジン-2-イルフェニル)-2, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン; 6-[4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-オキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1H-イミダゾル-2-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-6-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-メチル-1-オキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-メチル-1-オキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-6-[4-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3

, 4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-[4-(4-アミノピリジン-2-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-[4-(6-アミノピリジン-2-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸ジメチルアミド; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-3-(モルホリン-4-カルボニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸ピペリジン-1-イルアミド; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-3-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸イソプロピルエステル; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル;

10

20

30

40

50

【0062】

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸アミド; 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル; 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド; 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボニトリル; 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; 6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)

ー4ーオキソー1ーフェニルー4,5ージヒドロー1Hーピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
 ー3ーカルボン酸アミド；6ー[4ー(2ーブトキシービニル)ーフェニル]ー5ー(4ークロ
 ローフェニル)ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー
 4ーオン；6ー[4ー(2ーブトキシーエチル)ーフェニル]ー5ー(4ークロローフェニル)
 ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(
 4ークロローフェニル)ー6ー[4ー(1ーメチルー1Hーピラゾルー3ーイル)ーフェニル
]ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(
 4ークロローフェニル)ー1ーフェニルー6ー(4ーピリダジンー3ーイルーフェニル)ー
 1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(4ークロローフェ
 ニル)ー6ー[4ー(2ーメチルー2Hーピラゾルー3ーイル)ーフェニル]ー1ーフェニル
 ー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(4ークロローフ
 ェニル)ー1ーフェニルー6ー(4ーピリミジンー2ーイルーフェニル)ー1,5ージヒドロ
 ーピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；6ー[4ー(6ーアミノーピラジンー2ー
 イル)ーフェニル]ー5ー(4ークロローフェニル)ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピ
 ラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；3ー{4ー[5ー(4ークロローフェニル)ー4
 ーオキソー1ーフェニルー4,5ージヒドロー1Hーピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー6
 ーイル]ーフェニル}ーピラジンー2ーカルボニトリル；5ー(4ークロローフェニル)ー6
 ー[4ー(3,6ージメチルーピラジンー2ーイル)ーフェニル]ー1ーフェニルー1,5ージ
 ヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(4ークロローフェニル)ー6
 ー(4ーイソキサゾルー4ーイルーフェニル)ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾ
 ロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(4ークロローフェニル)ー6ー[4ー(1ーメ
 チルー1Hーイミダゾルー2ーイル)ーフェニル]ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピ
 ラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(4ークロローフェニル)ー1ーフェニル
 ー6ー(4ーピラジンー2ーイルーフェニル)ー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピ
 リミジンー4ーオン；6ー(4ーイソプロピルーフェニル)ー1ーフェニルー5ーmートリ
 ルー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；

10

20

30

40

50

【0063】

6ー(4ーイソプロピルーフェニル)ー1ーフェニルー5ー(3ートリフルオロメチルーフ
 ェニル)ー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(4ークロ
 ロー3ーメチルーフェニル)ー6ー(4ーイソプロピルーフェニル)ー1ーフェニルー1,5
 ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(3,5ージフルオローフ
 ェニル)ー6ー(4ーイソプロピルーフェニル)ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾ
 ロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(3,4ージクロローフェニル)ー6ー(4ーイ
 ソプロピルーフェニル)ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミ
 ジンー4ーオン；5ー(4ープロモーフェニル)ー6ー(4ークロローフェニル)ー3ーフェ
 ニルー3,6ージヒドロー[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジンー7ーオン；5ー
 (3ーフルオローフェニル)ー6ー(4ーイソプロピルーフェニル)ー1ーフェニルー1,5
 ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(3ークロローフェニル)
 ー6ー(4ーイソプロピルーフェニル)ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾロ[3,
 4-d]ピリミジンー4ーオン；5ー(3ープロモーフェニル)ー6ー(4ーイソプロピル
 ーフェニル)ー1ーフェニルー1,5ージヒドローピラゾロ[3,4-d]ピリミジンー4ーオ
 ン；6ー(4ークロローフェニル)ー5ー(4ーイソプロピルーフェニル)ー3ーフェニル
 ー3,6ージヒドロー[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジンー7ーオン；3ー[2ー
 ビフェニルー4ーイルー1ー(4ークロローフェニル)ー6ーオキソー1,6ージヒドロ
 ープリンー9ーイル]ー安息香酸；3ー[2ービフェニルー4ーイルー1ー(4ークロロ
 ーフェニル)ー6ーオキソー1,6ージヒドロープリンー9ーイル]ーベンズアミド；Nー[2
 ービフェニルー4ーイルー1ー(4ークロローフェニル)ー6ーオキソー9ーフェニルー6,
 9ージヒドロー1Hープリンー8ーイルメチル]ーメタンスルホンアミド；3ー[2ービ
 フェニルー4ーイルー1ー(4ークロローフェニル)ー6ーオキソー1,6ージヒドロ
 ープリンー9ーイル]ー安息香酸エチルエステル；2ービフェニルー4ーイルー1ー(4ークロ

-フェニル)-8-メタンスルホニルメチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 2-ビフェニル-4-イル-8-プロモメチル-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-シクロプロピル-ベンズアミド; 3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-ピリジン-3-イル-ベンズアミド; 3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-シクロヘキシル-ベンズアミド; 3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-イソキサゾル-3-イル-ベンズアミド; 3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-ベンズアミド; 3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-(2-メトキシエチル)-ベンズアミド; 1-(4-プロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシメチルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 4-[1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-9-フェニル-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]-安息香酸; 2-(4-プロモフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-ピラゾル-1-イルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-イミダゾル-1-イルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2,9-ジフェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン;

10

20

30

40

50

【0064】

1-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(2-オキソピペリジン-1-イル)-フェニル]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)-フェニル]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-[4-(2H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル)-フェニル]-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル)-フェニル]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル)-フェニル]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 2-(4-クロロメチルフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(イソブチルアミノメチル)-フェニル]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-{4-[(シクロプロピルメチルアミノ)-メチル]-フェニル}-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-イソプロポキシメチルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-ビニルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン; 1-(4-クロロフ

エニル) - 2 - (4 - シクロプロピル - フェニル) - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - (4 - ブトキシ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 8 - エチル - 9 - フェニル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 8 - メチル - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 8 - メチル - 9 - フェニル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - シクロヘキシル - フェニル) - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - オキサゾル - 5 - イル - フェニル) - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 7 - フェニル - 1 - p - トリル - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 7 - フェニル - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - フェニル - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 8 - プロモ - 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 9 - フェニル - 2 - p - トリル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 8 - メトキシ - 9 - フェニル - 2 - p - トリル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 6 - オキソ - 9 - フェニル - 2 - p - トリル - 6, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - カルボニトリル; 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 7 - フェニル - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 7 - ベンジル - 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 3 - [2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - プリン - 9 - イル] - ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

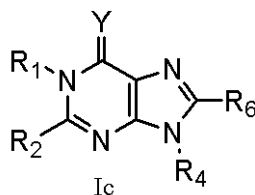
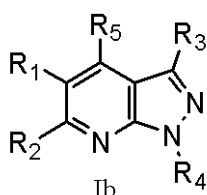
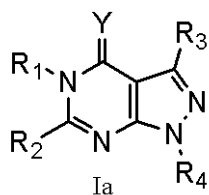
【0065】

4 - [2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - プリン - 9 - イル] - ベンゾニトリル; 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 9 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 9 - p - トリル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 9 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 9 - シクロプロピル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 7 - ベンジル - 1 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - 7 - フェニル - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (3' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - 7 - フェニル - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - 7 - フェニル - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 8 - エチル - 9 - フェニル - 2 - (4 - トリクロロメチル - フェニル) - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 4 - [1 - (4 - プロモ - フェニル) - 8 - エチル - 6 - オキソ - 9 - フェニル - 6, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] - 安息香酸メチルエステル; 2 - [4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン; および 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 9 - フェニル - 1, 9 - ジヒドロ - プリン - 6 - オンから選択される。

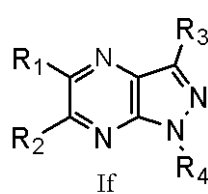
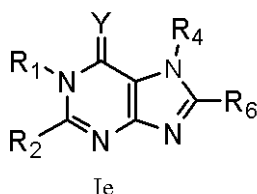
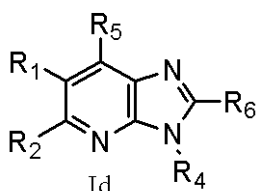
【0066】

さらなる態様は、カンナビノイド-1 受容体が仲介する疾患(例えば、肥満、神経性過食症、および心因性摂食障害のような過度の摂食が関連する摂食障害)の処置法であって、そのような処置を必要とする患者に治療的有效量の式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij および Ik :

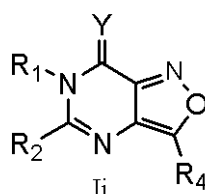
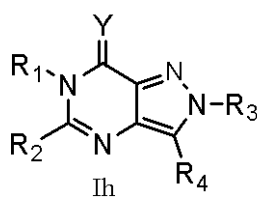
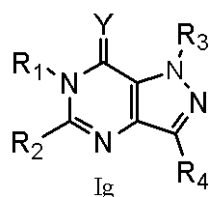
【化6】



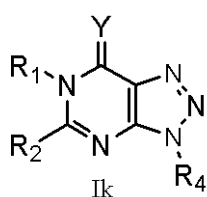
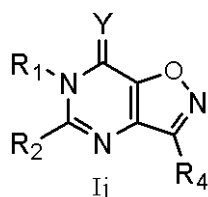
10



20



30



【0067】

〔式中、

【0068】

YはO、NR₇およびSから選択され；ここで、R₇は水素、ヒドロキシおよびC₁-6アルキルから選択され；

【0069】

R₁はC₅-10ヘテロアリール、C₃-12シクロアルキル(cyclolalkyl)、フェニルおよびベンジルから選択され；ここで、R₁の該ヘテロアリール、シクロアルキル、フェニルおよびベンジルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ハロ置換C₁-6アルキル、ハロ置換C₁-6アルコキシ、-NR₈R₉、-S(O)₀₋₂R₈、-C(O)OR₈およびR₁₀から選択される1~3個のラジカルで置換されており；

40

【0070】

R₂はC₃-8ヘテロシクロアルキル、C₅-10ヘテロアリール、フェニルおよびフェノキシから選択され；ここで、R₂の該ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、フェニルまたはフェノキシは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ハロ置換C₁-6アルキル、C₁-6アルケニル、ハロ置換C₁-6アルコキシ、-XNR₈R₉、-XOR₈、-XC(O)R₈、-XS(O)₀₋₂R₈

50

、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)OR_8$ 、 $-XOR_{10}$ 、 $-XNR_8XR_{10}$ および $-XR_{10}$ から選択される 1～3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 X は独立して結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンから選択され；

【0071】

R_3 は水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_9$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ および $-XC(O)OR_8$ から選択され；

【0072】

R_4 は C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{0-4} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキルおよび $C(O)R_{11}$ から選択され；ここで、 R_{11} は C_{3-8} ヘテロシクロアルキルおよび C_{3-8} ヘテロアリールから選択され；ここで、 R_4 の任意のアルキルは所望により O、 $S(O)_{0-2}$ および NR_8 で置換されたメチレンを有してよく；ここで、 R_4 の任意のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、 $-XOR_8$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ および $-XC(O)OR_8$ から独立して選択される 1～3 個のラジカルで置換されていてよく；

【0073】

R_5 は水素、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルコキシ、 $-NR_8R_9$ 、 $-OXR_8$ 、 $-OXR_{10}$ 、 $-NR_8XOR_9$ 、 $-OXNR_8R_9$ および $-C(O)OR_8$ から選択され；ここで、X は独立して結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンから選択され；

【0074】

R_6 は水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XNR_8XOR_9$ 、 $-XNR_8NR_8R_9$ 、 $-XOXNR_8R_9$ 、 $-XNR_8S(O)_2R_9$ 、 $-XS(O)_2R_9$ 、および $-XC(O)OR_8$ から選択され；

【0075】

R_8 および R_9 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニル；または R_8 および R_9 は、両方が結合している窒素原子と一体となって C_{3-8} ヘテロシクロアルキルまたは C_{5-10} ヘテロアリールから選択され；そして R_{10} は C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、 R_{10} のまたは R_8 と R_9 の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-NR_8R_8$ 、 $-S(O)_{0-2}R_8$ および $-C(O)OR_8$ から選択される 1～3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 R_8 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルである。]

から選択される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および異性体を投与することを含む、方補を提供する。

【0076】

他の態様は、肥満の危険があるヒトの肥満を予防する方法であって、該ヒトに約 0.001mg～約 100mg/kg の式 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j および I k：

10

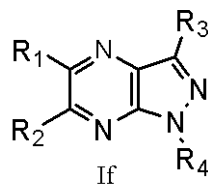
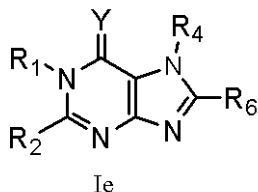
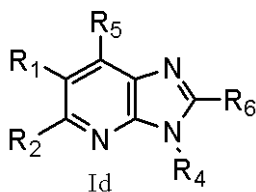
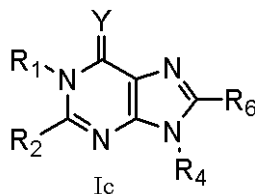
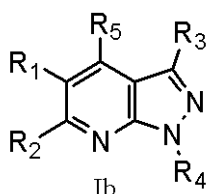
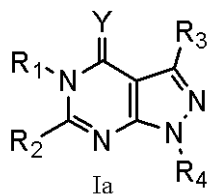
20

30

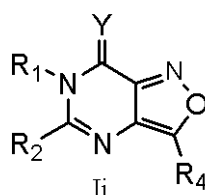
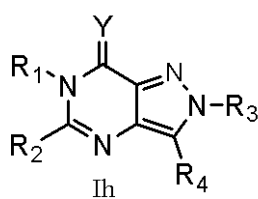
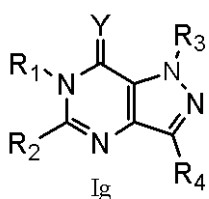
40

50

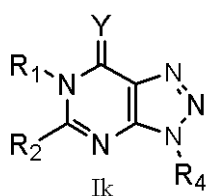
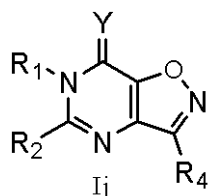
【化 7】



10



20



【0077】

〔式中、

【0078】

30

YはO、NR₇およびSから選択され；ここで、R₇は水素、ヒドロキシおよびC₁ - 6アルキルから選択され；

【0079】

R₁はC₅ - 10ヘテロアリール、C₃ - 12シクロアルキル(cyclolalkyl)、フェニルおよびベンジルから選択され；ここで、R₁の該ヘテロアリール、シクロアルキル、フェニルおよびベンジルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、ハロ置換C₁ - 6アルキル、ハロ置換C₁ - 6アルコキシ、-NR₈R₉、-S(O)₀ - 2R₈、-C(O)OR₈およびR₁₀から選択される1～3個のラジカルで置換されており；

【0080】

40

R₂はC₃ - 8ヘテロシクロアルキル、C₅ - 10ヘテロアリール、フェニルおよびフェノキシから選択され；ここで、R₂の該ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、フェニルまたはフェノキシは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、ハロ置換C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルケニル、ハロ置換C₁ - 6アルコキシ、-XNR₈R₉、-XOR₈、-XC(O)R₈、-XS(O)₀ - 2R₈、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)OR₈、-XOR₁₀、-XNR₈XR₁₀および-XR₁₀から選択される1～3個のラジカルで置換されており；ここで、各Xは独立して結合、C₁ - 4アルキレンおよびC₂ - 4アルケニレンから選択され；

【0081】

R₃は水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ-C₁ - 6アルキル、ニトロ、C₁ - 6

50

アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_9$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ および $-XC(O)OR_8$ から選択され；

【0082】

R_4 は C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{0-4} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキルおよび $C(O)R_{11}$ から選択され；ここで、 R_{11} は C_{3-8} ヘテロシクロアルキルおよび C_{3-8} ヘテロアリールから選択され；ここで、 R_4 の任意のアルキルは所望により O、 $S(O)_{0-2}$ および NR_8 で置換されたメチレンを有してよく；ここで、 R_4 の任意のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、 $-XOR_8$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ および $-XC(O)OR_8$ から独立して選択される 1～3 個のラジカルで置換されていてよく；

10

【0083】

R_5 は水素、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルコキシ、 $-NR_8R_9$ 、 $-OXOR_8$ 、 $-OXR_{10}$ 、 $-NR_8XOR_9$ 、 $-OXNR_8R_9$ および $-C(O)OR_8$ から選択され；ここで、X は独立して結合、 C_{1-4} アルキレンおよび C_{2-4} アルケニレンから選択され；

20

【0084】

R_6 は水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XNR_8XOR_9$ 、 $-XNR_8NR_8R_9$ 、 $-XOXNR_8R_9$ 、 $-XNR_8S(O)_2R_9$ 、 $-XS(O)_2R_9$ 、および $-XC(O)OR_8$ から選択され；

【0085】

R_8 および R_9 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択されるか；または R_8 および R_9 は、両方が結合している窒素原子と一体となって C_{3-8} ヘテロシクロアルキルまたは C_{5-10} ヘテロアリールを形成し；そして R_{10} は C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；ここで、 R_{10} のまたは R_8 と R_9 の組合せの該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルおよびさらに R_{10} のシクロアルキルまたはフェニルは所望によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換- C_{1-6} アルキル、ハロ置換- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルコキシ、フェニル、 $-NR_8R_8$ 、 $-S(O)_{0-2}R_8$ および $-C(O)OR_8$ から選択される 1～3 個のラジカルで置換されており；ここで、各 R_8 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択される。]

30

から選択される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および異性体を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0086】

好ましい式 I の化合物は、下記実施例および表 I に記載する。

【0087】

薬理学および有用性

本発明の化合物は CB 1 の活性を阻害し、それ自体、CB 1 の活性が疾患の病状および／または症状が関与する疾患または障害の処置に有用である。本発明は、さらに CB 1 活性が疾患の病状および／または症状に関与する疾患または障害の処置用医薬の製造に使用するための本発明の化合物を提供する。CB 1 仲介疾患または状態は、代謝障害ならびに肥満、神経性過食症、心因性摂食障害、糖尿病、動脈硬化症、高血圧、多嚢胞性卵巣疾患

50

、心血管疾患、骨関節症、皮膚障害、高血圧、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、胆石症および睡眠障害、および高脂血症状態を含む代謝障害と関連する状態；物質濫用、精神病、鬱病、不安、ストレス、癲癇、躁病および統合失調症のようなまたは精神障害；またはアルツハイマー病、記憶欠損、短期記憶喪失および注意欠損障害を含む認知症のような認知障害；またはパーキンソン病、脳卒中および頭蓋脳損傷、低血圧、肺機能不全に関連する異化反応および人工呼吸器依存性のような神経変性障害；または心臓弁疾患、心筋梗塞、心肥大および鬱血性心不全を含む心機能不全；または全体的肺機能不全、移植拒絶、リウマチ性関節炎、偏頭痛、ニューロパシー、多発性硬化症、ギランバレー症候群、ウイルス性脳炎の炎症性後遺症、脳血管障害、炎症性腸疾患、狼瘡、移植片対宿主病、T細胞仲介過敏疾患、乾癬、喘息、橋本甲状腺炎、ギランバレー症候群、癌、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、虚血性または再灌流傷害、頭部外傷および運動障害を含むが、これらに限定されない。本化合物はまた、特に亜鉛、アルコール、マリファナ、および禁煙を含むニコチンによる物質濫用障害の処置に有用である。本化合物はまた過剰な摂食ならびにその結果の肥満および左心室肥大を含むその合併症の阻止により、摂食障害の処置に有用である。本化合物はまた便秘および慢性偽性腸閉塞の処置、ならびに喘息、骨粗鬆症、および肝臓の硬変の処置にも有用である。

10

【0088】

マリファナおよびその誘導体は、数世紀にわたり薬および娯楽目的で使用されている。マリファナおよびハシッシュの主活性成分は δ 9-テトラヒドロカンナビノール(δ 9-THC)であると決定されている。 δ 9-THCおよびカンナビノイド科の他のメンバーの生物学的活性は、CB1およびCB2と名付けられた2個のG-タンパク質共役受容体を介して起こる。CB1受容体は主に中枢および末梢神経系で見られ、いくつかの末端臓器でそれより少ない程度に見られる。

20

【0089】

CB2受容体は主にリンパ組織および細胞に見られる。カンナビノイド受容体のための3種のアラキドン酸由来の内因性リガンド(アナンダミド、2-アラキドノイルグリセロール、および2-アラキドニルグリセロールエーテル)が同定されている。各々は、鎮静、低体温、腸不動、抗侵害受容、鎮痛、カタレプシー、制吐、および食欲刺激を含む、 δ 9-THCと類似の活性を有するアゴニストである。

【0090】

代表的カンナビノイド受容体の遺伝子が各々マウスで破壊されている。CB1受容体ノックアウトマウスは正常に見え、繁殖した。それらは δ 9-THCに対する作用に抵抗性であり、モルヒネの強化特性および離脱症候群の重症度の強い低下が証明された。それらはまた減少した運動活性および痛覚鈍麻も証明された。CB2受容体ノックアウトマウスも健康で、繁殖した。それらは投与した δ 9-THCの中枢神経系仲介効果に抵抗性ではなかった。それらは免疫細胞活性化に幾分作用し、免疫系機能におけるCB2受容体の役割を強化した。

30

【0091】

δ 9-THCへの過剰暴露は、過食、精神病、低体温、記憶喪失、および鎮静に至り得る。

40

【0092】

CB1受容体モジュレーター(例えばCB1インバースアゴニスト)での喘息での処置は、シナプス前カンナビノイドCB1受容体がノルアドレナリン放出阻害を中介するとの発見により支持される。

【0093】

CB1受容体モジュレーターでの肝臓の硬変の処置は、CB1受容体モジュレーターが四塩化炭素誘発肝硬変のラットで見られる低血圧を回復させ、上昇した腸間膜血流および門脈圧を低下させるとの発見により支持される。

【0094】

前記によって、本発明は、さらに処置を必要とする対象における上記のいずれかの疾患

50

または障害の処置法を提供し、該方法は、該対象に治療の有効量(下記“投与および医薬組成物”参照)の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。上記のいずれかの使用について、必要な投与量は投与形態、処置すべき特定の状態および望む効果に依存して変化する。

【0095】

投与および医薬組成物

一般に、本発明の化合物は、通常の許容される形態のいずれかを介して、単独または1種以上の治療剤と組み合わせて治療の有効量で投与する。治療の有効量は疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、使用する化合物の効力および他の因子に依存して変化広範に変化し得る。一般に、約0.03~2.5mg/体重kgの一日両で、十分な結果が全身的に得られることが示される。大型哺乳動物、例えばヒトにおいて支持される一日量は、約0.5mg~約100mgであり、簡便には、例えば分割量で1日4回までまたは持続形態で投与する。経口投与用の適当な単位投与形態は、約1~50mg活性成分を含む。

【0096】

本発明の化合物は、医薬組成物として、任意の慣用の経路で、特に経腸的に、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセルの形で、または非経腸的に、例えば、注射用溶液または懸濁液の形で、局所的に、例えば、ローション、ゲル、軟膏またはクリームで、または鼻腔内にまたは坐薬形態で投与できる。遊離形または薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物を少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、慣用法で、混合、造粒またはコーティング法により製造できる。例えば、経口組成物は、活性成分をa)希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン; b)滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール; 錠剤についてはまたc)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン; 望むならばd)崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または起沸性混合物; および/またはe)吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と共に含む錠剤またはゼラチンカプセルである。注射用組成物は、水性等張性溶液または懸濁液であり、坐薬は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造できる。本組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでよい。加えて、それらはまた他の治療的に価値のある物質を含み得る。経皮適用のための適当な製剤は、有効量の本発明の化合物と担体を含む。担体は、宿主の皮膚を介した通過を助けるための薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、本化合物を所望により担体と含む貯蔵部、所望により本化合物を宿主の皮膚に長期間にわたり制御され、予定された速度で送達させる速度制御バリア、および皮膚にデバイスを固定するための手段を含む、バンデージの形である。マトリックス経皮製剤も使用できる。例えば、皮膚および眼への局所投与用の適当な製剤は、好ましくは当分野で既知の水性溶液、軟膏、クリームまたはゲルである。これらは可溶化剤、安定化剤、張性促進剤(tonicity enhancing agent)、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

【0097】

本発明の化合物は、治療の有効量で1個以上の治療剤と組み合わせて投与できる(医薬組合せ剤)。例えば、相乗効果が、精神病、記憶欠損、認知障害、偏頭痛、ニューロパシー、神経炎症性障害、脳血管障害、頭部外傷、不安障害、ストレス、癲癇、パーキンソン病、統合失調症、禁煙のような物質濫用障害、骨粗鬆症、便秘、慢性偽性腸閉塞、肝臓の硬変、喘息、肥満、および過度の摂食が関連する他の摂食障害、肥満などのような疾患または障害(上記“薬理学および有用性”参照)の処置に使用される他の物質と起こり得る。本発明の化合物を他の治療剤と組み合わせて投与するとき、併用投与する化合物の量は、用いる併用剤のタイプ、用いる具体的薬剤、処置する状態などに依存してもちろん変化する。

る。

【0098】

組合せ製剤または医薬組成物は、上記の本発明の化合物またはその医薬許容される塩および下記から選択される少なくとも1種の活性成分を含む：

【0099】

a) 抗糖尿病剤、例えばインスリン、インスリン誘導体および模倣物；インスリン分泌促進物剤、例えばスルホニルウレア、例えば、グリピジド、グリブリドおよびアマリール；インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド、例えばメグリチナイド、例えば、ナテグリニドおよびレパグリニド；インスリン増感剤、例えばタンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤、例えばPTP-112；GSK3 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3) 阻害剤、例えばSB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441およびNN-57-05445；RXRリガンド、例えばGW-0791およびAGN-194204；ナトリウム依存性グルコースコトランスポーター阻害剤、例えばT-1095；グリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤、例えばBAY R3401；ビグアナイド、例えばメトホルミン；アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1)、GLP-1類似体、例えばエキセンジン-4およびGLP-1模倣体；DPP IV (ジペプチジルペプチダーゼIV) 阻害剤、例えばDPP728、LAF237 (ビルダグリプチン-WO00/34241の実施例1)、MK-0431、サクサグリプチン、GSK23A；AGEブレイカー；チアゾリドン誘導体 (グリタゾン)、例えばピオグリタゾン、ロシグリタゾン、または特許出願WO03/043985に実施例4の化合物19として記載の(R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸、非グリタゾンタイプPPARガンマアゴニスト、例えばGI-262570；ジアシルグリセロールアセチルトランスフェラーゼ(DGAT)阻害剤、例えばWO2005044250、WO2005013907、WO2004094618およびWO2004047755に記載のもの；

【0100】

b) 抗高脂血症剤、例えば3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルコエンザイムA (HMG-CoA) レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許4,231,938に記載のもの、ピタバスタチン、シンバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許4,448,784および4,450,171に記載のもの、プラバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許4,346,227に記載のもの、セリバスタチン、メバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許3,983,140に記載のもの、ペロスタチン(velostatin)、フルバスタチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよび米国特許5,753,675に記載の関連スタチン化合物、リバスタチン(rivastatin)、米国特許4,613,610に記載のメバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、PCT出願WO86/03488に記載のメバロノラクトン誘導体のインデン類似体、米国特許4,647,576に記載の6-[2-(置換-ピロル-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、Searle's SC-45355 (3-置換ペンタンジオイック酸誘導体) ジクロロアセテート、PCT出願WO86/07054に記載のメバロノラクトンのイミダゾール類似体、フランス特許2,596,393に記載の3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、2,3-ジ置換ピロール、欧州特許出願0221025に記載のフランおよびチオフエン誘導体、米国特許4,686,237に記載のメバロノラクトンのナフチル類似体、例えば米国特許4,499,289に記載の、オクタヒドロナフタレン、欧州特許出願0,142,146A2に記載のメビノリン(ロバスタチン)のケト類似体、および米国特許5,506,219および5,691,322に記載のキノリンおよびピリジン誘導体。加えて、ここでの使用に適切なHMG-CoAレダクターゼの阻害に有用なホスフィン酸化合物がGB2205837に開示されている；スクアレニンシンターゼ阻害剤；FXR (ファルネソイドX受容体) お

10

20

30

40

50

よび L X R (肝臓 X 受容体) リガンド ; コレスチラミン ; フィブラート ; ニコチン酸およびアスピリン ;

【0101】

c) 抗肥満剤または食欲調節剤、例えばメラノコルチン受容体(MC4R)アゴニスト、メラニン凝集ホルモン受容体(MCHR)アンタゴニスト、成長ホルモン分泌促進物質受容体(GHSR)アンタゴニスト、ガラニン受容体モジュレーター、オレキシンアンタゴニスト、CCKアゴニスト、GLP-1アゴニスト、および他のプレプログルカゴン由来ペプチド ; NPY1またはNPY5アンタゴニスト、NPY2およびNPY4モジュレーター、コルチコトロピン放出因子アゴニスト、ヒスタミン受容体-3(H3)モジュレーター、aP2阻害剤、PPARガンマモジュレーター、PPARデルタモジュレーター、アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤、11- β -HSD-1阻害剤、アディポネクチン(adipoectin)受容体モジュレーター ; ベータ3アドレナリンアゴニスト、例えばAJ9677(武田/大日本)、L750355(Merck)、またはCP331648(Pfizer)または米国特許5,541,204、5,770,615、5,491,134、5,776,983および5,488,064に記載の他の既知のベータ3アゴニスト、甲状腺受容体ベータモジュレーター、例えばWO97/21993(U. Cal SF)、WO99/00353(KaroBio)およびGB98/284425(KaroBio)に記載の甲状腺受容体リガンド、WO2005011655に記載のSCD-1阻害剤、リパーゼ阻害剤、例えばオーリスタットまたはATL-962(Alizyme)、セロトニン受容体アゴニスト(例えば、BVT-933(Biovitrum))、モノアミン再取り込み阻害剤または放出剤、例えばフェンフルラミン、デキシフェンフルラミン、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、ピシロレックス、シブトラミン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドル、食欲低下剤、例えばトピラメート(Johnson & Johnson)、CNTF(繊維毛様神経栄養因子)/Axokine(登録商標)(Regeneron)、BDNF(脳由来神経栄養因子)、レプチンおよびレプチン受容体モジュレーター、フェンテルミン、レプチン、プロモクリプチン、デキサンフェタミン、アンフェタミン、フェンフルラミン、デキシフェンフルラミン、シブトラミン、オーリスタット、デキシフェンフルラミン、マジンドル、フェンテルミン、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、フルオキセチン、ブプロピオン、トピラメート、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、フェニルプロパノールアミンまたはエコピバム(ecopipam)、エフェドリン、シュードエフェドリン ;

【0102】

d) 抗高血圧剤、例えばループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド ; 利尿剤、例えばチアジド誘導体、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、アミロライド ; アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル(perinodopril)、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル ; Na-K-ATPase膜ポンプ阻害剤、例えばジゴキシン ; 中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤、例えばチオルファン、terteo-チオルファン、SQ29072 ; ECE阻害剤、例えばSLV306 ; ACE/NEP阻害剤、例えばオマパトリラート、サムパトリラート(sampatrilat)およびファシドトリル ; アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン ; レニン阻害剤、例えばアリスキレン、テルラキレン(terlakiren)、ジテキレン(ditekiren)、RO66-1132、RO-66-1168 ; ベーターアドレナリン受容体ブロッカー、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール ; 変力剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン ; カルシウムチャネルブロッカー、例えばアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミル ; アルドステロン受容体アンタゴニスト ; アルドステロンシンターゼ阻害剤 ; およびデュアルET/AIIアンタゴニス

ト、例えばW O O O / 0 1 3 8 9 に記載のもの。

【0103】

e) H D L 増加性化合物；

【0104】

f) コレステロール吸収モジュレーター、例えばZetia(登録商標)およびK T 6 - 9 7 1 ；

【0105】

g) A p o - A 1 類似体および模倣体；

【0106】

h) トロンビン阻害剤、例えばキシメラガトラン；

【0107】

i) アルドステロン阻害剤、例えばアナストラゾール、ファドロゾール(fadrazole)、エプレレノン；

【0108】

j) 血小板凝集阻害剤、例えばアスピリン、クロピドグレルビスルフェート；

【0109】

k) エストロゲン、テストステロン、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター；

【0110】

l) 化学療法剤、例えばアロマターゼ阻害剤、例えばフェマーラ、抗エストロゲン、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ I I 阻害剤、微小管活性化剤、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤、プラチン化合物、タンパク質キナーゼ活性を減少させる化合物、例えばP D G F 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、好ましくは欧州特許出願E P - A - 0 5 6 4 4 0 9 に実施例21として記載のイマチニブ($\{N - \{5 - [4 - (4 - \text{メチル} - \text{ピペラジノ} - \text{メチル}) - \text{ベンゾイルアミド}] - 2 - \text{メチルフェニル}\} - 4 - (3 - \text{ピリジル}) - 2 - \text{ピリミジン} - \text{アミン}\}$)または特許出願W O O 4 / 0 0 5 2 8 1 に実施例92として記載の4 - \text{メチル} - N - [3 - (4 - \text{メチル} - \text{イミダゾル} - 1 - \text{イル}) - 5 - \text{トリフルオロメチル} - \text{フェニル}] - 3 - (4 - \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} - \text{ピリミジン} - 2 - \text{イルアミノ}) - \text{ベンズアミド}；および

【0111】

m) 5 - H T ₃ 受容体と相互作用する薬剤および／または5 - H T ₄ 受容体と相互作用する薬剤、例えば米国特許5 5 1 0 3 5 3 に実施例13として記載のテガセロッド、マレイン酸水素テガセロッド、シサプリド、シランセトロン(cilansetron)；

【0112】

n) タバコ濫用治療剤、例えば、ニコチン受容体部分的アゴニスト、ブプロピオンヒポクロライド(Zyban(登録商標)の商品名で既知)およびニコチン代替治療；

【0113】

o) 勃起不全処置剤、例えば、ドパミン作用剤、例えばアポモルヒネ)、A D D / A D H D 剤(例えば、Ritalin(登録商標)、Strattera(登録商標)、Concerta(登録商標)およびAdderall(登録商標))；

【0114】

p) アルコール依存処置剤、例えばオピオイドアンタゴニスト(例えば、ナルトレキソン(商品名ReVia(登録商標))およびナルメフェンとしても既知)、ジスルフィラム(商品名Antabuse(登録商標)としても既知)、およびアカンプロセート(商品名Campral(登録商標)としても既知)。加えて、アルコール禁断症状を低下させる薬剤、例えばベンゾジアゼピン、ベーターブロッカー、クロニジン、カルバマゼピン、プレガバリン、およびギャバペンチン(Neurontin(登録商標))も併用できる；

【0115】

q) 抗炎症剤(例えば、C O X - 2 阻害剤)；抗鬱剤(例えば、フルオキセチンヒドロクロライド(Prozac(登録商標)))；認知改善剤(例えば、ドネペジルヒドロクロライド(Aircept(登録商標))および他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤)；神経保護剤(例えば、メマン

10

20

30

40

50

チン)；抗精神病薬療法(例えば、ジプラシドン(Geodon(登録商標))、リスペリドン(Risperdal(登録商標))、およびオランザピン(Zyprexa(登録商標))を含む、他の有用な薬剤；

【0116】

または、いずれの場合もその薬学的に許容される塩；および所望により薬学的に許容される担体。

【0117】

本発明はまたa)ここに記載の、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物である第一剤、および少なくとも1種の併用剤を含む、医薬組合せ剤、例えばキットを提供する。本キットは、その投与のための指示書を含み得る。

【0118】

ここで使用される用語“共投与”または“併用投与”などは、選択した治療剤の単独の患者への投与を意味し、薬剤を必ずしも同じ投与経路でまたは同時に投与するものではない処置レジメンを含むことを意図する。

【0119】

ここで使用する用語“医薬組合せ剤”は、1個を超える活性成分の混合または組合せによりもたらされる製品を意味し、活性成分の固定されたおよび固定されていない組合せ剤の両方を含む。用語“固定された組合せ剤”は、活性成分、例えば式Iの化合物および併用剤を、両方とも患者に1個の物または投与量として同時に投与することを意味する。用語“固定されていない組合せ剤”は、活性成分、例えば式Iの化合物および併用剤が、両方とも、患者に別々の物として、一緒に、同時にまたは具体的時間制限なしに連続的に投与することを意味し、ここで、このような投与が患者体内で2化合物の治療的有效レベルを提供する。後者はまたカクテル療法、例えば3種以上の活性成分の投与に的ようされる。

【0120】

本発明の化合物の製造法

本発明はまた、本発明の化合物の製造法も含む。記載の反応において、反応性官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基を、これらが最終生成物において望まれるとき、反応への望まない参加を避けるために、保護する必要があるかもしれない。慣用の保護基を、標準法に従い使用でき、例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991を参照のこと。

【0121】

下記スキームにおいて、本発明の化合物のいくつかの製造法を説明する。当業者は、これらの方法が代表例であり、いかなる意味でも本発明の化合物を製造するための全ての方法を包含するものではないことを認識するであろう。スキーム中のラジカルは式Iにおいて説明した通りである。

【0122】

R_1 および R_2 が所望により置換されたフェニル(例えば Ar^1 および Ar^2)から選択される式Ibの本発明の化合物の製造例を、スキーム1に示す。1,2-ジアリールエタノン1-aは、M. Wilsterman et al. W003051850およびG.M. Anstead, et al., J. Med. Chem., 1990, 33, 2726により報告された方法を使用して合成できる。ジアリールエタノン1-aを5-アミノピラゾール-4-カルボニトリルと、ジクロロメタン中、 $TiCl_4$ 存在下で、高温(100℃~160℃、好ましくは160℃)で加熱し、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルアミン1-bを得る。化合物1-bの4-アミノ基を R_5 (R_5 はハロ、アルコキシおよびなどであり得る)を変換し、例えば亜硝酸tert-ブチルまたは亜硝酸ナトリウムで酸性条件下ジアゾ化し、その後適当な求核試薬で処理して、1-cを得る。

反応スキーム1

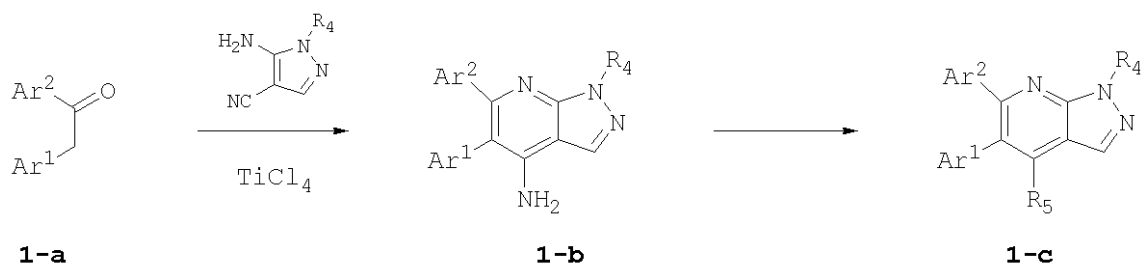
10

20

30

40

【化 8】



【 0 1 2 3 】

10

本発明で使用する 5-アミノ-ピラゾール-4-カルボニトリルは、(a)Peat, A. J. et al Bioorg. & Med. Chem. Lett. (2004), 14(9), 2127-2130; (b)Meegalla, S. K. et al Bioorg. & Med. Chem. Lett. (2003), 13(22), 4035-4037; (c)Dooley, M. J. et al Australian J. Chem.(1989), 42(5), 747-50; (d)Reid, W. et al Tetrahedron(1988), 44(23), 7155-62に記載の通りに製造する。

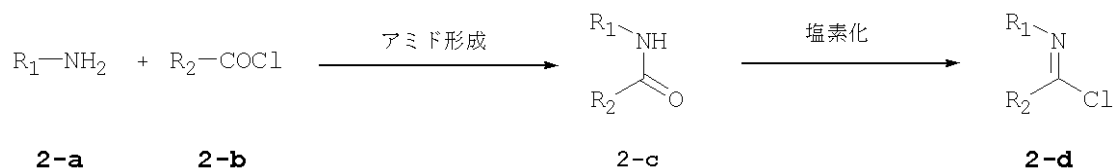
【 0 1 2 4 】

式 I a の本発明の化合物の製造例を反応スキーム 2 に示す。アミン 2-a を、酸クロライド 2-b (またはその対応するカルボン酸) と、標準アミド形成条件下で反応させ、2-c を得る。アミド 2-c を塩素化剤、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ三塩化リン(oxyphosphorus trichloride)などで処理し、2-d を得る。イミドイルクロライド 2-d を 5-アミノ-4-ピラゾール-カルボキシレート 2-e (R^a はメチルまたはエチルである) と、強ルイス酸(例えば TiCl_4) 存在下で加熱し、アミジン中間体を得て、それをその場で(in situ) 1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 2-f に環化する。アミドカップリング反応は、標準条件下、例えば(1)M. Bodanszky et al “The Practice of Peptide Synthesis”, Springer-Verlay 2nd ed. 1994; (2)A. R. Chamberlin, Chem. Rev. 1997, 97, 2243-66に記載のもので行った。

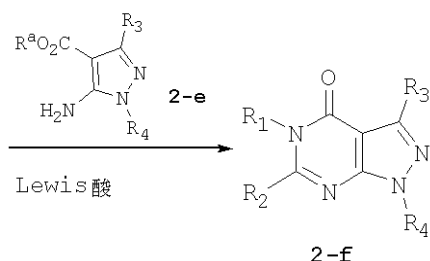
20

反応スキーム 2

【化 9】



30



40

【 0 1 2 5 】

本発明で使用する 5-アミノ-4-ピラゾール-カルボキシレート 2-e を、(a)Abas, M. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements(2003), 178(7), 1413-1432; (b)Beck, James R. et al J. Heterocyclic Chem. (1987), 24(3), 693-5; (c)Sunder, S. et al J. Heterocyclic Chem. (1980), 17(7), 1527-9; (d)Beck, James R. et al J. Heterocyclic Chem.(1988), 25(3), 955-8; (e)Ryckmans, T. et al Tetrahedron(1997), 53(5), 1729-1734; (f)Organ, Michael G. et al J. Combi. Chem.(2003), 5(2), 118-124; (g)Kopp, M. et al J. Heterocyclic Chem.(2001), 38(5), 1045-1050

50

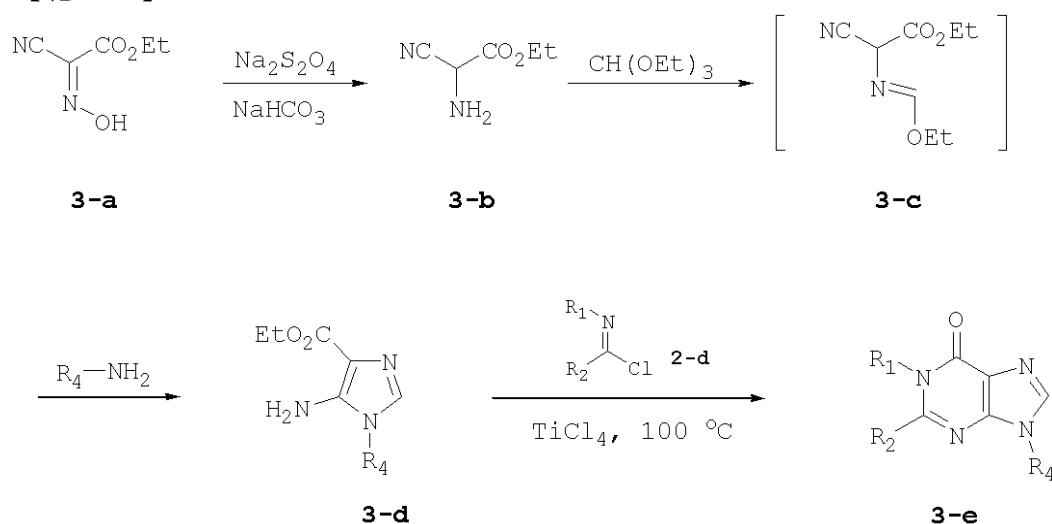
に記載の通り合成する。

【0126】

式 I c の本発明の化合物の合成例を反応スキーム 3 に示す。エチルシアノグリコキシレート 2 - オキシム 3 - a を、先の文献(De Meester et al Heterocycl. Chem. 1987, 24, 441)に従い還元して、2 - シアングリシンエチルエステル 3 - b を得る。アミン 3 - b を次いでオルトギ酸トリエチルと縮合する。精製せずに、得られるシアノ[(1 - エトキシメチレン)アミノ]アセテート 3 - c を直接アミン R_4NH_2 と反応させ、5 - アミノ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート 3 - d を得る。化合物 3 - d の合成はまた (a) Collins. M. et al Inorg. Chem. Commun. 2000, 3, 453 ; (b) Herr, R. et al J. Org. Chem. 2002, 67(1), 188-193 ; (c) Suwinski, J. et al Eur. J. Org. Chem. 2003, (6), 1080-1084 に記載されている。5 - アミノ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート 3 - d を 1,9 - ジヒドロプリン - 6 - オン 3 - e にスキーム 2 に記載の方法で変換する。

反応スキーム 3

【化 10】

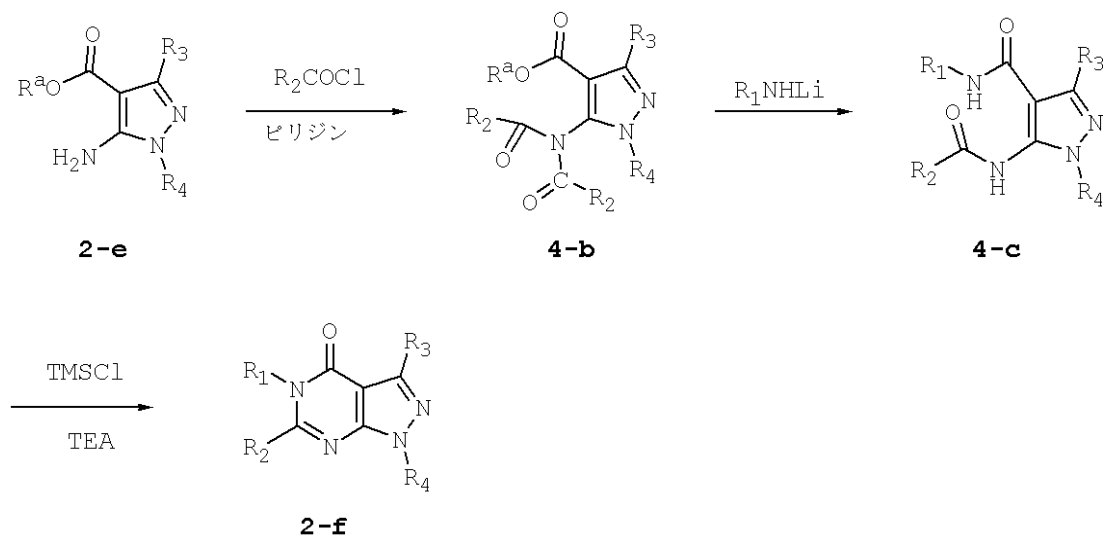


【0127】

式 I a の本発明の化合物はまた反応スキーム 4 に記載の方法でも合成できる。5 - アミノ - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 2 - e を酸クロライド $R_2(C=O)Cl$ と反応させて N, N - ジアシル化中間体 4 - b を得て、それを次いで過剰量のリチウムアミド R_1NHLi と反応させて、中間体 4 - c (R^a はメチルまたはエチルである)を形成する。トリメチルシリルクロライドおよびトリエチルアミンでの処理による 4 - c の閉環により、1,5 - ジヒドロピラゾロ[3,4 - d]ピリミジン - 4 - オン 2 - f を得る。ここで使用する環形成(annulation)工程と類似の方法が、Miyata, K. et alの米国特許 5,922,866 に記載されている。化合物 4 - c から化合物 2 - f への変換を行うための他の方法は、(a) Brzozowski Z. et al J. Med. Chem. (2002), 45(2), 430-37 ; (b) Zaher, H. A. et al Indian J. Chem. (1974), 12(11), 1212-15 に記載されている。

