

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-534733

(P2004-534733A)

(43) 公表日 平成16年11月18日(2004. 11. 18)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 07 D 487/04	C O 7 D 487/04 1 4 3	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18	A 6 1 P 1/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 229 頁) 最終頁に続く		

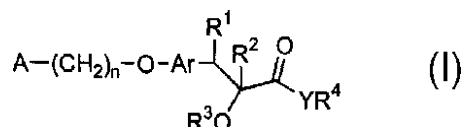
(21) 出願番号	特願2002-563152 (P2002-563152)	(71) 出願人	399131150
(86) (22) 出願日	平成14年2月5日 (2002. 2. 5)		ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・
(85) 翻訳文提出日	平成15年8月5日 (2003. 8. 5)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IB2002/000342		インド国、アンドーラ・プラデシュ、ハイ
(87) 国際公開番号	W02002/062799		ドラバード、500 016、アメールペ
(87) 国際公開日	平成14年8月15日 (2002. 8. 15)		ット 7-1-27
(31) 優先権主張番号	60/266, 595	(74) 代理人	100058479
(32) 優先日	平成13年2月5日 (2001. 2. 5)		弁理士 鈴江 武彦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100091351
(31) 優先権主張番号	569/MAS/2001		弁理士 河野 哲
(32) 優先日	平成13年7月10日 (2001. 7. 10)	(74) 代理人	100088683
(33) 優先権主張国	インド (IN)		弁理士 中村 誠
		(74) 代理人	100108855
			弁理士 蔵田 昌俊
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 血中コレステロール低下剤としてのアリール置換アルキルカルボン酸

(57) 【要約】

【課題】

【解決手段】本発明は、新規抗肥満症および血中コレステロール低下剤化合物、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、およびそれらを含む薬学的に許容可能な組成物に関する。より詳細には、本発明は、一般式 (I) を有する新規 - アリール - - オキシ置換アルキルカルボン酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、およびそれらを含む薬学的に許容可能な組成物に関する。

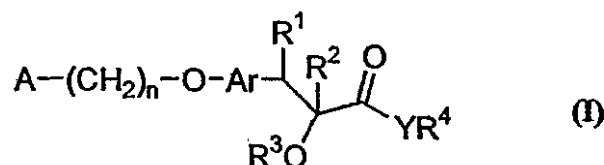


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物：

【化 1】



10

ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換または無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素または低級アルキル基を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

20

R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

Y は、酸素または NR^5 (ここで R^5 は水素、あるいはアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表す) を表し、

30

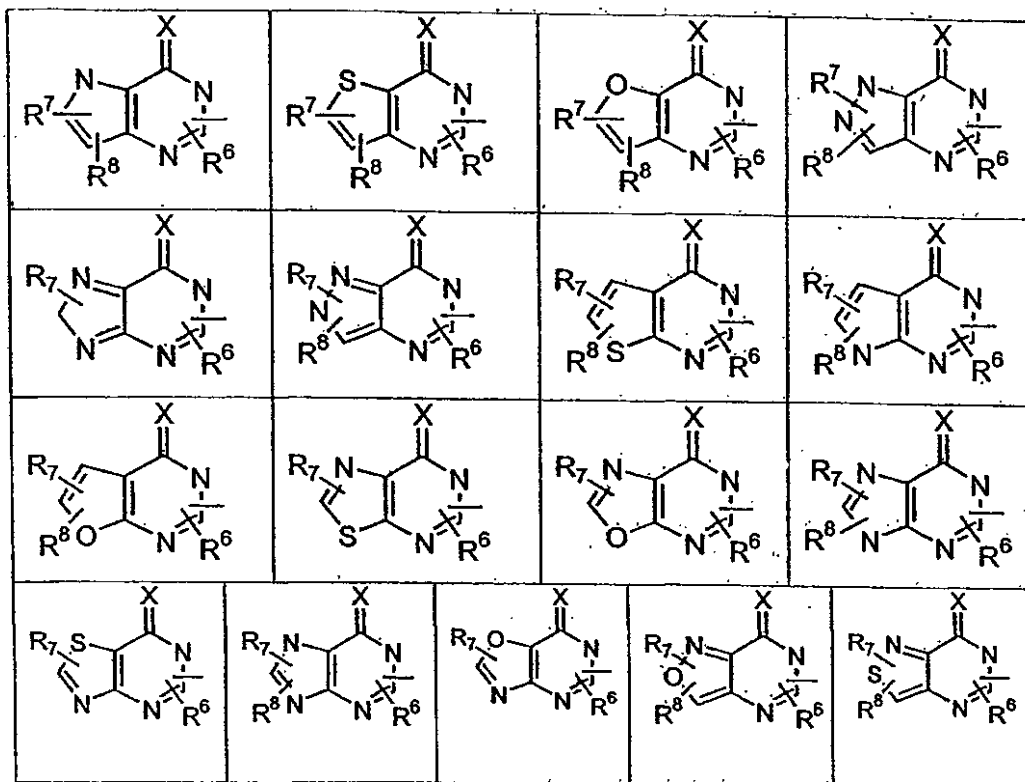
R^4 および R^5 は一緒に、炭素原子、窒素原子を含有し、かつ酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい置換もしくは無置換の 5 あるいは 6 員環構造を形成してもよく、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 2】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアラルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R⁷ および R⁸ は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアラルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)。

【請求項 2】

R³ で表される基は置換され、その置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、またはニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アラルコキシアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアラルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアラルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換もしくは無置換の基から選択され得る、請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物。