反応スキーム 4

【化 1 1】



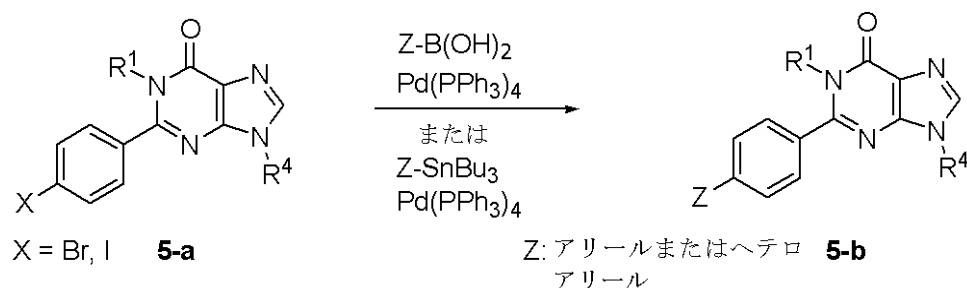
10

反応スキーム 5 はピーアリアルまたはヘテロアリアルフェニル誘導体の製造を説明する。標準鈴木またはStilleカップリング条件下、プロモ(またはヨード)置換 1,9-ジヒドロプリン-6-オン 5-a を適当なボロン酸またはスタンナンと結合させて所望のプリン誘導体 5-b を得る。

反応スキーム 5

20

【化 1 2】

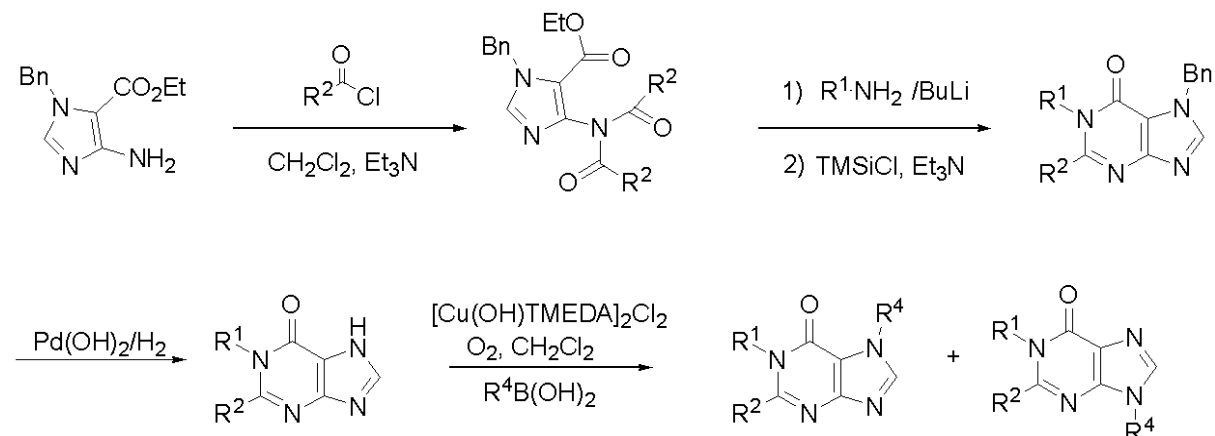


反応スキーム 6 は、種々のアリアルまたはヘテロアリアル R⁴ の化合物の、アリアルボロン酸とイミダゾールの、J. Collman's laboratory(ref. Org. Lett. 2000, 2, 1233)から発展させた改変銅錯体-触媒クロスカップリング反応による合成を記載する。この合成に必要な出発物質、エチル 4-アミノ-1-ベンジルイミダゾールカルボキシレートは、市販の N-ベンジルグリシンエチルエステルから容易に大規模に製造できる(Synthesis 1995, 855参照)。

反応スキーム 6

30

【化 1 3】



40

【0 1 2 8】

50

本発明の化合物の合成の詳細は、下記実施例に示す。

【0129】

さらなる本発明の化合物の製造法

本発明の化合物は、薬学的に許容される酸付加塩として、本化合物の遊離塩基形を薬学的に許容される無機または有機酸と反応させることにより製造できる。あるいは、本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を本化合物の遊離酸形態を薬学的に許容される無機または有機塩基と反応させることにより製造できる。あるいは、本発明の化合物の塩形態を、出発物質または中間体の塩を使用して製造できる。

【0130】

本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形態は、対応する塩基付加塩または酸付加塩形態から各々製造できる。例えば酸付加塩形態の本発明の化合物を、対応する遊離形態に、適当な塩基(例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど)で処理することにより変換できる。塩基付加塩形態の本発明の化合物を、対応する遊離酸に適当な酸(例えば、塩酸など)で処理することにより変換できる。

【0131】

酸化されていない形態の本発明の化合物を、本発明の化合物のN-オキシドから、適当な不活性有機溶媒(例えばアセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど)中、0~80℃で還元剤(例えば、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、リチウムボロハイドライド、水素化ホウ素ナトリウムなど)で処理することにより変換できる。

【0132】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体を、当業者に既知の方法により製造できる(例えば、さらなる詳細はSaulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985参照)。例えば、適当なプロドラッグは、誘導体化されていない本発明の化合物を、適当なカルバミル化剤(例えば、1,1-アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネートなど)と反応させることにより製造できる。

【0133】

本発明の化合物の被保護誘導体は、当業者に既知の手段により製造できる。保護基の創成およびその除去に適用できる技術の詳細な記載は、T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999に見ることができる。

【0134】

本発明の化合物は、本発明の工程中、溶媒和物(例えば、水和物)として簡便には製造できるか、または形成される。本発明の化合物の水和物は、有機溶媒、例えばジオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールを使用して、水性/有機溶媒混合物からの再結晶により簡便には製造できる。

【0135】

本発明の化合物は、本化合物のラセミ混合物を、光学活性分割剤と反応させて、ジアステレオ異性体化合物の対を形成させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、それらの個々の立体異性体として製造できる。エナンチオマーの分割は共有結合した本発明の化合物のジアステレオマー誘導体を使用して行うことができるが、分離可能な複合体が好ましい(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)。ジアステレオマーは異なる物理特性(例えば、融点、沸点、溶解性、反応性など)を有し、これらの差異を利用して容易に分離できる。ジアステレオマーはクロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解性の差異に基づいた分離/分割技術により分離できる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーを、分割剤と共に、ラセミ化をもたらさない任意の実際的な手段により回収する。化合物の立体異性体の、それらのラセミ混合物からの分割に適用できる技術のさらに詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981に見ることができる。

10

20

30

40

50

【0136】

要約すると、式 I の化合物は、下記を含む方法により製造できる：

- (a) 反応スキーム 1、2、3、4、5 または 6 のもの；および
- (b) 所望により本発明の化合物の薬学的に許容される塩への変換；
- (c) 所望により本発明の化合物の塩形態の非塩形態への変換；
- (d) 所望により本発明の化合物の酸化されていない形態の薬学的に許容される N-オキシドへの変換；
- (e) 所望により本発明の化合物の N-オキシド形態の、その酸化されていない形態への変換；
- (f) 所望により本発明の化合物の個々の異性体の異性体混合物からの分割；
- (g) 所望により誘導体化されていない本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ誘導体への変換；および
- (h) 所望により本発明の化合物のプロドラッグ誘導体のその誘導体化されていない形態への変換。

10

【0137】

出発物質の製造が特に記載されていない限り、その化合物は既知であるか、または同分野で既知の方法に準じて、または下記実施例に記載の通り、製造できる。

【0138】

当業者は、上記の変換が本発明の化合物の製造法の代表であるだけであり、他の既知の用法を同様に使用できることを認識するであろう。

20

【実施例】

【0139】

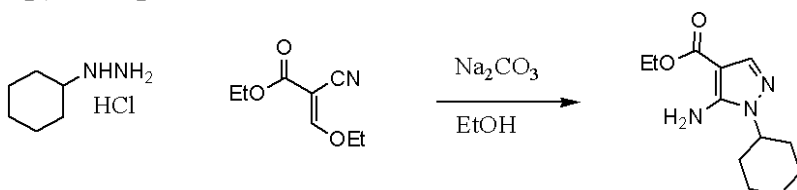
本発明を、下記中間体(参考例)および本発明の化合物の製造を説明する実施例によりさらに説明するが、これらに限定されない。

【0140】

参考例 1

5-アミノ-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルの製造

【化 1 4】



30

丸底フラスコにシクロヘキシルヒドラジンヒドロクロライド(4.5 g、30 mmol)、2-シアノ-3-エトキシアクリル酸エチルエステル(5.1 g、30 mmol)、重炭酸ナトリウム(2.6 g、30.9 mmol)および40 mLのエタノールを入れる。混合物を80℃で1時間加熱し、室温に冷却し、濃縮する。残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒除去後、固体を酢酸エチルから再結晶する：¹HNMR(CDCl₃): δ 7.40(1 H, s), 4.77(2 H, brs), 4.05(2 H, q, J = 7.2 Hz), 3.50(1 H, m), 1.61-1.71(6 H, m), 1.50(1 H, m), 1.02-1.21(3 H, m), 1.11(3 H, t, J = 7.2 Hz)。

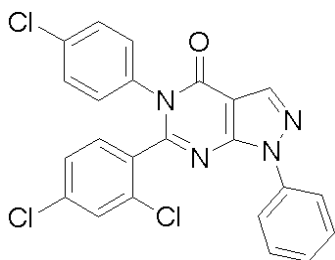
40

【0141】

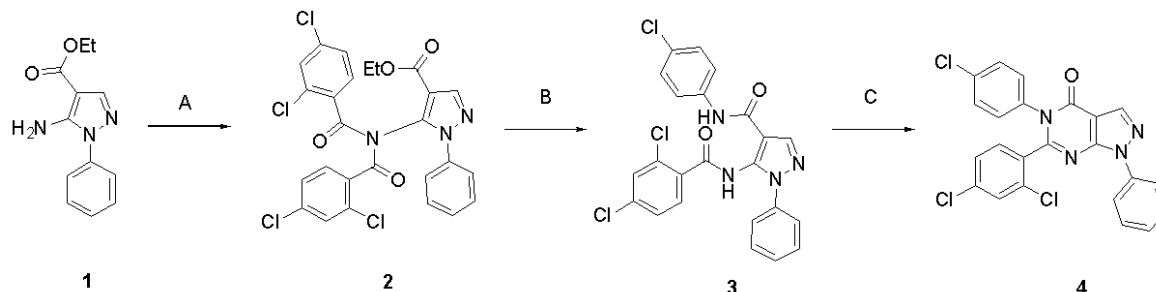
実施例 1

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ-[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 15】



【化 16】



10

工程 A：市販の 5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1、2.31 g、10 mmol)をフラスコに入れ、10 mL の乾燥ピリジンを添加する。2,4-ジクロロベンゾイルクロライド(4.18 g、20.0 mmol)を、シリンジを介して攪拌している反応混合物に添加する。反応物を 3 時間加熱還流する。得られるスラリーを 500 mL の 1 M HCl に注ぎ、粗生成物を 2 × 200 mL の DCM で抽出する。有機層を 100 mL の 1 M HCl、その後 300 mL 飽和水性重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を熱ヘキサンから最少量のジクロロメタンを添加して再結晶し、2 を得る：LC/MS 実測値：578.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

20

【0142】

工程 B：4-クロロアニリン(663 mg、5.2 mmol)を、オイル・バブラーを備え、隔壁で密封された三首フラスコに添加し、乾燥窒素でパージする。無水 THF (20 mL) を不活性雰囲気下シリンジを介して添加する。アミンを *n*-BuLi (2.5 M、2.07 mL、5.2 mmol) で室温で脱プロトン化する。反応物を 10 分攪拌し、5-[ビス-(2,4-ジクロロベンゾイル)-アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(2、500 mg、0.866 mmol)を窒素の陽圧パージ下固体として添加する。得られる反応混合物を 30 分攪拌し、飽和水性塩化アンモニウムに注ぐことによりクエンチする。粗生成物を 100 mL の酢酸エチルで抽出し、1 M HCl、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させる。有機層を濾過し、濃縮乾固する。暗色粗物質を熱 DCM から再結晶し、3 の黄色結晶を得る： ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.7(s, 1H), 10.1(s, 1H), 8.4(s, 1H), 7.75(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.73(s, br, 1H), 7.66-7.53(m, 6H), 7.5-7.46(m, 1H), 7.41(d, J = 8.9 Hz, 2H)。LC/MS 実測値：485.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

【0143】

工程 C：5-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4-クロロフェニル)-アミド(3、1.1 g、2.26 mmol)を、大マイクロ波チューブに 12 mL の乾燥 TEA および 5 mL の新たに蒸留した TMSCl と共に入れる。チューブを密閉し、得られるスラリーを 100 °C で油浴中一晩加熱する。反応混合物を 500 mL の 1 M HCl でクエンチし、生成物を 2 × 200 mL の DCM で抽出する。有機層を 100 mL の HCl、300 mL の飽和水性重炭酸ナトリウム、および 300 mL の塩水で洗浄する。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1.0 g の 4 を白色固体として得る： ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35(s, 1H), 8.09(d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.51-7.47(m, 2H), 7.39(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.3-7.28(m, 2H), 7.21-7.16(m, 2H), 7.04-7.0(m

40

50

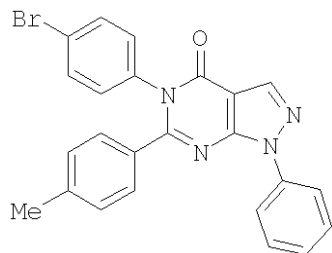
, 1H); LC/MS 実測値: 469.0 (M+1/z)。

【0144】

実施例 2

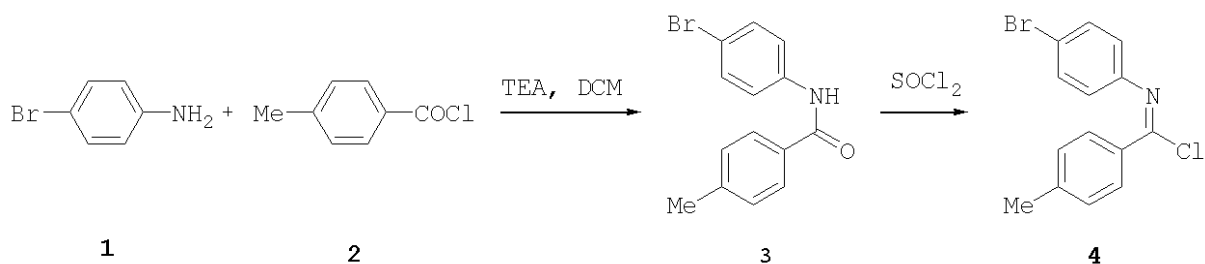
5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化17】

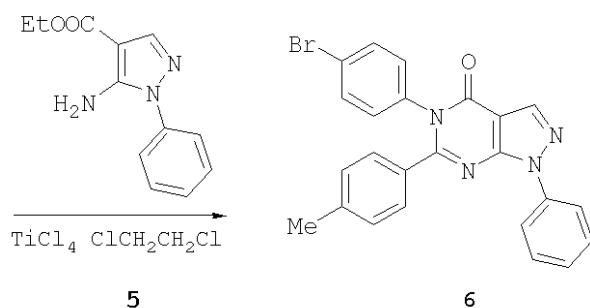


10

【化18】



20



30

4-ブロモアニリン(1、60.0mg、0.35mmol)のジクロロメタン(1.5mL)溶液に、p-トリルオイルクロライド(2、46.1μL、0.35mmol)およびTEA(97.2μL、0.70mmol)を添加する。反応混合物を室温で30分攪拌し、N-(4-ブロモフェニル)-4-メチルベンズアミド(3)を得る。溶媒除去後、さらに精製せずに、3を塩化チオニル(0.5mL)に取り込み、混合物を80℃で1時間加熱し、その後塩化チオニルを真空で除去して、イミドイルクロライド4を得る。さらに精製せずに、粗4をジクロロエタン(1.0mL)に溶解し、エチル5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾール-カルボキシレート(5、96.8mg、0.42mmol)およびTiCl₄(153.0μL、1.40mmol)を添加する。反応混合物を160℃で、マイクロ波中20分加熱し、冷却し、ジクロロエタン(5mL)で希釈し、H₂O(5mL)でクエンチする。2層を分離する。水層をジクロロエタンで抽出する。合わせたジクロロエタン層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー、その後逆相HPLCで精製して、5-(4-ブロモフェニル)-1-フェニル-6-p-トリル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体生成物として得る：¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.31(s, 1H), 8.16(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.47(d, 2H), 7.34(t, 1H), 7.22(d, 2H), 7.06(d, 2H), 7.02(d, 2H), 2.32(s, 3H); HPLC-MS C₂₄H₁₇BrN₄O (M+H⁺) の計算値457.1、実測値457.1。

40

【0145】

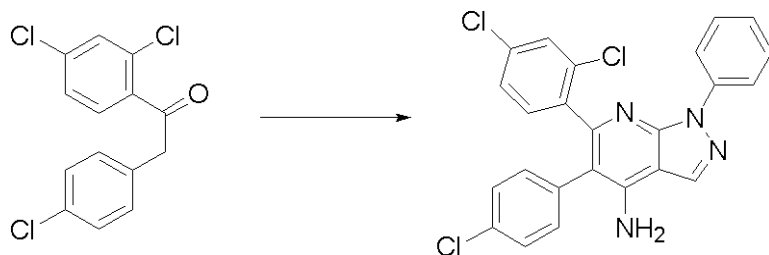
実施例 3

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H

50

ーピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルアミン

【化19】



2-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノン(300mg、0.99mmol)のジクロロエタン(3mL)溶液を、TiCl₄(311mg、1.64mmol)を滴下する間室温で攪拌する。添加後、混合物を室温で5分攪拌し、5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(150mg、0.815mmol)のジクロロエタン(3mL)溶液を滴下する。添加後、混合物を125℃で5時間加熱する。冷却後、混合物を氷冷飽和水性NaHCO₃溶液(30mL)およびEtOAc(30mL)の混合物に注ぐ。得られる沈殿をセライトを通して濾過し、EtOAc(2×10mL)で洗浄する。濾液をEtOAc(3×15mL)で抽出する。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。乾燥剤を濾取後、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~40%EtOAc/ヘキサン)で精製し、表題化合物5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルアミンを明黄色固体として得る：¹H NMR(MeOD)d(ppm)8.38(s, 1H), 8.13(d, 2H), 7.48(t, 2H), 7.34(d, 1H), 7.27-7.31(m, 3H), 7.12-7.25(m, 4H); HPLC-MS C₂₄H₁₅Cl₃N₄(M+H⁺)の計算値：465.0、実測値465.2。

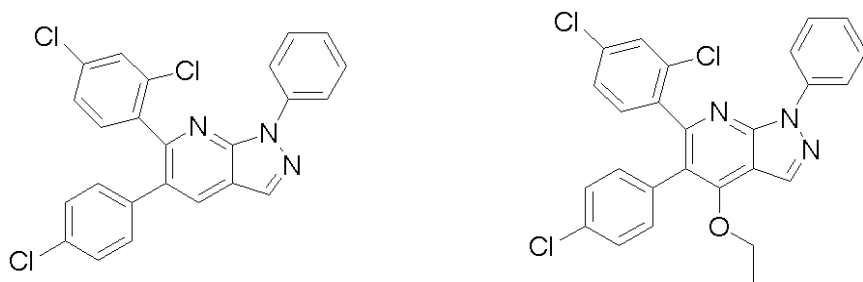
【0146】

実施例4および5

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン；および

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化20】



5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルアミン(10mg、0.022mol)のEtOH(1mL)溶液を亜硝酸tert-ブチル(23mg、0.22mol)で処理し、80℃で16時間加熱する。室温に冷却後、混合物を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで精製し、5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(実施例4)を得て、5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(実施例5)をまた副生成物として得る。実施例4：¹H NMR(CDCl₃)d(ppm)8.35(d, 2H), 8.29(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.48(t, 2H), 7.37(d, 1H), 7.28(t, 1H), 7.23-7.17(m, 4H), 7.11(d, 2H); HPLC-MS C₂₄H₁₄Cl₃N₃(M+H⁺)の計算値：450.0、実測値450.2。実施例5：¹H NMR(CDCl₃)d(ppm)8.36(s, 1H), 8.30(d, 2H), 7.48(t, 2H), 7.32(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.18(d, 2H), 7.05-7.14(m, 4H), 4.68(q, 2

H), 1.42(t, 3H); HPLC-MS $C_{26}H_{18}Cl_3N_3O$ ($M+H^+$) の計算値: 494.1、実測値 494.2。

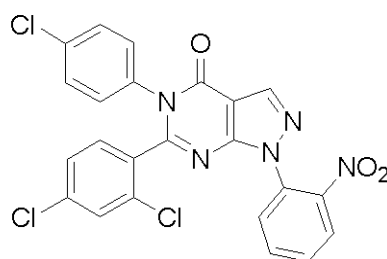
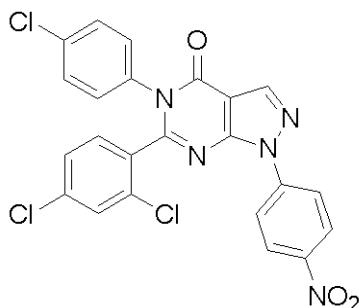
【0147】

実施例 6 および 7

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン; および

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 2 1】



10

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(50mg、0.104mmol)を5mLの酢酸無水物に溶解する。濃硝酸(300 μ L)を2分にわたり滴下する。反応混合物を15分攪拌後、揮発物を除去し、得られる粗物質をカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンおよび5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得る。

20

【0148】

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.02(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.8(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.71(m, 1H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.33-7.19(m, 4H), 7.16-7.08(m, 2H), 6.96-6.89(m, 1H); LC/MS 実測値: 512.0 ($M+1/z$);

30

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42(d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.34(s, 1H), 8.29(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.3-7.11(m, 6H), 7.01-6.95(m, 1H); LC/MS 実測値: 512.1 ($M+1/z$)。

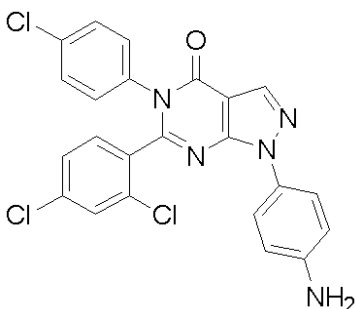
【0149】

実施例 8

1-(4-アミノフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

40

【化 2 2】



50

1-(4-アミノフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを、5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ニトロ-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、0.194mmol)を20mLの9:1 ジオキサン/水に溶解することにより製造する。溶液を脱気し、11mgのPtO₂を窒素下添加する。スラリーを再び脱気し、バルーン圧水素下に置く。反応混合物を4時間攪拌し、脱気し、濾過し、濃縮する。粗生成物を逆相HPLCで精製して、表題化合物を得る：¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08(s, 1H), 7.44(d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.24(m, 2H), 7.19-7.17(m, 3H), 7.13(dd, J = 8.36, 2 Hz, 1H), 7.1-7.05(m, 1H), 6.6(d, J= 8.8 Hz, 2H); LC/MS実測値：482.0 (M+1/z)。

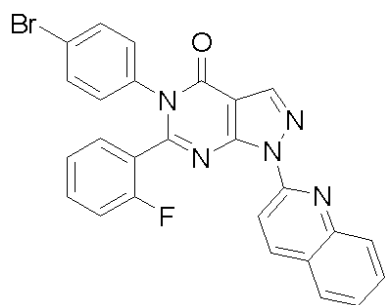
10

【0150】

実施例9

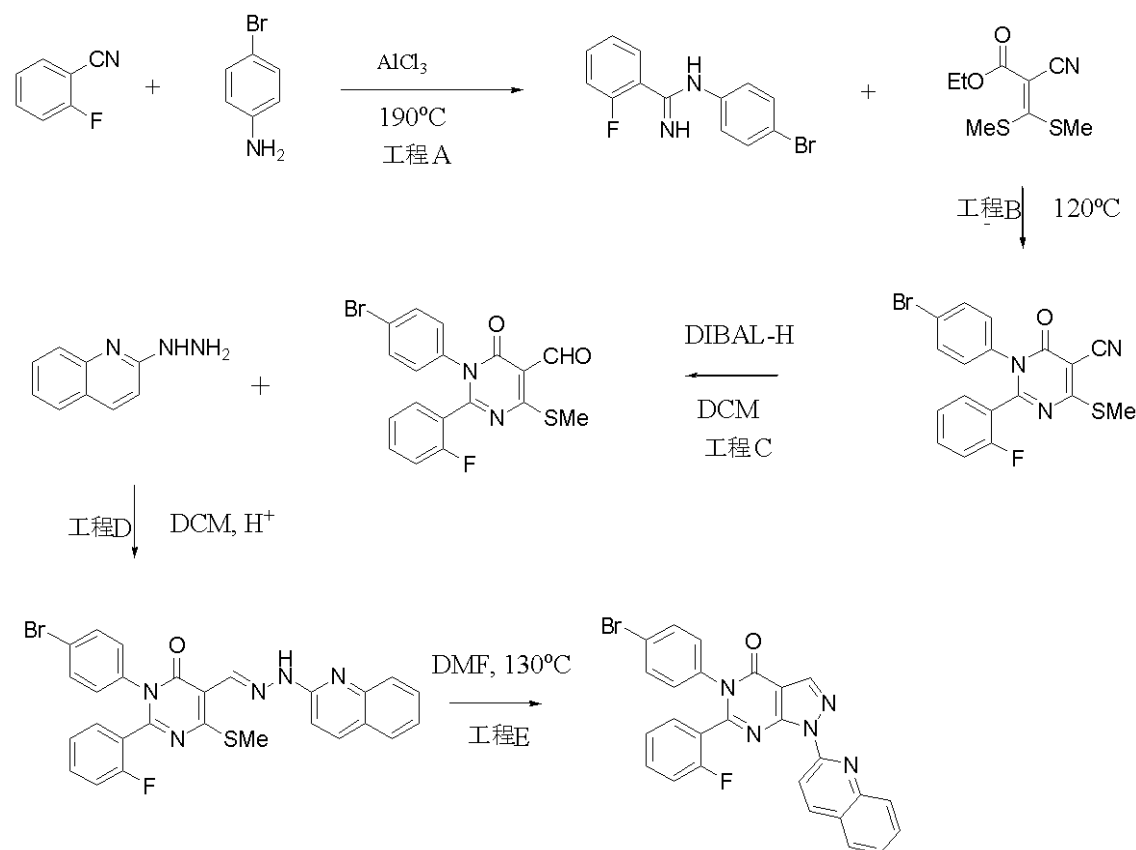
5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-キノリン-2-イル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化23】



20

【化24】



30

40

工程A：N-(4-ブロモフェニル)-2-フルオロベンズアミジンの製造。2-フルオロベンズニトリル(5.00g、41.3mmol)および4-ブロモアニリン(7.20g、41.8mmol)を150mLの丸底フラスコに入れる。この攪拌している混合物に、AlCl₃(5.6g、41.5mmol)を添加する。混合物を190℃で4時間加熱し、50℃に冷却

50

する。EtOAc(100 mL)を添加し、混合物を20% NaOH溶液でpH~8に中和する。有機層を分離し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを酢酸エチルから再結晶する：¹HNMR(CDCl₃): δ 7.98(1 H, br), 7.33(4 H, m), 7.15(1 H, t, J = 6.8 Hz), 7.04(1H, dd, J = 8.4, 12.0 Hz), 6.76(1 H, d, J = 8.0 Hz), 5.06(1H, br)。

【0151】

工程B: 1-(4-ブロモフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-4-メチルスルファニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルの合成。N-(4-ブロモフェニル)-2-フルオロベンズアミジン(4.00 g、13.7 mmol)および2-シアノ-3,3-ビス-メチルスルファニル-アクリル酸エチルエステル(2.50 g、12.3 mmol)を反応チューブ中で混合する。混合物を130℃で2.5時間加熱し、室温に冷却する。酢酸エチル(50 mL)を添加し、混合物を5分攪拌する。濾過後、純粋生成物(4.1 g)を得る。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルで精製する：¹HNMR(CDCl₃): δ 7.34(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28-7.32(1H, m), 7.26(1H, dt, J = 1.6, 6.8 Hz), 7.08(1H, dt, J = 0.8, 6.8 Hz), 6.91(2 H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 6.85(1H, dt, J = 0.8, 8.8 Hz), 2.56(3 H, s)。

10

【0152】

工程C: 3-(4-ブロモフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-6-メチルスルファニル-5-(キノリン-2-イル-ヒドラゾノメチル)-3H-ピリミジン-4-オンの合成。乾燥丸底フラスコに1-(4-ブロモフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-4-メチルスルファニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(2.0 g、4.8 mmol)を添加する。このフラスコに15 mLのジクロロメタンを入れる。溶液を-20℃で冷却する。DIBAL-H(6.5 mL、ジクロロメタン中1 M)をゆっくり5分にわたり添加する。得られる溶液を、この温度で2時間攪拌し、室温に温め、さらに1時間攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、水でクエンチする。混合物をジクロロメタンで抽出し、抽出物を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒除去後、残渣をシリカゲルで精製する。

20

【0153】

工程DおよびE: 5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-キノリン-2-イル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの合成。反応チューブに3-(4-ブロモフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-6-メチルスルファニル-5-(キノリン-2-イル-ヒドラゾノメチル)-3H-ピリミジン-4-オン(20 mg、0.05 mmol)、キノリン-2-イル-ヒドラジン(7.5 mg、0.05 mmol)、ジクロロメタン(1 mL)および触媒p-トルエンスルホン酸を添加する。溶液を室温で1時間攪拌する。溶媒を除去し、DMF(0.5 mL)を添加する。混合物を130℃で6時間加熱し、分取LC-MSで精製する：¹HNMR(CDCl₃): δ 8.41(1 H, s), 8.32(1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.25(1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.16(1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.79(1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.68(1 H, dt, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.51(1 H, t, J = 8.0 Hz), 7.66(2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.25-7.32(2 H, m), 7.08(1 H, dt, J = 0.8, 6.8 Hz), 6.99(2 H, d, J = 6.8 Hz), 6.85(1 H, t, J = 9.2 Hz)。

30

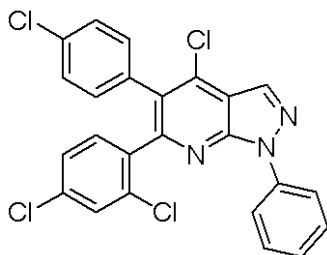
40

【0154】

実施例68

4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化 2 5】



5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルアミン(16mg、0.034mmol)のCH₃CN(0.4mL)溶液に、濃HCl(0.8mL)を添加する。NaNO₂(20mg、0.29mmol)を混合物に0℃で添加する。添加後、混合物を室温に温め、24時間攪拌する。混合物を次いでpH~7に飽和水性NaHCO₃の添加により中和し、EtOAc(3×3mL)で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得る(4mg、24%)。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.35(s, 1H), 8.28(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.27-7.37(m, 2H), 7.24-7.26(m, 2H), 7.07-7.16(m, 4H); HPLC-MS C₂₄H₁₃Cl₄N₃(M+1⁺)の計算値: 484.0、実測値: 484.1。

10

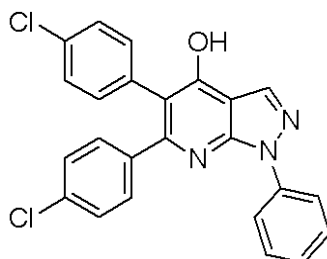
【0155】

実施例 6 9

5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-オール

20

【化 2 6】



1,2-ビス-(4-クロロフェニル)-エタノン(100mg、0.38mmol)のジクロロエタン(1mL)溶液を、TiCl₄(143mg、0.75mmol)を滴下する間室温で攪拌する。添加後、混合物を室温で5分攪拌し、5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(97mg、0.42mmol)のジクロロエタン(1mL)溶液を滴下する。添加後、混合物を125℃で5時間加熱する。混合物を冷却後、それを氷冷飽和水性NaHCO₃溶液(15mL)およびEtOAc(15mL)の混合物に注ぐ。得られる混合物をセライトを通して濾過して沈殿を除去し、EtOAc(2×5mL)で洗浄する。濾液をEtOAc(3×5mL)で抽出する。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。乾燥剤を濾取後、濾液を濃縮し、分取LC/MSで精製して、表題化合物5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-オールを明黄色固体として得る(55mg、31%)。¹H NMR(MeOD)δ(ppm)8.37(s, 1H), 8.23(d, 2H), 7.53(t, 2H), 7.34(t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.15(d, 2H); HPLC-MS C₂₄H₁₅Cl₂N₃O(M+1⁺)の計算値: 432.1、実測値: 432.2。

30

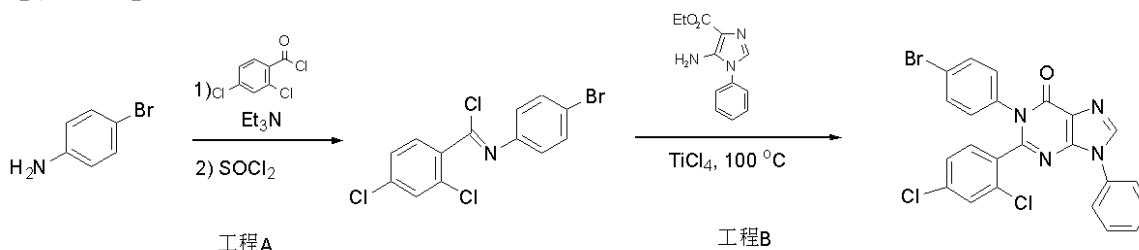
40

【0156】

実施例 7 4

1-(4-ブロモフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化 27】



工程 A：N-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジクロロベンズイミドイルクロライドの合成。

10

4-ブロモアニリン(0.50 g、2.9 mmol)および2,4-ジクロロベンズイミドイルクロライド(0.41 mL、2.9 mmol)のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン(0.49 mL、3.49 mmol)を添加する。室温で30分攪拌後、溶媒を除去し、残渣を2 mLの塩化チオニルに溶解する。反応混合物を80 °Cで1時間加熱し、濃縮する。生成物を次工程に精製せずに使用する。

【0157】

5-アミノ-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステルの合成。

20

アミノ-シアノ-酢酸エチルエステル(1.64 g、12.8 mmol)およびオルトギ酸トリエチル(2.13 mL、12.8 mmol)のアセトニトリル溶液を、還流温度で45分加熱する。反応混合物を室温に冷却後、アニリン(1.17 mL、12.8 mmol)を添加する。固体が、混合物を一晩、室温で攪拌した後に沈殿する。濾過により、生成物を白色固体として得る(2工程収率59%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.59(m, 3H), 7.53(d, 2H), 7.21(s, 1H), 5.04(b, 2H), 4.41(q, 2H), 1.45(t, 3H); m/z 232.1(M+1)。

【0158】

工程 B：1-(4-ブロモフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オンの合成。

30

N-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジクロロベンズイミドイルクロライド(0.22 mmol)および5-アミノ-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(65 mg、0.27 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液に、四塩化チタン(98 μL、0.89 mmol)を室温で滴下する。添加完了後、反応混合物を120 °Cで18時間加熱する。反応を水でクエンチ後、水層を酢酸エチルで抽出する。有機溶媒を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過および濃縮により粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色固体として得る(41 mg、3工程収率36%)。¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm) 8.04(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.38(m, 3H), 7.22(d, 1H), 7.15(b, 1H), 7.07(m, 2H), 6.91(b, 1H); HPLC-MS C₂₃H₁₃BrCl₂N₄O(M+H⁺)の計算値：511.0、実測値511.0。

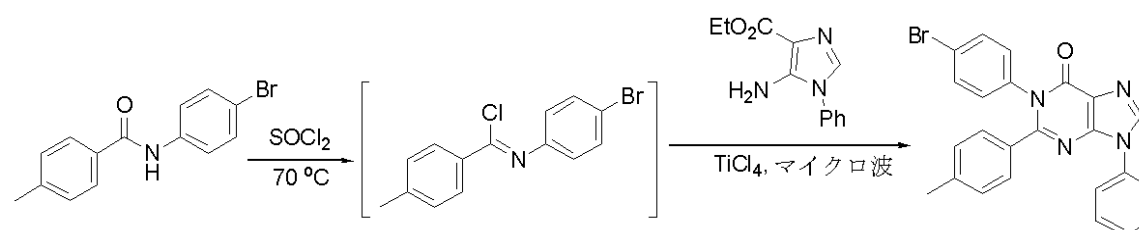
【0159】

実施例 77

40

1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化 28】



4-ブロモアニリン(29.2 mg、0.17 mmol)および4-メチルベンズイミドイルクロライド

50

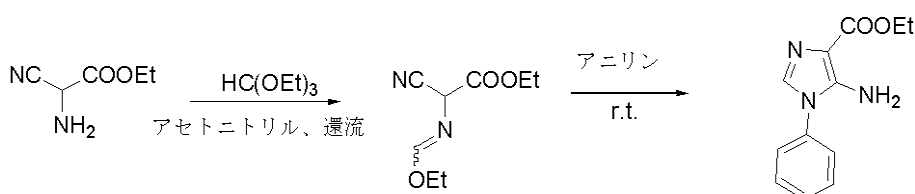
(22.5 μ L、0.17 mmol)から製造したN-(4-ブロモフェニル)-4-メチルベンズイミドイルクロライドならびに5-アミノ-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(50 mg、0.20 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液に、四塩化チタン(75 μ L、0.68 mmol)を室温で滴下する。添加後、反応混合物を170℃で30分マイクロ波反応器で加熱する。水でクエンチし、その後酢酸エチルで抽出する。有機溶媒を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過および濃縮、その後クロマトグラフィーでの精製により、生成物を白色固体として得る。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)8.12(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.55(t, 2H), 7.45(m, 3H), 7.15(d, 2H), 7.03(m, 4H); HPLC-MS C₂₄H₁₇BrN₄O(M+H⁺)の計算値: 457.0、実測値457.0。

10

【0160】

上記で使用する5-アミノ-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステルを下記の通り製造する。

【化29】



20

アミノシアノ酢酸エチルエステル(1.64 g、12.8 mmol)およびオルトギ酸トリエチル(2.13 mL、12.8 mmol)のアセトニトリル溶液を、還流温度で45分加熱した。室温に冷却後、アニリン(1.17 mL、12.8 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌後、固体が沈殿した。濾過により生成物を白色固体として得た(2工程収率59%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.59(m, 3H), 7.53(d, 2H), 7.21(s, 1H), 5.04(b, 2H), 4.41(q, 2H), 1.45(t, 3H); m/z 232.1(M+1)。

使用するN-(4-ブロモフェニル)-4-メチルベンズイミドイルクロライドを下記方法により製造する。4-ブロモアニリン(29.2 mg、0.17 mmol)および4-メチルベンズイミドイルクロライド(22.5 μ L、0.17 mmol)のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン(28 μ L、0.20 mmol)を添加した。室温で30分攪拌後、溶媒を除去した。残渣に0.5 mLの塩化チオニルを添加した。反応混合物を80℃で1時間加熱し、濃縮した。生成物を次工程反応に使用した。

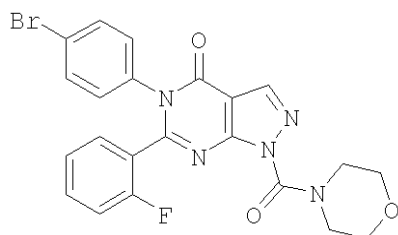
30

【0161】

実施例79

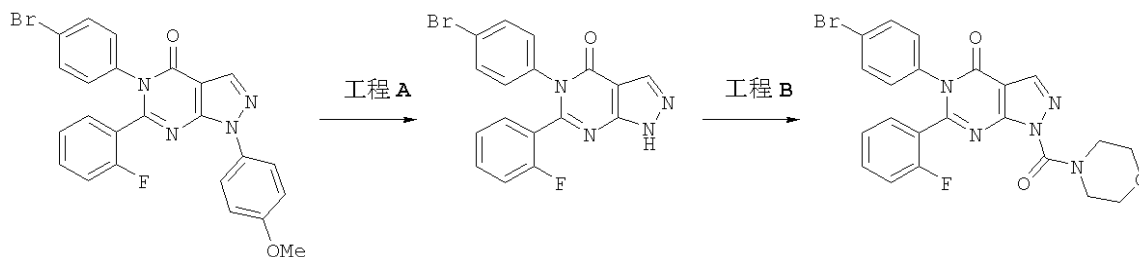
5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化30】



40

【化 3 1】



工程 A：5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(208 mg、0.423 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、CAN(1 M 水性溶液、1.7 mL)を 0℃で添加する。添加後、混合物を室温に温め、次いで 80℃で 5 時間加熱する。室温に冷却後、混合物を水(10 mL)で処理し、EtOAc(3×10 mL)で抽出する。有機層を合わせ、水、飽和水性 NaHCO₃、NaHSO₃(10% 水性溶液)、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。乾燥剤の濾過による除去後、溶媒を真空下除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~80% EtOAc/hex)で精製し、所望の生成物 5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る。(51 mg、31%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26(s, 1H), 7.41(d, 2H), 7.29-7.35(m, 2H), 7.13(t, 1H), 7.03(b, 2H), 6.92(t, 1H); HPLC-MS C₁₇H₁₀BrFN₄O(M+H⁺) 385.0 の計算値、実測値 385.0。

10

20

【0162】

工程 B：5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(20.0 mg、0.052 mmol)の無水ピリジン(0.5 mL)溶液に、4-モルホリンカルボニルクロライド(7.27 μL、0.062 mmol)を添加する。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後溶媒を除去する。残渣を分取 LCMS、その後分取 TLC で精製し、表題化合物(9.1 mg、35% 収率)を白色固体生成物として得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.91(s, 1H), 7.42-7.28(m, 4H), 7.11(t, 1H), 7.02(d, 2H), 6.88(t, 1H), 4.15-3.84(m, 8H); HPLC-MS C₂₂H₁₇BrFN₅O₃(M+H⁺) の計算値 498.0、実測値 498.0。

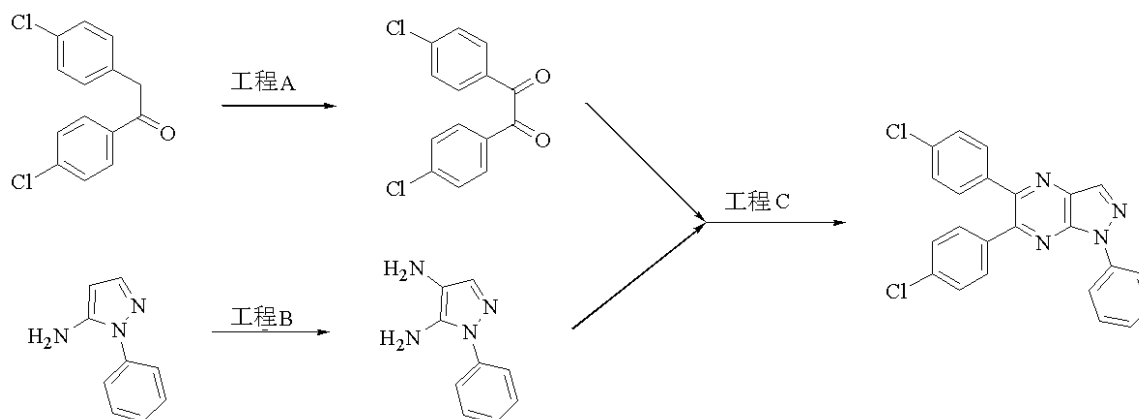
30

【0163】

実施例 80

5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化 3 2】



40

工程 A：1,2-ビス-(4-クロロフェニル)-エタン-1,2-ジオンを M. Wilstermann et al. WO 03051850 により記載の方法により製造する。反応粗生成物を直接次工程に精製せずに使用する。

50

【0164】

工程B：2-フェニル-2H-ピラゾル-3-イルアミン(250mg、1.57mmol)のEtOH(3mL)溶液にHCl(ジオキサン中4N、1.15mL、4.6mmol)を添加する。混合物を次いで-10℃に冷却し、亜硝酸tert-ブチル(178mg、1.73mmol)を滴下する。添加後、混合物を0℃で1時間攪拌する。沈殿を濾過により回収し、4-ニトロソ-2-フェニル-2H-ピラゾル-3-イルアミン(180mg、60%)を黄色固体として得る。

【0165】

4-ニトロソ-2-フェニル-2H-ピラゾル-3-イルアミン(100mg、0.53mmol)のEtOH(1mL)中の懸濁液に、SnCl₂・2H₂O(240mg、1.06mmol)を添加する。混合物を次いで60℃で30分加熱する。混合物を冷却後、それをEtOAc(20mL)および飽和水性NaHCO₃溶液(20mL)の混合物に注ぐ。固体をセライトを通した濾過により除去する。濾液を分液漏斗に入れ、有機層を回収し、それを塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させる。乾燥剤を濾取後、濾液を濃縮して、粗2-フェニル-2H-ピラゾール-3,4-ジアミン(~25mg)を得て、直ぐに次工程に使用する。

【0166】

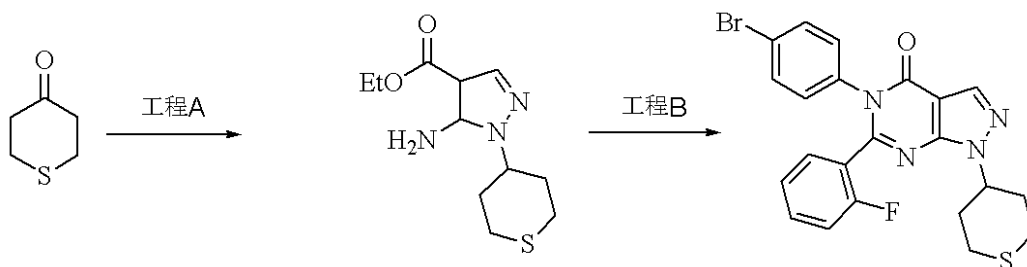
工程C：工程Aからの1,2-ビス-(4-クロロフェニル)-エタン-1,2-ジオン(~20mg)、工程Bからの2-フェニル-2H-ピラゾール-3,4-ジアミン(25mg)およびp-TSAの混合物のMeOH(1mL)溶液を80℃で2時間加熱する。室温に冷却後、混合物を飽和水性NaHCO₃溶液(3mL)で処理し、EtOAc(3×2mL)で抽出する。有機層を合わせ、濃縮する。残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.51(s, 1H), 8.34(d, 2H), 7.56(t, 2H), 7.46(d, 2H), 7.32~7.43(m, 7H); HPLC-MS C₂₃H₁₄Cl₂N₄(M+H⁺)の計算値：417.1、実測値：417.1。

【0167】

実施例82

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化33】



工程A：テトラヒドロチオピラン-4-オン(226mg、2.0mmol)およびヒドラジン水和物(120mg、2.4mmol)の混合物のEtOH(3mL)溶液を室温で2時間攪拌し、その時NaBH₄(148mg、4.0mmol)を一度に添加する。混合物を次いで室温で14時間攪拌する。反応を飽和水性NH₄Cl溶液(1mL)で室温で30分の処理によりクエンチした後、エチル(エトキシメチレン)シアノアセテート(677mg、4.0mmol)を一度に添加する。混合物を次いで80℃で2時間加熱する。室温に冷却後、混合物を水(20mL)に注ぎ、EtOAc(3×20mL)で抽出する。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。乾燥剤を濾取後、溶媒を真空下除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、30%~80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、所望の生成物5-アミノ-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを白色固体として得る(300mg、59%)。

【0168】

10

20

30

40

50

工程 B：5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを5-アミノ-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよびN-(4-ブロモフェニル)-2-フルオロベンズイミドイルクロライドから、実施例2に記載の方法に従い製造する。粗物質を分取LC/MSで精製して、表題化合物5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る。HPLC-MS $C_{22}H_{18}BrFN_4OS$ ($M+H^+$) の計算値：485.0、実測値：485.0。

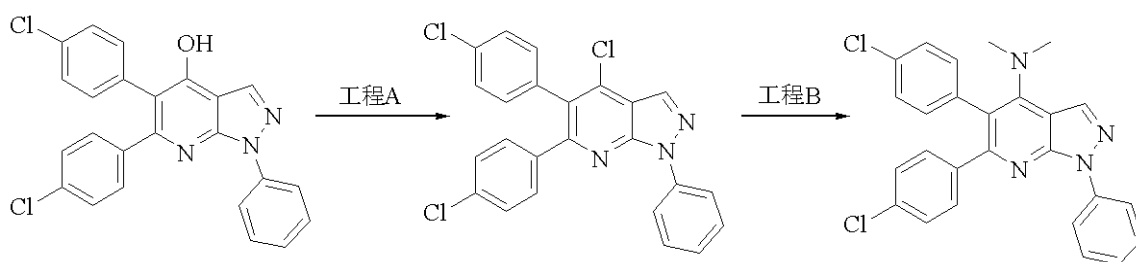
【0169】

10

実施例 8 3

5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]-ジメチルアミン

【化34】



20

工程 A：実施例69からの5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-オール(40mg、0.09mmol)のPOCl₃(0.5mL)中の混合物を80℃で2時間加熱する。反応混合物を次いで室温に冷却し、濃縮する。残渣を直接次工程に精製せずに使用する。

【0170】

工程 B：工程 A からの4-クロロ-5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(15mg、0.033mmol)をジメチルアミン(THF中2M、1mL、2mmol)で密閉チューブ中100℃で14時間処理する。室温に冷却後、混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~15% EtOAc/hex)で精製し、表題化合物[5,6-ビス-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]-ジメチルアミン(11mg、73%)を得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.35(s, 1H), 8.32(d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.27(t, 1H), 7.23(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.11(d, 2H), 7.03(d, 2H), 2.91(s, 6H); HPLC-MS $C_{26}H_{20}Cl_2N_4$ ($M+H^+$) の計算値：459.1、実測値：459.1。

30

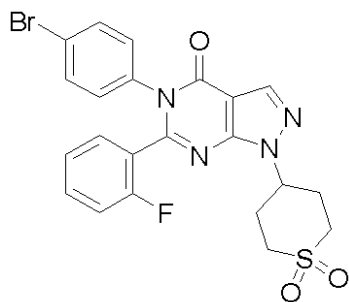
【0171】

実施例 8 4

5-(4-ブロモフェニル)-1-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1λ⁶-チオピラン-4-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

40

【化 3 5】



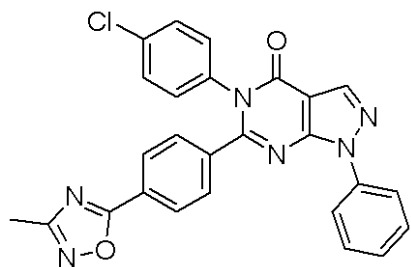
5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ
チオピラン-4-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(10
5mg、0.01mmol)のCHCl₃(0.5mL)溶液に、m-CPBA(9mg)を0℃で添加す
る。混合物を0℃で1時間攪拌後、それを飽和水性NaHCO₃溶液(1mL)で処理し、E
tOAc(3×2mL)で抽出する。有機層を合わせ、濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグ
ラフィー(シリカゲル、40%EtOAc/hex)で精製し、表題化合物5-(4-ブロ
モフェニル)-1-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1λ⁶-チオピラン-4-イル)
-6-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
4-オンを白色固体として得る(3.5mg、68%)。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.18(s, 1H), 7
.40(d, 2H), 7.34(qd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.00(bd, 2H), 6.92(t, 1H), 5
.07(m, 1H), 3.58(td, 2H), 3.13(td, 2H), 2.75-2.82(m, 2H), 2.53-2.59(m, 2H); H P
L C-M S C₂₂H₁₈BrFN₄O₃S(M+H⁺)の計算値: 517.0、実測値:
517.0。

【0172】

実施例 85

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-
イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
4-オン

【化 3 6】



4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1
H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸メチルエステル(50mg、0.
11mmol)のジオキサン溶液に、NaOH(1N、400μL、0.4mmol)を添加し、室温
で14時間攪拌する。混合物を次いでHCl(1N、400μL、0.4mmol)の添加により 40
中和し、濃縮する。得られる残渣をSOCl₂(1mL)で室温で1時間処理し、過剰のSO
Cl₂を真空下除去する。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、N-ヒドロキシアセトアミジ
ン(12mg、0.16mmol)、その後Et₃N(17mg、0.16mmol)を添加する。室温で1
時間攪拌後、混合物を水(2mL)で処理し、EtOAc(3×2mL)で抽出する。有機層を合
わせ、濃縮し、残渣をEtOH(4mL)に溶解し、NaOAc(40mg)を添加し、混合物を
80℃で5時間加熱する。室温に冷却後、溶媒を除去し、残渣を分取LC/MSで精製し
て、表題化合物5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-メチル-[1,2,4]オキサ
ジアゾル-5-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-
d]ピリミジン-4-オンを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.35(s, 1H), 8.12(d, 2H), 8.01
(d, 2H), 7.48-7.54(m, 4H), 7.37(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.10(d, 2H), 2.47(s, 3H); 50

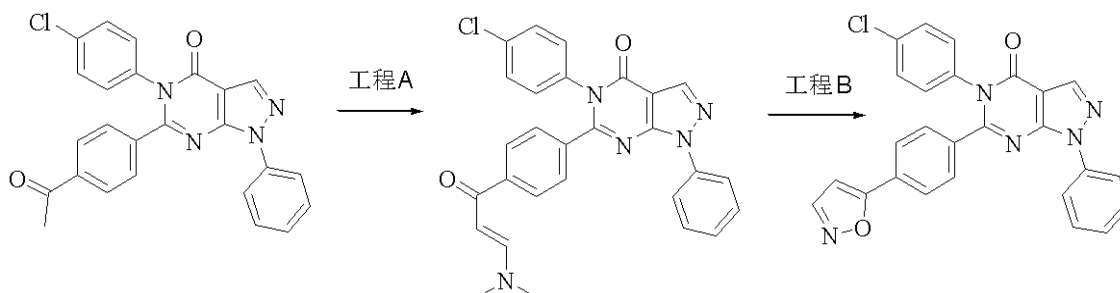
HPLC-MS $C_{26}H_{17}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) の計算値：481.1、実測値：481.1。

【0173】

実施例 86

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソキサゾル-5-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化37】



工程 A：6-(4-アセチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(50mg、0.11mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1mL)の混合物を80℃で14時間加熱する。室温に冷却後、過剰のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを真空下除去して、5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-ジメチルアミノアクリロイル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを黄色固体として得る(56mg、100%)。HPLC-MS $C_{28}H_{22}ClN_5O_2$ ($M+H^+$) の計算値：496.2、実測値：496.2。

【0174】

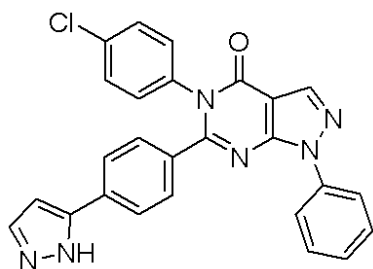
工程 B：5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-ジメチルアミノアクリロイル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(8.0mg、0.016mmol)のMeOH(0.5mL)中のスラリーに、 $NH_2OH \cdot HCl$ (1.5mg、0.022mmol)を添加する。混合物を80℃で2時間加熱し、室温に冷却する。真空で濃縮後、残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソキサゾル-5-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る。HPLC-MS $C_{26}H_{16}ClN_5O_2$ ($M+H^+$) の計算値：466.1、実測値：466.1。

【0175】

実施例 87

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(2H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化38】



5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-ジメチルアミノアクリロイル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(11mg、0.022mmol)のMeOH(0.5mL)中の懸濁液に、ヒドラジン水和物(2.0mg、0.04mmol)およびHCl(ジオキサン中4M、10μL、0.04mmol)を添加する。混合物を80℃で2時間加熱し、室温に冷却する。混合物を濃縮し、分取LC/MSで精製し

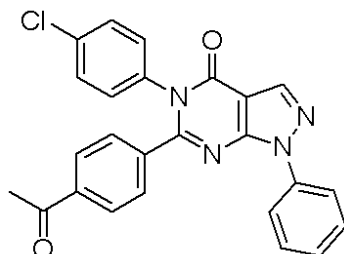
て、表題化合物 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(2H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る。HPLC-MS $C_{26}H_{17}ClN_6O$ ($M+H^+$) の計算値：465.1、実測値：465.1。

【0176】

実施例 88

6-(4-アセチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 39】



方法 1：4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸メチルエステル(450mg、0.98mmol)のジオキサン(6mL)溶液に、NaOH(2N、1.5mL、3mmol)を添加し、室温で14時間攪拌する。混合物を次いで濃縮し、SOCl₂(4mL)で室温で1時間処理する。過剰のSOCl₂を真空下除去し、トルエン(2×2mL)でフラッシュする。得られる残渣をCH₂Cl₂(3mL)に溶解し、新たに製造したMe₂CuLi(2.0mmol)のEt₂O(4mL)溶液に-78℃でゆっくり滴下する。混合物をその温度に1時間放置し、その時MeOH(1mL)を添加して反応をクエンチする。混合物を次いで室温に温め、飽和水性NH₄Cl溶液(20mL)で処理する。EtOAc(3×15mL)で抽出後、有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。乾燥剤を濾取後、溶媒を真空下除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~50%EtOAc/ヘキサン)で精製し、表題化合物 6-(4-アセチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得る。HPLC-MS $C_{25}H_{17}ClN_4O_2$ ($M+H^+$) の計算値：441.1、実測値：441.1。

【0177】

方法 2：反応チューブに 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(20mg、0.042mmol)、ブチルビニルエーテル(21mg、0.21mmol)、Pd(OAc)₂(1.0mg、0.004mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(3.5mg、0.008mmol)およびK₂CO₃(7mg、0.05mmol)を入れ、水(0.05mL)のDMF(0.5mL)溶液を添加する。系をN₂でパージし、密封し、100℃で14時間加熱する。室温に冷却後、混合物を1mLの1N HClを添加することにより30分加水分解する。混合物を次いでH₂O(5mL)で処理し、EtOAc(3×2mL)で抽出する。合わせた抽出物を濃縮し、分取LC/MSで精製して、表題化合物 6-(4-アセチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンおよび 6-[4-(2-ブトキシビニル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(実施例 360)を副生成物として得る(比率約1:2)。実施例 86：HPLC-MS $C_{25}H_{17}ClN_4O_2$ ($M+1^+$) の計算値：441.1、実測値：441.1。実施例 360：HPLC-MS $C_{29}H_{25}ClN_4O_2$ ($M+1^+$) の計算値：497.2、実測値：497.2。

【0178】

方法 3 : 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(0.5 g、1.05 mmol)、トリブチル-(1-エトキシビニル)-スタナン(0.49 g、1.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.061 g、0.053 mmol)およびトルエン(5 mL)を入れた反応容器をN₂でパージし、100℃で2時間加熱する。室温に冷却後、溶媒を真空下除去し、残渣をアセトニトリル(10 mL)および1 N HCl(40 mL)で1時間処理する。混合物を次いでEtOAc(3×30 mL)で抽出し、合わせた有機層を飽和水性KF溶液(20 mL)で洗浄する。得られる沈殿を濾過により除去し、EtOAc(2×10 mL)で洗浄する。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。乾燥剤を濾取後、溶媒を真空下除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~50% EtOAc/ヘキサン)で精製し、表題化合物 6-(4-アセチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(450 mg、95%)を得る。HPLC-MS C₂₅H₁₇ClN₄O₂ (M+1⁺)の計算値：441.1、実測値：441.1。

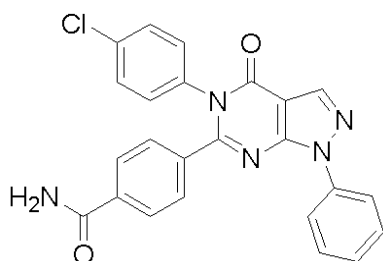
10

【0179】

実施例 89

4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-ベンズアミド

【化 40】



20

4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸メチルエステル(70 mg、0.153 mmol)のジオキサン(1 mL)溶液に、NaOH(2 M、0.25 mL、0.5 mmol)を添加し、室温で14時間攪拌する。混合物を次いで濃縮し、SOCl₂(1 mL)で室温で1時間処理する。過剰のSOCl₂を真空下除去し、トルエン(2×1 mL)でフラッシュする。得られる残渣をCH₂Cl₂(1 mL)に溶解し、激しく攪拌している氷冷水性NH₄OH溶液(30%、4 mL)に滴下する。添加後、混合物をEtOAc(3×4 mL)で抽出する。有機層を合わせ、濃縮する。残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物 4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-ベンズアミドを白色固体として得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.34(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.43(d, 2H), 7.36(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.09(d, 2H), 5.99(b, 1H), 5.63(b, 1H); HPLC-MS C₂₄H₁₆ClN₅O₂ (M+H⁺)の計算値：442.1、実測値：442.1。

30

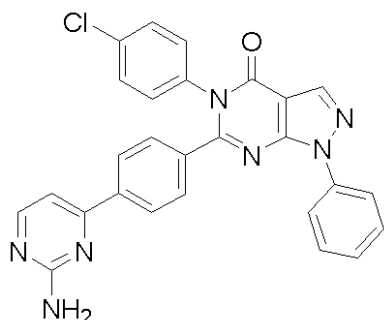
【0180】

実施例 90

6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

40

【化 4 1】



10

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(3-ジメチルアミノアクリロイル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(24 mg、0.048 mmol)のMeOH(1 mL)中の懸濁液をグアニジンヒドロクロライド(12 mg、0.13 mmol)およびNaOH(4 mg、0.1 mmol)で80℃で14時間処理する。室温に冷却後、混合物を飽和水性NH₄Cl溶液(2 mL)で処理し、EtOAc(3×2 mL)で抽出する。有機層を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、2.5% MeOH/CH₂Cl₂)で精製し、表題化合物6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.35(b, 1H), 8.34(s, 1H), 8.14(d, 2H), 7.92(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.46(d, 2H), 7.35(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.03(d, 1H), 5.34(b, 2H); HPLC-MS C₂₇H₁₈Cl₂N₇O(M+H⁺)の計算値: 492.1、実測値: 492.2。

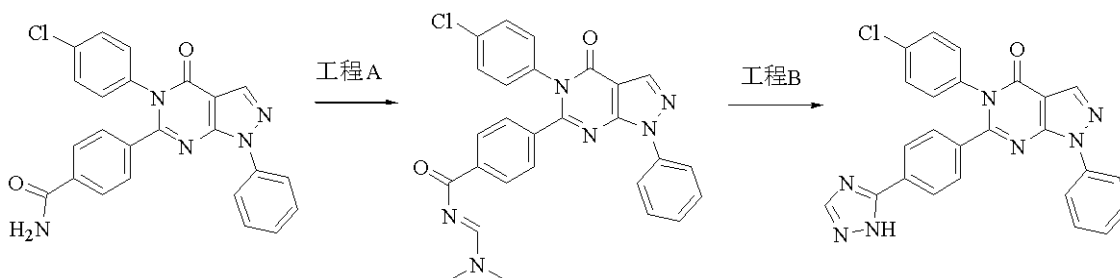
20

【0181】

実施例 93

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(2H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 2】



30

工程 A: 4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-ベンズアミド(20 mg、0.045 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.5 mL)中の混合物を120℃で1.5時間加熱し、室温に冷却する。過剰のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを真空下除去して、所望の生成物4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N-ジメチルアミノメチレンベンズアミドをさらに精製せずに得る。HPLC-MS C₂₇H₂₁ClN₆O₂(M+H⁺)の計算値: 497.1、実測値: 497.1。

40

【0182】

工程 B: 4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N-ジメチルアミノメチレンベンズアミド(7.0 mg、0.014 mmol)およびヒドラジン水和物(5 mg、0.1 mmol)の酢酸(200 μL)中の混合物を90℃で1時間攪拌し、室温に冷却する。溶媒を真空下除去し、残渣を飽和水性NaHCO₃溶液(1 mL)で処理し、EtOAc(3×2 mL)で抽出する。有機層を合わせ、濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、2% M

50

e OH / CH₂Cl₂)で精製し、表題化合物 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(2H-[1,2,4]トリアゾル-3-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る(4.8mg、73%)。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.40(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.03(d, 2H), 7.51(t, 2H), -7.45(d, 2H), 7.34(t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.11(d, 2H); HPLC-MS C₂₅H₁₆ClN₇O (M+H⁺)の計算値: 466.1、実測値: 466.1。

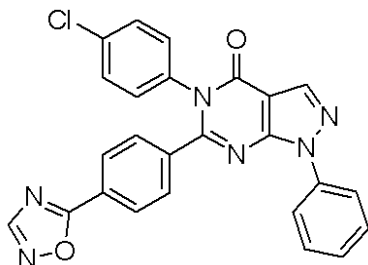
【0183】

実施例 94

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

10

【化43】



4-[5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N-ジメチルアミノメチレン-ベンズアミド(10mg、0.02mmol)の酢酸(200μL)溶液に、NH₂OH・HCl(5mg、0.072mmol)のNaOH(1M、50μL、0.05mmol)中の混合物を添加する。混合物を90℃で1時間攪拌し、室温に冷却する。溶媒を真空下除去し、残渣を飽和水性NaHCO₃溶液(1mL)で処理し、EtOAc(3×2mL)で抽出する。有機層を合わせ、濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、30%EtOAc/hex)で精製し、表題化合物 5-(4-クロロフェニル)-6-(4-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル-フェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る(8mg、85%)。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.50(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12(d, 2H), 8.06(d, 2H), 7.48-7.54(m, 4H), 7.37(t, 1H), 7.34(d, 2H), 7.11(d, 2H); HPLC-MS C₂₅H₁₆ClN₆O₂ (M+H⁺)の計算値: 467.1、実測値: 467.1。

20

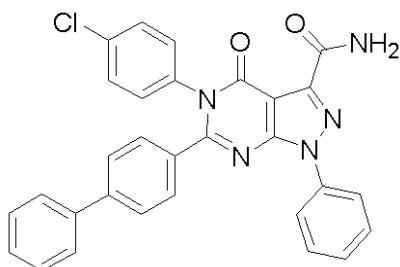
30

【0184】

実施例 95

6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸アミド

【化44】



40

6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(18mg、0.033mmol)のEtOH(1mL)溶液をLiOH(1M、50μL)で室温で14時間処理する。溶媒除去後、残渣をSOCl₂(0.5mL)と共に80℃で3時間加熱し、室温に冷却する。過剰のSOCl₂を真空下で除去後、得られる残渣を無水CH₂Cl₂

50

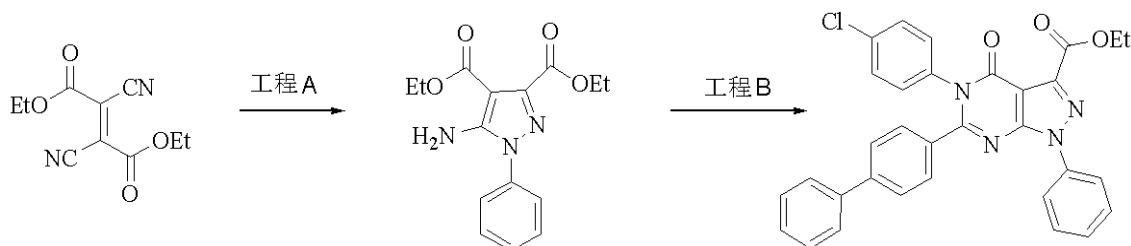
1₂に溶解し、激しく攪拌している氷冷水性NH₄OH溶液(30%、2 mL)に滴下する。添加後、混合物をEtOAc(3×2 mL)で抽出する。有機層を合わせ、濃縮する。残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸アミドを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)10.11(b, 1H), 8.19(d, 2H), 7.51~7.57(m, 6H), 7.38~7.47(m, 8H), 7.18(d, 2H), 6.65(b, 1H); HPLC-MS C₃₀H₂₀ClN₅O₂ (M+H⁺)の計算値: 518.1、実測値: 518.1。

【0185】

実施例 9 6

6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル

【化 4 5】



工程 A: 2,3-ジシアノーブト-2-エンジオイック酸ジエチルエステル(3.9 g、17.6 mmol、C.J. Ireland and J.S. Pizey, J. C.S. Chem. Comm. 1972, 1, 4の方法により製造)、フェニルヒドラジン(2.28 g、21.1 mmol)およびNH₄OAc(135.5 mg、1.76 mmol)のEtOH(30 mL)中の混合物を80℃で30分加熱する。室温に冷却後、混合物を水(200 mL)に注ぎ、EtOAc(3×50 mL)で抽出する。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。乾燥剤を濾取後、溶媒を真空下除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~50% EtOAc/hex)で精製し、所望の生成物3-アミノ-4-フェニル-シクロペンタ-2,5-ジエン-1,2-ジカルボン酸ジエチルエステルを赤色油状物として得る(2.1 g、38%)。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)7.50-7.55(m, 4H), 7.44(t, 1H), 5.40(b, 2H), 4.41(q, 2H), 4.31(q, 2H), 1.40(t, 3H), 1.35(t, 3H); HPLC-MS C₁₅H₁₇N₃O₄ (M+H⁺)の計算値: 304.1、実測値: 304.1。

【0186】

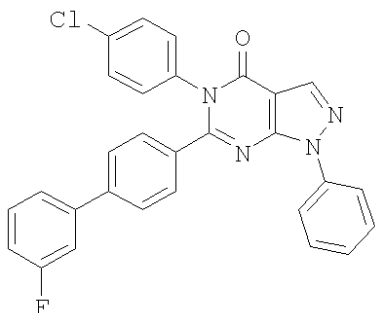
工程 B: 6-ビフェニル-4-イル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステルを5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸ジエチルエステルおよびN-(4-クロロフェニル)-ビフェニル-4-カルボキシイミドイルクロライドから、実施例 2 に記載の方法に準じて製造し、分取LC/MSで精製する。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.14(d, 2H), 7.36~7.57(m, 12H), 7.33(d, 2H), 7.14(d, 2H), 4.53(q, 2H), 1.46(t, 3H); HPLC-MS C₃₂H₂₃ClN₄O₃ (M+H⁺)の計算値: 547.2、実測値: 547.2。

【0187】

実施例 9 7

5-(4-クロロフェニル)-6-(3'-フルオロビフェニル-4-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 6】



10

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヨードフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(74.9mg、0.143mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸(39.9mg、0.285mmol)、およびPd(PPh₃)₄(16.5mg、0.014mmol)を入れたマイクロ波反応チューブを窒素でパージする。トルエン(3.5mL)およびNa₂CO₃水性溶液(2.0M、0.75mL)をシリンジを介して添加する。反応混合物をマイクロ波中、170℃で20分加熱し、水および酢酸エチルに分配する。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(37.7mg、54%収率)を白色固体生成物として得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.16(dd, 2H), 7.52(t, 2H), 7.48(d, 2H), 7.43-7.33(m, 7H), 7.25(dt, 1H), 7.13(d, 2H), 7.07(td, 1H)；HPLC-MS C₂₉H₁₈ClFN₄O(M+H⁺)の計算値493.1、実測値493.1。

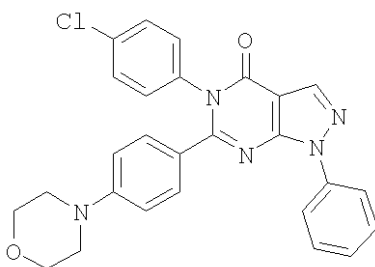
20

【0188】

実施例 9 8

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 7】



30

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヨードフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100.0mg、0.191mmol)、Pd₂(dba)₃(17.5mg、0.019mmol)、BINAP(23.7mg、0.038mmol)、およびCs₂CO₃(124.2mg、0.381mmol)を入れた反応チューブを窒素でパージする。無水トルエン(1.0mL)およびモルホリン(33.2μL、0.381mmol)をシリンジを介して添加する。反応混合物を100℃で一晩加熱し、水および酢酸エチルに分配する。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(64.3mg、70%収率)を黄色固体生成物として得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.29(s, 1H), 8.17(dd, 2H), 7.50(t, 2H), 7.35(m, 3H), 7.28(d, 2H), 7.12(d, 2H), 6.77(d, 2H), 3.86(t, 4H), 3.21(t, 4H)；HPLC-MS C₂₇H₂₂ClN₅O₂(M+H⁺)の計算値484.1、実測値484.1。

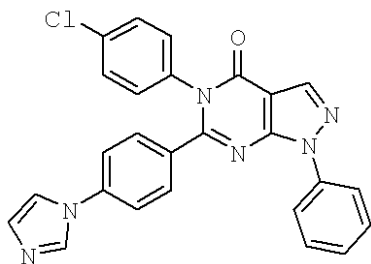
40

【0189】

実施例 9 9

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イミダゾル-1-イルフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 8】



6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100.0mg、0.209mmol)、イミダゾール(85.5mg、1.26mmol)、CuI(4.0mg、0.021mmol)、(1R,2R)-ジアミノメチルシクロヘキサン(6.0mg、0.042mmol)、およびK₃PO₄(88.9mg、0.429mmol)を入れた反応チューブを窒素でパージする。無水1,4-ジオキサン(4.0mL)をシリンジを介して添加する。反応混合物を100℃で5日間加熱し、飽和NH₄Cl水性溶液および酢酸エチルに分配する。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(78.7mg、81%収率)を白色固体生成物として得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.91(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.10(dd, 2H), 7.59(d, 2H), 7.52(m, 3H), 7.44-7.36(m, 6H), 7.13(d, 2H)；HPLC-MS C₂₆H₁₇ClN₆O(M+H⁺)の計算値465.1、実測値465.1。

【0190】

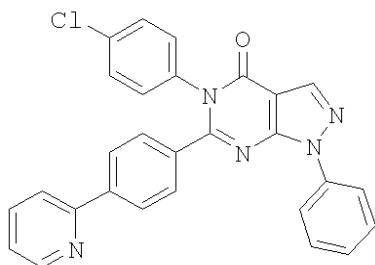
(1R,2R)-ジアミノメチルシクロヘキサンの代わりにtrans-1,2-ジアミノシクロヘキサンをリガンドとして使用したとき、副製生物6-[4-(2-アミノシクロヘキシルアミノ)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンもまた実施例144として得られる；HPLC-MS C₂₉H₂₇ClN₆O(M+H⁺)の計算値511.2、実測値511.1。

【0191】

実施例100

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-2-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 9】



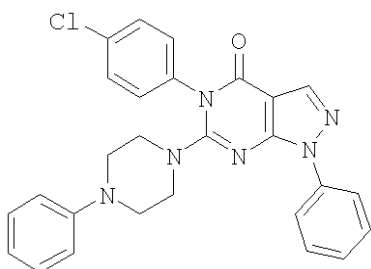
6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(40.0mg、0.084mmol)およびPd(PPh₃)₄(9.7mg、0.0084mmol)を入れた反応チューブを窒素でパージする。2-トリブチルスタンナニル-ピリジン(61.6mg、0.168mmol)の無水トルエン(1.0mL)溶液をシリンジを介して添加する。反応混合物を100℃で一晩加熱し、水および酢酸エチルに分配する。有機相を塩水で洗浄し、濃縮し、分取LCMS、その後シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(18.4mg、46%収率)を白色固体生成物として得る；HPLC-MS C₂₈H₁₈ClN₅O(M+H⁺)の計算値476.1、実測値476.1。

【0192】

実施例101

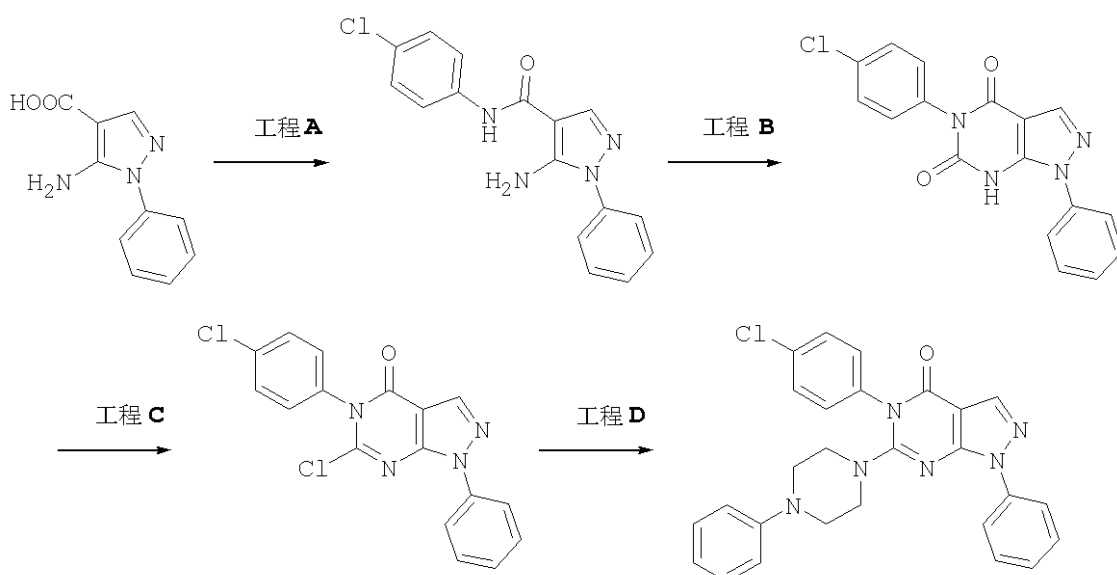
5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化50】



10

【化51】



20

30

工程A：5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(500mg、2.46mmol)の塩化チオニル(2.0mL)中の懸濁液を室温で約15分攪拌し、その後それは透明溶液になる。溶媒除去後、粗酸クロライドを無水DCM(5.0mL)に取り込み、4-クロロアニリン(376.7mg、2.95mmol)およびTEA(1.03mL、7.38mmol)の無水DCM(5.0mL)溶液に0℃で滴下しながら移す。反応混合物を1時間で室温に温め、多量の沈殿が産生される。濾過後、沈殿を水、その後少量のDCMで洗浄し、空気乾燥させて、粗5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4-クロロフェニル)-アミド(506.2mg、66%収率)を白色固体生成物として得る；HPLC-MS $C_{16}H_{13}ClN_4O(M+H^+)$ の計算値313.1、実測値313.0。

【0193】

工程BおよびC：工程Aの粗生成物を無水ピリジン(5.0mL)に取り込み、トリホスゲン(321.8mg、1.08mmol)を添加する。混合物を100℃で1時間加熱し、その後溶媒を除去する。残渣をPOCl₃(3.0mL)に取り込み、110℃で3時間加熱する。POCl₃を真空で除去後、残渣を冷飽和NaHCO₃水性溶液に取り込み、酢酸エチルで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させて、粗6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(408.8mg、71%収率)を灰色固体生成物として得る；HPLC-MS $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O(M+H^+)$ の計算値357.0、実測値357.0。

40

【0194】

工程D：工程Cからの粗6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,

50

5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(20.0 mg、0.056 mmol)のDCM(1.0 mL)溶液に、1-フェニルピペラジン(17.1 μ L、0.112 mmol)およびTEA(15.6 μ L、0.112 mmol)を添加する。混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒除去後、残渣を分取LCMSで精製し、表題化合物を得る； ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.18(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.52(m, 4H), 7.38-7.29(m, 5H), 7.00(m, 3H), 3.44(t, 4H), 3.07(t, 4H)；HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)の計算値483.2、実測値483.2。

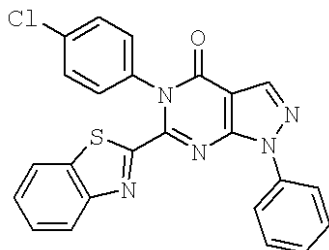
【0195】

実施例102

6-ベンゾチアゾル-2-イル-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

10

【化52】



6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(20.0 mg、0.056 mmol)およびPd(PPh₃)₄(6.5 mg、0.0056 mmol)を入れた反応チューブを窒素でバージする。2-トリブチルスタナニル-ベンゾチアゾール(47.6 mg、0.112 mmol)の無水トルエン(1.0 mL)溶液をシリンジを介して添加する。反応混合物を100℃で2日間加熱する。溶媒除去後、残渣を分取LCMSで精製し、表題化合物を得る； ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.21(d, 2H), 7.90(t, 1H), 7.69(t, 1H), 7.59(t, 2H), 7.46-7.40(m, 5H), 7.24(d, 2H)；HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)の計算値456.1、実測値456.1。

20

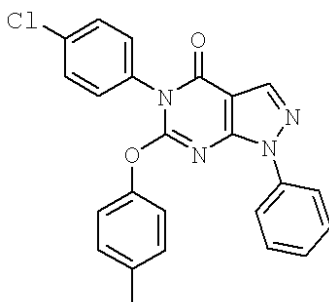
【0196】

実施例103

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-p-トリルオキシ-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

30

【化53】



6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(20.0 mg、0.056 mmol)のアセトニトリル(0.5 mL)溶液に、p-クレゾール(11.7 μ L、0.112 mmol)およびK₂CO₃(15.5 mg、0.112 mmol)を添加する。混合物を100℃で一晩加熱する。K₂CO₃を次いで濾取する。濾液を濃縮し、分取LCMSで精製し、表題化合物を得る； ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.91(dd, 2H), 7.54(d, 2H), 7.32(m, 4H), 7.22(m, 3H), 7.03(d, 2H), 2.39(s, 3H)；HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)の計算値、実測値429.2。

40

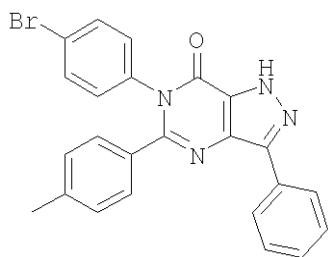
50

【0197】

実施例104

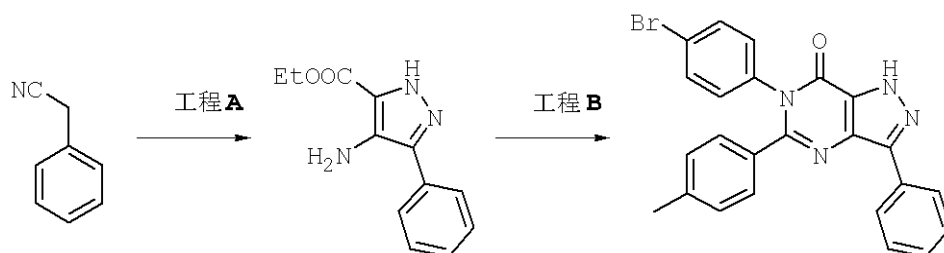
6-(4-ブロモフェニル)-3-フェニル-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピラ
ゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化54】



10

【化55】



20

工程 A：4-アミノ-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、ベンジルシアニドおよびエチルジアゾアセテートから、Rochais, C.; Lisowski, V.; Dellemagne, P.; Rault, S. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 6353に記載の条件を使用して製造する。HPLC-MS $C_{12}H_{13}N_3O_2 (M+H^+)$ の計算値 232.1、実測値 232.2。

【0198】

工程 B：6-(4-ブロモフェニル)-3-フェニル-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンを、実施例2に記載の通り、エチル5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾール-カルボキシレートに代わって工程Aの4-アミノ-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルから製造する。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.41(dd, 2H), 7.48(m, 4H), 7.39(t, 1H), 7.21(d, 2H), 7.05(m, 4H), 2.32(s, 3H); HPLC-MS $C_{24}H_{17}BrN_4O (M+H^+)$ の計算値 457.1、実測値 457.1。

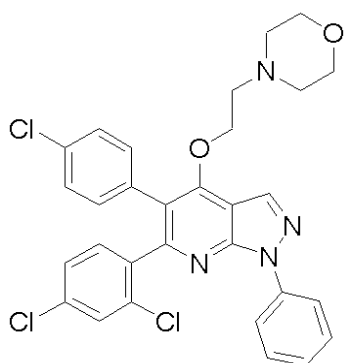
30

【0199】

実施例121

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化56】



40

2-[5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルオキシ]-エタノール(13mg、0.02

50

5 mmol、エチレングリコールを溶媒として使用する以外、実施例 5 に記載の通り、84% 収率で製造)の無水 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液に、 $\text{H}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (5 μL)、その後 Et_3N (20 μL) を添加する。添加後、混合物を室温で 2 時間攪拌し、モルホリン (20 μL) を添加する。得られる混合物を 60 °C で 10 時間攪拌後、それを室温に冷却し、水 (4 mL) で処理し、 EtOAc (3 $\times$ 3 mL) で抽出する。有機層を合わせ、濃縮する。残渣を分取 LC/MS で精製して、表題化合物 5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを得る。HPLC-MS $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 579.1、実測値: 579.1。

【0200】

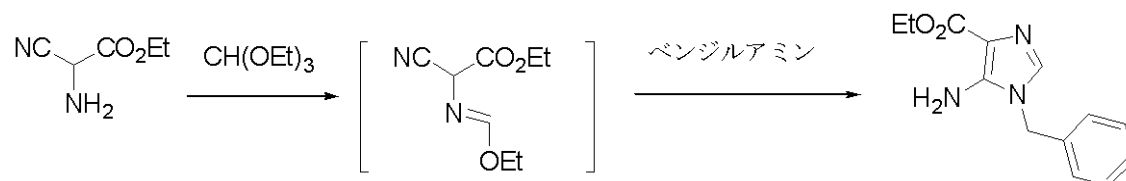
10

実施例 164

9-ベンジル-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

工程 1: 5-アミノ-1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステルの製造:

【化 57】



20

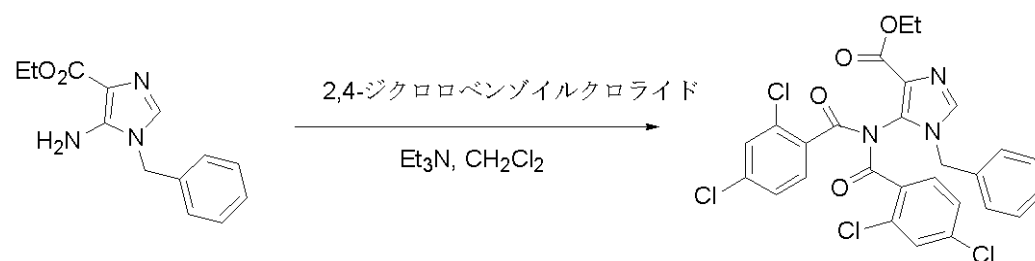
アミノシアノ酢酸エチルエステル (1.2 g、9.38 mmol) およびオルトギ酸トリエチル (1.56 mL、9.38 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を還流温度で 45 分加熱する。室温に冷却後、ベンジルアミン (1.1 mL、9.85 mmol) を添加する。室温で攪拌すると、固体が沈殿する。濾過により、生成物を白色固体として得る (2 工程収率 51%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.37(m, 3H), 7.15(d, 3H), 4.99(s, 2H), 4.68(b, 2H), 4.34(q, 2H), 1.39(t, 3H); m/z 246.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0201】

工程 2: 1-ベンジル-5-[ビス-(2,4-ジクロロベンゾイル)-アミノ]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル:

30

【化 58】



5-アミノ-1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.15 g、4.69 mmol) およびトリエチルアミン (1.96 mL、14.1 mmol) の 20 mL のジクロロメタン中の懸濁液を 0 °C に冷却する。2,4-ジクロロベンゾイルクロライド溶液 (1.65 mL、5 mL のジクロロメタン中 11.7 mmol) を次いで滴下する。添加後、反応混合物を室温で 1 時間温め、その後水でクエンチする。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濃縮、その後フラッシュクロマトグラフィーでの精製により、所望の化合物を薄黄色固体として得る (1.5 g、収率 55%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.57(d, 2H), 7.38(m, 4H), 7.31(d, 2H), 7.21(m, 4H), 5.12(s, 2H), 4.41(q, 2H), 1.41(t, 3H); m/z 590.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0202】

工程 3: 1-ベンジル-5-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (4-クロロフェニル)-アミド:

50

【化 5 9】

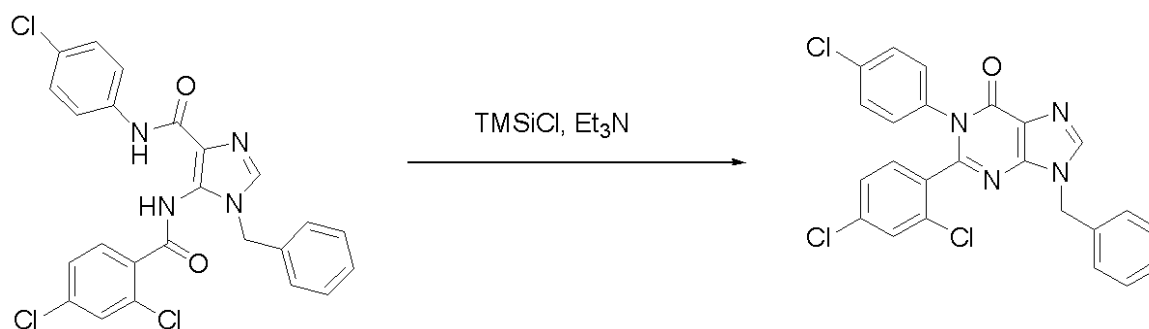


4-クロロアニリン(390 mg、3.05 mmol)およびテトラヒドロフラン(6 mL)を入れた乾燥フラスコを0℃に冷却する。n-ブチルリチウム溶液(ヘキサン中1.6 M)を滴下する。反応混合物を室温で10分温め、その後再び0℃に冷却する。得られる溶液を1-ベンジル-5-[ビス-(2,4-ジクロロベンゾイル)-アミノ]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(300 mg、0.51 mmol)のテトラヒドロフラン溶液にカニューレで添加する。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応を水でクエンチ後、1 M HClを添加する。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濃縮、その後フラッシュクロマトグラフィーでの精製により、所望の生成物(81 mg、32%収率)を得る。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.01(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.59(m, 3H), 7.47(d, 1H), 7.35(m, 4H), 7.27(m, 3H), 7.18(m, 2H), 5.35(s, 2H); m/z 499.0 (M+H⁺)。 10

【0203】

工程4: 9-ベンジル-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン:

【化 6 0】



1-ベンジル-5-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(4-クロロフェニル)-アミド(60 mg、0.12 mmol)、トリエチルアミン(670 μL、4.8 mmol)およびトリメチルシリルクロライド(303 μL、2.4 mmol)の反応混合物を100℃で2日間加熱する。室温に冷却後、得られる混合物を1 N HClおよびジクロロメタンでクエンチする。水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濃縮、その後クロマトグラフィーで精製し、所望の生成物(41 mg、71%収率)を得る。 40

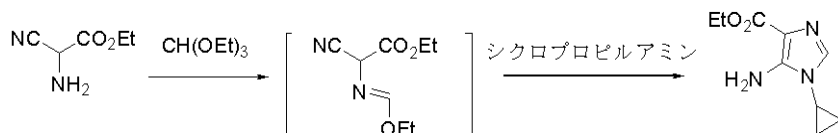
【0204】

実施例 166

1-(4-ブロモフェニル)-9-シクロプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

工程1: 5-アミノ-1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル:

【化 6 1】

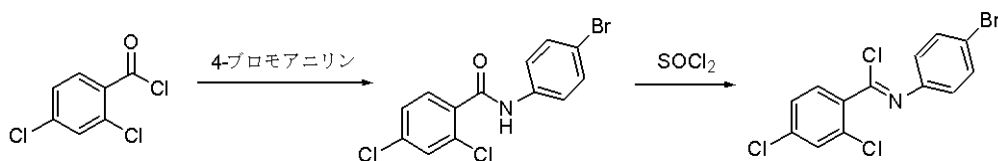


アミノシアノ酢酸エチルエステル(333 mg、2.6 mmol)およびオルトギ酸トリエチル(454 μ L、2.73 mmol)のアセトニトリル溶液を還流温度で45分加熱する。室温に冷却後、シクロプロピルアミン(180 μ L、2.6 mmol)を添加する。室温で一晩攪拌後、溶液を濃縮し、クロマトグラフィーで精製する。所望の生成物を得る生成物を白色固体として得る(290 mg、57%収率)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.08(s, 1H), 5.01(b, 2H), 4.27(q, 2H), 2.95(m, 1H), 1.31(t, 3H), 1.04(m, 2H), 0.91(m, 2H); m/z 196.1 ($M+H^+$)。 10

【0205】

工程2: N-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジクロロベンズイミドイルクロライド:

【化 6 2】

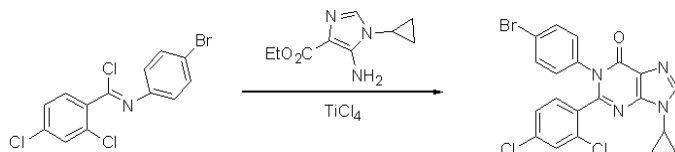


4-ブロモアニリン(40 mg、0.12 mmol)および2,4-ジクロロベンズイルクロライド(69 μ L、0.12 mmol)のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン(20 μ L、0.144 mmol)を添加する。室温で30分攪拌後、溶媒を除去する。残渣に0.5 mLの塩化チオニルを添加する。反応混合物を80°Cで1時間加熱し、濃縮する。生成物を次工程反応に使用する。

【0206】

工程3: 1-(4-ブロモフェニル)-9-シクロプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン:

【化 6 3】



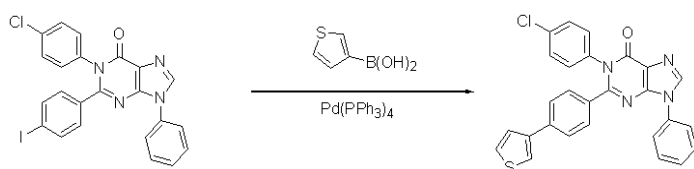
化合物77の製造と類似の方法で、所望の生成物をHPLCでの精製後に得る。HPLC-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 474.9、実測値474.9。

【0207】

実施例168

1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-チオフェン-3-イルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化 6 4】



1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(20 mg、0.038 mmol)、3-チオフェンボロン酸(9.7 m 50

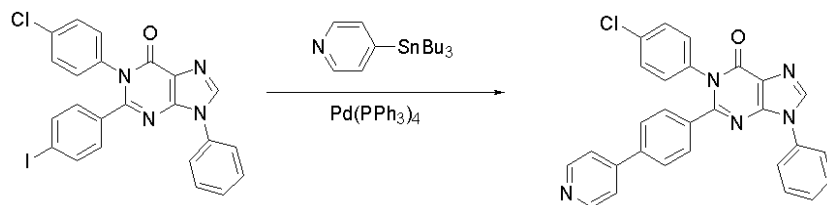
g、0.076 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(4.4 mg、0.0038 mmol)の1 mLのトルエン溶液に、2.0 M Na_2CO_3 溶液(200 μL)を添加する。反応混合物を170 °Cで電子レンジで20分加熱する。冷却後、得られる溶液を濃縮し、HPLCで精製する。 ^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm)8.12(s, 1H), 7.71(d, 2H), 7.57(t, 2H), 7.47(m, 4H), 7.38(m, 1H), 7.33(m, 5H), 7.14(d, 2H); HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)の計算値: 481.0、実測値481.0。

【0208】

実施例171

1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化65】



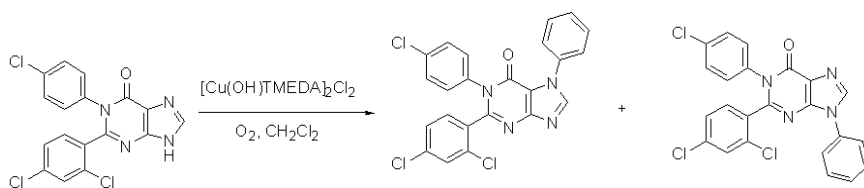
1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(20 mg、0.038 mmol)、4-トリブチルスタンニルピリジン(14 mg、0.038 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(4.4 mg、0.0038 mmol)を入れた乾燥フラスコを100 °Cで一晩加熱する。濾過および濃縮、その後精製により、所望の生成物を得る。 ^1H NMR(メタノール- d_4) δ (ppm)8.69(d, 2H), 8.49(s, 1H), 8.04(d, 2H), 7.81(m, 4H), 7.60(m, 4H), 7.51(m, 1H), 7.35(m, 4H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)の計算値: 476.2、実測値476.2。

【0209】

実施例174

1,2-ビス-(4-クロロフェニル)-7-フェニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

【化66】



フェニルボロン酸(18.7 mg、0.15 mmol)、プリノン(30 mg、0.077 mmol)および[Cu(OH)TMEDA] $_2$ Cl $_2$ (17.8 mg、0.039 mmol)の乾燥ジクロロメタン中の混合物を室温で一晩攪拌する。セライト濾過して銅塩を除去し、濾液を濃縮してカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-7フェニルプリノン为主要生成物として得る。HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)の計算値: 433.1、実測値433.1

【0210】

実施例255

1-(4-ブロモフェニル)-8-エチル-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

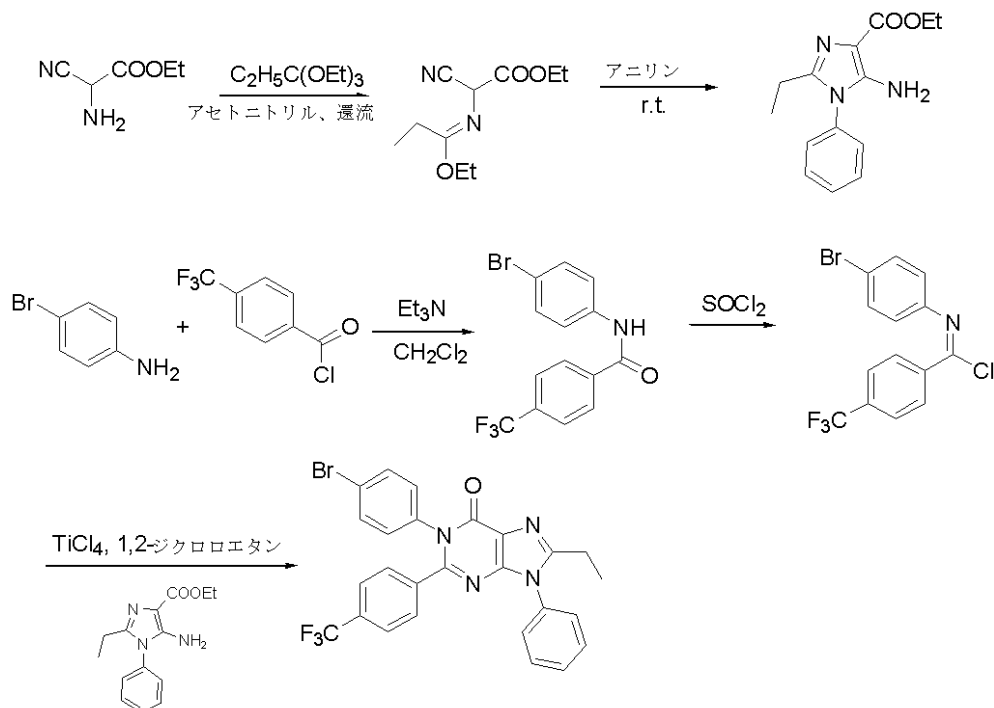
10

20

30

40

【化 6 7】



10

20

5-アミノ-2-エチル-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル：アミノシアノ酢酸エチルエステル(400mg、3.12mmol)およびトリエチルオルトプロピオネート(629μL、3.12mmol)のアセトニトリル溶液を、還流温度で45分加熱する。室温に冷却後、アニリン(285μL、3.12mmol)を添加する。室温で一晩攪拌後、溶液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。薄黄色固体を所望の生成物として得る：¹H NMR(CDCl₃) δ 7.56(m, 3H), 7.29(m, 2H), 4.77(b, 2H), 4.37(q, 2H), 2.49(q, 2H), 1.40(t, 3H), 1.11(t, 3H); m/z 260.1(M+1)。

【0211】

1-(4-ブロモフェニル)-8-エチル-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン：実施例77の化合物の製造に使用したのと類似の方法を、所望の生成物の製造に使用する：¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm) 7.58(m, 3H), 7.43(m, 6H), 7.31(d, 2H), 7.02(d, 2H), 2.84(q, 2H), 1.32(t, 3H); HPLC-MS C₂₆H₁₈BrF₃N₄O (M+H⁺) の計算値：539.1、実測値539.1。

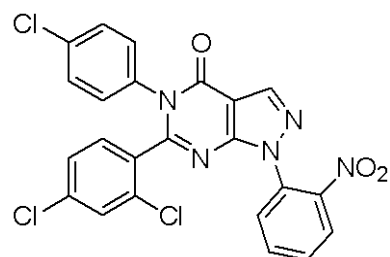
30

【0212】

実施例270

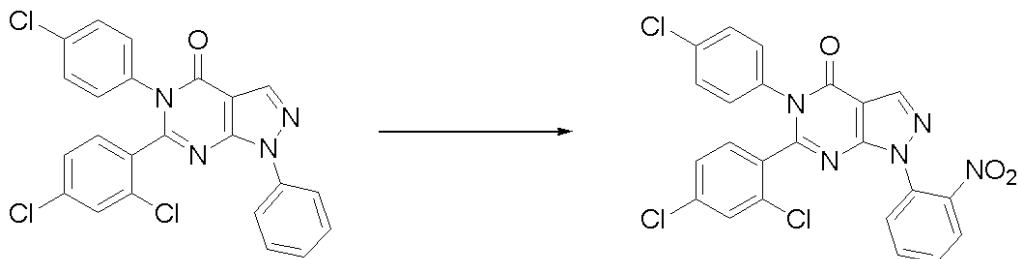
5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 8】



40

【化 6 9】



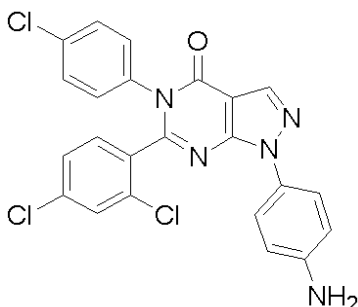
5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(50.0mg、0.107mmol)を3mLの酢酸無水物に溶解する。濃硝酸(300μL、4.74mmol)を反応混合物に室温で滴下する。酸の添加により穏やかな温度の上昇が起こる。反応混合物を短く沸騰直前まで加熱し、室温に冷却する。反応混合物を氷/重炭酸ナトリウム混合物に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。オルトおよびパラ異性体をカラムクロマトグラフィーで分離する：¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.79(t, 1H), 7.61(t, 1H), 7.33-7.27(m, 4H), 7.22(d, 2H), 6.97(d, 1H)。HPLC-MS C₂₃H₁₂Cl₃N₅O₃ (M+H⁺)の計算値512.0、実測値512.0。

【0213】

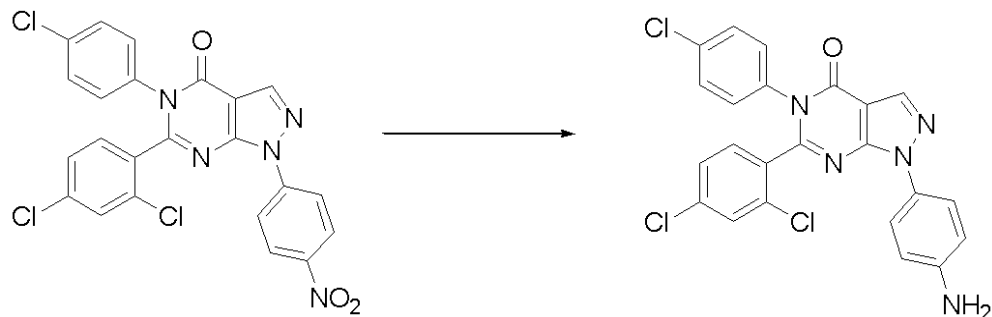
実施例 271

1-(4-アミノフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 0】



【化 7 1】



5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、0.195mmol)を20mLのジオキサンに溶解する。酸化白金(11.0mg、0.0484mmol)を2mLの水中のスラリーとして反応混合物に窒素雰囲気下添加した。混合物を水素のバルーン圧下に置き、反応を1時間以内に終了させる。固体を濾取し、溶液を濃縮する。逆相HPLCでの精製により、表題化合物を得る。¹H NMR(DMSO, 400 MHz) δ 8.78(s, 1H), 8.15(d, 2H), 7.97-7.95(m, 2H), 7.90(m, 3H), 7.84(dd, 1H), 7.78(m, 1H), 7.30(d, 2H), 6.00(s, 2H)。HPLC-MS C₂₃H₁₄Cl₃N₅O (M+H⁺)の計算値482

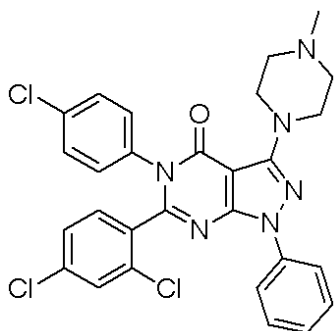
.0、実測値 482.0。

【0214】

実施例 276

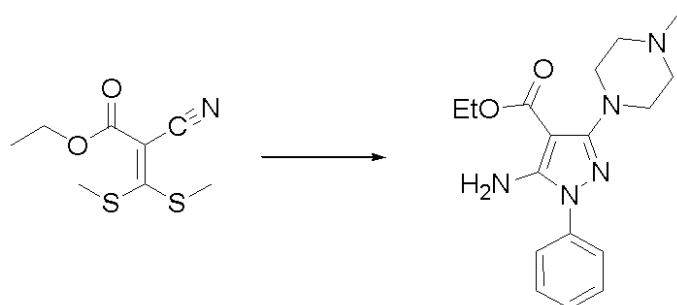
5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化72】



10

【化73】



20

5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを下記の通り製造する。市販の2-シアノ-3,3-ビス(メチルスルファニル)アクリル酸エチルエステル(2.18g、10.0mmol)を100mLの乾燥エタノールに溶解し、1-メチルピペラジン(1.0g、10mmol)を添加し、反応物を1.5時間加熱還流する。フェニルヒドラジン(1.19g、10mmol)をシリンジを介して添加し、反応混合物を還流温度で一晩加熱する。溶媒を蒸発させ、得られる固体をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、360mgの所望の生成物ならびに800mgの5-アミノ-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを得る。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.50(m, 4H), 7.35(m, 1H), 4.35(q, 2H), 3.38(m, 4H), 2.65(m, 4H), 2.39(s, 3H), 1.39(t, 3H)。HPLC-MS C₁₇H₂₃N₅O₂ (M+H⁺)の計算値330.18、実測値330.18。

30

【0215】

実施例276の表題化合物を、この物質から実施例1に記載の方法に従い製造した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94(d, 2H), 7.33(t, 3H), 7.20(d, 2H), 7.06(m, 2H), 6.90(m, 1H), 3.74(m, 4H), 2.67(m, 4H), 2.37(broad s, 3H)。HPLC-MS C₂₈H₂₃C₁₃N₆O (M+H⁺)の計算値565.1、実測値565.1。

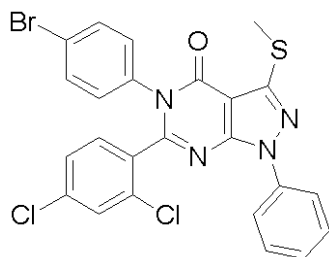
40

【0216】

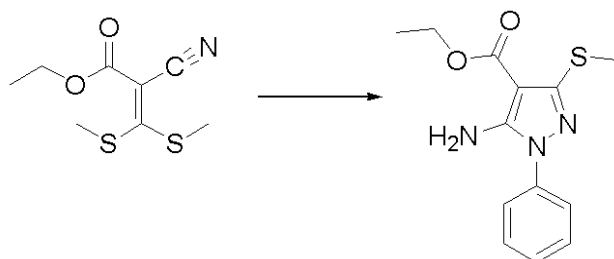
実施例 277

5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 4】



【化 7 5】



10

5-アミノ-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルの製造：市販の2-シアノ-3,3-ビス-メチルスルファニル-アクリル酸エチルエステル(2.18 g、10 mmol)を100 mLの乾燥エタノールに溶解する。フェニルヒドラジン(1.19 g、10.0 mmol)をシリンジを介して添加し、反応混合物を還流温度で3時間加熱する。溶媒を次いで除去し、得られる固体をCH₂Cl₂から再結晶して、2.5 gの最終生成物を得る。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54(m, 4H), 7.40(m, 1H), 4.35(q, 2H), 2.55(s, 3H), 1.41(t, 3H)。HPLC-MS C₁₃H₁₅N₃O₂S(M+H⁺)の計算値278.1、実測値278.1。

20

【0217】

実施例277の表題化合物を、5-アミノ-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルから実施例1に記載の方法に従い製造する。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08(d, 2H), 7.47(m, 4H), 7.33(m, 2H), 7.18(m, 3H), 6.95(m, 1H), 2.73(s, 3H)。HPLC-MS C₂₄H₁₅BrCl₂N₄OS(M+H⁺)の計算値557.0、実測値557.0。

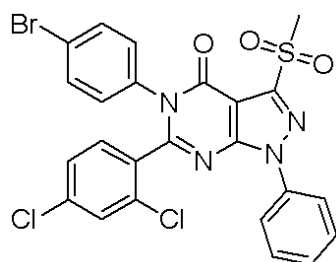
30

【0218】

実施例278

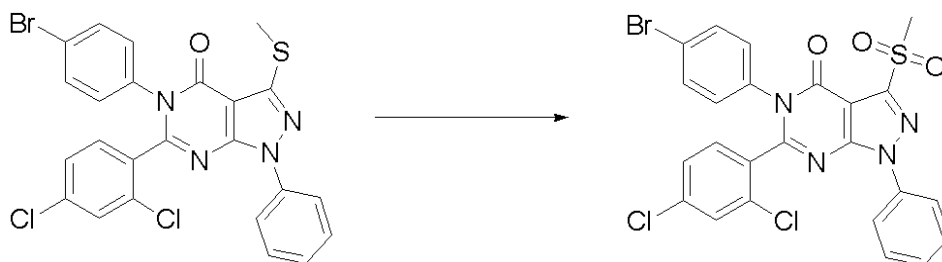
5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 6】



40

【化 77】



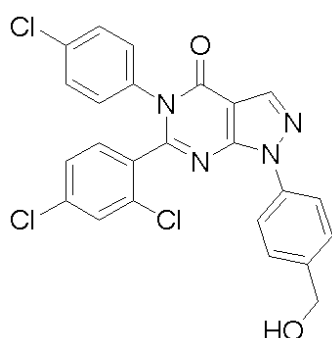
5-(4-ブロモフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(200mg、0.358mmol)を10mLのジクロロメタンに溶解する。mC P B A(254mg、1.07mmol)を添加し、反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を水性重炭酸ナトリウムで後処理し、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.05(d, 2H), 7.59-7.40(m, 5H), 7.35(m, 1H), 7.21(dd, 2H), 7.16(d, 1H), 6.98(m, 1H), 3.54(s, 3H)。H P L C-M S C₂₄H₁₅BrCl₂N₄O₃S(M+H⁺)の計算値591.0、実測値591.0。

【0219】

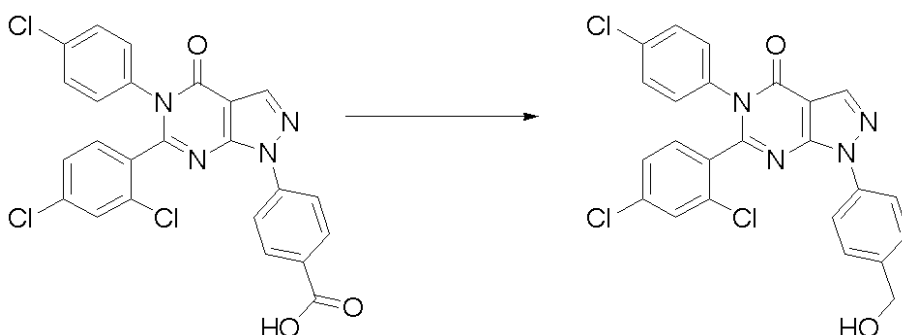
実施例 280

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 78】



【化 79】



4-[5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-安息香酸(115mg、0.225mmol)を6mLのTHFに溶解する。この溶液に、TEA(68.0mg、0.674mmol)およびイソブチルクロロホルメート(46.0mg、0.337mmol)を添加し、混合物を1.5時間攪拌する。得られる混合物を水素化ホウ素ナトリウム(33.3mg、0.898mmol)の3mLの水溶液に添加し、次いで3時間攪拌し、濃縮し、水/酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィーで精製する。¹H NMR(ジオキサン, 400 MHz) δ 8.33(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.39(d, 2H), 7.16(d, 1H), 7.29-7.19(m, 5H), 7.03(m, 1H), 4.53(d, 2H), 3.71(t, 1H)。H P L C-M S C₂₄H₁₅Cl₃N₄O₂(M+H⁺)の

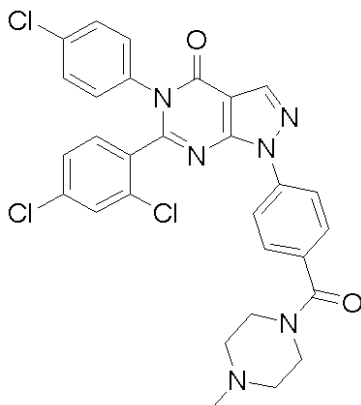
計算値 497.0、実測値 497.0。

【0220】

実施例 281

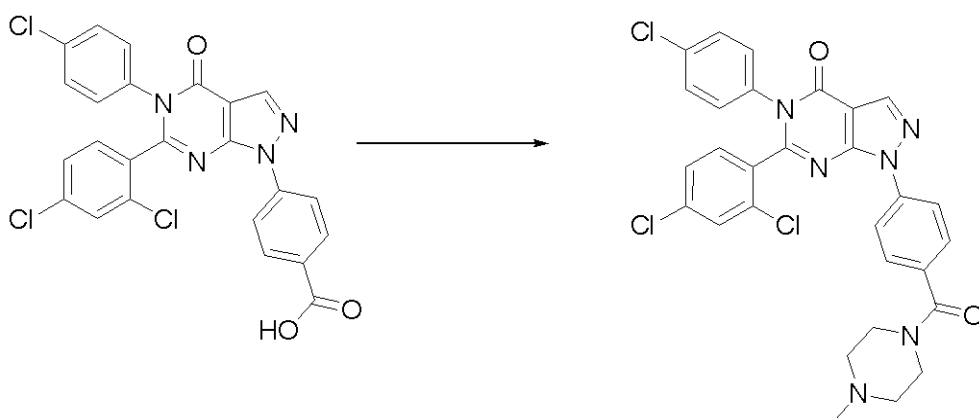
5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化80】



10

【化81】



20

30

4-[5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-安息香酸(54.1mg、0.106mmol)を1mLの塩化チオニルに溶解し、1時間、還流温度で撹拌する。塩化チオニルを次いで乾燥窒素流中除去し、得られる固体を2mLの乾燥ジクロロメタンに溶解する。N-メチルピペラジン(500mg、5.00mmol)を次いでこの溶液に添加し、反応混合物を2時間撹拌する。揮発物を蒸発後、得られる残渣を1M NaOHに溶解し、酢酸エチルで抽出する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで抽出する。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.28(d, 2H), 7.57(d, 2H), 7.36-7.29(m, 3H), 7.23-7.16(m, 2H), 7.03(m, 1H), 3.97(m, 3H), 3.48(m, 2H), 2.83(m, 6H)。HPLC-MS C₂₉H₂₃Cl₃N₆O₂ (M+H⁺)の計算値 593.1、実測値 593.1。

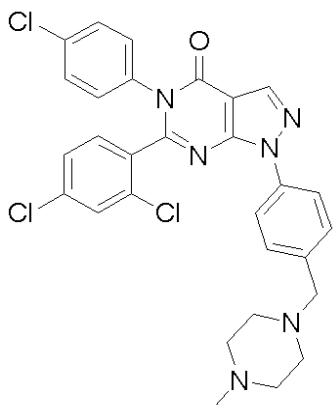
40

【0221】

実施例 284

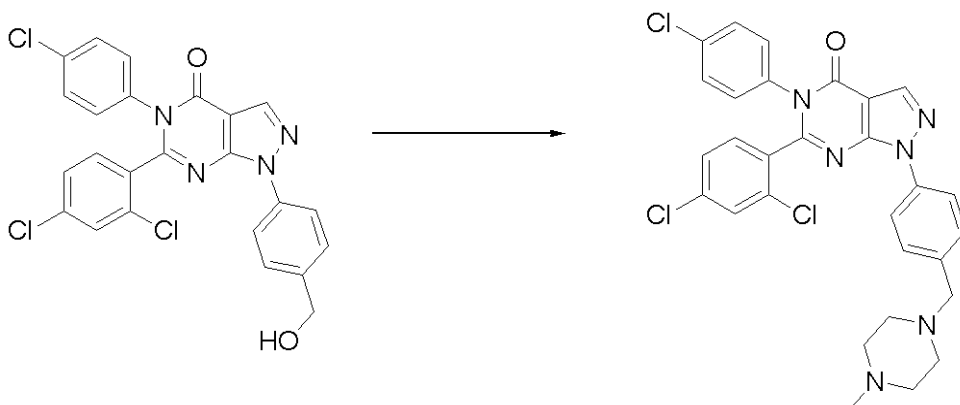
5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 8 2】



10

【化 8 3】



20

5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(90.0mg、0.181mmol)を10mLの CH_2Cl_2 に溶解する。トリクロロイソシアヌール酸(42.0mg、0.181mmol)およびTEMPO(1mg)を反応混合物に連続的に添加する。反応混合物を30分攪拌し、有機層を重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄し、故に純粋アルデヒドが得られる。アルデヒド(40.0mg、0.0807mmol)の一部を2mLの乾燥メタノールに溶解する。200 μL の酢酸および100 μL のN-メチルピペラジンを反応混合物に添加し、混合物を10分、室温で攪拌する。ナトリウムシアノボロハイドライド(15mg、0.238mmol)を添加し、反応混合物を10分攪拌し、次いで水酸化アンモニウムでクエンチする。粗物質をカラムクロマトグラフィーで抽出する。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.06(d, 2H), 7.44(m, 2H), 7.34-7.28(m, 3H), 7.18(m, 2H), 7.03(m, 1H), 5.31(s, 2H), 3.66(m, 2H), 2.89(m, 6H), 2.71(s, 3H)。HPLC-MS $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値 579.1、実測値 579.1。

30

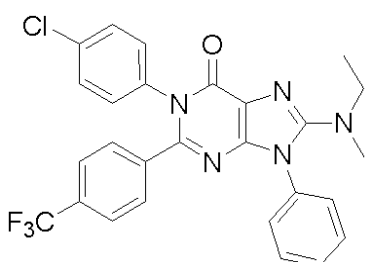
【0222】

実施例 287

1-(4-クロロフェニル)-8-(エチルメチルアミノ)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

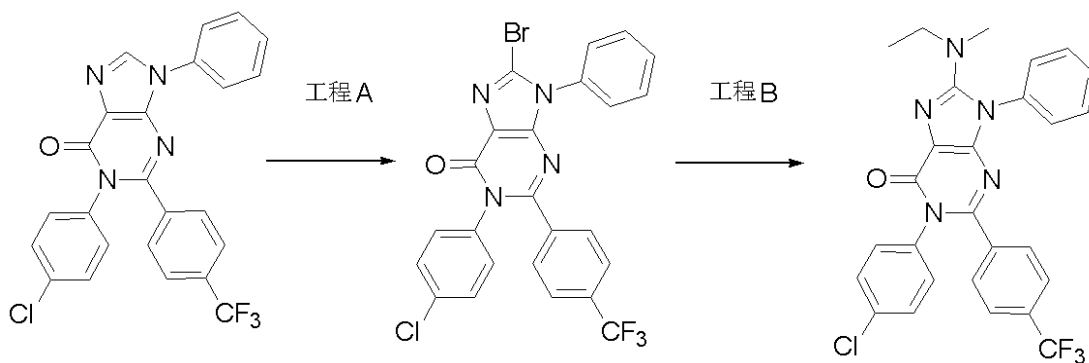
40

【化 8 4】



50

【化 8 5】



10

工程 A：1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(50.0mg、0.107mmol)およびナトリウムアセテート(300mg)を10mLの酢酸に溶解する。250 μ Lの臭素を添加し、反応混合物を3時間攪拌する。揮発物を蒸発後、残渣をDCMおよび水に分配する。有機層を回収し、蒸発乾固する。粗物質をカラムクロマトグラフィーで抽出し、78mg(84%)の8-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オンを得る。¹H NMR(DMSO, 400 MHz) δ 7.63(m, 5H), 7.57(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.39(d, 2H)。HPLC-MS $C_{24}H_{13}BrClF_3N_4O$ (M+H⁺)の計算値545.0、実測値545.0。

20

【0223】

工程 B：8-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(19.0mg、0.0348mmol)、炭酸カリウム(400mg、2.89mmol)、およびエチルメチルアミン(172mg、2.91mmol)をマイクロ波チューブ中で1mLの乾燥アセトニトリルと混合する。チューブを次いでふたし、200℃で40分、電子レンジで加熱する。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、濾過する。濾液を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで抽出し、9mg(49%)の表題化合物を得る。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54(m, 4H), 7.47(m, 1H), 7.42(d, 2H), 7.30(d, 4H), 7.08(d, 2H), 3.17(q, 2H), 2.90(s, 3H), 1.03(t, 3H)。HPLC-MS $C_{27}H_{21}ClF_3N_5O$ (M+H⁺)の計算値524.1、実測値524.1。

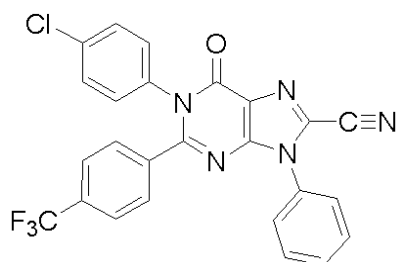
30

【0224】

実施例 289

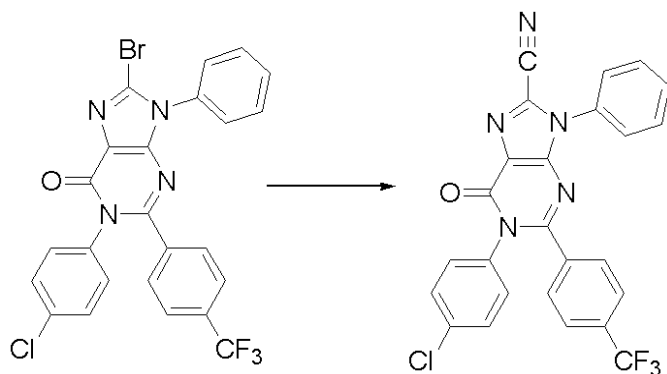
1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-8-カルボニトリル

【化 8 6】



40

【化 8 7】



10

8-ブromo-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(10.0mg、0.0183mmol)、カリウムシアニド(110mg、1.68mmol)および18-クラウン-6(12.0mg、0.0454mmol)をマイクロ波チューブに1mLの乾燥アセトニトリルと添加する。チューブをふたし、200℃で45分、電子レンジ中で加熱する。反応混合物を次いで濾過し、濾液を蒸発乾固する。粗物質をカラムクロマトグラフィーで抽出し、6.2mg(69%)の表題化合物を得る。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64(m, 5H), 7.52(d, 2H), 7.38(m, 4H), 7.12(d, 2H)。HPLC-MS C₂₅H₁₃ClF₃N₅O(M+H⁺)の計算値492.1、実測値492.1。

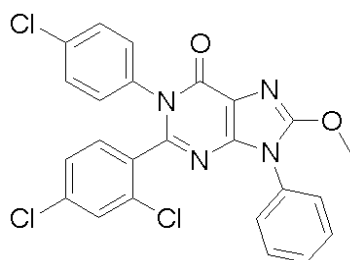
20

【0225】

実施例 297

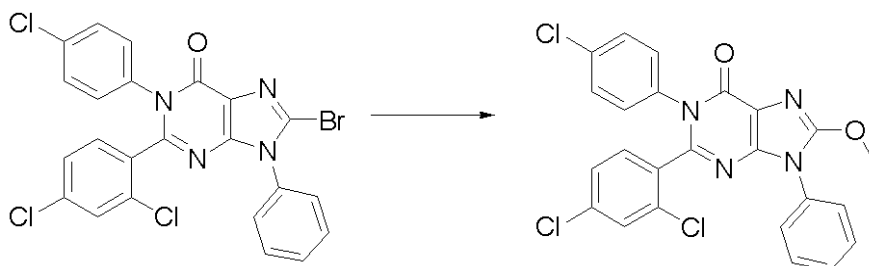
1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化 8 8】



30

【化 8 9】



40

マイクロ波チューブに水素化ナトリウム(24.0mg、1.0mmol)および乾燥メタノールを入れる。反応混合物を3分攪拌後、8-ブromo-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(8.0mg、0.015mmol)を添加する。チューブを次いでふたし、混合物を油浴中、3時間80℃で加熱する。反応混合物を溶媒の蒸発により後処理する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63(m, 4H), 7.43(m, 1H), 7.28(m, 4H), 7.11(d, 2H), 7.03(m, 1H), 4.25(s, 3H)。HPLC-MS C₂₄H₁₅Cl₃N₄O₂(M+H⁺)の計算値497.0、実測値497.0。

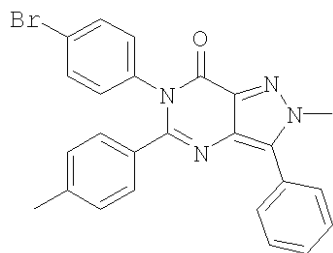
50

【0226】

実施例303

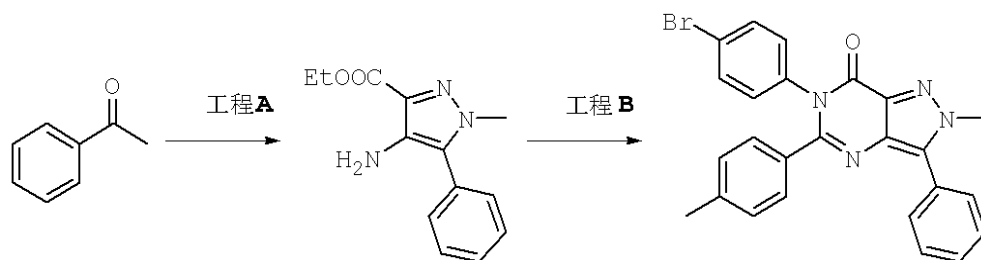
6-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-3-フェニル-5-p-トリル-2,6-ジ
ヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化90】



10

【化91】



20

工程A：4-アミノ-1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、アセトフェノンからYuan, J.;Gulianello, M.;De Lombaert, S.;Brodbeck, R.;Kieltyka, A.;Hodgetts, K. J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 2133に記載の条件を使用して製造する；HPLC-MS $C_{13}H_{15}N_3O_2 (M+H^+)$ の計算値246.1、実測値246.1。

【0227】

工程B：6-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-3-フェニル-5-p-トリル-2,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンを、実施例2に記載の通り、工程Aからの4-アミノ-1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルをエチル5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾール-カルボキシレートに代わって使用して製造する； 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.66(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.47(t, 1H), 7.43(d, 2H), 7.13(d, 2H), 7.03(d, 2H), 6.98(d, 2H), 4.19(s, 3H), 2.26(s, 3H)；HPLC-MS $C_{25}H_{19}BrN_4O (M+H^+)$ の計算値471.1、実測値471.1。

30

【0228】

あるいは、6-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-3-フェニル-5-p-トリル-2,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンはまた、実施例304に記載の通りにして、少量の副生成物として製造できる。

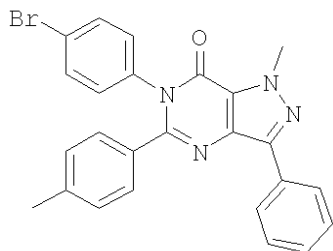
【0229】

実施例304

6-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-3-フェニル-5-p-トリル-1,6-ジ
ヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

40

【化 9 2】



6-(4-ブロモフェニル)-3-フェニル-5-p-トリル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(11.0mg、0.024mmol)のアセトニトリル(0.3mL)溶液に、 K_2CO_3 (6.6mg、0.048mmol)およびMeI(5.99 μ L、0.096mmol)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後 K_2CO_3 を濾過により除去する。濾液を濃縮し、分取LC/MSで精製して、表題化合物を得る； 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.36(d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.44(d, 2H), 7.35(t, 1H), 7.22(d, 2H), 7.04(m, 4H), 4.37(s, 3H), 2.31(s, 3H)；HPLC-MS $C_{25}H_{19}BrN_4O$ ($M+H^+$) 471.1、実測値471.1の計算値。

10

【0230】

実施例303の6-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-3-フェニル-5-p-トリル-2,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンはまたこの反応で少量の副生成物として製造される。

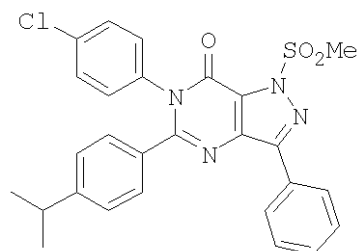
20

【0231】

実施例305

6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化 9 3】



30

6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(20.0mg、0.045mmol)のDCM(0.5mL)溶液に、MsCl(7.05 μ L、0.091mmol)およびTEA(12.64 μ L、0.091mmol)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後溶媒を除去する。残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物を得る； 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47(dd, 2H), 7.48(m, 3H), 7.34(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.14(m, 4H), 3.77(s, 3H), 2.87(m, 1H), 1.22(s, 3H), 1.21(s, 3H)；HPLC-MS $C_{27}H_{23}ClN_4O_3S$ ($M+H^+$)の計算値519.1、実測値519.1。

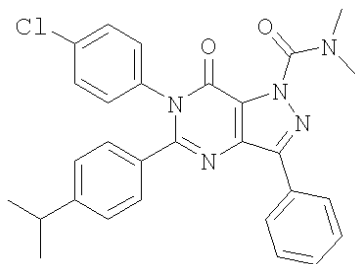
40

【0232】

実施例306

6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-カルボン酸ジメチルアミド

【化 9 4】



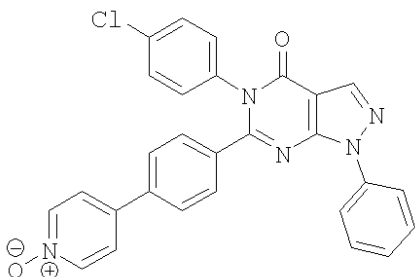
6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(20.0mg、0.045mmol)の無水ピリジン(0.3mL)溶液に、ジメチルカルバミルクロライド(41.6μL、0.45mmol)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後溶媒を除去する。残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物を得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43(dd, 2H), 7.48(t, 2H), 7.41(t, 1H), 7.30(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.11(m, 4H), 3.24(s, 3H), 3.12(s, 3H), 2.86(m, 1H), 1.22(s, 3H), 1.20(s, 3H)；HPLC-MS C₂₉H₂₆ClN₅O₂ (M+H⁺)の計算値 512.2、実測値 512.2。

【0233】

実施例 311

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-オキシピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 9 5】



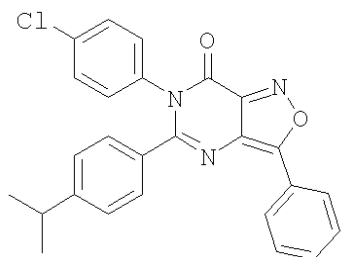
5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(15.0mg、0.032mmol)のDCM(0.3mL)溶液に、mCPBA(12.0mg、77%、0.054mmol)およびNaHCO₃(9.0mg、0.107mmol)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後溶媒を除去する。残渣を水(1.5mL)に取り込み、酢酸エチル(3×1mL)で抽出する。合わせた酢酸エチル層を濃縮し、分取LC/MSで精製して、表題化合物を得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.53(d, 2H), 8.36(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.72(d, 2H), 7.53(m, 6H), 7.38(t, 1H), 7.35(d, 2H), 7.13(d, 2H)；HPLC-MS C₂₈H₁₈ClN₅O₂ (M+H⁺)の計算値 492.1、実測値 492.1。

【0234】

実施例 314

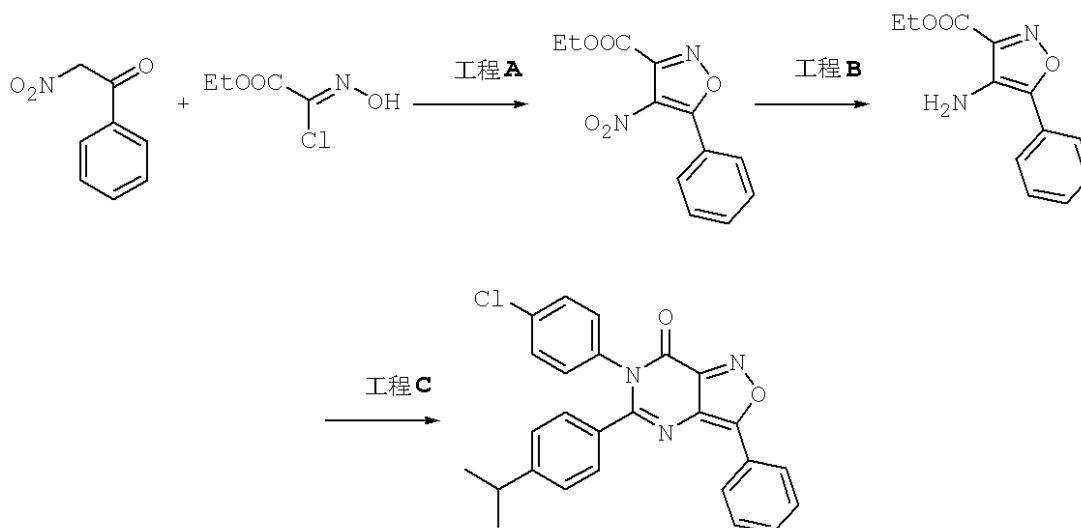
6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-6H-イソキサゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化 9 6】



【化 9 7】

10



20

工程 A：4-ニトロ-5-フェニル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル、ベンゾイルニトロメタンおよびエチルクロロオキシイミノアセテートから、Dal Piaz, V.; Pinzauti, S.; Lacrimini, P. Synthesis 1975, 664に記載の条件を使用して製造する；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.93(d, 2H), 7.65(t, 1H), 7.58(t, 2H), 4.53(q, 2H), 1.44(t, 3H)；HPLC-MS C₁₂H₁₀N₂O₅ (M+H⁺)の計算値 263.1、実測値 263.1。

30

【0235】

工程 B：4-ニトロ-5-フェニル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル(73.0 mg、0.278 mmol)の EtOH (2.0 mL) 溶液に、Raney Ni を添加し、混合物を水素(バルーン)下一晩攪拌する。反応混合物を次いでセライトを通して濾過し、真空で蒸発させ、粗 4-アミノ-5-フェニル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル(61.7 mg、95%収率)を得る；HPLC-MS C₁₂H₁₂N₂O₃ (M+H⁺)の計算値 233.1、実測値 233.1。

【0236】

工程 C：N-(4-クロロフェニル)-4-イソプロピルベンズアミド(20.0 mg、0.073 mmol)の塩化チオニル(0.5 mL)中の懸濁液を 80 °C で 1.5 時間加熱し、その後塩化チオニルを真空で除去する。反応残渣を次いで無水アセトニトリル(1.5 mL)に取り込み、その後工程 B の 4-アミノ-5-フェニル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル(18.7 mg、0.081 mmol)および無水 K₂CO₃(25.2 mg、0.182 mmol)を添加する。反応混合物を窒素雰囲気下、180 °C で、マイクロ波中 2 時間加熱し、次いで室温に冷却する。K₂CO₃ を濾過により除去する。濾液を濃縮し、分取 LC/MS で精製して、表題化合物を得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37(dd, 2H), 7.53(m, 3H), 7.31(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.11(m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.22(s, 3H), 1.20(s, 3H)；HPLC-MS C₂₆H₂₀ClN₃O₂ (M+H⁺)の計算値 442.1、実測値 442.2。

40

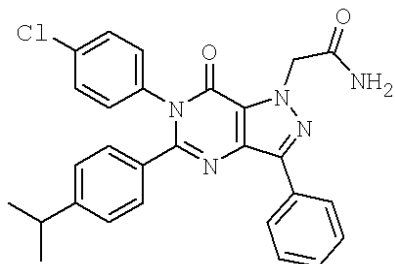
50

【0237】

実施例318

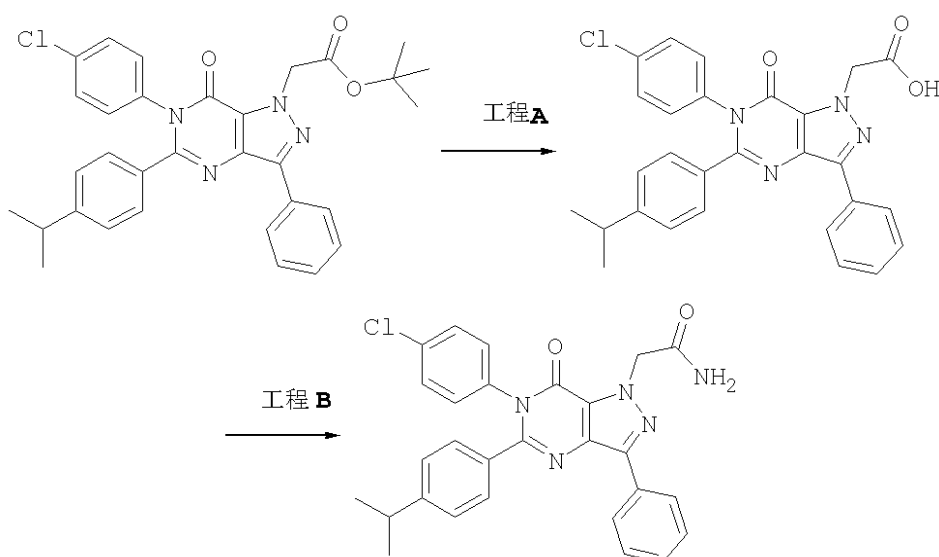
2-[6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-アセトアミド

【化98】



10

【化99】



20

30

工程A：[6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステル(20.0mg、0.036mmol)に、DCM(0.5mL)およびTFA(0.5mLを添加する)。得られる溶液を室温で4時間攪拌する。溶媒の減圧下の除去により、粗[6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-酢酸を得、それをさらに精製せずに次反応に直接使用する。

【0238】

工程B：前工程で製造した粗[6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-酢酸、HATU(41.1mg、0.108mmol)およびⁱPr₂NEt(37.6μL、0.216mmol)のDMF(0.5mL)溶液を室温で1時間攪拌し、その後7Nアンモニアのメタノール溶液(1.0mL)に0℃で滴下して移す。得られる反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後溶媒を減圧下除去する。残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物を得る；HPLC-MS C₂₈H₂₄ClN₅O₂(M+H⁺)の計算値498.2、実測値498.2。

40

【0239】

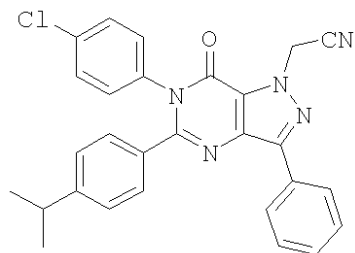
実施例320

[6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-アセトニト

50

リル

【化 1 0 0】



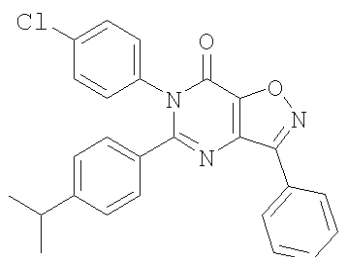
2-[6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-7-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-アセトアミド(10.0mg、0.020mmol)および POCl_3 (0.5mL)の混合物を100℃で30分加熱する。完了後、過剰の POCl_3 を減圧下除去する。残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物を得る；HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)の計算値480.1、実測値480.1。

【0240】

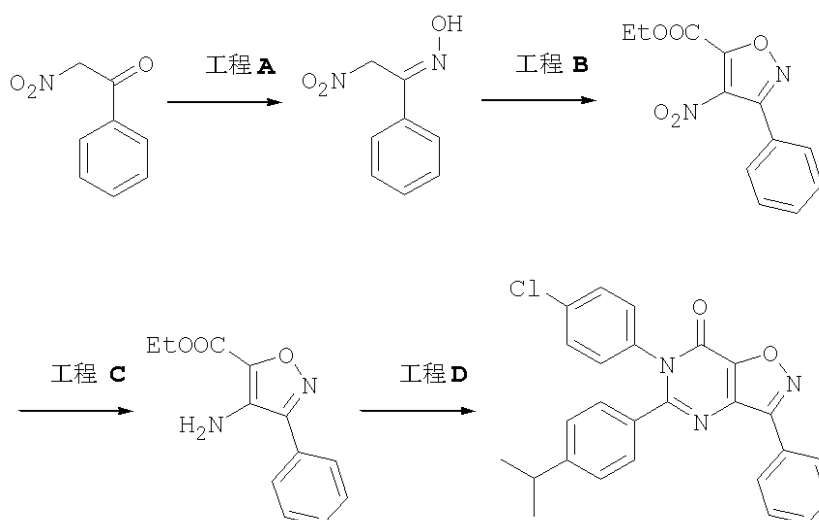
実施例327

6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-6H-イソキサゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-オン

【化 1 0 1】



【化 1 0 2】



工程 A：ベンゾイルニトロメタン(300.0mg、1.82mmol)および $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (126.2mg、1.82mmol)の EtOH (1.5mL)および酢酸(0.5mL)中の溶液を100℃で7時間加熱する。室温に冷却後、反応混合物を H_2O (20mL)に取り込み、酢酸エチル(3×10mL)で抽出する。合わせた酢酸エチル層を MgSO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させ、粗2-ニトロ-1-フェニル-エタノンオキシムを得て、それをさらに精製せずに次工程に直接使用する。

【0241】

工程 B：前工程の粗 2-ニトロ-1-フェニル-エタノンオキシムの無水エーテル(2.0 mL)溶液に、エチルオキサリルクロライド(195.2 μ L、1.74 mmol)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後 TEA(202.6 μ L、1.45 mmol)を添加する。反応混合物を次いで室温でさらに2日間攪拌し、その後溶媒を除去する。残渣を逆相 HPLC で精製し、4-ニトロ-3-フェニル-イソキサゾール-5-カルボン酸エチルエステルを油状物様生成物として得る(299.0 mg、63%収率)；HPLC-MS $C_{12}H_{10}N_2O_5$ ($M+H^+$) の計算値 263.1、実測値 263.1。

【0242】

工程 C：4-ニトロ-3-フェニル-イソキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル(62.3 mg、0.238 mmol)の EtOH(2.0 mL)溶液に、Raney Ni を添加し、混合物を水素(バルーン)下一晩攪拌する。反応混合物を次いでセライトを通して濾過し、真空中で蒸発させ、粗 4-アミノ-3-フェニル-イソキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル(53.3 mg、97%収率)を得る；HPLC-MS $C_{12}H_{12}N_2O_3$ ($M+H^+$) の計算値 233.1、実測値 233.1。

【0243】

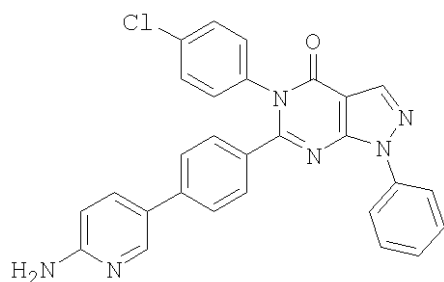
工程 D：6-(4-クロロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-6H-イソキサゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-オンを、実施例 2 に記載の通り、工程 C の 4-アミノ-3-フェニル-イソキサゾール-5-カルボン酸エチルエステルをエチル 5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾール-カルボキシレートに代わり、および N-(4-クロロフェニル)-4-イソプロピルベンズアミドを N-(4-ブロモフェニル)-4-メチルベンズアミドに代わりを使用して、製造する； 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42(dd, 2H), 7.53(m, 3H), 7.34(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.12(m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.22(s, 3H), 1.20(s, 3H)；HPLC-MS $C_{26}H_{20}ClN_3O_2$ ($M+H^+$) の計算値 442.1、実測値 442.1。

【0244】

実施例 330

6-[4-(6-アミノピリジン-3-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化103】

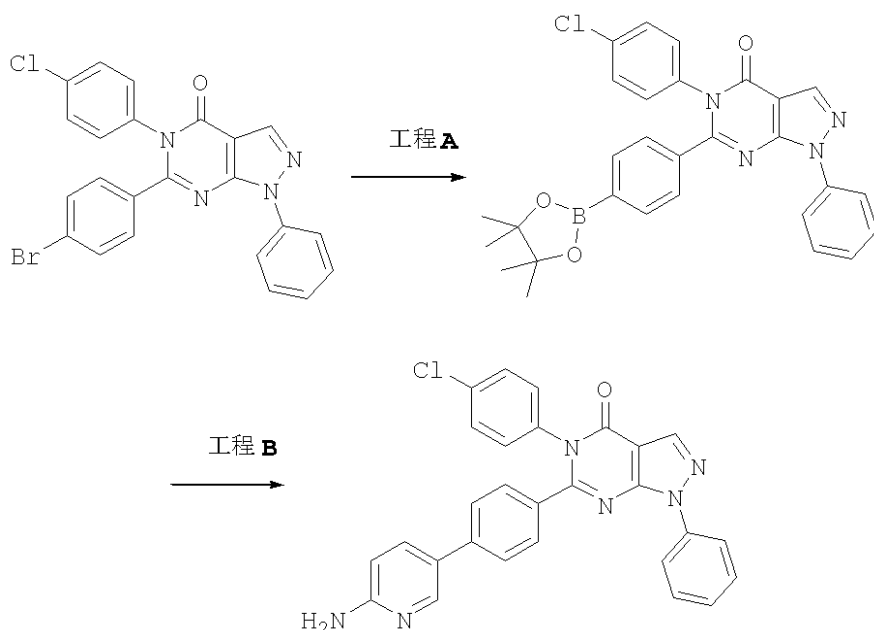


10

20

30

【化 1 0 4】



10

工程 A : 6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(2.85 g、5.97 mmol)、
 ビス(ピナコラート)ジボロン(1.74 g、6.85 mmol)、KOAc(1.76 g、17.9 mmol)、および Pd(dppf)₂Cl₂(0.15 g、0.184 mmol)を入れた反応チューブを窒素でパージする。無水 DMF(24.0 mL)をシリンジを介して添加する。反応混合物を 100℃で 2 時間加熱し、H₂O(300 mL)に取り込み、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出する。合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(2.50 g、80% 収率)を白色固体生成物として得る；HPLC-MS C₂₆H₁₇ClN₆O(M+H⁺)の計算値 525.2、実測値 525.2。

30

【0245】

工程 B : 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(500.0 mg、0.953 mmol)、2-アミノ-5-ブromopyridin(247.3 mg、1.43 mmol)、Cs₂CO₃(620.8 mg、1.91 mmol)、および Pd(dppf)₂Cl₂(38.9 mg、0.048 mmol)を入れた反応チューブを窒素でパージする。無水 DMF(9.5 mL)をシリンジを介して添加する。反応混合物を 100℃で一晩加熱し、室温に冷却し、次いで H₂O(100 mL)および酢酸エチル(50 mL)に取り込む。不溶性固体を濾取し、2 層の濾液を分離する。水層を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出する。合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、逆相 HPLC で精製し、6-[4-(6-アミノピリジン-3-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(244.2 mg、52% 収率)を明黄色固体生成物として得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.16(d, 2H), 7.66(dd, 1H), 7.51(t, 2H), 7.40(m, 4H), 7.35(m, 3H), 7.13(d, 2H), 6.59(d, 1H), 4.72(br, 2H)；HPLC-MS C₂₈H₁₉ClN₆O(M+H⁺)の計算値 491.1、実測値 491.1。

40

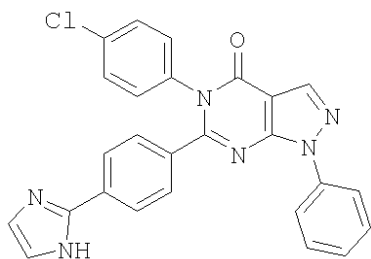
【0246】

実施例 332

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1H-イミダゾル-2-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 0 5】



イミダゾール(15.6mg、0.229mmol)およびMgO(9.2mg、0.228mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(1.0mL)に懸濁し、室温で10分攪拌して均質懸濁液を得る。CuI(14.5mg、0.076mmol)、Pd(OAc)₂(0.4mg、0.002mmol)およびPPh₃(2.0mg、0.008mmol)を反応混合物に添加する。反応チューブを次いで密封し、窒素でパージする。5-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヨードフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(20.0mg、0.038mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(0.5mL)に溶解し、この溶液にシリンジを介して滴下し、混合物を150℃で一晩加熱する。混合物を次いで酢酸エチル(10mL)で希釈し、セライトを通して濾過する。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を分取TLC、その後分取LC/MSで精製し、表題化合物を得る；HPLC-MS C₂₆H₁₇ClN₆O(M+H⁺)の計算値465.1、実測値465.1。C-アリアル化反応条件の詳細はSezen, B.; Sames, D. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5274に記載。

10

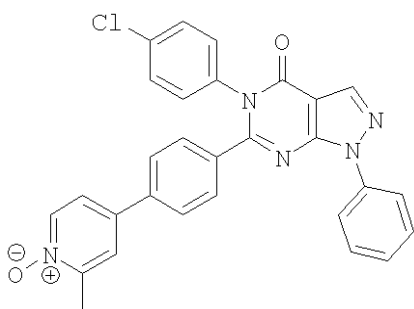
20

【0247】

実施例334

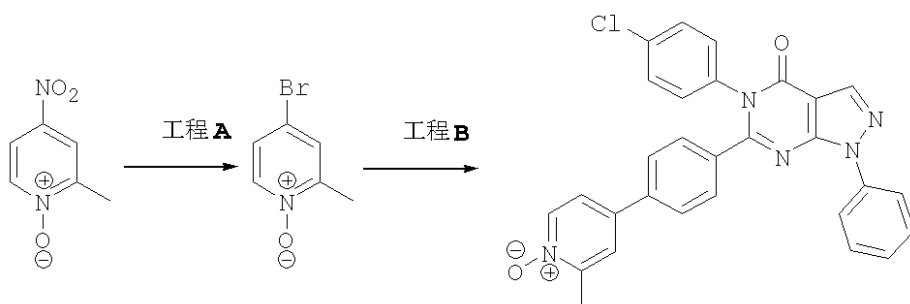
5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-メチル-1-オキシピリジン-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 1 0 6】



30

【化 1 0 7】



40

工程A：4-ブromo-2-メチルピリジン1-オキシドを2-メチル-4-ニトロピリジン1-オキシドから、特許US5705499(実施例67)に記載の方法を使用して製造する；HPLC-MS C₆H₆BrNO(M+H⁺)の計算値188.0、実測値188.0。

【0248】

工程B：5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-メチル-1-オキシピリジン-

50

4-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを実施例330(工程B)に記載の通り、2-アミノ-5-ブロモピリジンの代わりに工程Aの4-ブロモ-2-メチル-ピリジン1-オキシドから製造する;¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.60(d, 1H), 8.36(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.65(s, 1H), 7.54(m, 7H), 7.38(t, 1H), 7.35(d, 2H), 7.13(d, 2H), 2.73(s, 3H); HPLC-MS C₂₉H₂₀ClN₅O₂ (M+H⁺)の計算値506.1、実測値506.1。

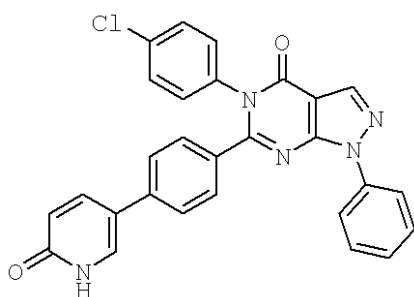
【0249】

実施例337

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

10

【化108】



20

6-[4-(6-アミノピリジン-3-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(28.1mg、0.057mmol)のアセトニトリル(0.5mL)溶液に、NaNO₂(5.4mg、0.078mmol)のH₂O(0.5mL)溶液を0℃で添加し、その後濃H₂SO₄1滴を添加する。反応混合物を次いで100℃で30分加熱し、0℃に冷却し、飽和NaHCO₃でpH=4~5に中和し、酢酸エチルで抽出する。有機層を濃縮し、分取LC/MSで精製して、表題化合物を得る;¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.14(d, 2H), 7.91(dd, 1H), 7.75(d, 1H), 7.52(t, 2H), 7.44(d, 2H), 7.36(m, 5H), 7.13(d, 2H), 6.88(d, 1H); HPLC-MS の計算値C₂₈H₁₈ClN₅O₂ (M+H⁺)の計算値492.1、実測値492.1。

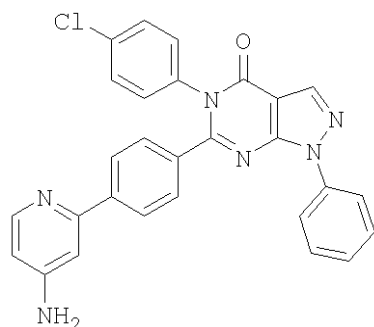
30

【0250】

実施例338

6-[4-(4-アミノピリジン-2-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化109】



40

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(20.0mg、0.038mmol)、4-アミノ-2-クロロピリジン(9.8mg、0.076mmol)、Cs₂CO₃(24.8mg、0.076mmol)、Pd₂(dba)₃(1.7mg、0.002mmol)、および1,3-ビス-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-3H-イミダゾル-1-イウムクロライド(1.6mg、0.004mmol)を入れた

50

反応チューブを窒素でパージする。無水 1,4-ジオキサン(0.5 mL)をシリンジを介して添加する。反応混合物を 120℃で3日間加熱し、室温に冷却し、H₂O(5 mL)に取り込み、酢酸エチル(3×3 mL)で抽出する。合わせた有機相を濃縮し、逆相 HPLC で精製し、表題化合物を得る；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.09(d, 2H), 8.06(d, 1H), 7.63(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.44(d, 2H), 7.39(t, 1H), 7.29(d, 2H), 7.03(d, 2H), 6.89(s, 1H), 6.59(d, 1H)；HPLC-MS C₂₈H₁₉ClN₆O(M+H⁺)の計算値 491.1、実測値 491.1。

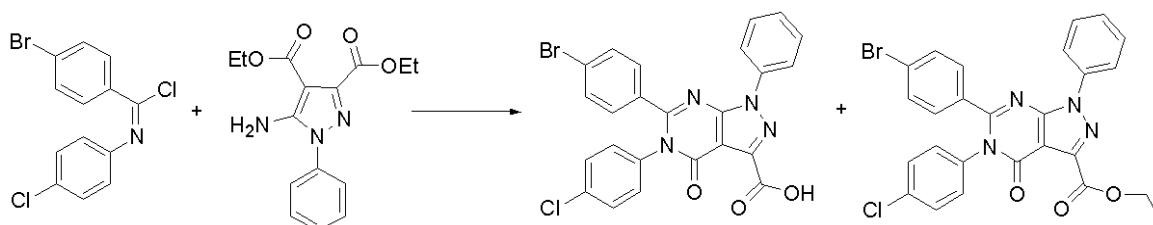
【0251】

実施例 340

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸

10

【化110】



6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸を、5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸ジエチルエステルおよび4-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-ベンズイミドイルクロライドから、反応混合物を 170℃でマイクロ波中、20分の代わりに45分加熱する以外、実施例2に記載の方法に準じて製造する。粗生成物を分取LC/MSで精製し、6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸を主要生成物として得、6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸エチルエステル(実施例341)を副生成物として得る。実施例340：HPLC-MS C₂₄H₁₄BrClN₄O₃(M+1⁺)の計算値：520.0、実測値：520.0。実施例341：¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.10(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.41(m, 3H), 7.34(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.09(d, 2H), 4.52(q, 2H), 1.45(t, 3H)。HPLC-MS C₂₆H₁₈BrClN₄O₃(M+1⁺)の計算値：549.0、実測値：549.0。

20

30

【0252】

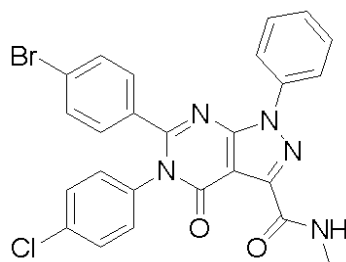
実施例 342

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド

ド

【化111】

40



6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸(20 mg、

50

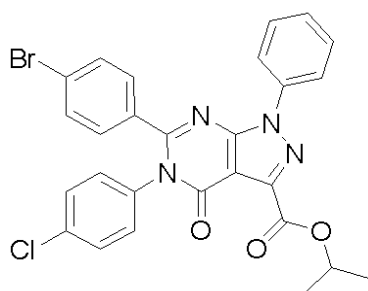
0.038 mmol)をSOCl₂で50℃で1時間処理し、室温に冷却する。SOCl₂を真空下除去し、残渣を無水ジクロロメタン(0.5 mL)に溶解し、MeNH₂(MeOH中2 N、0.2 mL)を溶液に添加し、混合物を室温で3時間攪拌する。溶媒を真空下除去し、残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルアミドを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)9.95(b, 1H), 8.16(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.41(m, 5H), 7.22(d, 2H), 7.13(d, 2H), 3.05(d, 3H)。HPLC-MS C₂₅H₁₇BrClN₅O₂(M+1+)の計算値: 534.0、実測値: 534.0。

【0253】

実施例347

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸イソプロピルエステル

【化112】



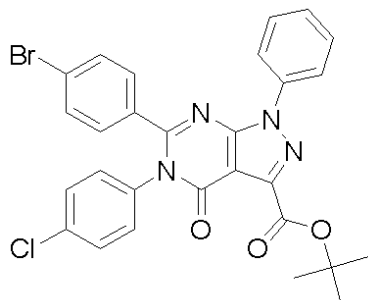
6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸(20 mg、0.038 mmol)をSOCl₂(0.5 mL)で80℃で1時間処理し、室温に冷却する。SOCl₂を真空下除去し、残渣を無水ジクロロメタン(0.5 mL)に溶解し、イソプロパノール(0.05 mL)、その後Et₃N(0.05 mL)添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。溶媒を真空下除去し、残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸イソプロピルエステルを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.10(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.41(m, 3H), 7.33(d, 2H), 7.19(d, 2H), 7.09(d, 2H), 5.38(m, 1H), 1.44(d, 6H)。HPLC-MS C₂₇H₂₀BrClN₄O₃(M+1+)の計算値: 563.0、実測値: 563.1。

【0254】

実施例348

6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化113】



6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル

ル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸(6mg、0.012mmol)の無水ベンゼン(0.5mL)中の懸濁液を80℃で加熱し、その時N,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール(0.02mL)を添加する。添加後、混合物を80℃で30分攪拌する。室温に冷却後、溶媒を真空下除去し、残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物6-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.12(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.41(m, 3H), 7.33(d, 2H), 7.19(d, 2H), 7.09(d, 2H), 1.67(s, 9H)。HPLC-MS C₂₈H₂₂BrClN₄O₃(M+1⁺)の計算値: 577.1、実測値: 577.1。

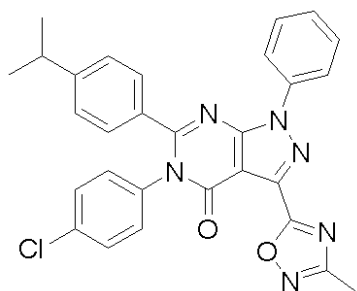
10

【0255】

実施例351

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化114】



20

5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸(15mg、0.031mmol)をSOCl₂(0.5mL)で80℃で1時間処理し、室温に冷却する。SOCl₂を真空下除去し、残渣を無水ジクロロメタン(0.5mL)に溶解する。N-ヒドロキシアセトアミジン(9mg、0.12mmol)、その後Et₃N(0.02mL)を添加する。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで水(5mL)に注ぐ。混合物をEtOAc(3×3mL)で抽出する。合わせた抽出物を濃縮後、真空下で5時間乾燥させ、残渣を無水ジオキサン(0.5mL)に溶解し、その後NaOAc(15mg)を添加する。混合物を80℃で24時間攪拌し、変換を完了させる。室温に冷却後、混合物を水で処理し、EtOAcで抽出する。合わせた抽出物を濃縮し、残渣を分取LC/MSで精製して、表題化合物5-(4-クロロフェニル)-6-(4-イソプロピルフェニル)-3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.21(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.42(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.12(m, 4H), 2.87(m, 1H), 2.55(s, 3H), 1.20(d, 6H)。HPLC-MS C₂₉H₂₃ClN₆O₂(M+1⁺)の計算値: 523.2、実測値: 523.2。

30

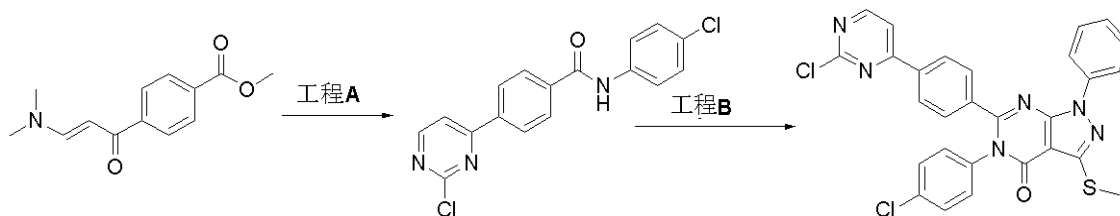
40

【0256】

実施例352

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 1 1 5】



工程 A：4-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-安息香酸メチルエステル(1 g、4.29 mmol; S. Murahashi et al. Bulletin of Chemical Society of Japan, 1987, 60, 3285により報告の方法により製造)の Me OH (8.5 mL) 中の懸濁液に、グアニジンヒドロクロライド(1.23 g、12.86 mmol)および Na OH (412 mg、10.3 mmol)を添加する。混合物を 80 °C で 24 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。混合物を濃縮し、H₂SO₄/H₂O (1:1、20 mL) で処理し、120 °C で 14 時間加熱する。室温に冷却後、混合物を氷冷 NH₄OH (50 mL) への添加により塩基性化し、濃塩化水素溶液の添加により pH = 1 に酸性化する。沈殿を濾過により回収し、アセトニトリルで洗浄し、真空オーブンで 24 時間乾燥させ、680 mg の粗 4-(2-ヒドロキシ-ピリミジン-4-イル)-安息香酸を得る。

【0 2 5 7】

粗 4-(2-ヒドロキシ-ピリミジン-4-イル)-安息香酸を POCl₃ (4 mL) で 100 °C で 14 時間処理し、室温に冷却する。POCl₃ を真空下除去し、残渣を 1 回トルエン (3 mL) でフラッシュする。残渣を無水ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、氷浴に入れる。4-クロロアニリン (790 mg、6.28 mmol) を添加し、その後 Et₃N (1.2 g、12 mmol) を添加する。0 °C で 1 時間攪拌後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出する。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 80 % EtOAc / ヘキサン) で精製し、所望の N-(4-クロロフェニル)-4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ベンズアミドを黄色固体として得る (650 mg、44%)。HPLC-MS C₁₇H₁₁Cl₂N₃O (M+1⁺) の計算値：344.0、実測値：344.0。

【0 2 5 8】

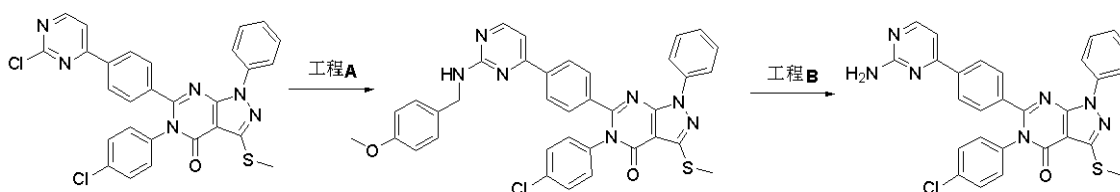
工程 B：5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを、N-(4-クロロフェニル)-4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ベンズアミドおよび 5-アミノ-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルから、実施例 2 に記載の方法に準じて製造する。¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm) 8.68(d, 1H), 8.15(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.63(d, 1H), 7.49(m, 4H), 7.32(m, 3H), 7.11(d, 2H), 2.73(s, 3H)。HPLC-MS C₂₈H₁₈Cl₂N₆O (M+1⁺) の計算値：557.1、実測値：557.1。

【0 2 5 9】

実施例 3 5 3

6-[4-(2-アミノ-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 1 1 6】



工程 A：5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-

ーフェニル]ー3ーメチルスルファニルー1ーフェニルー1,5ージヒドロピラゾロ[3,4ーd]ピリミジンー4ーオン(10mg、0.018mmol)のプロパノール(0.5mL)中の懸濁液に、4ーメトキシルベンジルアミン(15μL)を添加する。混合物を100℃で14時間加熱し、次いで室温に冷却する。溶媒を真空下除去し、残渣を次工程にさらに精製せずに直接使用する。

【0260】

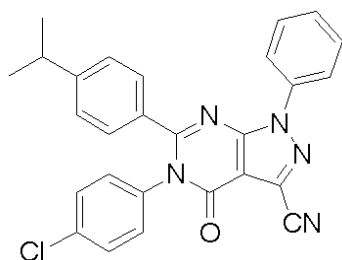
工程B：前記工程の残渣をTFA(0.5mL)に溶解し、60℃で5時間加熱する。室温に冷却後、混合物を濃縮し、分取LC/MSで精製して、表題化合物6ー[4ー(2ーアミノピリミジンー4ーイル)ーフェニル]ー5ー(4ークロロフェニル)ー3ーメチルスルファニルー1ーフェニルー1,5ージヒドロピラゾロ[3,4ーd]ピリミジンー4ーオンを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.23(d, 1H), 8.12(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.52(m, 4H), 7.33(m, 3H), 7.23(d, 1H), 7.11(d, 2H), 2.73(s, 3H)。HPLC-MS C₂₈H₂₀C₁N₇O₅(M+1⁺)の計算値：538.1、実測値：538.1。

10

【0261】

実施例355

5ー(4ークロロフェニル)ー6ー(4ーイソプロピルフェニル)ー4ーオキソー1ーフェニルー4,5ージヒドロ1Hーピラゾロ[3,4ーd]ピリミジンー3ーカルボニトリル
【化117】



20

5ー(4ークロロフェニル)ー6ー(4ーイソプロピルフェニル)ー4ーオキソー1ーフェニルー4,5ージヒドロ1Hーピラゾロ[3,4ーd]ピリミジンー3ーカルボン酸アミド(10mg、0.021mmol；5ー(4ークロロフェニル)ー6ー(4ーイソプロピルフェニル)ー4ーオキソー1ーフェニルー4,5ージヒドロ1Hーピラゾロ[3,4ーd]ピリミジンー3ーカルボン酸から実施例342に記載の通り製造)をPOCl₃で80℃で30分処理する。混合物を次いで室温に冷却し、真空下濃縮する。残渣を飽和水性NaHCO₃溶液(1mL)で処理し、EtOAcで抽出する。合わせた抽出物を次いで濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、30%EtOAc/ヘキサン)で精製し、表題化合物5ー(4ークロロフェニル)ー6ー(4ーイソプロピルフェニル)ー4ーオキソー1ーフェニルー4,5ージヒドロ1Hーピラゾロ[3,4ーd]ピリミジンー3ーカルボニトリルを白色固体として得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.13(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.44(t, 1H), 7.33(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.10(m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.20(d, 6H)。HPLC-MS C₂₇H₂₀C₁N₅O(M+1⁺)の計算値：466.1、実測値：466.1。

30

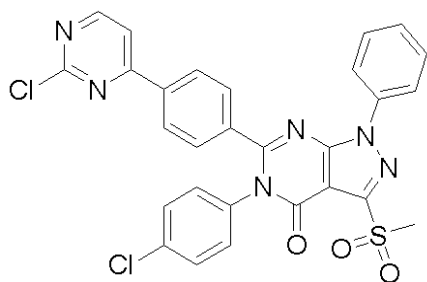
【0262】

実施例356

5ー(4ークロロフェニル)ー6ー[4ー(2ークロロピリミジンー4ーイル)ーフェニル]ー3ーメタンスルホニルー1ーフェニルー1,5ージヒドロピラゾロ[3,4ーd]ピリミジンー4ーオン

40

【化 1 1 8】



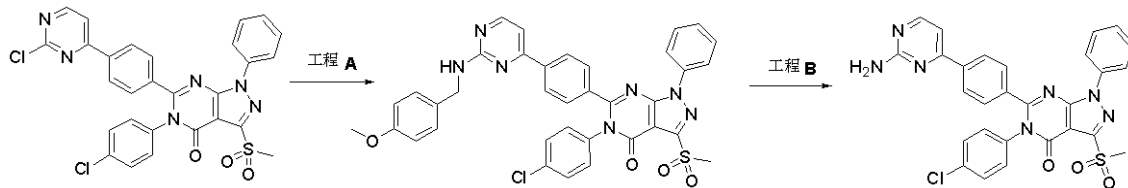
5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メチルスルファニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(230mg、0.41mmol)のCH₂Cl₂(6mL)溶液に、m-CPBA(240mg、1.39mmol)を0℃で添加する。混合物を0℃で5分攪拌し、次いで室温に温める。室温で5時間攪拌後、混合物を飽和水性NaHCO₃溶液(10mL)で処理し、CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出する。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。小量を分取LC/MSで精製して、表題化合物5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得る。¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm)8.69(d, 1H), 8.09(d, 2H), 8.03(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.54(t, 3H), 7.50(d, 2H), 7.44(t, 1H), 7.34(d, 2H), 7.15(d, 1H), 3.53(s, 3H)。HPLC-MS C₂₈H₁₈Cl₂N₆O₃S(M+1⁺)の計算値：589.1、実測値：589.1。残りを実施例357に直接使用する。

【0263】

実施例357

6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 1 1 9】



工程A：粗5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-フェニル]-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(実施例356から)のEtOH(6mL)中の懸濁液に、4-メトキシベンジルアミン(0.4mL)を添加する。混合物を100℃で24時間加熱し、次いで室温に冷却する。沈殿を濾過により回収し、EtOH(2×3mL)で洗浄する。固体を14時間空気乾燥させ、所望の5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-6-[4-[2-(4-メトキシベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る(230mg、80%)。HPLC-MS C₃₆H₂₈ClN₇O₄S(M+1⁺)の計算値：690.2、実測値：690.2。

【0264】

工程B：5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-6-[4-[2-(4-メトキシベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(230mg、0.33mmol)のTFA(4mL)溶液を50℃で8時間攪拌し、次いで室温に冷却する。過剰のTFAを真空下除去し、残渣を飽和水性NaHCO₃溶液(5mL)で処理する。CH₂Cl₂で抽出後、合わせ

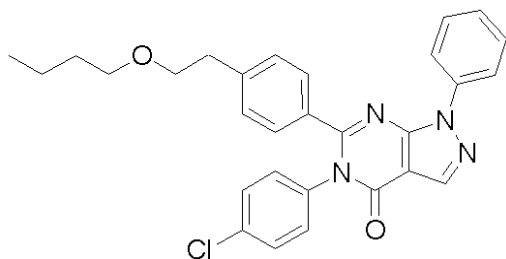
た抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0～2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)で精製し、表題化合物 6-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-3-メタンスルホニル-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得る。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$ 8.36(d, 1H), 8.11(d, 2H), 7.94(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.45(m, 3H), 7.34(d, 2H), 7.15(d, 2H), 7.03(d, 1H), 5.34(b, 2H), 3.55(s, 3H)。HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}(\text{M}+1^+)$ の計算値：570.1、実測値：570.1。

【0265】

実施例 361

6-[4-(2-ブトキシエチル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化120】



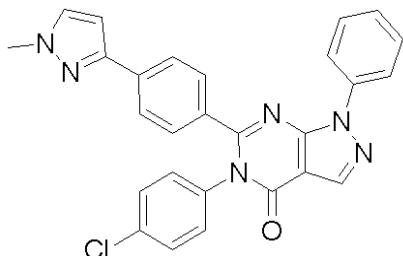
6-[4-(2-ブトキシエチル)-フェニル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(5mg、0.01mmol)のEtOH(1mL)溶液に、(2mg)を添加するPd/C。系を真空および H_2 を交互に3回適用することにより脱気する。混合物を次いで室温で H_2 下24時間攪拌する。触媒を濾過により除去後、濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0～30% EtOAc/ヘキサン)で精製して、表題化合物を白色固体として得る(3.5mg、69%)。HPLC-MS $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2(\text{M}+1^+)$ の計算値：497.2、実測値：497.2

【0266】

実施例 362

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化121】



5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(1H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(4mg、0.008mmol)のMeCN(0.5mL)溶液に、 K_2CO_3 (5mg)その後MeI(0.05mL)を添加する。混合物を60℃で16時間加熱し、次いで室温に冷却する。反応混合物を次いで水(3mL)で処理し、EtOAcで抽出する。合わせた抽出物を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、30% EtOAc/ヘキサン)で精製し、表題化合物 5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを白色固体

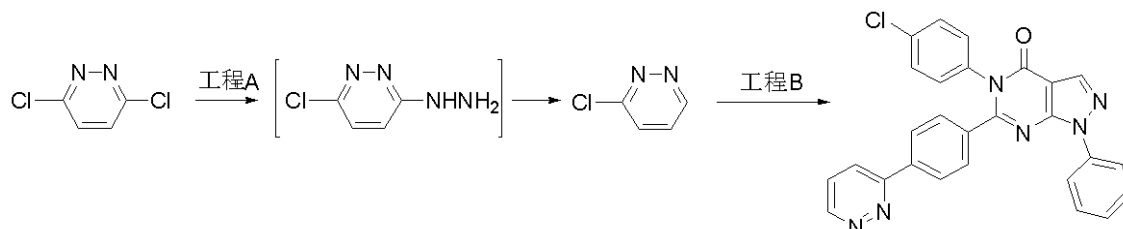
として得る(3.8 mg、92%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{d}(\text{ppm})$ 8.33(s, 1H), 8.17(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.38(m, 4H), 7.11(d, 2H), 6.54(d, 1H), 3.97(s, 3H)。HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}(\text{M}+1^+)$ の計算値：479.1、実測値：479.1。

【0267】

実施例 363

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリダジン-3-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化122】



10

工程 A：3,6-ジクロロピリダジン(500 mg、3.36 mmol)の EtOH (6 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物(840 mg、16.8 mmol)を添加する。混合物を 80℃ で 14 時間加熱し、次いで室温に冷却する。溶媒を真空下除去し、残渣を水(2 mL)でトリチュレートし、濾取し、乾燥させて、6-クロロ-3-ピリダジニル-ヒドラジン(280 mg、58%)を白色固体として得る。HPLC-MS $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClN}_4(\text{M}+1^+)$ の計算値：145.0、実測値：145.0。

20

【0268】

工程 B：激しく攪拌している黄色酸化水銀(II)(840 mg、3.88 mmol)の水(10 mL)中の懸濁液に、6-クロロ-3-ピリダジニル-ヒドラジン(280 mg、1.94 mmol)を少しずつ添加する。得られる混合物を次いで室温で 5 時間攪拌し、EtOAc (3×15 mL)で抽出する。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、所望の生成物 3-クロロピリダジンを褐色がかった固体(130 mg、34%)として得る。HPLC-MS $\text{C}_4\text{H}_3\text{ClN}_2(\text{M}+1^+)$ の計算値：115.0、実測値：115.0。

【0269】

工程 C：5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピリダジン-3-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを 3-クロロピリダジンおよび 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンから、実施例 338 の記載と類似の方法を使用して精製する。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~70% EtOAc/ヘキサン)で精製する。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{d}(\text{ppm})$ 9.19(b, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.02(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.51(m, 5H), 7.33(m, 3H), 7.15(d, 2H)。HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}(\text{M}+1^+)$ の計算値：477.1、実測値：477.1。

30

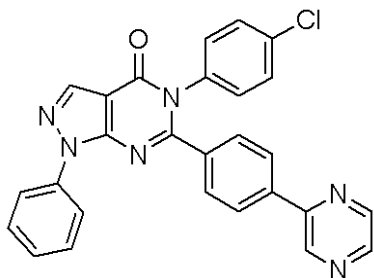
【0270】

実施例 371

5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピラジン-2-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

40

【化 1 2 3】



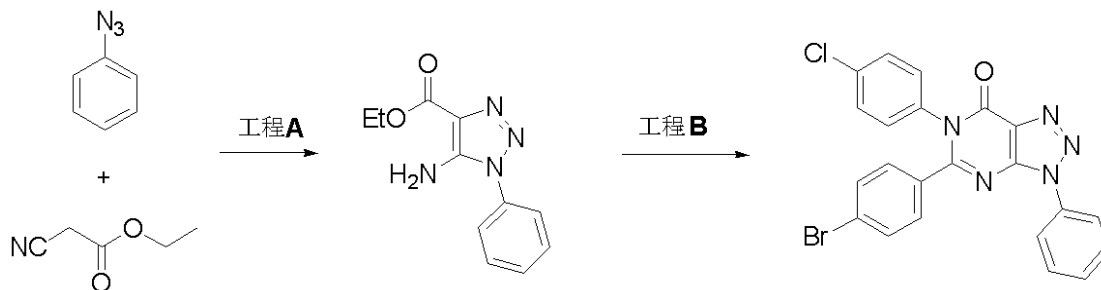
5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-(4-ピラジン-2-イルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンおよび2-クロロピラジンから、反応混合物を100℃で14時間攪拌する以外、実施例338に記載の方法を使用して製造する：¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 9.02(d, 1H), 8.67(t, 1H), 8.55(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.15(d, 2H), 7.95(d, 2H), 7.51(m, 4H), 7.37(t, 1H), 7.33(d, 2H), 7.14(d, 2H)。HPLC-MS C₂₇H₁₇ClN₆O (M+1⁺)の計算値：477.1、実測値：477.1。

【0271】

実施例377

5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-3,6-ジヒドロ-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-オン

【化 1 2 4】



工程A：新たに製造したNaOEt(1.18mmol)のEtOH(0.75mL)溶液に、エチルシアノアセテート(100mg、0.88mmol)を0℃で添加する。0℃で10分攪拌後、アジドベンゼン(100mg、0.84mmol、M. Kurumi et al. Heterocycles. 2000, 53, 2809に報告の方法に従い製造)を添加する。添加後、混合物をゆっくり室温に温め、14時間攪拌する。混合物を次いで水(3mL)で処理し、EtOAc(3×3mL)で抽出する。合わせた抽出物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0%~70% EtOAc/ヘキサン)で精製して、5-アミノ-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステルを白色固体として得る(100mg、51%)。HPLC-MS C₁₁H₁₂N₄O₂ (M+1⁺)の計算値：233.1、実測値：233.1。

【0272】

工程B：5-アミノ-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル(30mg、0.13mmol)、4-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)ベンズイミドイルクロライド(51mg、0.16mmol)およびTiCl₄(20μL)の無水ジクロロエタン(1mL)中の混合物を電子レンジで170℃で1時間、次いで115℃で48時間、油浴中で加熱する。室温に冷却後、混合物を実施例2の通りにフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~30% EtOAc/ヘキサン)で精製し、表題化合物5-(4-ブロモフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-3,6-ジヒドロ-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-オンを白色固体として得る。(4

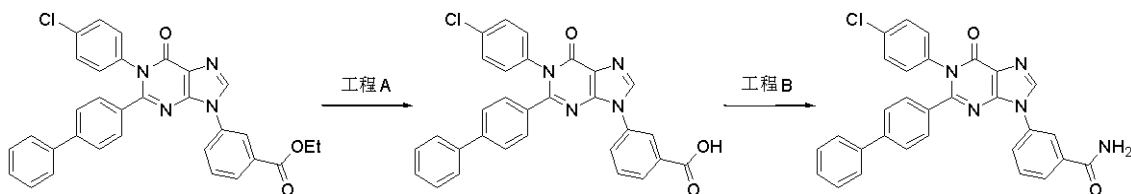
5 mg、73 %)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$ 8.15(d, 2H), 7.59(t, 2H), 7.49(t, 1H), 7.43(d, 2H), 7.37(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.10(d, 2H), 2.87(m, 1H)。HPLC-MS $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{BrClN}_5\text{O}(\text{M}+1^+)$ の計算値：478.0、実測値：478.0。

【0273】

実施例 383

3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-ベンズアミド

【化125】



10

工程 A：3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-安息香酸エチルエステル(200 mg、0.37 mmol)の THF/MeOH/ H_2O 3:2:1 (5 mL) 溶液を 0°C に冷却し、3 N 水性 LiOH (183 μL 、0.55 mmol) で処理した。反応混合物を室温に温め、4 時間攪拌した。反応物を H_2O で希釈し、 Et_2O で抽出し、1 N 水性 HCl で酸性化した。得られる白色沈殿を吸引濾過により回収し、3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-安息香酸(155 mg、82 %)を白色固体として得た。HPLC-MS $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3(\text{M}+\text{H}^+)$ の計算値：519.1、実測値 519.1。

20

【0274】

工程 B：3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-安息香酸(40 mg、0.077 mmol)の SOCl_2 (1 mL) 溶液を 70°C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、 NH_4OH の 50 % 水性溶液 (15 mL) に注いだ。得られる混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、5 % MeOH/ CH_2Cl_2)で精製して、表題化合物 3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-ベンズアミドを白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$ 8.67(s, 1H), 8.29(t, 1H), 8.15(br s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.71(t, 1H), 7.64(d, 2H), 7.58(d, 3H), 7.46(br s, 2H), 7.44(m, 6H), 7.37(m, 1H); HPLC-MS の計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2(\text{M}+\text{H}^+)$: 518.1、実測値 518.1。

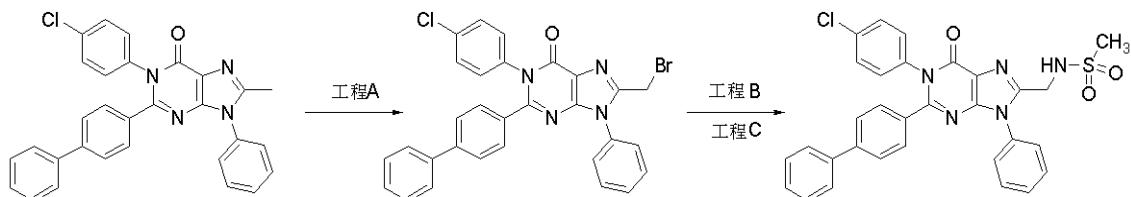
30

【0275】

実施例 384

N-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-9-フェニル-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-8-イルメチル]-メタンスルホンアミド

【化126】



40

工程 A：2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-8-メチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(51 mg、0.104 mmol)の CCl_4 (2 mL) 溶液を、NBS (24 mg、0.135 mmol)、その後 AIBN (22 mg、0.135 mmol) で連続的に処理した。反応物を 80°C で 3 時間加熱し、室温に冷却し、真空で濃縮した。粗油

50

状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、0-30%Hex/EtOAc)で精製し、2-ビフェニル-4-イル-8-ブロモメチル-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(46mg、78%)を白色固体として得た。HPLC-MS $C_{30}H_{20}BrClN_4O$ ($M+H^+$) の計算値：567.1、実測値567.1。

【0276】

工程B：N-(4-メトキシベンジル)-メタンスルホンアミド(7.8mg、0.035mmol)の無水DMF(0.3mL)溶液を、NaHの60%分散(1.4mg、0.059mmol)で処理した。反応混合物を水素の発生が止むまで攪拌し、2-ビフェニル-4-イル-8-ブロモメチル-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(20mg、0.35mmol)の無水DMF(0.1mL)溶液にシリンジを介して添加した。得られる反応混合物を50℃で2時間加熱し、室温に冷却し、1N水性HClでクエンチした。得られる白色沈殿を吸引濾過により回収し、N-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-9-フェニル-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-8-イルメチル]-N-(4-メトキシベンジル)-メタンスルホンアミド(18mg、72%)を白色固体として得た。HPLC-MS $C_{39}H_{32}BrClN_5O_4S$ ($M+H^+$) の計算値：702.2、実測値702.2。

【0277】

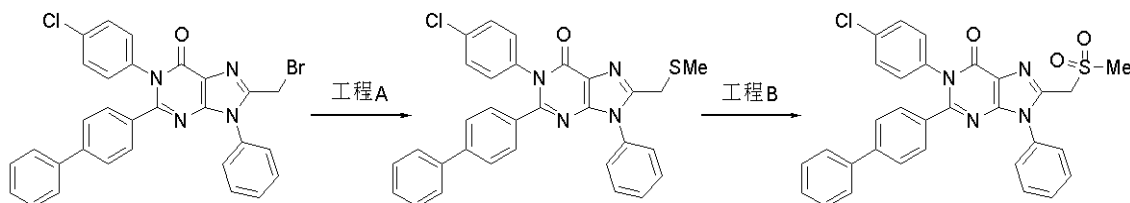
工程C：N-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-9-フェニル-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-8-イルメチル]-N-(4-メトキシベンジル)-メタンスルホンアミド(18mg、0.026mmol)のTFA(1mL)溶液を、90℃で密閉チューブ中12時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られる粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、5%MeOH/CH₂Cl₂)で精製して、表題化合物N-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-9-フェニル-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-8-イルメチル]-メタンスルホンアミドを白色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 7.64-7.54(m, 3H), 7.51-7.45(m, 4H), 7.44-7.38(m, 4H), 7.37-7.30(m, 4H), 7.28(s, 1H), 7.13(d, 2H), 5.92(br s, 1H), 4.48(s, 2H), 2.99(s, 3H); HPLC-MS $C_{31}H_{24}ClN_5O_3S$ ($M+H^+$) の計算値：582.1、実測値582.1。

【0278】

実施例386

2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-8-メタンスルホニルメチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化127】



工程A：2-ビフェニル-4-イル-8-ブロモメチル-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(17mg、0.030mmol)の無水DMF(0.2mL)溶液を、ナトリウムチオメトキシド(3mg、0.042mmol)で処理した。反応混合物を10分攪拌し、1N水性HClで酸性化した。得られる沈殿を濾過により回収して、2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-8-メチルスルファニルメチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(14mg、86%)を白色固体として得た。HPLC-MS $C_{31}H_{23}ClN_4OS$ ($M+H^+$) の計算値：535.1、実測値535.1。

【0279】

工程B：2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-8-メチルスルファ

ニルメチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(14mg、0.026mmol)の CH_2Cl_2 (0.5mL)溶液を、MCPCA(9mg、0.052mmol)で処理した。反応混合物を40℃で2時間穏やかに加熱し、室温に冷却し、真空中で濃縮した。粗無定形固体をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、0-20%EtOAc/ CH_2Cl_2)で精製し、表題化合物2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-8-メタンスルホニルメチル-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オンを白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 7.65-7.53(m, 5H), 7.49(d, 2H), 7.41-7.39(m, 4H), 7.37-7.31(m, 3H), 7.29-7.24(m, 2H, CHCl_3 で部分的に不明瞭), 7.16(d, 2H), 4.43(br s, 2H), 3.35(br s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}(\text{M}+\text{H}^+)$ の計算値: 567.1、実測値567.1。

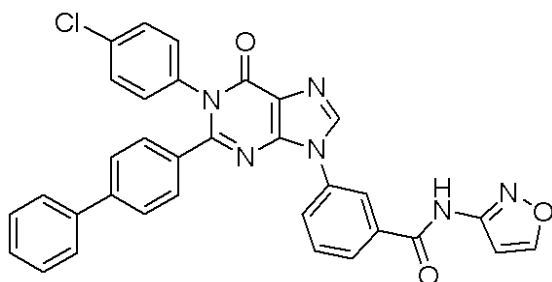
10

【0280】

実施例391

3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-イソキサゾル-3-イル-ベンズアミド

【化128】



20

3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-安息香酸(50mg、0.096mmol)の SOCl_2 (1mL)溶液を70℃で1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (2mL)に溶解し、3-アミノイソキサゾール(2.97mg、0.035mmol)で処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0-30%Hex/EtOAc)で精製して、表題化合物3-[2-ビフェニル-4-イル-1-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イル]-N-イソキサゾル-3-イル-ベンズアミドを白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 9.94(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.72(t, 1H), 7.49(d, 2H), 7.45(d, 2H), 7.39(t, 2H), 7.35-7.29(m, 5H), 7.25(br s, 1H), 7.14(d, 2H); HPLC-MS $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2(\text{M}+\text{H}^+)$ の計算値: 585.1、実測値585.1。

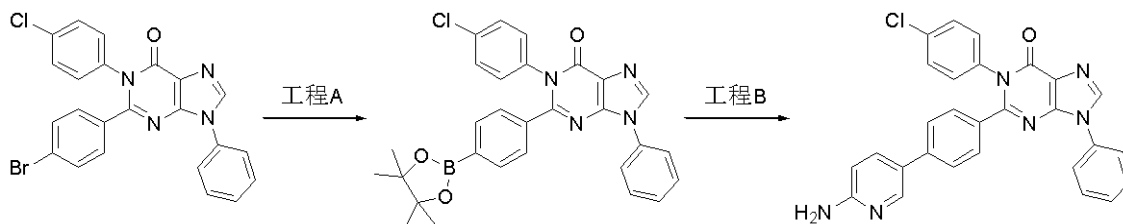
30

【0281】

実施例447

2-[4-(6-アミノピリジン-3-イル)-フェニル]-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化129】



40

工程A: 2-(4-ブロモフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン(190mg、0.40mmol)の無水DMF(3.5mL)溶液をビス(ピナコラート)ジボロン(108mg、0.46mmol)、KOAc(117mg、1.19mmol)で処理した。

50

mol)、および $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (16 mg、0.02 mmol) で連続的に処理した。得られる懸濁液を N_2 で脱気し、 100°C で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、0–20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1,9-ジヒドロプリン-6-オン (180 mg、86%) を明黄褐色固体として得た。HPLC-MS $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値：525.2、実測値 525.2。

【0282】

10

工程 B：1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1,9-ジヒドロプリン-6-オン (180 mg、0.34 mmol) および 2-アミノ-5-ブロモピリジン (89 mg、0.51 mmol) の無水 DMF (3 mL) 溶液を、 Cs_2CO_3 (224 mg、0.69 mmol) および $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (14 mg、0.017 mmol) で連続的に処理した。反応混合物を N_2 で脱気し、 100°C で24時間加熱した。反応物を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、30% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、表題化合物 2-[4-(6-アミノピリジン-3-イル)-フェニル]-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オンを白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.61 (明瞭な t, 2H), 7.52 (明瞭な t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 6.95 (d, 1H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値：491.1、実測値 491.1。

20

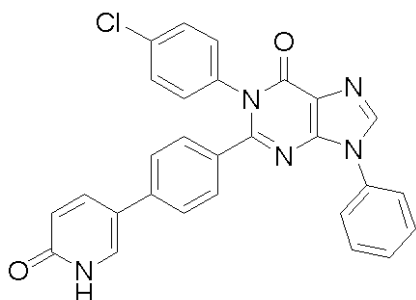
【0283】

実施例 448

1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン

【化130】

30



-[4-(6-アミノピリジン-3-イル)-フェニル]-1-(4-クロロフェニル)-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オン (10 mg、0.02 mmol) のアセトニトリル (0.4 mL) および H_2O (0.4 mL) 中の溶液を NaNNO_2 および 5 μL の濃 H_2SO_4 で処理した。反応混合物を 100°C で1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水性 Na_2CO_3 で中和した。反応物を H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。得られる粗物質を分取 LCMS で精製し、表題化合物 1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-9-フェニル-1,9-ジヒドロプリン-6-オンを白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.58 (明瞭な t, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値：492.1、実測値 492.1。

40

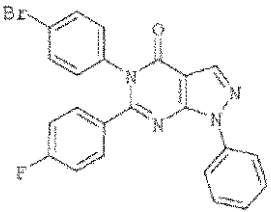
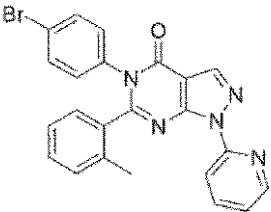
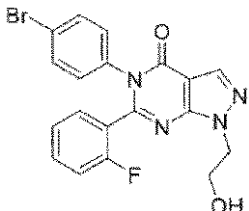
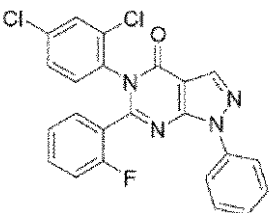
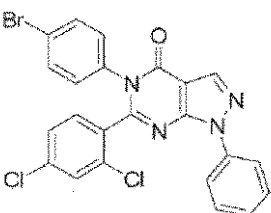
【0284】

50

上記実施例に記載の方法を繰り返し、適当な出発物質を使用して、表 1 に同定する式 I の化合物を得る。

【表 1】

表 1

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
10		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、4-フルオロベンゾイルクロライドをメチルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (t, 2H); HPLC-MS C ₂₀ H ₁₄ BrFN ₄ O (M + H ⁺) の計算値 461.0、実測値 461.1.
11		LCMS: 458.0 (M+H ⁺).
12		LCMS: 429.0 (M+H ⁺).
13		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.51 Hz, 2H), 7.48–7.38 (m, 3H), 7.32–7.26 (m, 4H), 7.2–7.17 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 9.3 Hz, 1H). LC/MS 実測値: 451.1 (M+H ⁺).
14		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.44–7.37 (m, 4H), 7.3 (d, J = 7.41 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19–7.07 (m, 3H), 6.9 (d, J = 7.6 Hz, 1H). LC/MS 実測値: 511.0 (M+H ⁺).

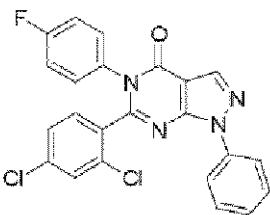
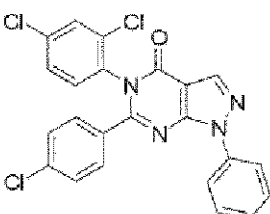
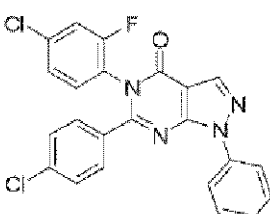
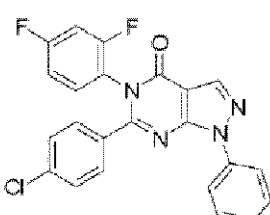
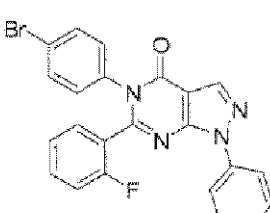
10

20

30

40

【表 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
15		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 8.0 (d, J=7.62 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.31-7.2 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 3H)。LC/MS 実測値: 451.0 (M+H ⁺)。
16		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.53-7.5 (m, 2H), 7.45 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.3-6.26 (m, 3H), 7.19 (d, J=8.45 Hz, 1H)。LC/MS 実測値: 467.1 (M+H ⁺)。
17		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.15-7.06 (m, 3H)。LC/MS 実測値: 451.1 (M+1/z)。
18		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H)。LC/MS 実測値: 435.0 (M+1/z)。
19		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.05 Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.4 (d, J=8.55 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.1 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.15 Hz, 2H), 6.88 (t, J=9 Hz, 1H)。LC/MS 実測値: 461.0 (M+1/z)。

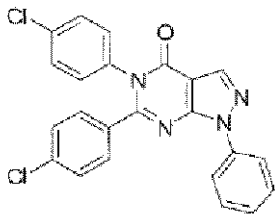
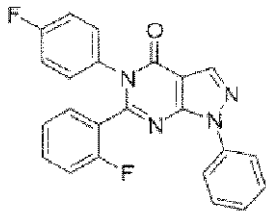
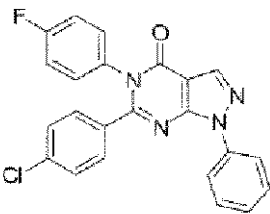
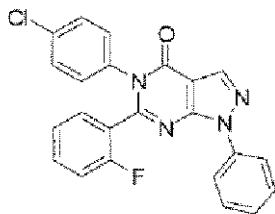
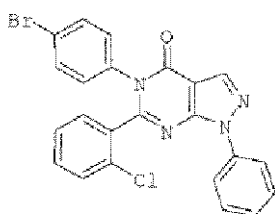
10

20

30

40

【表 3】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
20		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.29–7.23 (m, 5H), 7.1–7.05 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。LC/MS 実測値: 433.1 (M+1/z)。
21		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.38–7.31 (m, 3H), 7.16–7.1 (m, 3H), 7.02–6.98 (m, 2H), 6.94–6.89 (m, 1H)。LC/MS 実測値: 401.1 (M+1/z)。
22		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 5H), 7.14–7.04 (m, 4H)。LC/MS 実測値: 417.1 (M+1/z)。
23		表題化合物を実施例 1 に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.23–7.2 (m, 2H), 7.1–7.05 (m, 3H), 6.88–6.83 (m, 1H)。LC/MS 実測値: 417.1 (M+1/z)。
24		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、2-クロロベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₃ O (M + H ⁺) の計算値 477.0、実測値 477.0。

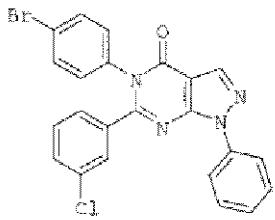
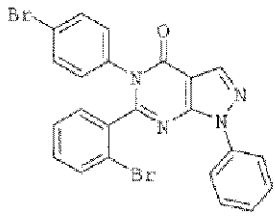
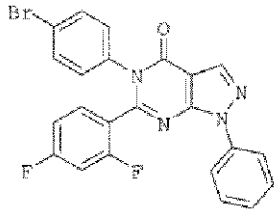
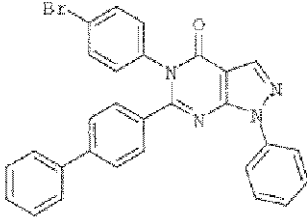
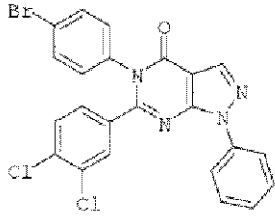
10

20

30

40

【表 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
25		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、3-クロロベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₅ H ₁₄ BrClN ₄ O (M + H ⁺) の計算値 477.0、実測値 477.0.
26		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、2-ブロモベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₅ H ₁₄ Br ₂ N ₄ O (M + H ⁺) の計算値 521.0、実測値 520.9.
27		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₅ H ₁₃ BrF ₂ N ₄ O (M + H ⁺) の計算値 479.0、実測値 479.1.
28		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、4-ビフェニルカルボニルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₉ H ₁₉ BrN ₄ O (M + H ⁺) の計算値 519.1、実測値 519.1.
29		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、3,4-ジクロロベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₅ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O (M + H ⁺) の計算値 511.0、実測値 511.0.

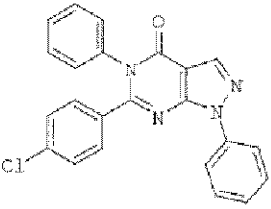
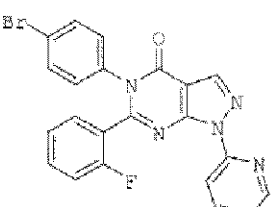
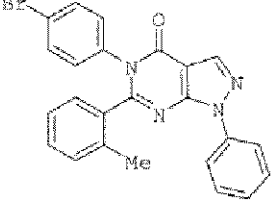
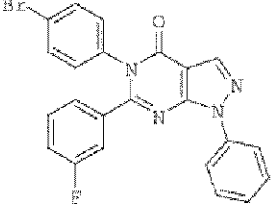
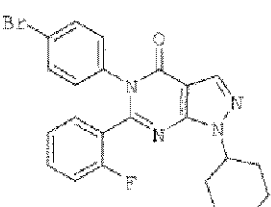
10

20

30

40

【表 5】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
30		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、市販の 4-クロロベンズアニリドをそれをアニリンおよび 4-クロロベンゾイルクロライドから製造する代わりに使用して製造する。1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.28 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.14 (dd, 2H); HPLC-MS C₂₃H₁₅ClN₄O (M+H⁺) の計算値 399.1、実測値 399.1.
31		5-アミノ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを参考例 1 に記載の通り製造する。表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、2-フルオロベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに、そして 5-アミノ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルをの代わりに使用して製造するエチル 5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾール-カルボキシレート。HPLC-MS C₂₂H₁₃BrFN₄O (M+H⁺) の計算値 462.0、実測値 462.0.
32		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、o-トルオイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C₂₄H₁₃BrN₄O (M+H⁺) の計算値 457.1、実測値 457.0.
33		表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、3-フルオロベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (m, 4H); HPLC-MS C₂₃H₁₄BrFN₄O (M+H⁺) の計算値 461.0、実測値 461.0.
34		5-アミノ-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを参考例 1 に記載の通り製造する。表題化合物を、実施例 2 に記載の通り、2-フルオロベンゾイルクロライドを p-トルオイルクロライドの代わりに、そして 5-アミノ-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルをエチル 5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾール-カルボキシレートの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C₂₃H₂₂BrFN₄O (M+H⁺) の計算値 467.1、実測値 467.0.

10

20

30

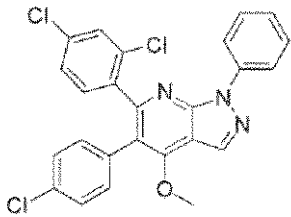
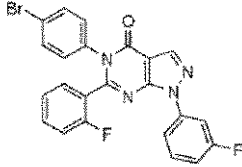
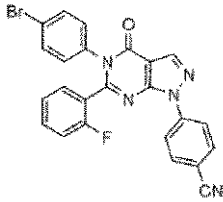
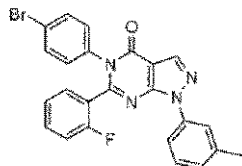
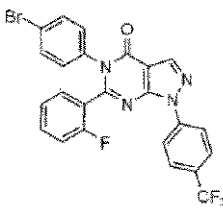
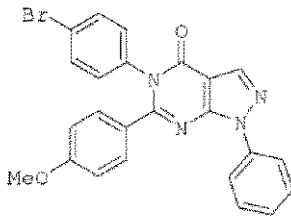
40

【表 6】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
35		表題化合物を、実施例2に記載の通り、ベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値 443.0、実測値 443.1。
36		表題化合物を、実施例2に記載の通り、p-トルオイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値 457.1、実測値 457.0。
37		表題化合物を実施例1に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.5-7.45 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.2 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.66 Hz, 2H)。LC/MS 実測値: 477.1 (M+1/z)。
38		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.11 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.01 (bd, 2H), 6.90 (t, 1H), 1.60 (s, 9H); HPLC-MS C ₂₁ H ₁₈ BrFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 440.1、実測値 440.2。
39		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.03 (bd, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (t, 1H); HPLC-MS C ₂₀ H ₁₆ BrFN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 491.0、実測値 491.2。

【 0 2 8 7 】

【表 7】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
40		5-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを78%収率でMeOHを溶媒として使用する以外、実施例4に記載の通り製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.04-7.15 (m, 4H), 4.36 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O (M+H) ⁺ の計算値: 480.0、実測値 480.2。
41		LCMS: 479.0 (M+H) ⁺ .
42		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.25 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1 H, s), 7.60 (2 H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.27 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.15-7.22 (2 H, m), 6.99 (1 H, t, J = 8.8 Hz), 6.86 (2 H, d, J = 6.8 Hz), 6.78 (1 H, t, J = 8.8 Hz) ppm; LCMS: 486.0 (M+H) ⁺ .
43		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.46 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1 H, brs), 7.55 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.49 (3 H, m), 7.37 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 7.30 (1 H, dt, J = 2.0, 6.8), 7.18 (2 H, d, J = 8.8), 7.03 (1 H, dt, J = 2.0, 6.8), 2.56 (3 H, s) ppm; LCMS: 475.0 (M+H) ⁺ .
44		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.22 (1 H, s), 8.20 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.26 (2 H, m), 7.10 (1 H, dt, J = 0.8, 6.8 Hz), 6.89 (2 H, d, J = 6.8 Hz), 6.80 (1 H, dt, J = 0.8, 6.8 Hz) ppm.
45		表題化合物を、実施例2に記載の通り、p-アニソイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 3.79 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ BrN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値 473.0、実測値 473.0。

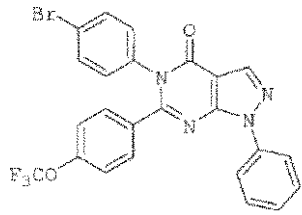
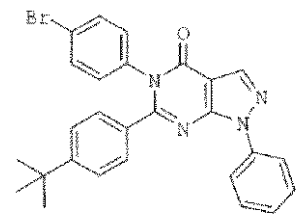
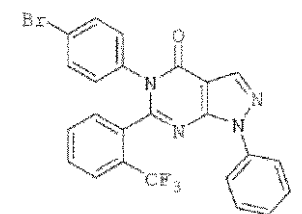
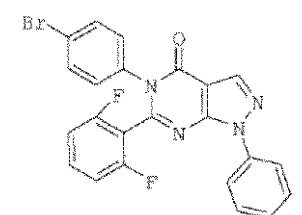
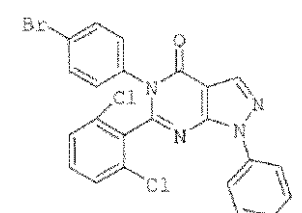
10

20

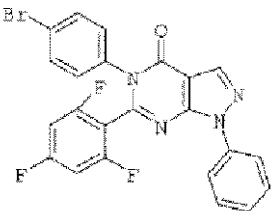
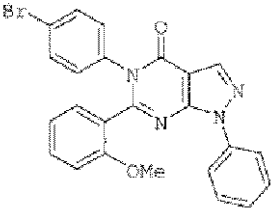
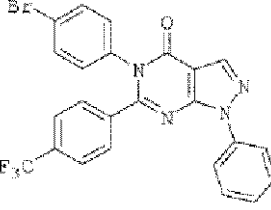
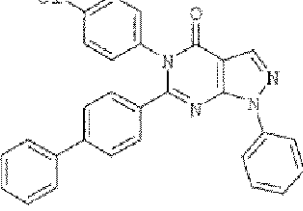
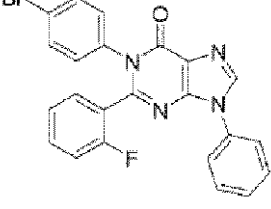
30

40

【表 8】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
46		表題化合物を、実施例2に記載の通り、4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C₂₄H₁₆BrF₃N₂O₂ (M + H⁺)の計算値 527.0、実測値 527.0.
47		表題化合物を、実施例2に記載の通り、4-tert-ブチルベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C₂₇H₂₅BrN₂O (M + H⁺)の計算値 499.1、実測値 499.1.
48		表題化合物を、実施例2に記載の通り、2-トリフルオロメチルベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C₂₆H₁₄BrF₃N₂O (M + H⁺)の計算値 511.0、実測値 511.0.
49		表題化合物を、実施例2に記載の通り、2,6-ジフルオロベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.81 (t, 2H); HPLC-MS C₂₅H₁₃BrF₂N₂O (M + H⁺)の計算値 479.0、実測値 479.0.
50		表題化合物を、実施例2に記載の通り、2,6-ジクロロベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C₂₅H₁₃BrCl₂N₂O (M + H⁺)の計算値 511.0、実測値 511.0.

【表 9】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
51		表題化合物を、実施例2に記載の通り、2,4,6-トリフルオロベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。HPLC-MS C₂₃H₁₂BrF₃N₄O (M +H⁺)の計算値 497.0、実測値 497.0。
52		表題化合物を、実施例2に記載の通り、o-アニソイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.13 (dd, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.32 (m, 5H), 6.95 (td, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.60 (s, 3H); HPLC-MS C₂₃H₁₇BrN₄O₂ (M +H⁺)の計算値 473.0、実測値 473.0。
53		表題化合物を、実施例2に記載の通り、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに使用して製造する。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (dd, 2H), 7.50 (m, 8H), 7.37 (t, 1H), 7.03 (d, 2H); HPLC-MS C₂₄H₁₄BrF₃N₄O (M +H⁺)の計算値 511.0、実測値 511.0。
54		表題化合物を、実施例2に記載の通り、4-ピフェニルカルボニルクロライドをp-トルオイルクロライドの代わりに、そして4-クロロアニリンを4-ブロモアニリンの代わりに使用して製造する。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.56-7.33 (m, 14H), 7.13 (d, 2H); HPLC-MS C₂₆H₁₀ClN₄O (M +H⁺)の計算値 475.1、実測値 475.1。
55		¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.88 (t, 1H); HPLC-MS C₂₃H₁₄BrFN₄O (M +H⁺)の計算値 461.0、実測値 461.0。

10

20

30

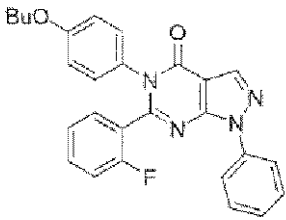
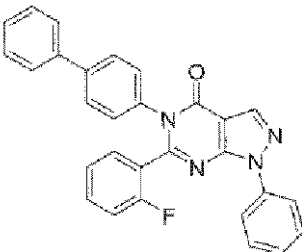
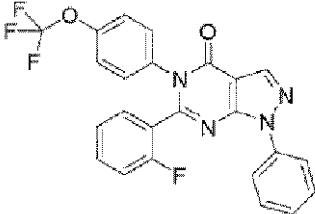
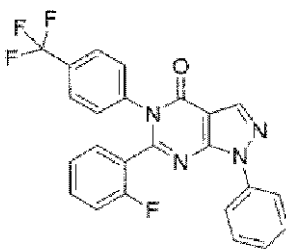
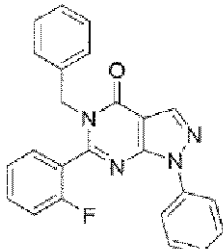
40

【表 10】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
56		HPLC-MS C ₂₀ H ₁₄ FN ₄ O (M+1 ⁺)の計算値: 408.1, 実測値: 408.2
57		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値: 413.3, 実測値: 413.3
58		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.05-7.15 (m, 5H), 6.90 (t, 1H), 4.43 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ OS (M+1 ⁺)の計算値: 429.1, 実測値: 429.2.
59		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O (M+1 ⁺)の計算値: 439.2, 実測値: 439.2.
60		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₇ FN ₄ O ₃ (M+1 ⁺)の計算値: 441.1, 実測値: 441.2.

【0289】

【表 1 1】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
61		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₆ FN ₄ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値:455. 2, 実測値: 455. 2
62		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₉ FN ₄ O (M+1) ⁺ の計算値:459. 2; 実測値: 459. 2.
63		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値:467. 1, 実測値: 467. 2
64		1H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.12 (t, 1H), 6.88 (t, 1H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₄ F ₃ N ₄ O (M+1) ⁺ の計算値:451. 1, 実測値: 451. 1.
65		1H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.05-7.25 (m, 6H), 6.83 (d, 2H), 5.70 (bd, 1H), 4.85 (bd, 1H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O (M+1) ⁺ の計算値:397. 1, 実測値: 397. 2.

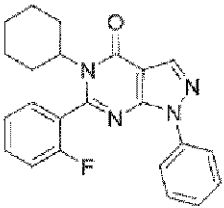
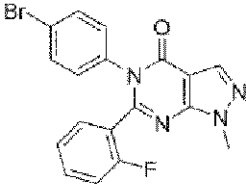
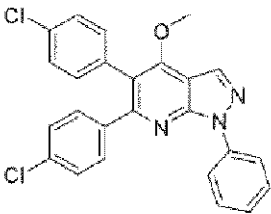
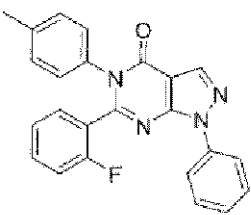
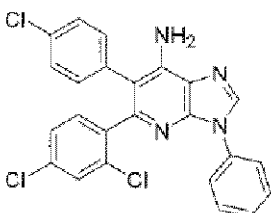
10

20

30

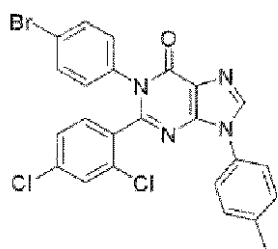
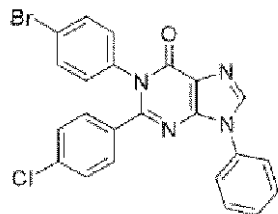
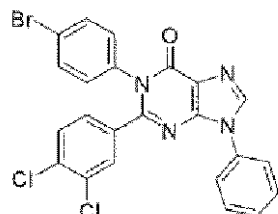
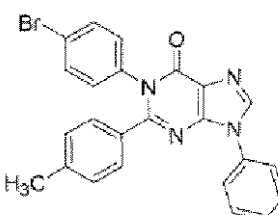
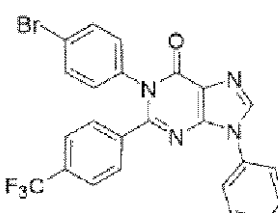
40

【表 1 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
66		HPLC-MS C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O (M+1) ⁺ の計算値:389.2, 実測値: 389.2.
67		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.15 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.00 (bd, 2H), 6.90 (t, 1H), 4.05 (s, 3H); HPLC-MS C ₁₉ H ₁₂ BrFN ₄ O (M+1) ⁺ の計算値:399.0, 実測値: 399.1.
70		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₄ O (M+1) ⁺ の計算値:446.1, 実測値: 446.2.
71		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.26-7.353 (m, 3H), 7.03-7.10 (m, 5H), 6.88 (t, 1H), 2.28 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O (M+1) ⁺ の計算値:397.1, 実測値: 397.2.
72		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 5.92 (d, 1H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ (M+H) ⁺ の計算値: 465.0、実測値 465.0.

【 0 2 9 0 】

【表 1 3】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
73		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (b, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.98 (b, 1H), 2.41 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₀ H ₁₆ BrCl ₂ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 525.0、実測値 525.0.
75		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.56 (t, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 7.03 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 477.0、実測値 477.0.
76		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (m, 3H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 511.0、実測値 511.0.
77		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.03 (m, 4H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₅ BrN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 457.0、実測値 457.0.
78		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.49 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.04 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₃ BrF ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 511.0、実測値 511.0.

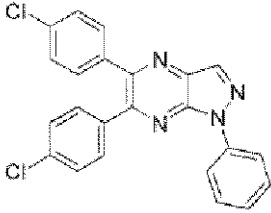
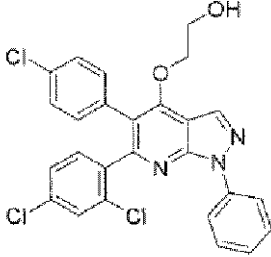
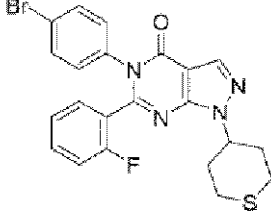
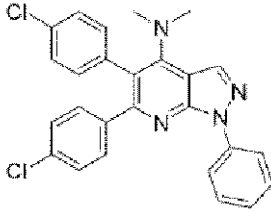
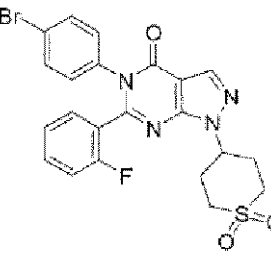
10

20

30

40

【表 1 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
80		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.32~7.43 (m, 7H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ (M+H) ⁺ の計算値: 417.1, 実測値: 417.1.
81		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.26~7.34 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.07~7.13 (m, 4H), 4.69 (t, 2H), 3.90 (t, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₄ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 510.1, 実測値: 510.1.
82		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₆ BrFN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 485.0, 実測値: 485.0.
83		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 2.91 (s, 6H); HPLC-MS C ₂₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ (M+H) ⁺ の計算値: 459.1, 実測値: 459.1.
84		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (qd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.00 (bd, 2H), 6.92 (t, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.58 (td, 2H), 3.13 (td, 2H), 2.75~2.82 (m, 2H), 2.53~2.59 (m, 2H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₆ BrFN ₄ O ₃ S (M+H) ⁺ の計算値: 517.0, 実測値: 517.0.

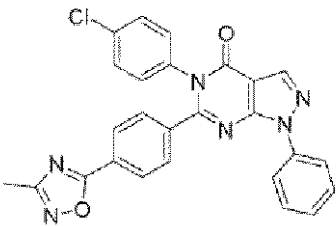
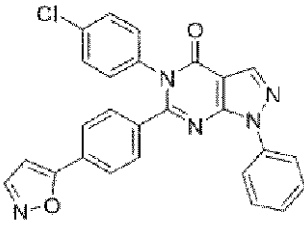
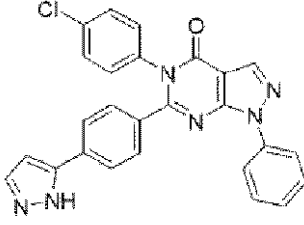
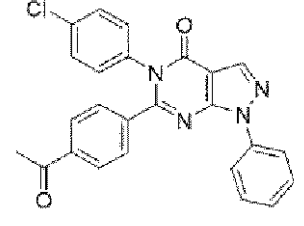
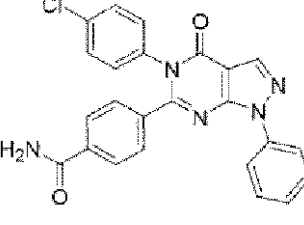
10

20

30

40

【表 15】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
85		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.48–7.54 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 2.47 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 481.1, 実測値: 481.1.
86		HPLC-MS C ₂₀ H ₁₅ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 466.1, 実測値: 466.1.
87		HPLC-MS C ₂₀ H ₁₇ ClN ₅ O (M+H ⁺)の計算値: 465.1, 実測値: 465.1.
88		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₇ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 441.1, 実測値: 441.1.
89		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.99 (b, 1H), 5.63 (b, 1H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 442.1, 実測値: 442.1.

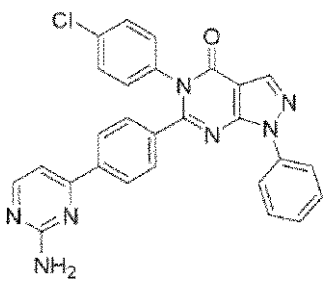
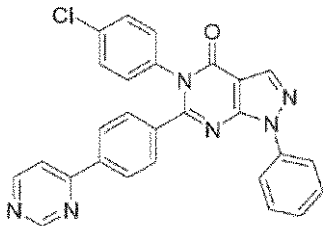
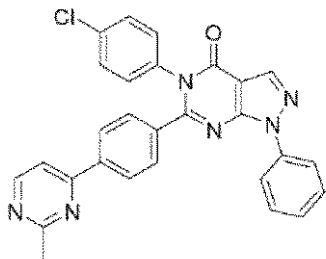
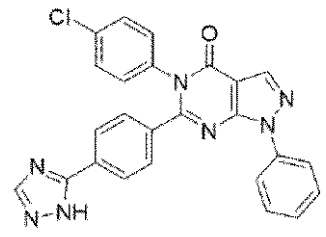
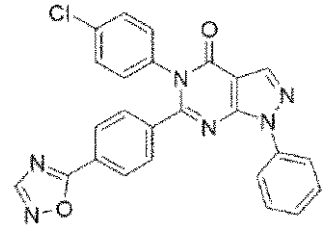
10

20

30

40

【表 16】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
90		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.35 (b, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.34 (b, 2H); HPLC-MS C ₂₇ H ₁₉ ClN ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 492.1, 実測値: 492.2.
91		HPLC-MS C ₂₇ H ₁₇ ClN ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 477.1, 実測値: 477.2.
92		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.71 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.47~7.52 (m, 5H), 7.34 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 2.81 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₉ ClN ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 491.1, 実測値: 491.1.
93		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.11 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClN ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 466.1, 実測値: 466.1.
94		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.48~7.54 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.11 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 467.1, 実測値: 467.1.

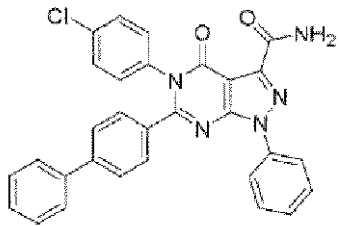
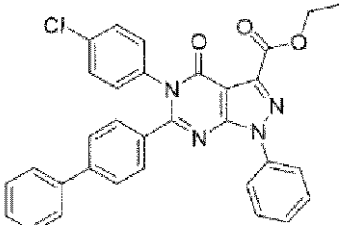
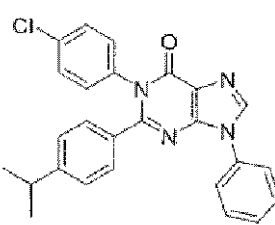
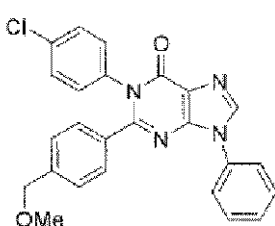
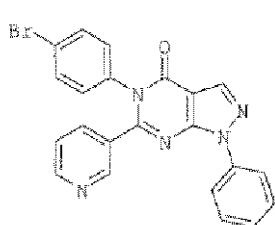
10

20

30

40

【表 17】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
95		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 10.11 (b, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.51~7.57 (m, 6H), 7.38~7.47 (m, 8H), 7.18 (d, 2H), 6.65 (b, 1H); HPLC-MS C ₃₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 518.1, 実測値: 518.1.
96		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (d, 2H), 7.36~7.57 (m, 12H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 1.46 (t, 3H); HPLC-MS C ₃₂ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 547.2, 実測値: 547.2.
105		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.91 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 1.00 (d, 6H); HPLC-MS C ₃₁ H ₂₁ ClN ₅ O (M+H ⁺)の計算値: 441.1, 実測値 441.1.
106		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₉ Cl N ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 443.0, 実測値 443.0.
107		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.68 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.57 (dt, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₄ BrN ₆ O (M+H ⁺)の計算値 444.0, 実測値 444.1.

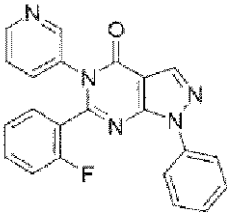
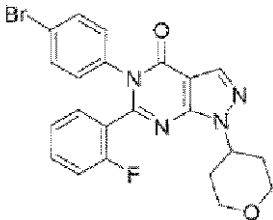
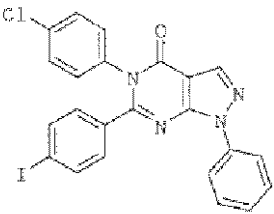
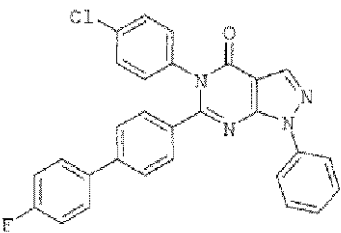
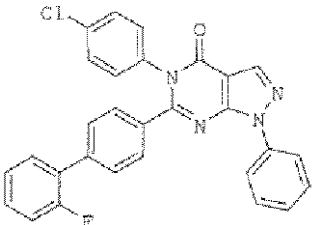
10

20

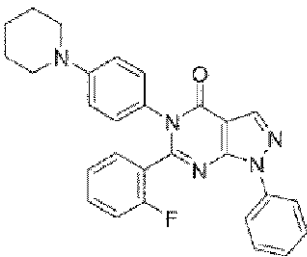
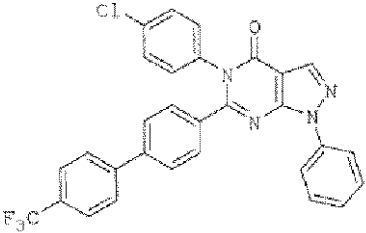
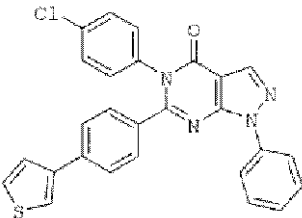
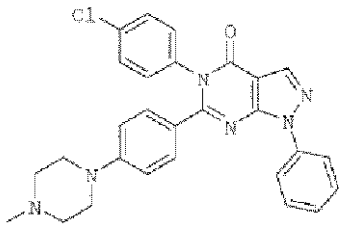
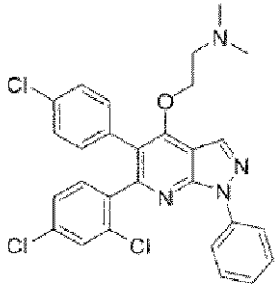
30

40

【表 18】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
108		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₄ FN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 384.1, 実測値: 384.1.
109		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.18(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.27~7.35(m, 2H), 7.12(t, 1H), 7.00(bd, 2H), 6.91(t, 1H), 4.92(m, 1H), 4.13(dd, 2H), 3.58(td, 2H), 2.42(qd, 2H), 1.97(dd, 2H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ BrFN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 469.1, 実測値: 469.1.
110		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (dd, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.07 (m, 4H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₄ ClIN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値 525.0、実測値 524.9.
111		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.46~7.33 (m, 7H), 7.12 (m, 4H); HPLC-MS C ₂₉ H ₁₉ ClFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値 493.1、実測値 493.1.
112		HPLC-MS C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値 493.1、実測値 493.1.

【表 19】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
113		1H NMR (CDCl₃) δ(ppm) 8.33(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.24~7.35(m, 3H), 7.06(t, 1H), 6.99(d, 2H), 6.89(t, 1H), 6.77(d, 2H), 3.13(m, 5H), 1.64(m, 5H); HPLC-MS C₂₈H₂₄FN₅O (M+H⁺)の計算値: 466.2, 実測値: 466.2.
114		1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.54~7.44 (m, 6H), 7.36 (m, 3H), 7.14 (d, 2H); HPLC-MS C₃₀H₁₈ClF₃N₄O (M+H⁺)の計算値 543.1, 実測値 543.1.
115		1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.53~7.48 (m, 5H), 7.41~7.32 (m, 7H), 7.13 (d, 2H); HPLC-MS C₂₇H₁₇ClN₅OS (M+H⁺)の計算値 481.1, 実測値 481.1.
116		1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 3.52 (t, 4H), 3.12 (t, 4H), 2.78 (s, 3H); HPLC-MS C₂₈H₂₆ClN₅O (M+H⁺)の計算値 497.2, 実測値 497.1.
117		HPLC-MS C₂₃H₂₃Cl₂N₄O (M+H⁺)の計算値: 537.1, 実測値: 537.1.

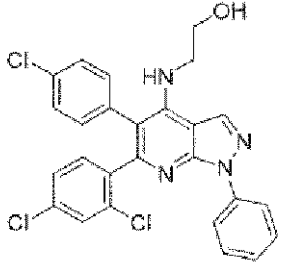
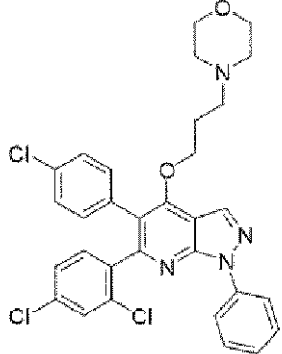
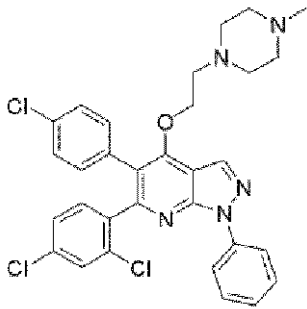
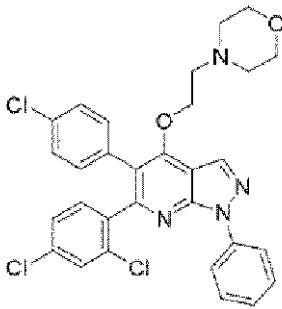
10

20

30

40

【表 20】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
118		¹ H NMR (MeOD) δ(ppm) 8.47 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 7.07-7.13-7.23 (m, 4H), 3.78 (s, 4H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₃ O (M+H ⁺) の計算値: 509.1, 実測値: 509.1.
119		HPLC-MS C ₃₁ H ₂₇ Cl ₃ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 593.1, 実測値: 593.1.
120		HPLC-MS C ₃₁ H ₂₈ Cl ₃ N ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 592.1, 実測値: 592.1.
121		HPLC-MS C ₃₀ H ₂₅ Cl ₃ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 579.1 実測値: 579.1.

10

20

30

40

【0294】

【表 2 1】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
122		¹ H NMR (メタノール-d ₄) δ (ppm) 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.83 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 4H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O (M+H ⁺)の計算値: 476.1、実測値 476.1.
123		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 6.77 (d, 2H), 3.22 (t, 4H), 1.63 (m, 6H); HPLC-MS C ₂₆ H ₂₄ ClN ₅ O (M+H ⁺)の計算値 482.2、実測値 482.1.
124		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (dd, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.20 (d, 2H), 7.08 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₅ O (M+H ⁺)の計算値 477.0、実測値 477.0.
125		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.29 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.83 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値 491.1、実測値 491.1.
126		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.13 (m, 3H), 3.53 (t, 4H), 3.16 (t, 4H); HPLC-MS C ₂₇ H ₂₃ BrN ₅ O (M+H ⁺)の計算値 527.1、実測値 527.1.

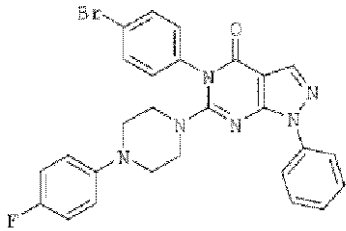
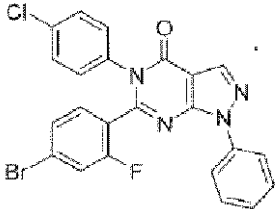
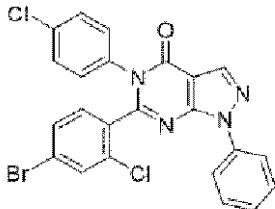
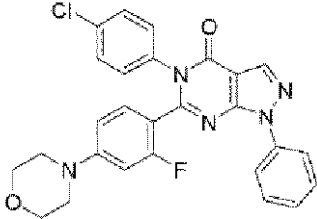
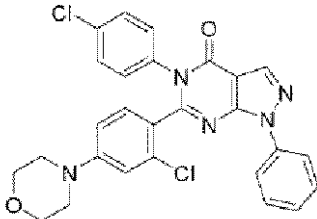
10

20

30

40

【表 2 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
127		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.05 (m, 4H), 3.50 (t, 4H), 3.08 (t, 4H); HPLC-MS C ₂₇ H ₂₂ BrFN ₅ O (M+H) ⁺ の計算値 545.1, 実測値 545.0.
128		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.22~7.7.32 (m, 4H), 7.08~7.12 (m, 3H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₃ BrClFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 495.0, 実測値: 495.0.
129		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.48 (t, 3H), 7.26~7.36 (m, 5H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (b, 1H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 511.0, 実測値: 511.0.
130		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₁ ClFN ₅ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 502.1, 実測値: 502.1.
131		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.26~7.29 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 3.84 (t, 4H), 3.17 (t, 4H); HPLC-MS C ₂₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 518.1, 実測値: 518.1.

10

20

30

40

【表 2 3】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
132		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.35(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.33~7.50(m, 8H), 7.29(d, 2H), 7.12~7.15(m, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₈ ClFN ₃ O (M+H) ⁺ の計算値: 492.1, 実測値: 492.1.
133		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O (M+H) ⁺ の計算値: 509.1, 実測値: 509.1.
134		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.39~7.32 (m, 7H), 7.12 (d, 2H), 6.67 (d, 1H); HPLC-MS C ₂₇ H ₁₇ ClN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値 465.1、実測値 465.0.
135		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.86 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (dd, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.56~7.50 (m, 7H), 7.36 (m, 3H), 7.14 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₈ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値 476.1、実測値 476.1.
136		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.76 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (dd, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.14 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₈ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値 476.1、実測値 476.1.

10

20

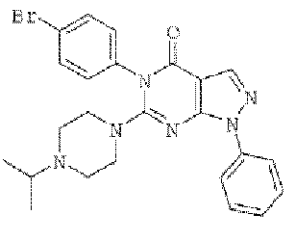
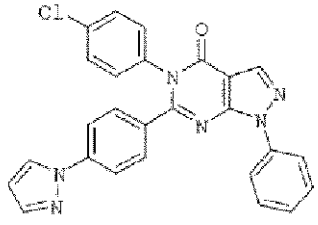
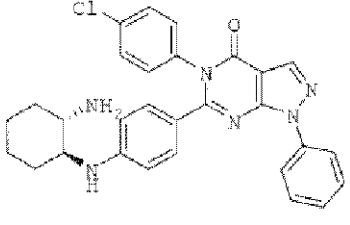
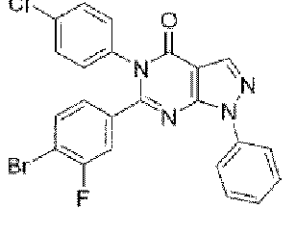
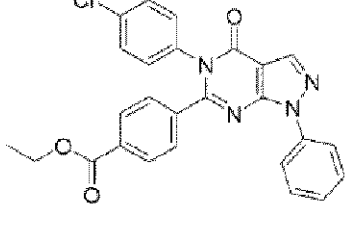
30

40

【表 2 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
137		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 494.1、実測値 494.1.
138		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.15 (dd, 2H), 3.61 (td, 2H), 2.45 (ddd, 2H), 1.99 (dd, 2H); HPLC-MS C ₂₅ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 483.2、実測値 483.1.
139		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₆ ClFN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 483.1、実測値 483.1.
140		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.93(d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 3.91 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₇ ClN ₅ O ₂ (M + H ⁺)の計算値: 457.1, 実測値: 457.1。
141		HPLC-MS C ₂₇ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 452.1、実測値 452.0.

【表 2 5】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
142		HPLC-MS C ₂₄ H ₂₄ BrN ₄ O (M + H ⁺)の計算値 493.1、実測値 493.1.
143		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O (M + H ⁺)の計算値 465.1、実測値 465.1.
144		HPLC-MS C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O (M + H ⁺)の計算値 511.2、実測値 511.1.
145		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ BrClFN ₄ O (M + H ⁺)の計算値: 495.0、実測値: 495.0.
146		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.13(d, 2H), 7.93(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.40(d, 2H), 7.36(t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.08(d, 2H), 4.37(q, 2H), 1.39(t, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₈ ClN ₄ O ₂ (M + H ⁺)の計算値: 471.1、実測値: 470.1.

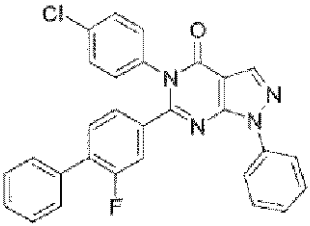
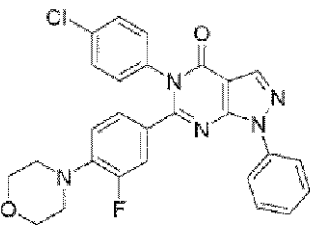
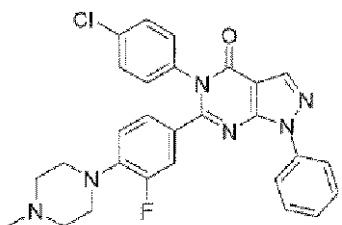
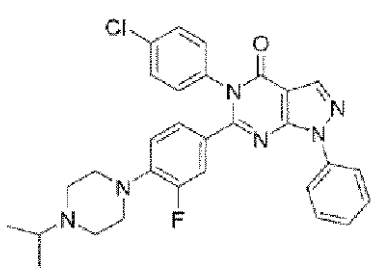
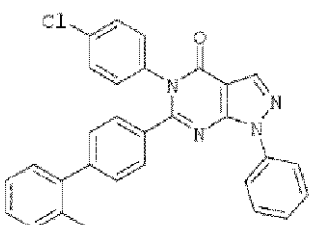
10

20

30

40

【表 2 6】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
147		HPLC-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{ClFN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 493.1, 実測値: 493.1。
148		HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値: 502.1, 実測値: 502.1, 501.94
149		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.79 (t, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.69 (s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 515.2, 実測値: 515.2。
150		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.79 (t, 1H), 3.53-3.62 (m, 5H), 3.36 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 1.40 (d, 6H); HPLC-MS $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 543.2, 実測値: 543.2。
151		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.26 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.14 (m, 3H), 2.18 (s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値 489.1, 実測値 489.1。

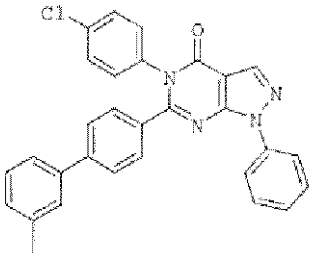
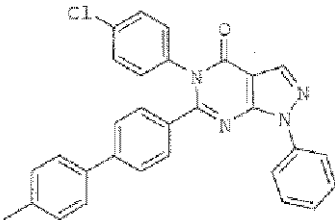
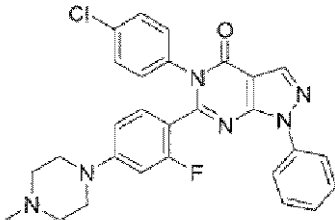
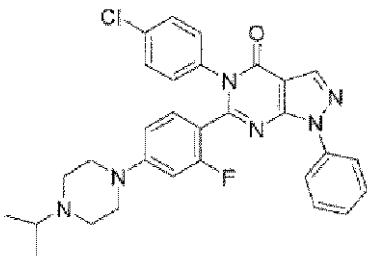
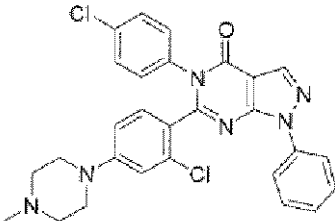
10

20

30

40

【表 27】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
152		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.41-7.32 (m, 8H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 2.41 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O (M+H ⁺)の計算値 489.1、実測値 489.1.
153		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 2.39 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O (M+H ⁺)の計算値 489.1、実測値 489.1.
154		HPLC-MS C ₂₈ H ₃₁ ClFN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 515.2、実測値: 515.2.
155		HPLC-MS C ₃₀ H ₃₃ ClFN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 543.2、実測値: 543.2.
156		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 531.1、実測値: 531.1.

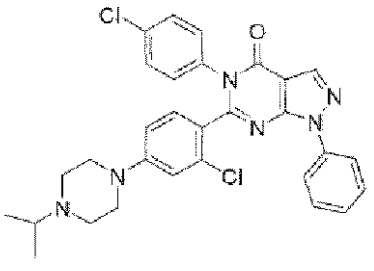
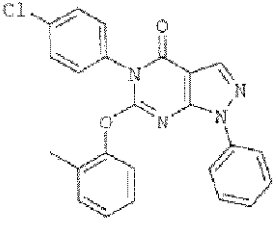
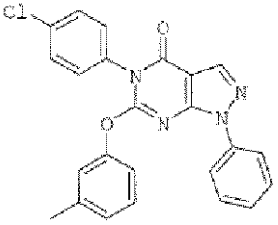
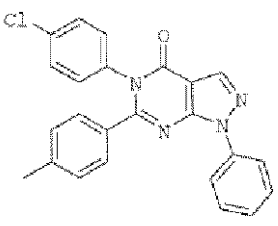
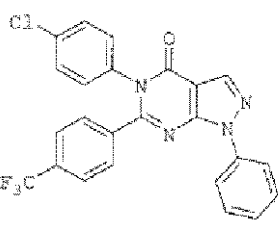
10

20

30

40

【表 28】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
157		HPLC-MS $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 559.2、実測値: 559.2。
158		HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値 429.1、実測値 429.2。
159		HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値 429.1、実測値 429.2。
160		HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値 413.1、実測値 413.2。
161		HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値 467.1、実測値 467.2。

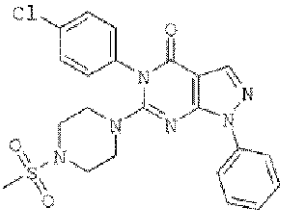
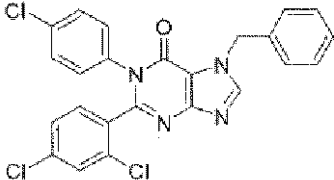
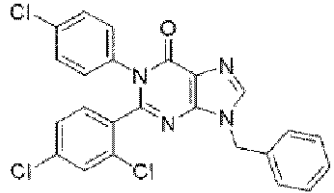
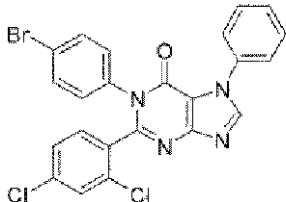
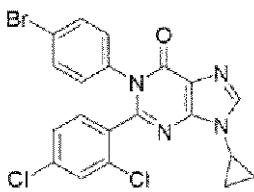
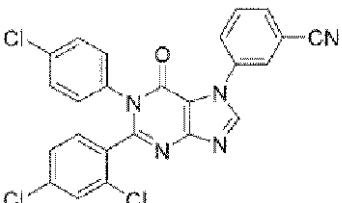
10

20

30

40

【表 29】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
162		1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (dd, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 3.30 (t, 4H), 3.06 (t, 4H), 2.76 (s, 3H); HPLC-MS C₂₂H₂₁ClN₄O₂S (M+H⁺)の計算値 485.1、実測値 485.2.
163		HPLC-MS C₂₄H₁₅Cl₂N₄O (M+H⁺)の計算値: 481.9、実測値 481.9
164		1H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.19 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.97 (b, 1H), 5.27 (d, 2H); HPLC-MS C₂₄H₁₅Cl₂N₄O (M+H⁺)の計算値: 481.0、実測値 481.0.
165		HPLC-MS C₂₅H₁₃BrCl₂N₄O (M+H⁺)の計算値: 510.9、実測値 510.9.
166		HPLC-MS C₂₀H₁₃BrCl₂N₄O (M+H⁺)の計算値: 474.9、実測値 474.9.
167		HPLC-MS C₂₄H₁₂Cl₃N₄O (M+H⁺)の計算値: 492.1、実測値 492.1.

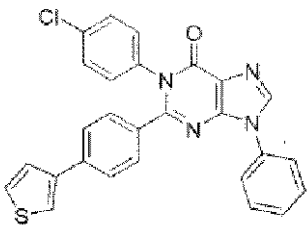
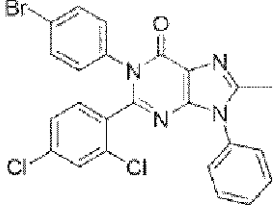
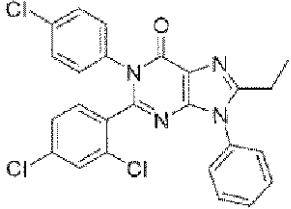
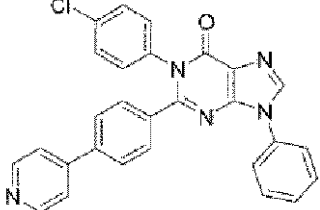
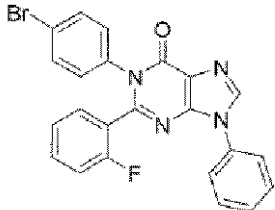
10

20

30

40

【表 3 0】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
168		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.14 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 481.0、実測値 481.0.
169		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.54 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.45 (b, 1H), 7.10 (m, 4H), 2.56 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₅ BrCl ₂ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 524.9、実測値 524.9.
170		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.56 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 2.85 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 495.0、実測値 495.0.
171		¹ H NMR (メタノール-d ₄) δ (ppm) 8.69 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.81 (m, 4H), 7.60 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 4H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 476.2、実測値 476.2.
172		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.29 (t, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.88 (t, 1H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₃ BrFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 461.0、実測値 461.0.

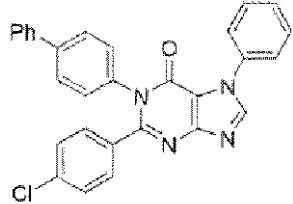
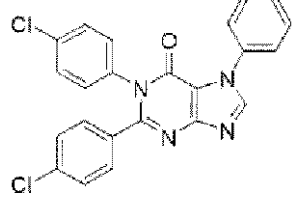
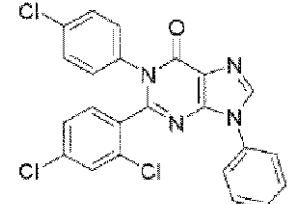
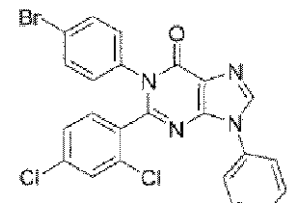
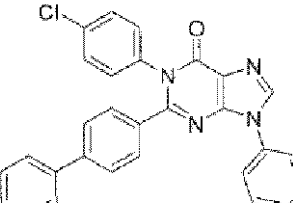
10

20

30

40

【表 3 1】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
173		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 475.1、実測値 475.1.
174		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 433.1、実測値 433.1.
175		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm) 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.42 (m, 6H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 467.0、実測値 467.0.
176		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (b, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (b, 1H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 511.0、実測値 511.0.
177		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.44 (m, 5H), 7.34 (m, 5H), 7.15 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 475.1、実測値 475.1.

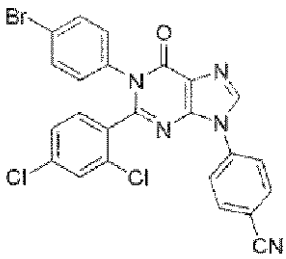
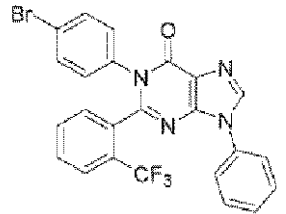
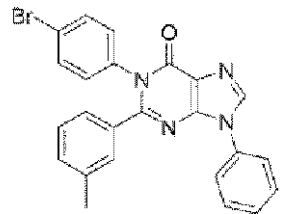
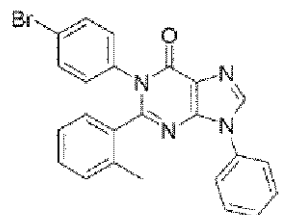
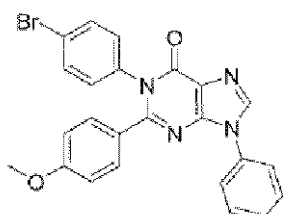
10

20

30

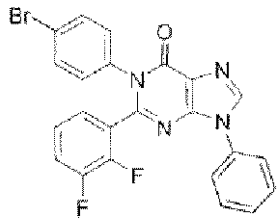
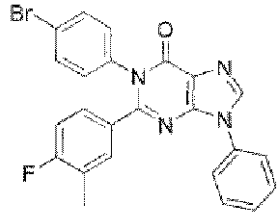
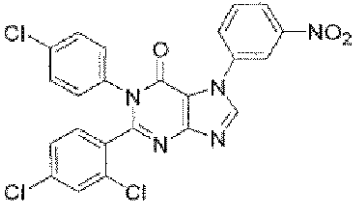
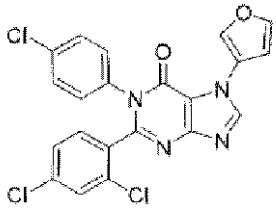
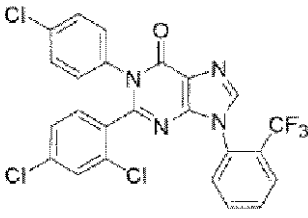
40

【表 3 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
178		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.97 (b, 1H); HPLC-MS C ₂₁ H ₁₂ BrCl ₂ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 535.8、実測値 535.8.
179		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₄ BrF ₃ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 511.0、実測値 511.0.
180		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.08 (m, 6H), 2.24 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 457.0、実測値 457.0.
181		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.46 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 457.0、実測値 457.0.
182		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 2.05 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 3.76 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 473.1、実測値 473.1.

【0300】

【表 3 3】

化合物 番号	構造式	物理データ $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
183		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.06 (m, 5H); HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}$ ($M+H^+$) の計算値: 479.0、実測値 479.0.
184		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.82 (t, 1H), 2.16 (s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{BrFN}_4\text{O}$ ($M+H^+$) の計算値: 475.0、実測値 475.0.
185		HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($M+H^+$) の計算値: 511.9、実測値 511.9.
186		HPLC-MS $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$) の計算値: 456.9、実測値 456.9.
187		HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ ($M+H^+$) の計算値: 534.9、実測値 534.9.

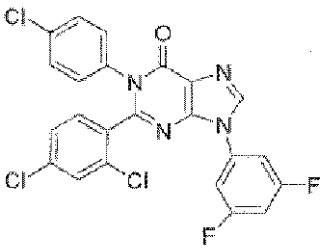
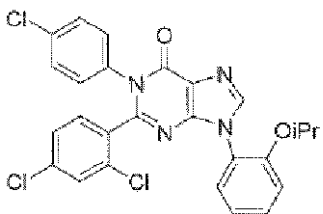
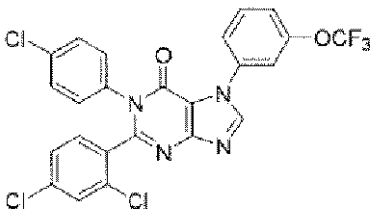
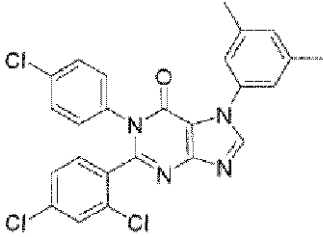
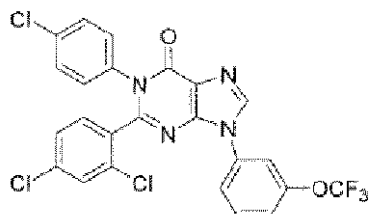
10

20

30

40

【表 3 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
188		HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 502.9、実測値 502.9.
189		HPLC-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 525.0、実測値 525.0.
190		HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 550.9、実測値 550.9.
191		HPLC-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 494.9、実測値 494.9.
192		HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 550.9、実測値 550.9.

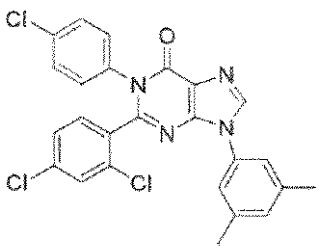
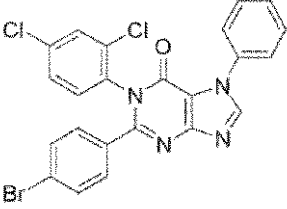
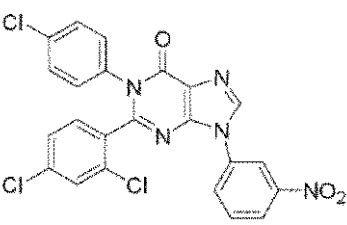
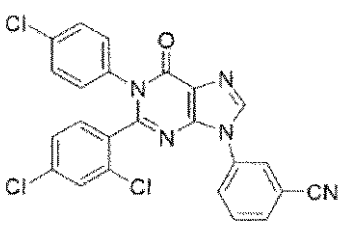
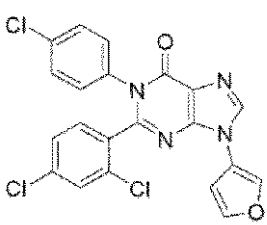
10

20

30

40

【表 3 5】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
193		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 494.9、実測値 494.9.
194		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₅ BrCl ₂ N ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 510.9、実測値 510.9.
195		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ (M+H ⁺) の計算値: 511.9、実測値 511.9.
196		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 492.0、実測値 492.0.
197		HPLC-MS C ₂₁ H ₁₁ Cl ₃ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 456.9、実測値 456.9.

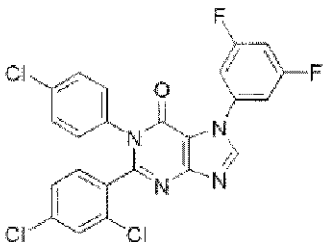
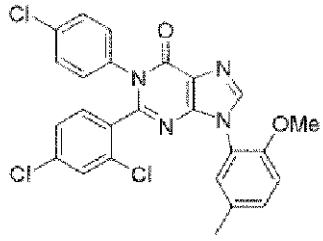
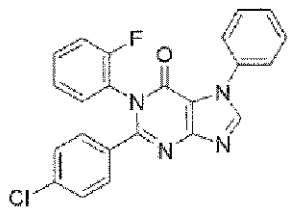
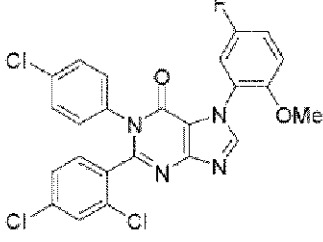
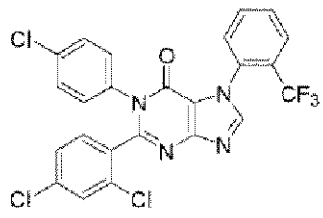
10

20

30

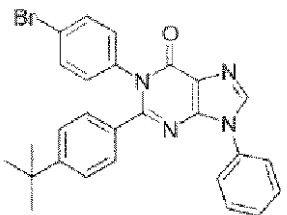
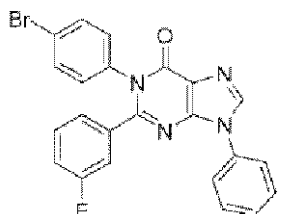
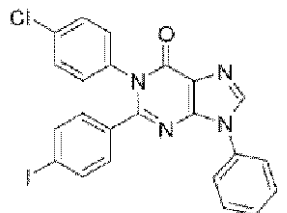
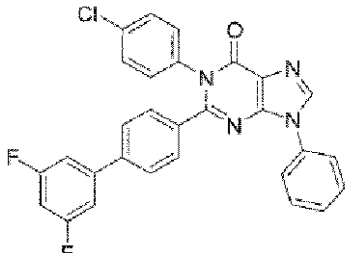
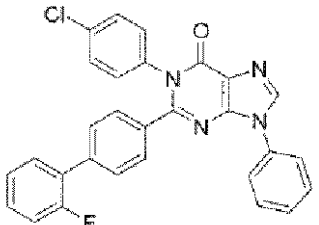
40

【表 3 6】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
198		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 502.9、実測値 502.9.
199		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 511.0、実測値 511.9.
200		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₄ ClFN ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 417.0、実測値 417.0.
201		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₄ Cl ₃ FN ₄ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 514.9、実測値 514.9.
202		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₂ F ₃ Cl ₃ N ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 534.9、実測値 534.9.

【 0 3 0 2 】

【表 3 7】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
203		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 1.25 (s, 9H); HPLC-MS C ₂₇ H ₂₅ BrN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 499.0、実測値 499.0.
204		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.99 (m, 1H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₄ BrFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 461.0、実測値 461.0.
205		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₄ ClIN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 525.1、実測値 525.1.
206		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.14 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.80 (m, 1H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₃ ClF ₂ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 511.0、実測値 511.0.
207		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 6H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₃ ClFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 493.0、実測値 493.0.

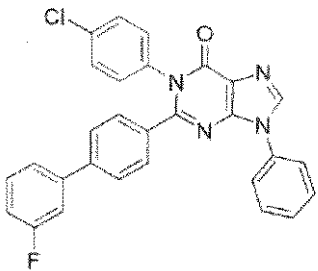
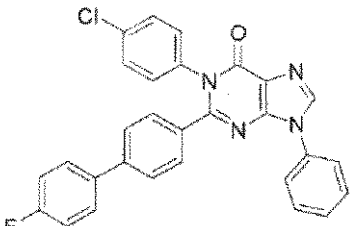
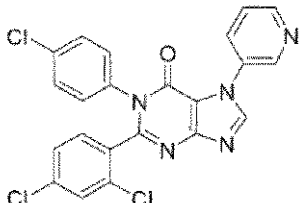
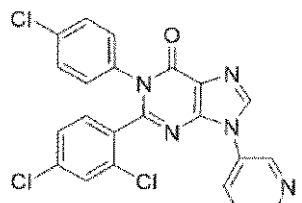
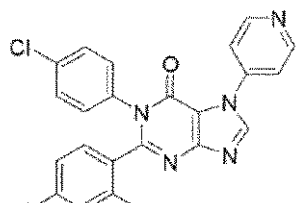
10

20

30

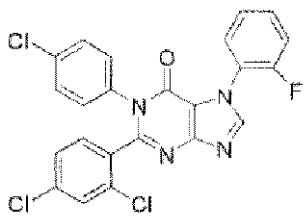
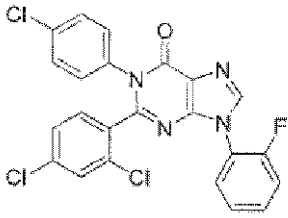
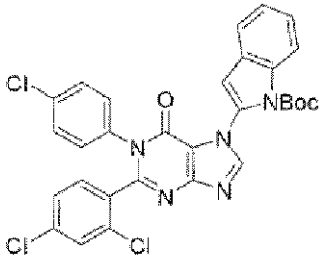
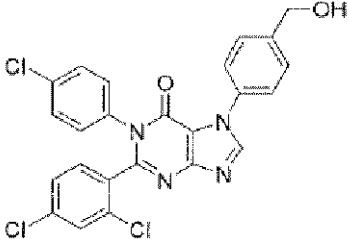
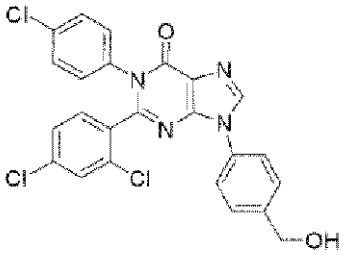
40

【表 3 8】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
208		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (m, 6H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (m, 1H); HPLC-MS C ₂₉ H ₁₉ ClFN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 493.0、実測値 493.0.
209		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.13 (m, 4H); HPLC-MS C ₂₉ H ₁₉ ClFN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 493.0、実測値 493.0.
210		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 467.9、実測値 467.9.
211		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 467.9、実測値 467.9.
212		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 467.9、実測値 467.9.

【0303】

【表 3 9】

化合物 番号	構造式	物理データ (¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z))
213		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ FN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 484.9、実測値 484.9.
214		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ FN ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 484.9、実測値 484.9.
215		HPLC-MS C ₃₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ (M+H ⁺)の計算値: 605.9、実測値 605.9.
216		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 497.1、実測値 497.1.
217		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 497.1、実測値 497.1.

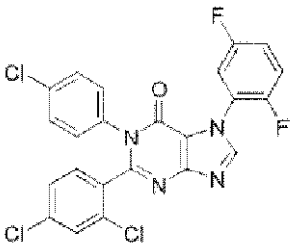
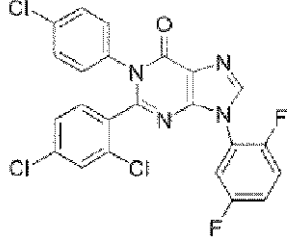
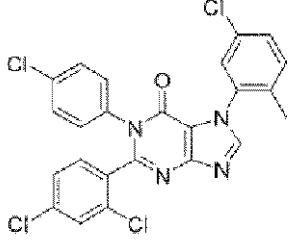
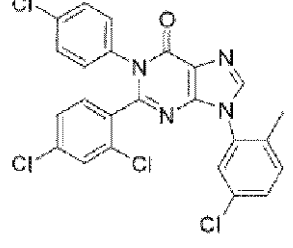
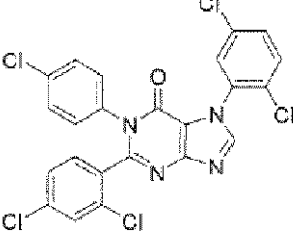
10

20

30

40

【表 4 0】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
218		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 502.9、実測値 502.9.
219		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 502.9、実測値 502.9.
220		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₄ Cl ₄ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 514.9、実測値 514.9.
221		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₄ Cl ₄ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 514.9、実測値 514.9.
222		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₁ Cl ₅ N ₄ O (M+H ⁺)の計算値: 534.9、実測値 534.9.

10

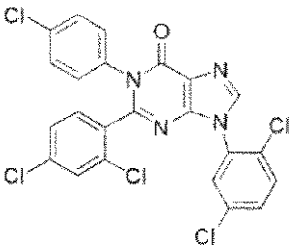
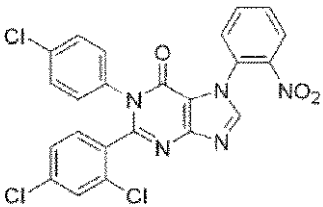
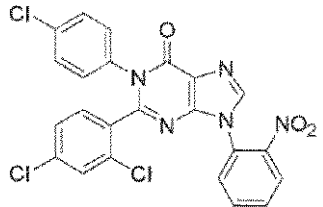
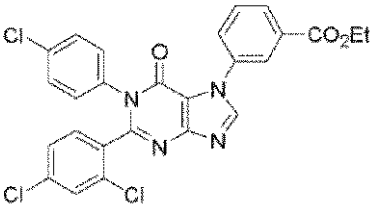
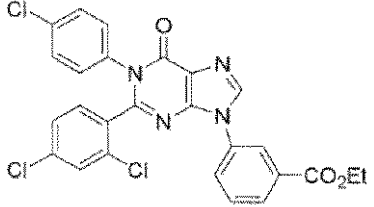
20

30

40

【 0 3 0 4 】

【表 4 1】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
223		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₅ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 534.9、実測値 534.9.
224		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ の計算値: 511.9、実測値 511.9.
225		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ の計算値: 511.9、実測値 511.9.
226		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ の計算値: 539.0、実測値 539.0.
227		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ の計算値: 539.0、実測値 539.0.

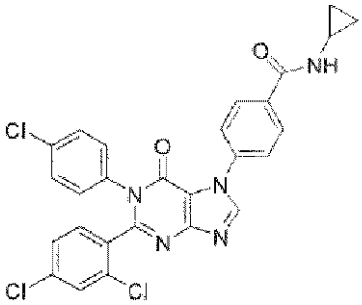
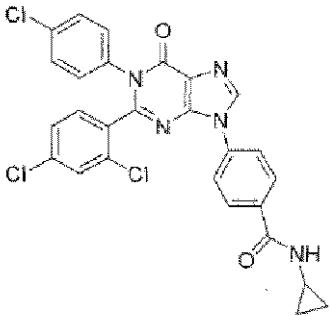
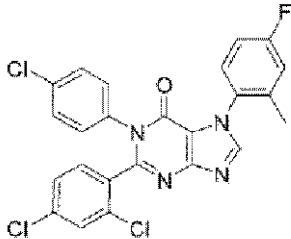
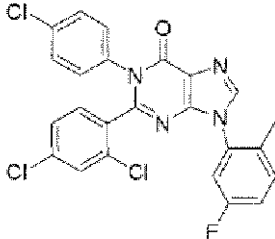
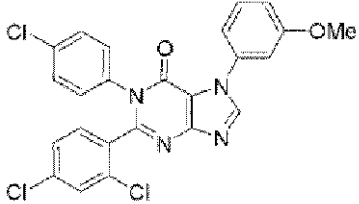
10

20

30

40

【表 4 2】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
228		HPLC-MS C ₂₇ H ₁₆ Cl ₃ N ₆ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 550.0、実測値 550.0.
229		HPLC-MS C ₂₇ H ₁₆ Cl ₃ N ₆ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 550.0、実測値 550.0.
230		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₄ Cl ₃ F N ₆ O (M+H) ⁺ の計算値: 498.9、実測値 498.9.
231		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₄ Cl ₃ F N ₆ O (M+H) ⁺ の計算値: 498.9、実測値 498.9.
232		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ Cl ₃ N ₆ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 497.0、実測値 497.0.

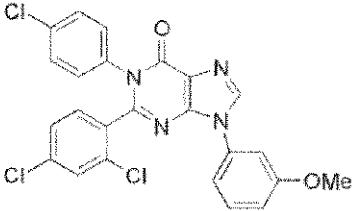
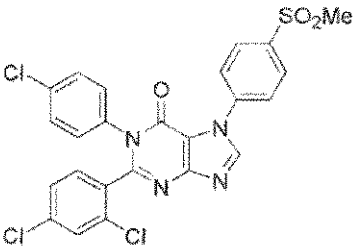
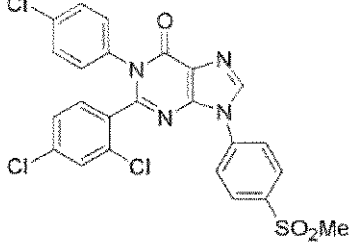
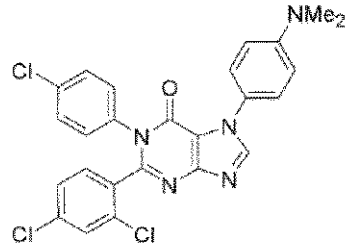
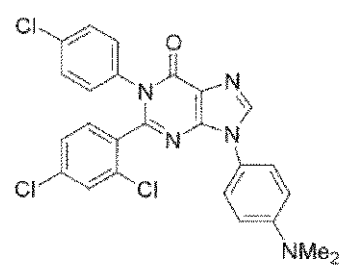
10

20

30

40

【表 4 3】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
233		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 497.0、実測値 497.0.
234		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₃ S (M+H) ⁺ の計算値: 544.9、実測値 544.9.
235		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₃ S (M+H) ⁺ の計算値: 544.9、実測値 544.9.
236		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 510.0、実測値 510.0.
237		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 510.0、実測値 510.0.

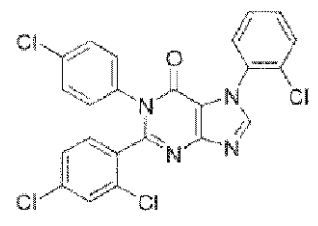
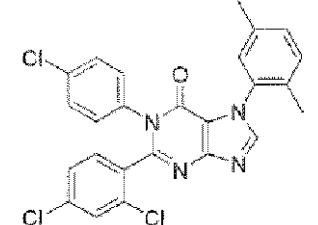
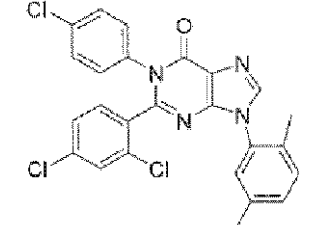
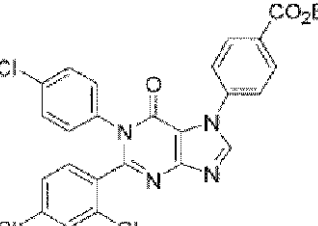
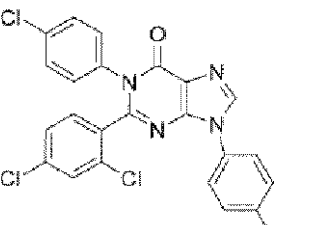
10

20

30

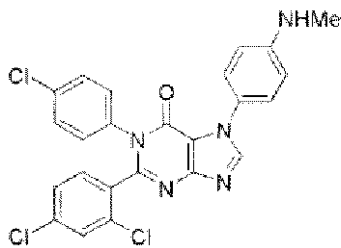
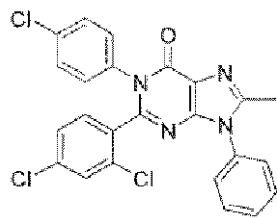
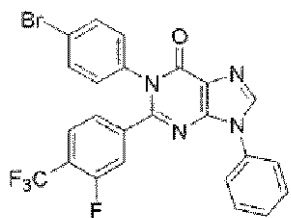
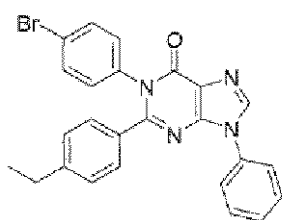
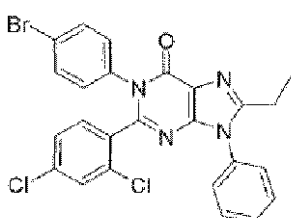
40

【表 4 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
238		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₂ Cl ₄ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 500.9、実測値 500.9.
239		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 495.0、実測値 495.0.
240		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 495.0、実測値 495.0.
241		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 539.0、実測値 539.0.
242		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 539.0、実測値 539.0.

【 0 3 0 6 】

【表 4 5】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
243		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ Cl ₃ N ₆ O (M+H ⁺) の計算値: 496.0、実測値 496.0.
244		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 480.9、実測値 480.9.
245		HPLC-MS C ₂₂ H ₁₃ BrF ₄ N ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 529.0、実測値 529.0.
246		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (d, 4H), 2.58 (q, 2H), 1.17 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₁₉ BrN ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 471.0、実測値 471.0.
247		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.54 (m, 3H), 7.40 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (b, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.93 (b, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.34 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₁₉ BrN ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 539.0、実測値 539.0.

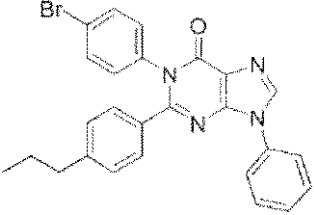
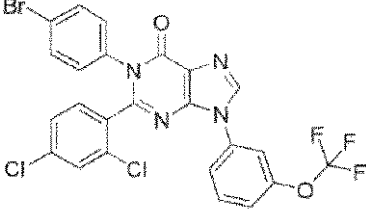
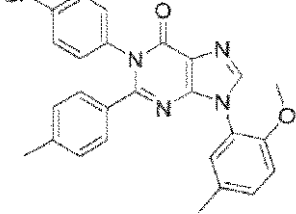
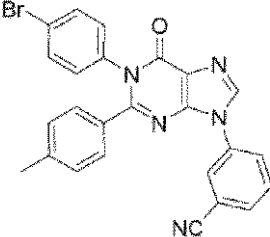
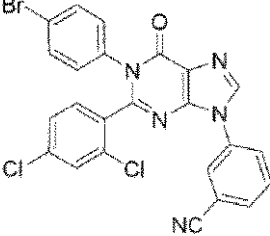
10

20

30

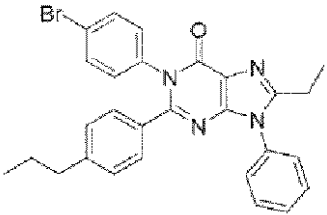
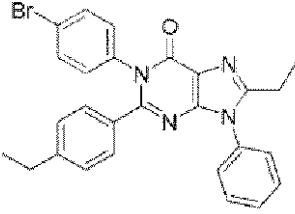
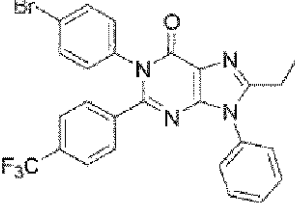
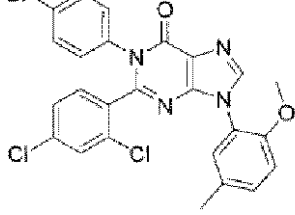
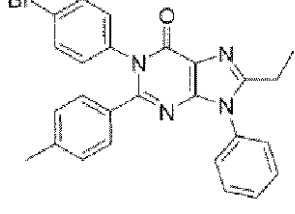
40

【表 4 6】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
248		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.02 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 1.57 (q, 2H), 0.88 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₅ BrN ₅ O (M+H) ⁺ の計算値: 485.1、実測値 485.1.
249		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.45 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.98 (b, 1H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₂ BrCl ₂ F ₃ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 595.0、実測値 595.0.
250		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ BrN ₅ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 501.1、実測値 501.1.
251		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (t, 4H), 2.31 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₃ BrN ₅ O (M+H) ⁺ の計算値: 482.0、実測値 482.0.
252		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₂ BrCl ₂ N ₅ O (M+H) ⁺ の計算値: 501.0、実測値 501.0.

【 0 3 0 7 】

【表 4 7】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
253		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.55 (m, 3H), 7.41 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 2.81 (q, 2H), 2.48 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 0.85 (t, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 513.1、実測値 513.1.
254		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.58 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 2.81 (q, 2H), 2.54 (q, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.14 (t, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 499.1、実測値 499.1.
255		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.58 (m, 3H), 7.43 (m, 6H), 7.31 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 2.84 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 539.1、実測値 539.1.
256		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値: 555.0、実測値 555.0.
257		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.55 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 2.79 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.32 (t, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 485.1、実測値 485.1.

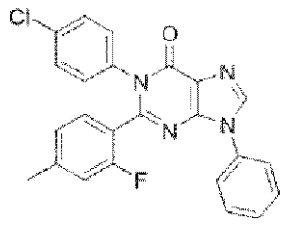
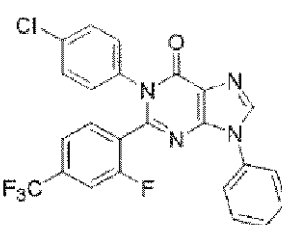
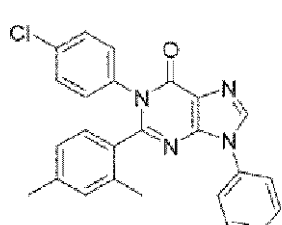
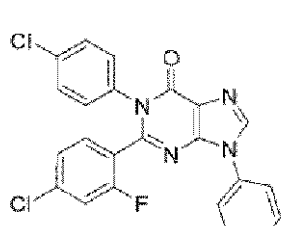
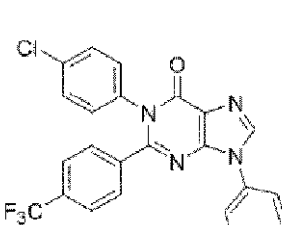
10

20

30

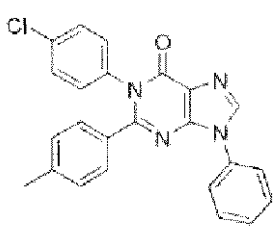
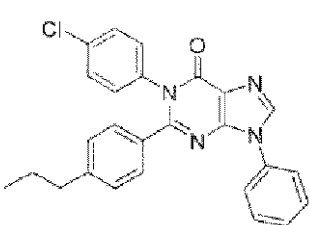
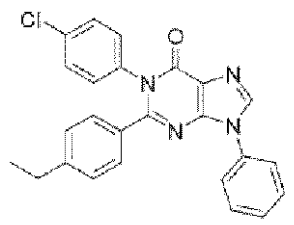
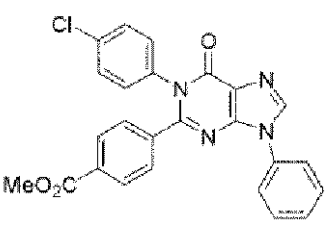
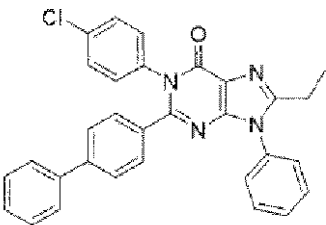
40

【表 4 8】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
258		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 2.29 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₆ ClFN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 431.1、実測値 431.1.
259		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₃ ClF ₄ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 485.1、実測値 485.1.
260		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (b, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 427.1、実測値 427.1.
262		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.74 (dd, 1H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 451.1、実測値 451.1.
262		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.11 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₄ ClF ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 467.1、実測値 467.1.

【0308】

【表 4 9】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
263		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 2.29 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 413.1、実測値 413.1.
264		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.56 (q, 2H), 0.87 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 441.1、実測値 441.1.
265		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 2.58 (q, 2H), 1.17 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 427.1、実測値 427.1.
266		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₇ Cl N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ の計算値: 456.9、実測値 456.9.
267		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.58 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 2.87 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); HPLC-MS C ₃₁ H ₂₃ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 503.2、実測値 503.2.

10

20

30

40

【表 50】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
268		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 2.39 (d, 2H), 1.78 (m, 1H), 0.82 (d, 6H); HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 455.2、実測値 455.2.
269		^1H NMR (メタノール- d_4) δ (ppm) 8.69 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 4H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 476.1、実測値 476.1.
270		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 6.97 (d, 1H); HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値 512.0、実測値 512.0.
271		^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.00 (s, 2H); HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値 482.0、実測値 482.0.
272		HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値 478.0、実測値 478.0. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.53 (d, 2H), 8.39 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.08 (d, 2H); HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値 478.0、実測値 478.0.

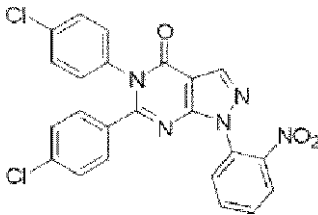
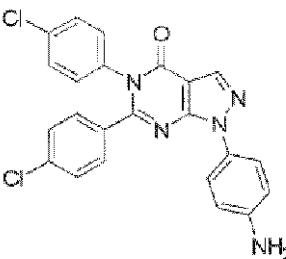
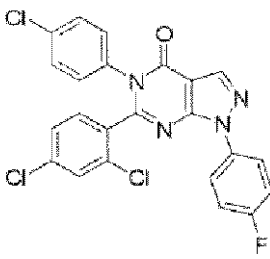
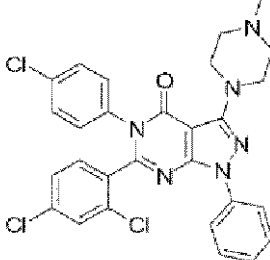
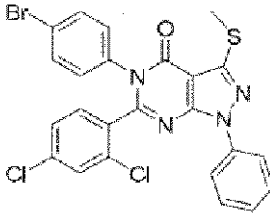
10

20

30

40

【表 5 1】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
273		HPLC-MS C₂₂H₁₃Cl₂N₃O₂ (M + H)⁺の計算値 478.0、実測値 478.0、 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.08 (d, 2H)。HPLC-MS C₂₂H₁₃Cl₂N₃O₂ (M + H)⁺の計算値 478.0、実測値 478.0。
274		HPLC-MS C₂₃H₁₃Cl₂N₃O (M + H)⁺の計算値 448.1、実測値 448.1。
275		HPLC-MS C₂₃H₁₂Cl₃FN₃O (M + H)⁺の計算値 485.0、実測値 485.0。
276		HPLC-MS C₂₈H₂₃Cl₂N₆O (M + H)⁺の計算値 565.1、実測値 565.1。
277		HPLC-MS C₂₈H₁₆BrCl₂N₄OS (M + H)⁺の計算値 557.0、実測値 557.0。

10

20

30

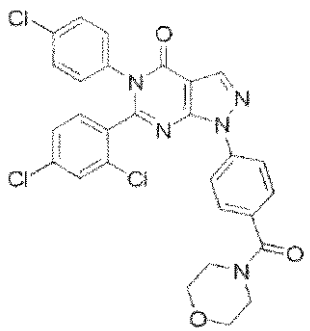
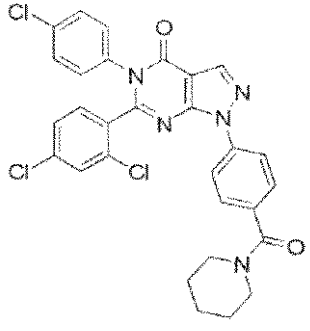
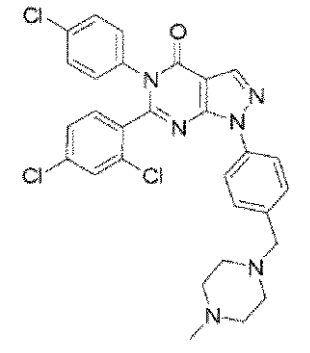
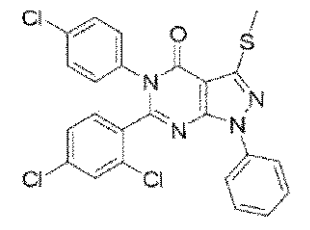
40

【表 5 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
278		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.05 (d, 2H), 7.59–7.40 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.54 (s, 3H). HPLC-MS C ₂₄ H ₁₆ BrCl ₂ N ₄ O ₂ S (M + H ⁺)の計算値 591.0、実測値 591.0.
279		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O ₃ (M + H ⁺)の計算値 511.0、実測値 511.0.
280		¹ H NMR (ジオキサン, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.29–7.19 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.71 (t, 1H). HPLC-MS C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 497.0、実測値 497.0.
281		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.36–7.29 (m, 3H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.83 (m, 6H). HPLC-MS C ₂₈ H ₂₃ Cl ₃ N ₆ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 593.1、実測値 593.1.

【0310】

【表 5 3】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
282		HPLC-MS C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ N ₅ O ₃ (M + H) ⁺ の計算値 580.1、実測値 580.1.
283		HPLC-MS C ₂₆ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ O ₂ (M + H) ⁺ の計算値 578.1、実測値 578.1.
284		1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.89 (m, 6H), 2.71 (s, 3H)。 HPLC-MS C₂₉H₂₅Cl₃N₆O (M + H)⁺の計算値 579.1、実測値 579.1.
285		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₆ OS (M + H) ⁺ の計算値 513.0、実測値 513.0.

10

20

30

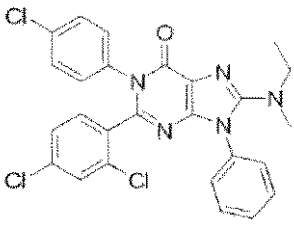
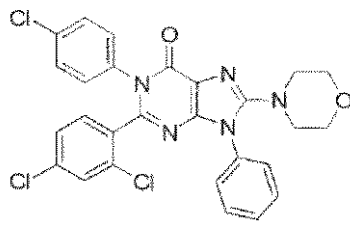
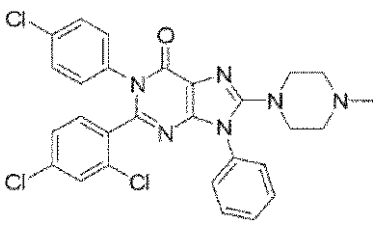
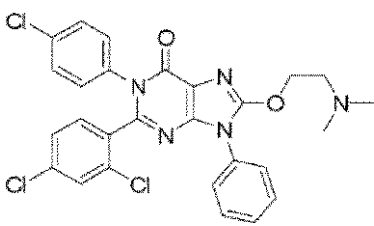
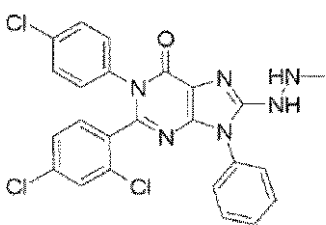
40

【表 5 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
286		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₅ O ₃ S (M + H ⁺)の計算値 545.0、実測値 545.0.
287		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.54 (m, 4H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (d, 4H), 7.08 (d, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.03 (t, 3H). HPLC-MS C ₂₇ H ₂₁ ClF ₃ N ₅ O (M + H ⁺)の計算値 524.1、実測値 524.1.
288		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₉ ClF ₃ N ₅ O (M + H ⁺)の計算値 510.1、実測値 510.1.
289		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.64 (m, 5H), 7.52 (d, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.12 (d, 2H). HPLC-MS C ₂₅ H ₁₈ ClF ₃ N ₅ O (M + H ⁺)の計算値 492.1、実測値 492.1.
290		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₂ BrCl ₃ N ₅ O (M + H ⁺)の計算値 545.0、実測値 545.0.

【 0 3 1 1 】

【表 5 5】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
291		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₀ Cl ₃ N ₅ O (M + H ⁺)の計算値 524.1、実測値 524.1.
292		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₀ Cl ₃ N ₅ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 552.1、実測値 552.1.
293		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₃ Cl ₃ N ₅ O (M + H ⁺)の計算値 565.1、実測値 565.1.
294		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 554.1、実測値 554.1.
295		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₅ O (M + H ⁺)の計算値 511.1、実測値 511.1.

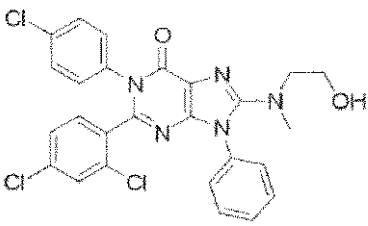
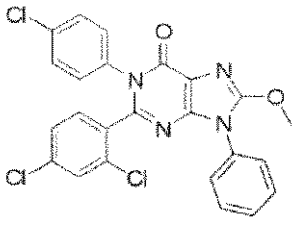
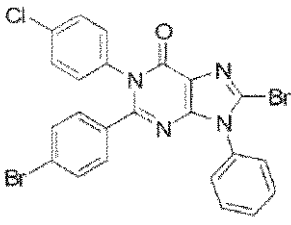
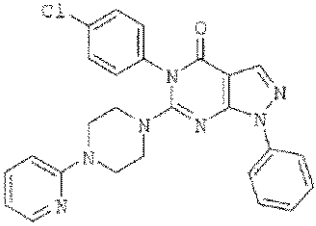
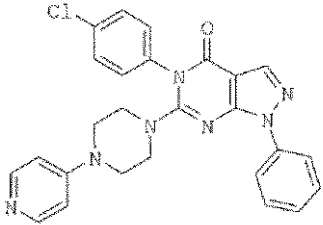
10

20

30

40

【表 5 6】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
296		HPLC-MS C ₂₄ H ₂₀ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 540.1、実測値 540.1.
297		HPLC-MS C ₂₄ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 497.0、実測値 497.0.
298		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₃ Br ₂ ClN ₄ O (M + H ⁺)の計算値 557.0、実測値 557.0.
299		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₂ ClN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 484.2、実測値 484.2.
300		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₂ ClN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 484.2、実測値 484.2.

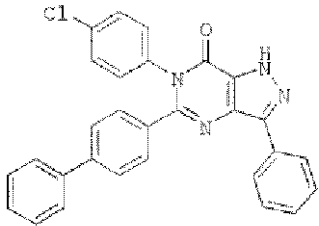
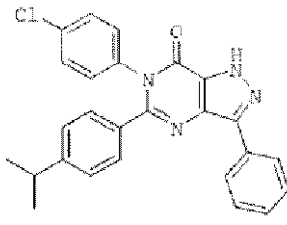
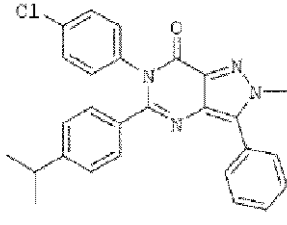
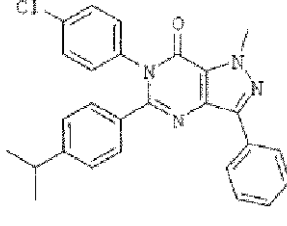
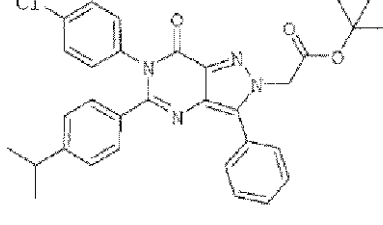
10

20

30

40

【表 5 7】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
301		HPLC-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$)の計算値 475.1、実測値 475.2.
302		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.42 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$)の計算値 441.1、実測値 441.2.
307		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$)の計算値 455.2、実測値 455.2.
308		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.37 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (m, 4H), 4.37 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$)の計算値 455.2、実測値 455.2.
309		HPLC-MS $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$)の計算値 555.2、実測値 555.2.

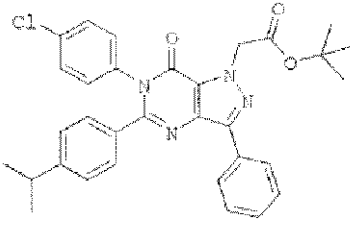
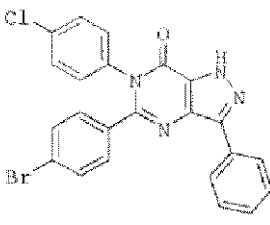
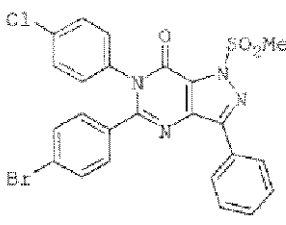
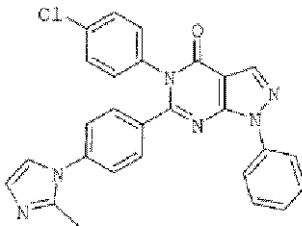
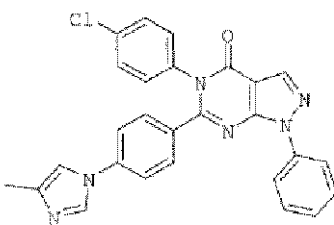
10

20

30

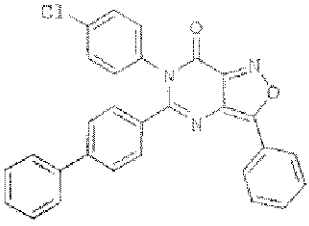
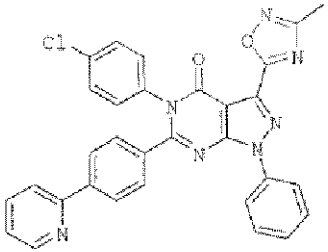
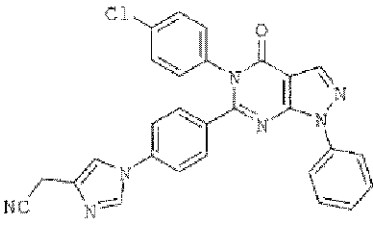
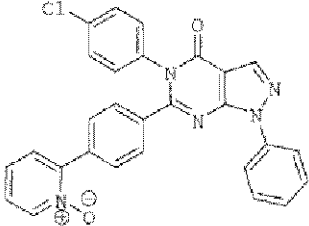
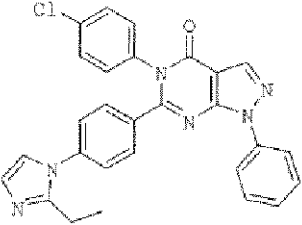
40

【表 5 8】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
310		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.37 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.09 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₂ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ (M + H ⁺) の計算値 555.2、実測値 555.2.
312		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.38 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.11 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₅ O (M + H ⁺) の計算値 477.0、実測値 477.0.
313		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.44 (d, 2H), 7.50–7.42 (m, 5H), 7.38 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 3.77 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₆ BrClN ₅ O ₂ S (M + H ⁺) の計算値 555.0、実測値 555.0.
315		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 2.64 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O (M + H ⁺) の計算値 479.1、実測値 479.1.
316		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.37 (m, 5H), 7.12 (m, 3H), 2.47 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O (M + H ⁺) の計算値 479.1、実測値 479.1.

【0313】

【表 5 9】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
317		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.39 (dd, 2H), 7.57–7.50 (m, 7H), 7.46–7.38 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₅ H ₁₉ ClN ₃ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 476.1、実測値 476.1.
319		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.84 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.00 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 2.56 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 558.1、実測値 558.1.
321		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.06 (s, 2H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ ClN ₄ O (M + H ⁺)の計算値 504.1、実測値 504.1.
322		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.48–7.30 (m, 8H), 7.14 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ ClN ₄ O ₂ (M + H ⁺)の計算値 492.1、実測値 492.1.
323		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.29 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 2.95 (q, 2H), 1.31 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₈ H ₂₁ ClN ₄ O (M + H ⁺)の計算値 493.2、実測値 493.2.

10

20

30

40

【表 6 0】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
324		1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₈ H ₂₁ ClN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 493.2、実測値 493.2.
325		1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.04 (m, 4H), 3.49 (t, 4H), 3.07 (t, 4H); HPLC-MS C ₂₇ H ₂₂ ClFN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 501.2、実測値 501.2.
326		1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (m, 5H), 7.21 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.37 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₆ BrClN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 491.0、実測値 491.0.
328		1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.92 (d, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.39 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 490.1、実測値 490.1.
329		1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.55 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.21 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O (M + H ⁺)の計算値 490.1、実測値 490.1.

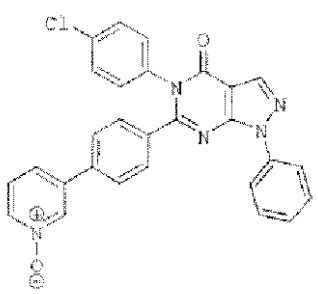
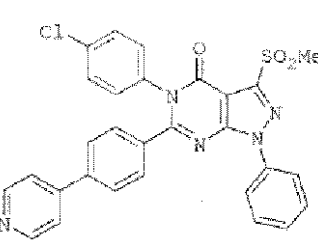
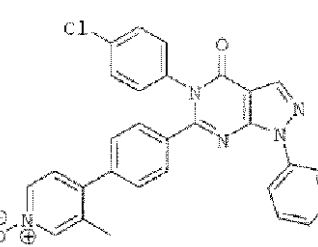
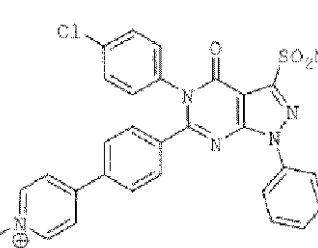
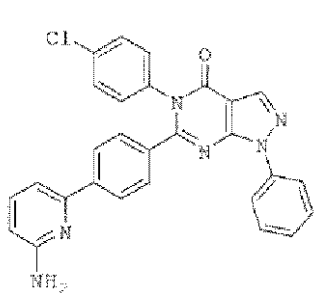
10

20

30

40

【表 6 1】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
331		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ (M + H) ⁺ の計算値 492.1、実測値 492.1.
333		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.72 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.60–7.49 (m, 8H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 3.55 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ S (M + H) ⁺ の計算値 554.1、実測値 554.1.
335		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 2.21 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ (M + H) ⁺ の計算値 508.1、実測値 508.1.
336		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.54 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.53 (m, 6H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.55 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₉ H ₂₅ ClN ₅ O ₄ S (M + H) ⁺ の計算値 570.1、実測値 570.1.
339		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.51 (d, 1H); HPLC-MS C ₂₉ H ₁₉ ClN ₄ O (M + H) ⁺ の計算値 491.1、実測値 491.1.

10

20

30

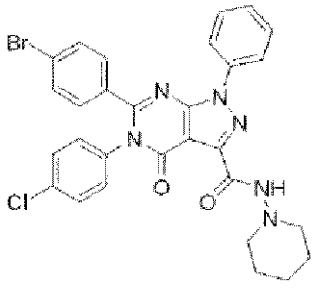
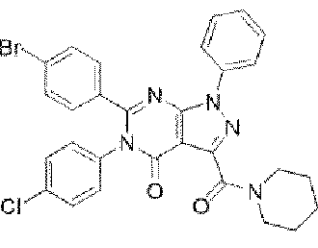
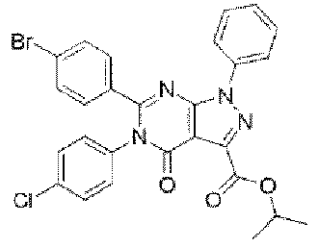
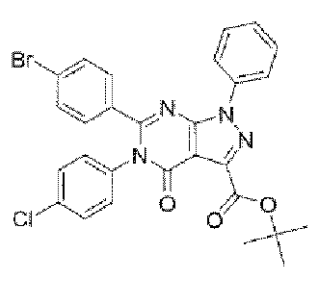
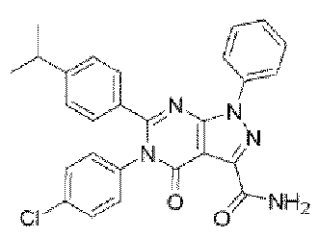
40

【表 6 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
340		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ BrClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値: 520.0, 実測値: 520.0。
341		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.52 (q, 2H), 1.45 (t, 3H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ BrClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値: 549.0, 実測値: 549.0。
342		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.95 (b, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 3.05 (d, 3H). HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ BrClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値: 534.0, 実測値: 534.0。
343		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₉ BrClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値: 548.0, 実測値: 548.0。
344		HPLC-MS C ₂₉ H ₂₁ BrClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値: 590.1, 実測値: 590.1。

【 0 3 1 5 】

【表 6 3】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
345		HPLC-MS C ₂₆ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値: 603.1, 実測値: 603.1。
346		HPLC-MS C ₂₅ H ₂₂ BrClN ₃ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値: 588.1, 実測値: 588.1。
347		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.38 (m, 1H), 1.44 (d, 6H)。HPLC-MS C ₂₇ H ₂₀ BrClN ₃ O ₃ (M+1) ⁺ の計算値: 563.0, 実測値: 563.1。
348		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 1.67 (s, 9H)。HPLC-MS C ₂₈ H ₂₂ BrClN ₃ O ₃ (M+1) ⁺ の計算値: 577.1, 実測値: 577.1。
349		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値: 484.2, 実測値: 484.2。

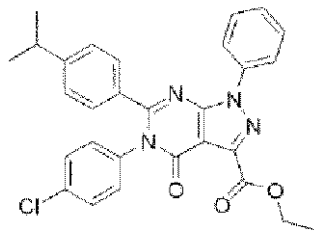
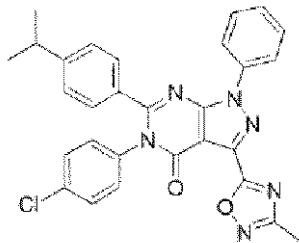
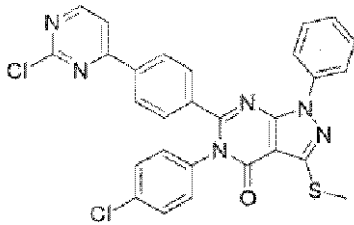
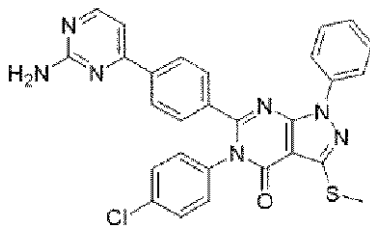
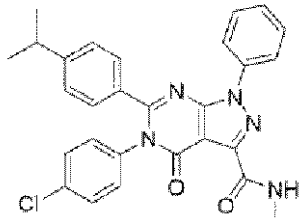
10

20

30

40

【表 6 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
350		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.52 (q, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.19 (d, 6H)。HPLC-MS C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値:513.2, 実測値: 513.2。
351		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.21 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.12 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.20 (d, 6H)。HPLC-MS C ₂₉ H ₂₃ ClN ₆ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値:523.2, 実測値: 523.2。
352		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.68 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 2.73 (s, 3H)。HPLC-MS C ₂₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ OS (M+1 ⁺)の計算値:557.1, 実測値: 557.1。
353		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.23 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 2.73 (s, 3H)。HPLC-MS C ₂₈ H ₁₆ ClN ₆ OS (M+1 ⁺)の計算値:538.1, 実測値: 538.1。
354		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₄ ClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値:498.2, 実測値: 498.2。

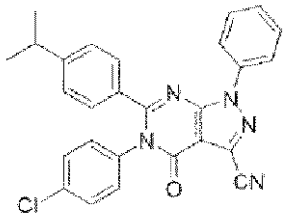
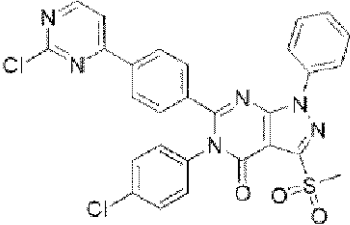
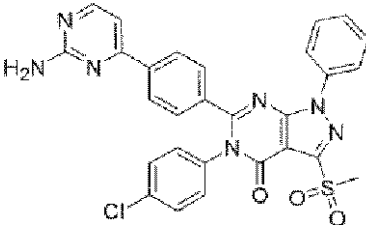
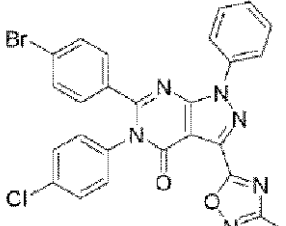
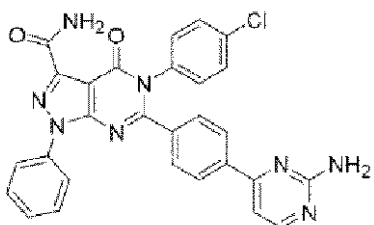
10

20

30

40

【表 6 5】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
355		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.20 (d, 6H). HPLC-MS C ₂₇ H ₂₀ ClN ₅ O (M+1) ⁺ の計算値: 466.1, 実測値: 466.1.
356		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.69 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (t, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 3.53 (s, 3H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ O ₂ S (M+1) ⁺ の計算値: 589.1, 実測値: 589.1.
357		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.36 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.34 (b, 2H), 3.55 (s, 3H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ ClN ₆ O ₂ S (M+1) ⁺ の計算値: 570.1, 実測値: 570.1.
358		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₆ BrClN ₅ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値: 559.0, 実測値: 559.0.
359		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.77 (b, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.54 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.80 (b, 2H), 5.91 (b, 1H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₉ ClN ₆ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値: 535.1, 実測値: 535.1.

10

20

30

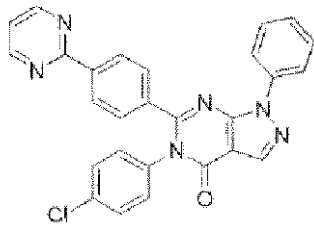
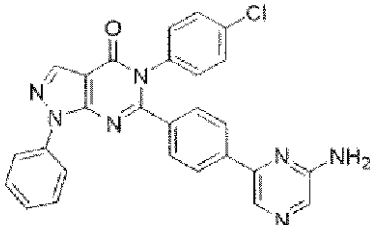
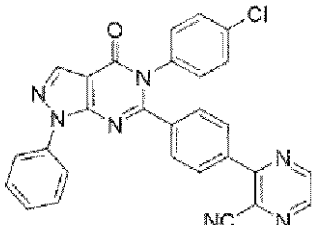
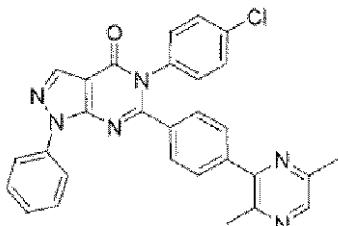
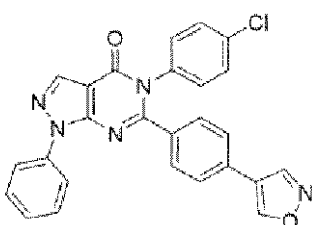
40

【表 6 6】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
360		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値:497.2、実測値: 497.2。
361		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ (M+1 ⁺)の計算値:499.2、実測値: 499.2。
362		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.33(s, 1H), 8.17(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.11(d, 2H), 6.54(d, 1H), 3.97(s, 3H)。HPLC-MS C ₂₇ H ₁₉ ClN ₄ O (M+1 ⁺)の計算値:479.1、実測値: 479.1。
363		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.19(b, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.02(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.33 (m, 3H), 7.15(d, 2H)。HPLC-MS C ₂₇ H ₁₇ ClN ₄ O (M+1 ⁺)の計算値:477.1、実測値: 477.1。
364		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.35(s, 1H), 8.14(d, 2H), 7.52(t, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.34(m, 5H), 7.13(d, 2H), 6.33(d, 1H), 3.87(s, 3H)。HPLC-MS C ₂₇ H ₁₉ ClN ₄ O (M+1 ⁺)の計算値:479.1、実測値: 479.1。

【 0 3 1 7 】

【表 6 7】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
365		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.81 (d, 2H), 8.34 (t, 3H), 8.17 (d, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.86 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.13 (d, 2H). HPLC-MS C ₂₃ H ₁₇ ClN ₅ O (M+1) ⁺ の計算値:477.1, 実測値: 477.1。
366		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 8.32 (b, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.99 (b, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.12 (d, 2H). HPLC-MS C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O (M+1) ⁺ の計算値:492.1, 実測値: 492.1。
367		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.84 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.13 (d, 2H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₆ ClN ₅ O (M+1) ⁺ の計算値:502.1, 実測値: 502.1。
368		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.35 (m, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.49 (m, 6H), 7.35 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O (M+1) ⁺ の計算値:505.2, 実測値: 505.2。
369		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.12 (d, 2H). HPLC-MS C ₂₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ (M+1) ⁺ の計算値:466.1, 実測値: 466.1。

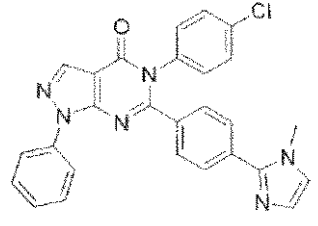
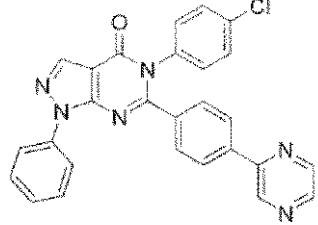
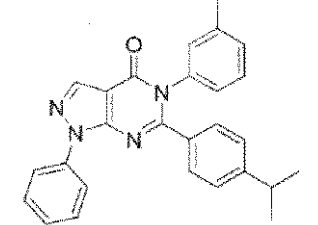
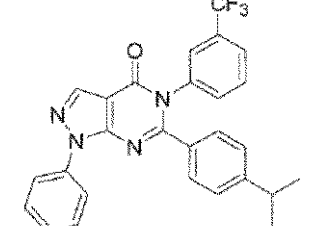
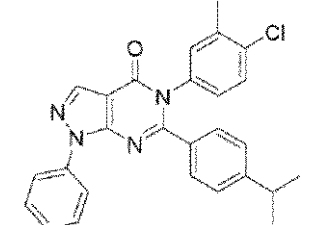
10

20

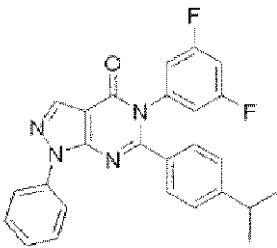
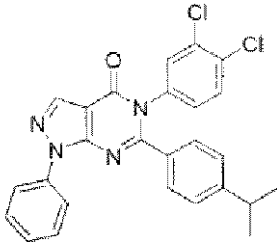
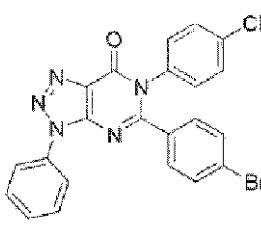
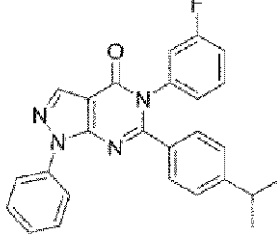
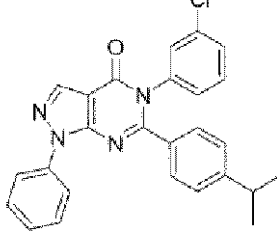
30

40

【表 6 8】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
370		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.39 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, 2H). HPLC-MS C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O (M+1 ⁺) の計算値: 479.1, 実測値: 479.1。
371		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.02 (d, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (d, 2H). HPLC-MS C ₂₇ H ₁₇ ClN ₆ O (M+1 ⁺) の計算値: 477.1, 実測値: 477.1。
372		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O (M+1 ⁺) の計算値: 421.2, 実測値: 421.2。
373		HPLC-MS C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O (M+1 ⁺) の計算値: 475.2, 実測値: 475.2。
374		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O (M+1 ⁺) の計算値: 455.2, 実測値: 455.2。

【表 6 9】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
375		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₇ F ₂ N ₃ O (M+1) ⁺ の計算値:443.2, 実測値: 443.2。
376		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₃ O (M+1) ⁺ の計算値:475.1, 実測値: 475.1。
377		1H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15 (d, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 2.87 (m, 1H)。HPLC-MS C ₂₂ H ₁₃ BrClN ₃ O (M+1) ⁺ の計算値:478.0, 実測値: 478.0。
378		HPLC-MS C ₂₆ H ₂₁ FN ₃ O (M+1) ⁺ の計算値:425.2, 実測値: 425.2。
379		HPLC-MS C ₂₈ H ₂₁ ClN ₃ O (M+1) ⁺ の計算値:441.1, 実測値: 441.2。

10

20

30

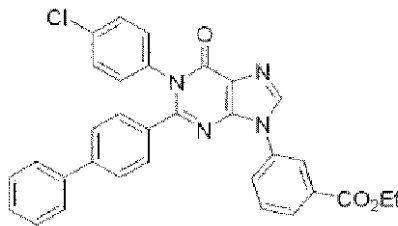
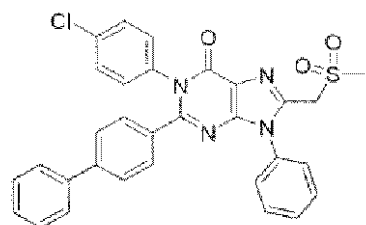
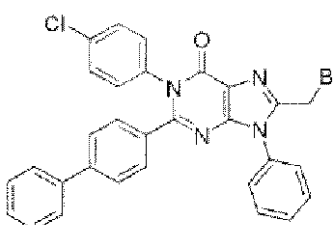
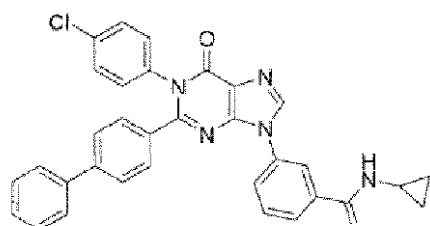
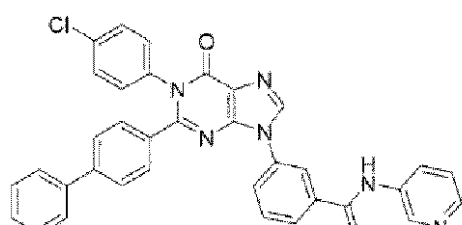
40

【表 70】

化合物 番号	構造式	物理データ 1H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
380		HPLC-MS C ₂₅ H ₂₇ BrN ₄ O (M+H ⁺)の計算値:485.1、実測値: 485.1。
381		1H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19 (d, 2H), 7.58 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.20 (d, 6H)。HPLC-MS C ₂₅ H ₂₀ ClN ₄ O (M+H ⁺)の計算値:442.1、実測値: 442.1。
382		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ (M+H ⁺)の計算値: 519.1、実測値 519.1。
383		1H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.67 (s, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.58 (d, 3H), 7.46 (br s, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.37 (m, 1H); HPLC-MS C ₂₈ H ₂₂ ClN ₄ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 518.1、実測値 518.1。
384		1H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.64-7.54 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.92 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.99 (s, 3H); HPLC-MS C ₃₁ H ₂₄ ClN ₄ O ₃ S (M+H ⁺)の計算値: 582.1、実測値 582.1。

【0319】

【表 7 1】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
385		HPLC-MS C ₃₂ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 547.1、実測値 547.1.
386		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.65-7.53 (m, 5H), 7.49 (d, 2H), 7.41-7.39 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), CHCl ₃ により部分的に不明瞭), 7.16 (d, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.35 (br s, 3H); HPLC-MS C ₂₇ H ₂₂ ClN ₄ O ₂ S (M+H) ⁺ の計算値: 567.1、実測値 567.1.
387		HPLC-MS C ₃₀ H ₂₅ BrClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 567.1、実測値 567.1.
388		HPLC-MS C ₃₀ H ₂₆ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 568.1、実測値 568.1.
389		HPLC-MS C ₃₀ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 595.1、実測値 595.1.

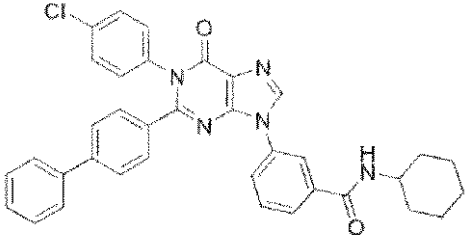
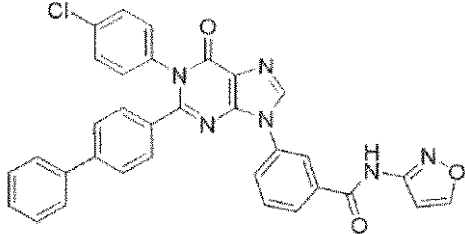
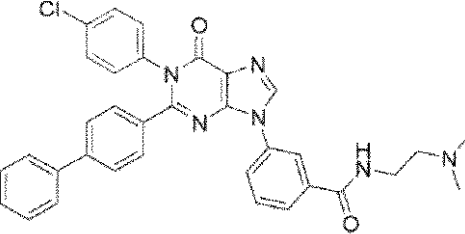
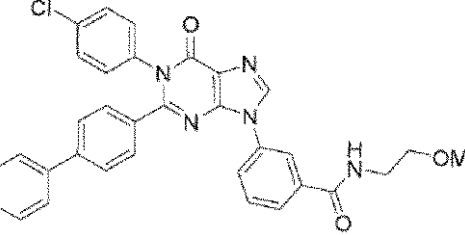
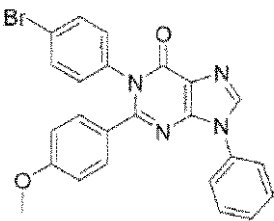
10

20

30

40

【表 7 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
390		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.14 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.03 (d, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.64 (d, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.23 (m, 3H). HPLC-MS C ₃₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 600.1, 実測値 600.1.
391		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.94 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.35-7.29 (m, 5H), 7.25 (br s, 1H), 7.14 (d, 2H). HPLC-MS C ₃₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 585.1, 実測値 585.1.
392		HPLC-MS C ₃₄ H ₃₅ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 589.1, 実測値 589.1.
393		HPLC-MS C ₃₄ H ₃₅ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 577.1, 実測値 577.1.
394		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 3.76 (s, 3H). HPLC-MS C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 472.1, 実測値 472.1.

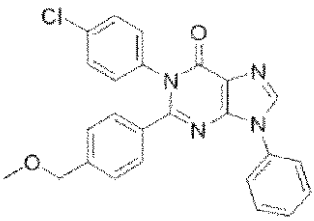
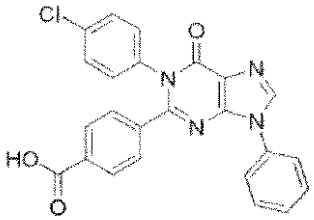
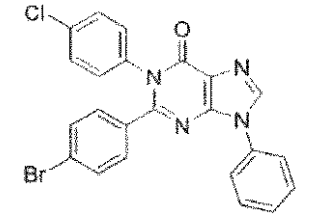
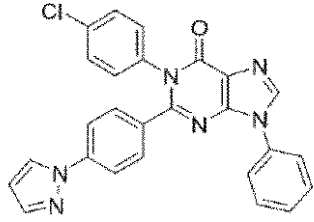
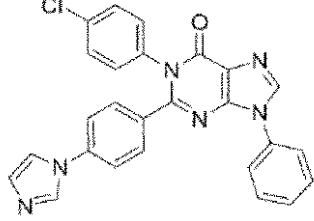
10

20

30

40

【表 7 3】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
395		HPLC-MS: C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 443.1、実測値 443.1
396		HPLC-MS: C ₂₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 443.1、実測値 443.1.
397		HPLC-MS C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 477.0、実測値 477.0.
398		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClN ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 465.1、実測値 465.1.
399		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (m, 6H), 7.42 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 7.15 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClN ₅ O (M+H ⁺) の計算値: 465.1、実測値 465.1.

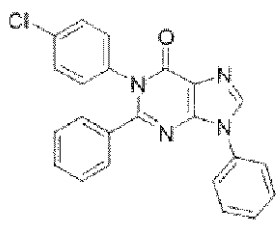
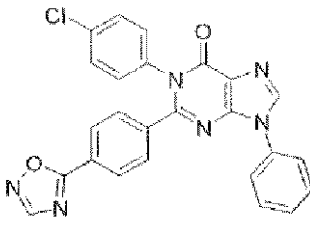
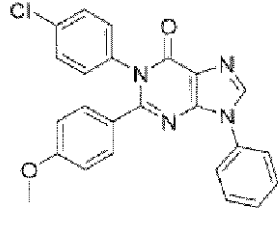
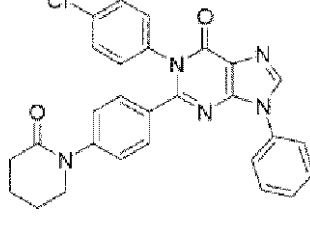
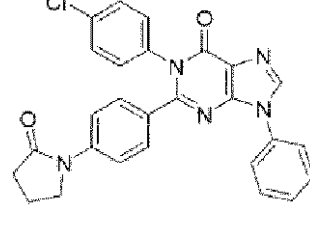
10

20

30

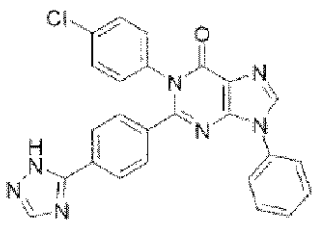
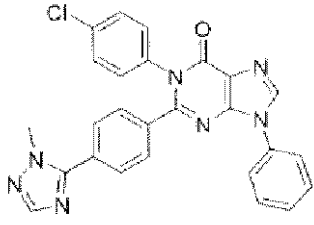
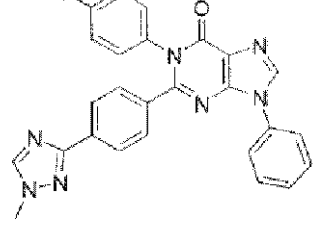
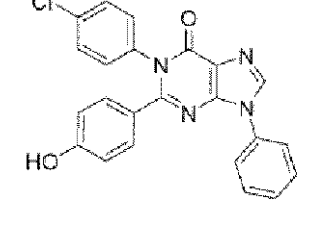
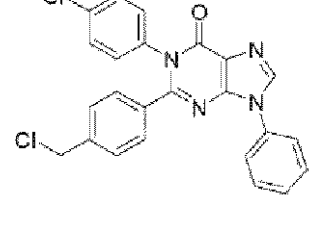
40

【表 7 4】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
400		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.58 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.11 (d, 2H); HPLC-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ ($M+H^+$)の計算値: 399.1、実測値 399.1.
401		HPLC-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値: 467.1、実測値 467.1.
402		HPLC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値: 429.1、実測値 429.1.
403		HPLC-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値: 496.1、実測値 496.1.
404		HPLC-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($M+H^+$)の計算値: 482.1、実測値 482.1.

【 0 3 2 1 】

【表 7 5】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
405		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₆ ClN ₇ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 466.1、実測値 466.1.
406		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClN ₇ O (M+H) ⁺ の計算値: 480.1、実測値 480.1.
407		HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClN ₇ O (M+H) ⁺ の計算値: 480.1、実測値 480.1.
408		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₆ ClN ₇ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 415.1、実測値 415.1.
409		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.02 (d, 2H), 4.42 (s, 2H); HPLC-MS C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₇ O (M+H) ⁺ の計算値: 447.1、実測値 447.1.

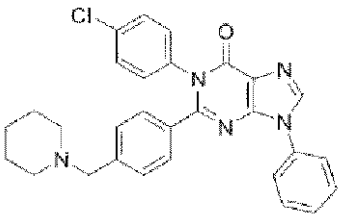
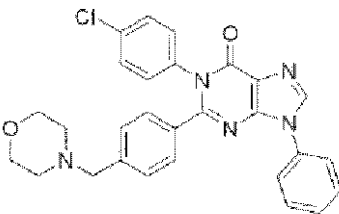
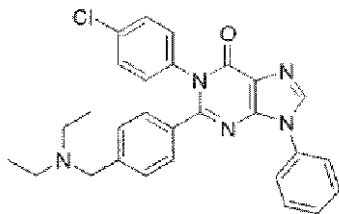
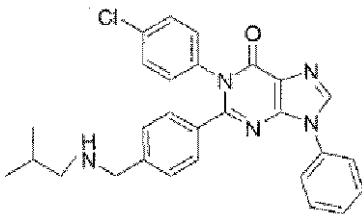
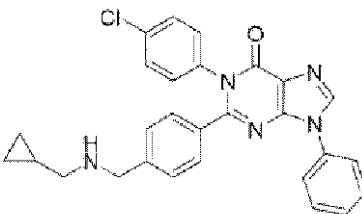
10

20

30

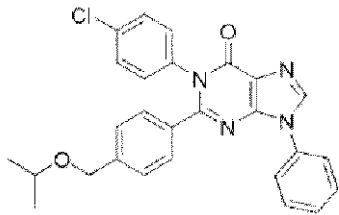
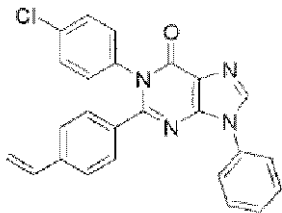
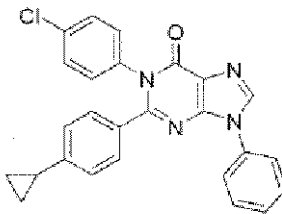
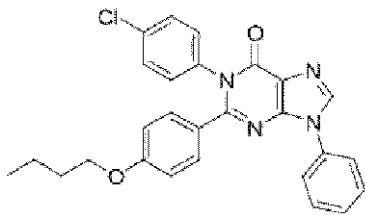
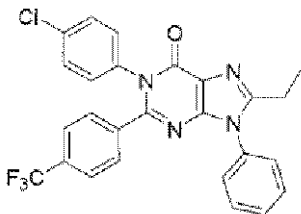
40

【表 7 6】

化合物 番号	構造式	物理データ ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)および/または MS (m/z)
410		HPLC-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 496.2、実測値 496.2.
411		HPLC-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 498.2、実測値 498.2.
412		HPLC-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 484.2、実測値 484.2.
413		HPLC-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 484.2、実測値 484.2.
414		HPLC-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) の計算値: 482.2、実測値 482.2.

【 0 3 2 2 】

【表 77】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
415		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 471.2、実測値 471.2.
416		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.62 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.30 (d, 1H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₇ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 425.1、実測値 425.1.
417		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.69 (t, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.13 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 2.85 (m, 1H), 0.92 (d, 2H), 0.66 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₉ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 439.1、実測値 439.1.
418		HPLC-MS C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 471.1、実測値 471.1.
419		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.55 (m, 3H), 7.41 (m, 4H), 7.31 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 2.79 (q, 2H), 1.33 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 494.1、実測値 494.1.

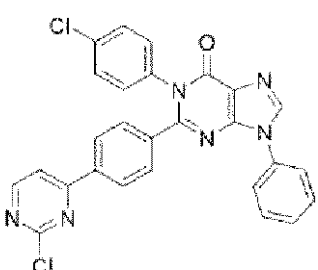
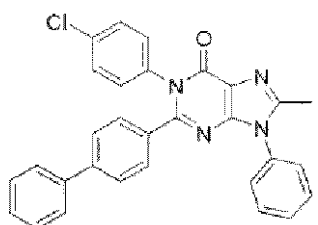
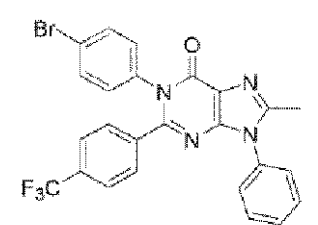
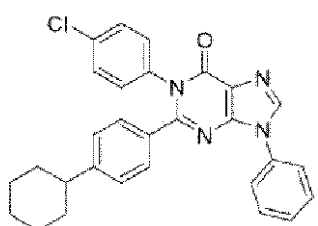
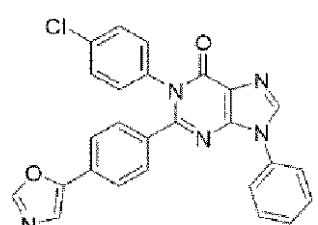
10

20

30

40

【表 78】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
420		HPLC-MS: C ₂₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 511.1、実測値 511.1.
421		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.57 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.30 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 2.55 (s, 3H); HPLC-MS C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 489.1、実測値 489.1.
422		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₆ BrF ₃ N ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 525.1、実測値 525.1.
423		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.32 (m, 5H); HPLC-MS C ₂₈ H ₂₆ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 481.2、実測値 481.2.
424		HPLC-MS: C ₂₆ H ₁₆ ClN ₆ O (M+H) ⁺ の計算値: 466.1、実測値 466.1.

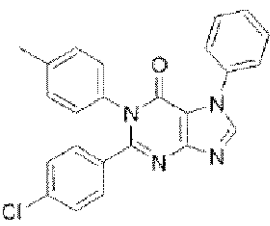
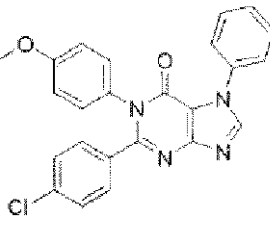
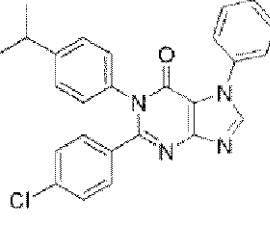
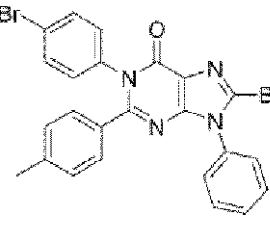
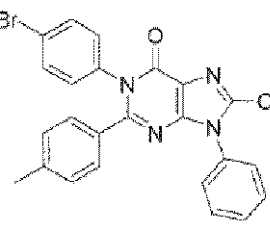
10

20

30

40

【表 7 9】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
425		HPLC-MS: C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 413.1、実測値 413.1.
426		HPLC-MS: C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ (M+H ⁺) の計算値: 428.1、実測値 428.1.
427		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.02 (d, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.19 (d, 6H); HPLC-MS: C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O (M+H ⁺) の計算値: 441.1、実測値 441.1.
428		HPLC-MS: C ₂₂ H ₁₅ Br ₂ N ₄ O (M+1 ⁺) の計算値: 535.0、実測値 535.0.
429		HPLC-MS: C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ (M+1 ⁺) の計算値: 487.1、実測値 487.1.

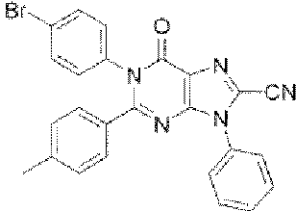
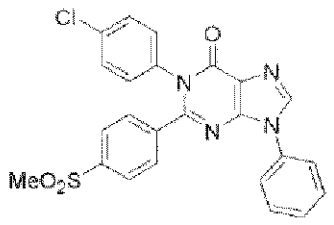
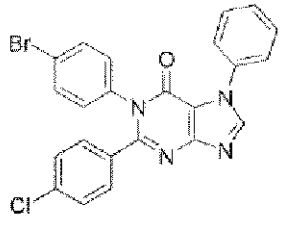
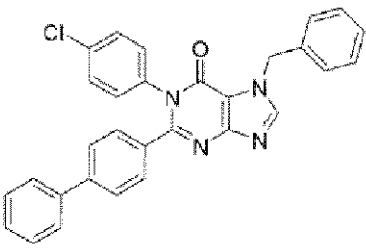
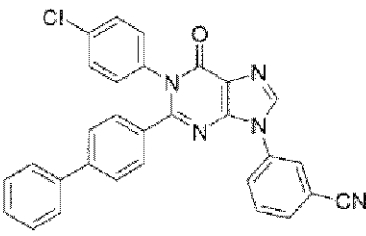
10

20

30

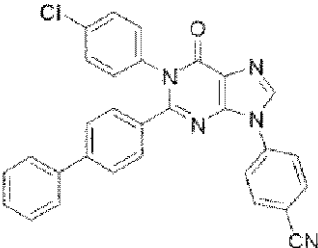
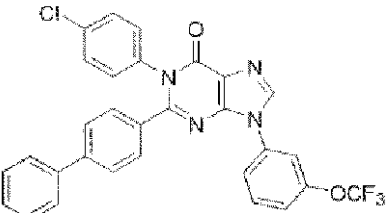
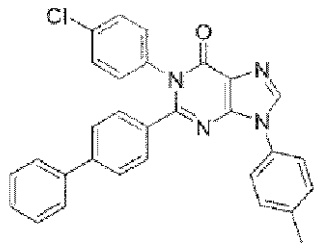
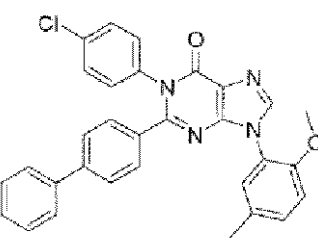
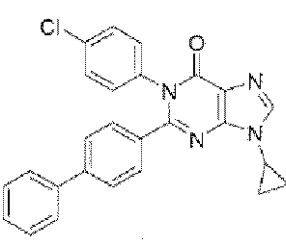
40

【表 80】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
430		HPLC-MS: C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ O (M+H ⁺) の計算値: 462.1、実測値 462.1.
431		HPLC-MS: C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S (M+H ⁺) の計算値: 477.1、実測値 477.1.
432		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.48 (m, 7H), 7.30 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.01 (d, 2H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O (M+H ⁺) の計算値: 477.0、実測値 477.0.
433		HPLC-MS: C ₂₆ H ₂₁ ClN ₂ O (M+H ⁺) の計算値: 489.1、実測値 489.1.
434		HPLC-MS: C ₃₀ H ₁₈ ClN ₂ O (M+H ⁺) の計算値: 500.1、実測値 500.1.

【 0 3 2 4 】

【表 8 1】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
435		HPLC-MS C ₂₀ H ₁₃ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 500.1、実測値 500.1.
436		HPLC-MS C ₂₀ H ₁₃ ClF ₃ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 559.1、実測値 559.1.
437		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.35 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 2.43 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 489.1、実測値 489.1.
438		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.00 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.31 (m, 6H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.99 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); HPLC-MS C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 519.2、実測値 519.2.
439		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.07 (m, 3H), 6.81 (d, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.57 (m, 2H); HPLC-MS C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O (M+H) ⁺ の計算値: 439.1、実測値 439.1.

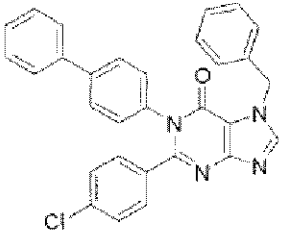
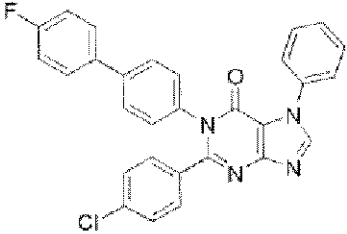
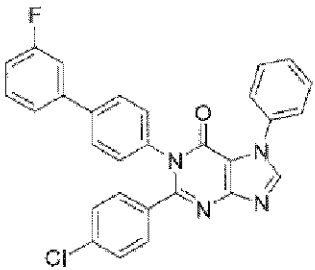
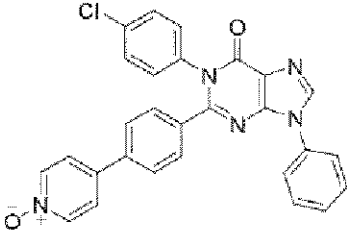
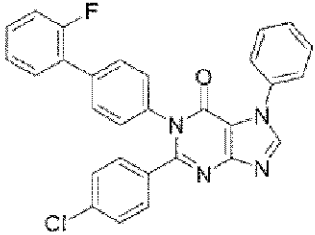
10

20

30

40

【表 8 2】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
440		HPLC-MS: C ₂₆ H ₁₇ ClN ₅ O (M+H) ⁺ の計算値:489.1、実測値 489.1.
441		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.43 (m, 7H), 7.36 (d, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.11 (t, 2H); HPLC-MS C ₂₆ H ₁₆ ClFN ₅ O (M+H) ⁺ の計算値: 493.1、実測値 493.1.
442		HPLC-MS C ₂₅ H ₁₅ ClFN ₅ O (M+H) ⁺ の計算値: 493.1、実測値 493.1.
443		HPLC-MS C ₂₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ (M+H) ⁺ の計算値: 492.1、実測値 492.1.
444		HPLC-MS C ₂₉ H ₁₆ ClFN ₅ O (M+H) ⁺ の計算値: 493.1、実測値 493.1.

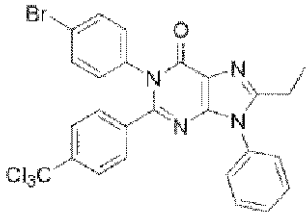
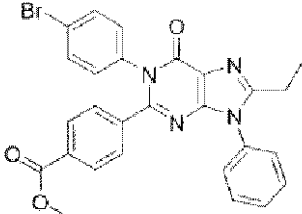
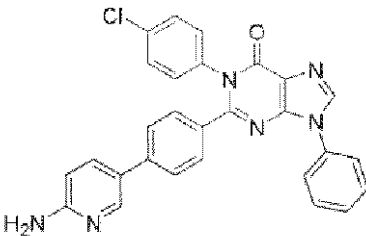
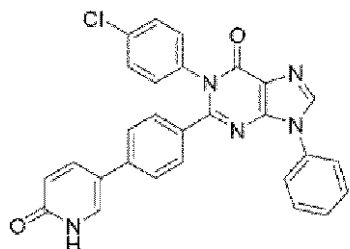
10

20

30

40

【表 8 3】

化合物 番号	構造式	物理データ ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)および/または MS (m/z)
445		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.72 (d, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 2.81 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₂ H ₁₆ BrCl ₃ N ₃ O (M+H ⁺)の計算値: 587.0、実測値 587.0.
446		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.84 (d, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (q, 2H), 1.30 (t, 3H); HPLC-MS C ₂₃ H ₁₅ BrN ₃ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 529.1、実測値 529.1.
447		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.61 (明瞭な t, 2H), 7.52 (明瞭な t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 6.95 (d, 1H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₅ ClN ₅ O (M+H ⁺)の計算値: 491.1、実測値 491.1.
448		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.58 (明瞭な t, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H); HPLC-MS C ₂₈ H ₁₅ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺)の計算値: 492.1、実測値 492.1.

【0325】

C B 1 生物学的アッセイ

均質化した膜を、ヒトカンナビノイド受容体 1 (C B 1) またはヒトカンナビノイド受容体 2 (C B 2) を安定に発現する CHO 細胞クローンから調製する。細胞を増殖させ、15 cm 組織培養プレートから掻き取り、次いで遠沈させる。細胞を 1 回冷 PBS で洗浄し、≤ 20 ml の緩衝液 A (20 mM HEPES、pH 7.4、10 mM EDTA、無 EDTA 完全プロテアーゼ阻害剤カクテル [1 錠 / 25 ml]) に再懸濁する。細胞懸濁液を、Polytron ホモゲナイザーを 25000 rpm で各 15 秒の 3 回のインターバルで使用して氷上で均質化する。ホモゲネートを最初に 2000 rpm で卓上低速遠心分離器で 10 分遠心分離する。上清を、細胞ストレーナーを通した後、次いで 50,000 × g で 25 分、4 °C で遠心分離する。ペレットを緩衝液 B (15 % グリセロール、20 mM HEPES、pH 7.4、0.1 mM EDTA、無 EDTA 完全プロテアーゼ阻害剤カクテル [1 錠 / 10 ml]) に再懸濁する。調製物のタンパク質濃度を、BCA タンパク質アッセイキットで BSA を標準として使用して決定する。膜を等分し、−80 °C で凍結保存する。

【0326】

[³H]-CP55940 リガンド結合アッセイ：100 μM から 0.01 nM の範囲の試験化合物の溶液を DMSO 中に調製する。所望の量の膜調製物を氷冷アッセイ緩衝液 (50 mM Tris-HCl、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.05 % BSA、pH 7.4) で希釈し、十分にボルテックス処理する。2 μl またはそれ未満の化合物を、丸底 96 ウェルポリスチレンアッセイプレートに分配し、その後 100 μl の希釈した膜 (3-10 μg/ウェル) を添加し、混合物を熱 CP55940 (最終濃度 0.5 nM) の添加まで氷上に置く。[³H]-CP55940 を 1 : 6300 (v/v) に冷アッセイ緩衝液で希釈し、100 μl を各ウェルに添加する。反応を室温で 120 分行い、その後膜を PerkinElmer Unifilter GF/B-96 フィルタープレートに Packard filtermate Harvester を使用して回収する。洗浄緩衝液 (50 mM Tris-HCl、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.05 % BSA、pH 7.) で 9 回洗浄後、フィルターを 37 °C で 30 分乾燥させる。MicroScint-20 を添加し、プレートを TopCount でのシンチレーション計測のために密封する。EC₅₀ 値を、GraphPad Prism のシグモイド用量応答曲線適合ツールでデータを適合させることにより得る。8 種または 12 種の異なる濃度を使用して、濃度応答曲線を産生する (濃度あたり 3 データ点を使用)。

【0327】

GTPγS 結合アッセイ：100 μM から 0.01 nM の範囲の試験化合物の溶液を DMSO 中で調製する。所望の量の膜調製物を氷冷アッセイ緩衝液 (20 mM HEPES、pH 7.4、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、0.1 % 無脂肪酸 BSA、5 μM GDP) で希釈し、十分ボルテックス処理する。2 μl またはそれ未満の化合物を丸底 96 ウェルポリスチレンアッセイプレートの各ウェルに分配し、その後 100 μl の希釈した膜 (3-10 μg/ウェル) を添加し、熱 GTPγS の添加まで混合物を氷上に置く。[³⁵S]-GTPγS (Perkin Elmer NEG030H; 1 μCi/μl、1250 Ci/mmol) を 1 : 1000 (v/v) に冷アッセイ緩衝液で希釈し、100 μl を各ウェルに添加する。反応を室温で 90 分行い、その後膜を PerkinElmer Unifilter GF/B-96 フィルタープレートに Packard filtermate Harvester を使用して回収する。洗浄緩衝液 (20 mM HEPES、pH 7.4、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂) で数回洗浄し、95 % エタノールで濯いだ後、フィルターを 37 °C オープンで 30 分乾燥させる。MicroScint-20 を添加し、プレートを TopCount でのシンチレーション計測のために密封する。EC₅₀ 値を、GTP[γ-³⁵S] 結合データを、GraphPad Prism のシグモイド用量応答曲線適合ツールで適合させることにより得る。6 種または 12 種の異なる濃度を使用して、濃度応答曲線を産生する (濃度あたり 3 データ点を使用)。

【0328】

各アッセイのために、Cheng-Prusoff 補正 (Cheng and Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22:3099-3103) を使用して、EC₅₀ を阻害定数 K_i に変換する。故に、

【数 1】

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + [L] / K_d}$$

(式中、[L] はアッセイに使用する放射リガンドの濃度であり、そして K_d は放射リガンドの平衡結合解離定数である)。

【0329】

食物摂取および体重増加

本発明の化合物の食物摂取および体重増加に対する阻害効果を評価するために、遺伝的に肥満の (Le^{ob}/Le^{ob}) マウスおよび食事が原因の肥満 (DIO) マウスを各々急性および亜慢性モデルとして使用する。

【0330】

雄 ob/ob マウス (年齢 7-8 週齢、Jackson Labs, Bar Harbor, Maine) を 4 匹のグループで飼育し、市販の標準ペレット餌 (Lab Diet 5001, PMI Nutrition International, L

10

20

30

40

50

LC)を与える。食事が原因の肥満マウスを、6-7週齢C57BL/6マウス(Jackson Labs, Bar Harbor, Maine)を、高脂肪餌(D12331, Research Diets)で12-17週間飼育することにより作る。全マウスを12時間明/暗サイクル(06:00に点灯)で、湿度および温度制御した環境で、餌および水を自由に摂取できるようにして飼育する。

【0331】

各試験を開始する前の週に、マウスを1匹ずつで飼育し、処置への馴化を行い、基準の食物摂取および体重を確立する。動物をそれらの最初の体重および食物摂取に基づいて、処置群に無作為化する。

【0332】

本発明の化合物(試験化合物)の食物消費に対する1回投与の急性効果を決定するために、ob/obマウスを媒体、ポジティブコントロールとして既知アンタゴニスト、または試験化合物(複数もある)のいずれかで処置する。同様に、食物消費および体重増加に対する試験化合物のより慢性の効果を決定するために、DIOマウスを媒体、ポジティブコントロールとして既知アンタゴニスト、または試験化合物(複数もある)のいずれかで7-35日間処置する。試験化合物を0.1から100mg/kgまでの範囲で投与する。動物を暗サイクル開始1時間前に処置する。食物摂取および体重を電子天秤で、処置前、処置16時間後、続いて、試験開始後7-35日間毎日手動で記録する。化合物効果を、食物摂取および体重データを媒体処置、標準ポジティブコントロール処置、および試験化合物処置マウス間で比較して決定する。

【0333】

遊離形または薬学的に許容される塩形態の式Iの化合物は、例えば、本発明で記載のインビトロ試験で示される通り、価値ある薬理学的特性を有する。本発明の化合物は、 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-10}$ M、好ましくは500nM未満、より好ましくは100nM未満の K_i を有する。さらに、本発明の化合物は、CB2よりもCB1に対して10倍、好ましくは20倍、50倍および100倍選択性を有する。例えば、5-(4-ブロモフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(化合物19)は、CB1およびCB2の各々に5nMおよび $> 5 \mu\text{M}$ の K_i を有する。ここに記載の実施例および態様は説明の目的のためだけであり、それに照らした種々の修飾または変化が、当業者には示唆され、本発明の精神および権限の範囲内ならびに添付の特許請求の範囲の範囲内に包含されるべきであることは理解すべきである。ここに引用の全ての刊行物、特許および特許出願は、全ての目的についてここに引用して包含させる。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 1	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
	C 0 7 D 498/04 1 0 5	
	C 0 7 D 487/04 1 4 6	
	C 0 7 D 487/04 1 4 4	
	A 6 1 P 25/00	
(74)代理人 100067035 弁理士 岩崎 光隆		
(74)代理人 100156144 弁理士 落合 康		
(72)発明者 リュー・ホン アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、オリアンダー・ウェイ 6 3 4 8 番		
(72)発明者 ヘ・シャオファイ アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州サンディエゴ、ドーマウス・ロード 1 2 4 6 1 番		
(72)発明者 チョイ・ハソン アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州サンディエゴ、フォンタネル・プレイス 1 3 7 1 6 番		
(72)発明者 ヤン・クンヨン アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州サンディエゴ、スプリース・ラン・ドライブ 1 1 8 6 1 番		
(72)発明者 デイビッド・ウッドマンシー アメリカ合衆国 9 2 1 2 3 カリフォルニア州サンディエゴ、コーブ・ドライブ 2 9 6 6 番		
(72)発明者 ワン・チチェン アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、チャンボード・ウェイ 1 3 0 1 2 番		
(72)発明者 デイビッド・アーチャー・エリス アメリカ合衆国 9 2 1 0 1 カリフォルニア州サンディエゴ、カミニト・カレナ 6 2 2 7 番		
(72)発明者 ウ・バオゲン アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、ノーベル・ドライブ・ナンバー 2 7 8 、 3 9 6 9 番		
(72)発明者 ユン・ヘ アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、センダ・アクアリオ 1 0 6 3 2 番		
(72)発明者 トゥルック・ンゴック・ングイエン アメリカ合衆国 9 2 1 0 8 カリフォルニア州ビスタ、ライブ・オーク・ロード・ナンバー 1 8 2 、 1 5 6 1 番		
F ターム (参考)	4C050 AA01 BB08 CC05 CC06 EE04 EE05 FF05 GG01 GG03 GG06 HH01 HH02 HH03 HH04 4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH03 JJ01 JJ02 JJ03 JJ05 JJ07 KK09 LL01 PP03 PP06 PP16 4C072 AA01 BB02 CC03 CC11 DD10 EE02 FF09 GG07 HH02 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA70	