10

【請求項 3】

炭素原子により結合される場合の R⁶ で表される基は置換され、その置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アラルコキシアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアラルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアラルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸基もしくはその誘導体から選択される置換もしくは無置換の基から選択され得る、請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物。

20

【請求項 4】

Ar は、置換もしくは無置換の二価のフェニレン、ナフタレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ピラゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンズオキサゾリル基を表す、請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物。

30

【請求項 5】

窒素により結合される場合の R⁶ で表される基は置換され、その好ましい置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ基から選択され得る、請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物。

【請求項 6】

炭素原子に結合された R⁷ および R⁸ で表される基は置換され、その置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アラルコキシアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアラルキル、アミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルコキシアラルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸またはスルホン酸から選択される置換あるいは無置換の基から選択され得る、請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物。

40

【請求項 7】

窒素に結合される場合の R⁷ および R⁸ で表される基は置換され、その好ましい置換基は、フッ素、塩素のようなハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、またはアミノ基から選択され得る、請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物。

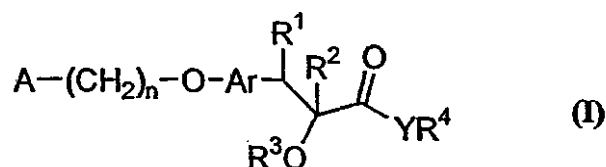
【請求項 8】

式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物の調製方法で

50

あって：

【化 3】



10

〔ここで、

R^1 は、隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換基であり得るが、但し、 R^4 が水素または低級アルキル基を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

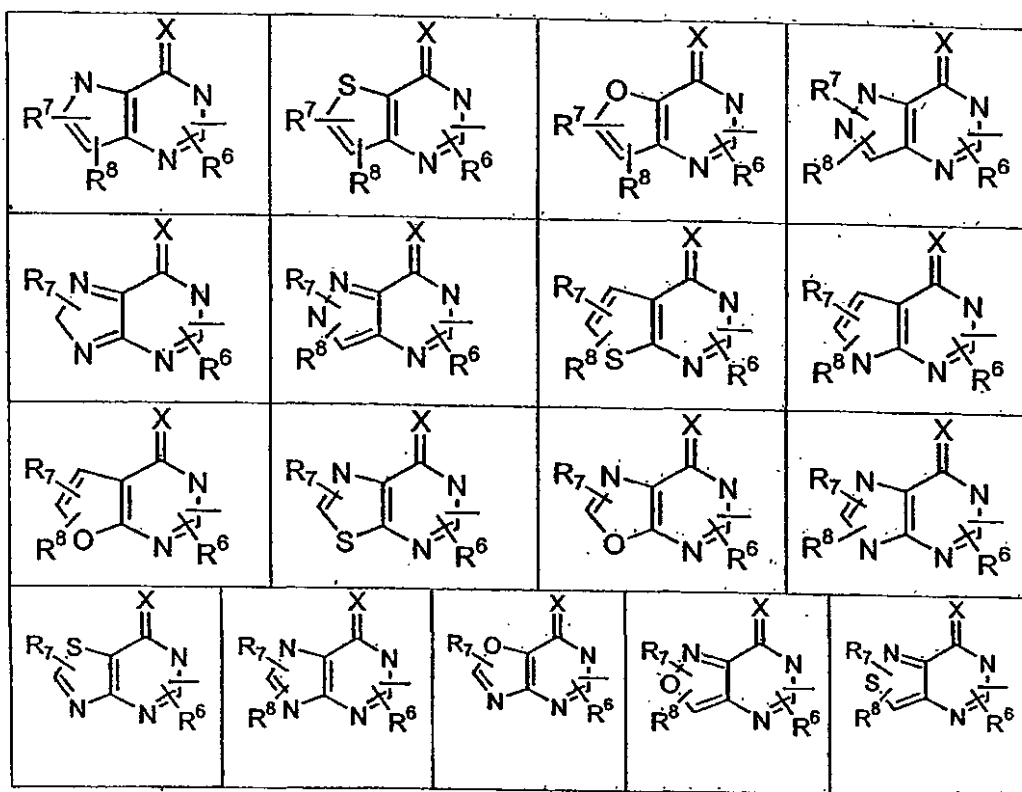
Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 4】



30

40

(式中、

50

X は、O、または S を表し、

R⁶ は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶ は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷ および R⁸ は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R⁷ および R⁸ は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

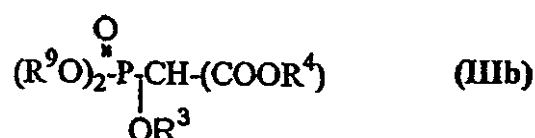
前記方法は、

a) 式 (I I I a) :

A - (CH₂)_n - O - Ar - CHO (I I I a)

(式中、記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を、式 (I I I b) :

【化 5】



(式中、R⁹ は、(C₁ ~ C₆) アルキルを表し、他の記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物と反応させて、一般式 (I) (式中、記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を得ること、または

b) 式 (I I I a) :

A - (CH₂)_n · O - Ar - CHO (I I I a)

(式中、記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を、ウィッティヒ試薬と

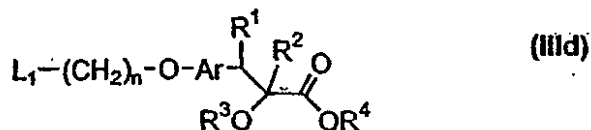
反応させて、式 (I) (式中、記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を得ること、または

(c) 式 (IIIc) :

A - H (IIIc)

(式中、A は上記に定義した通りである) を有する化合物を、式 (III d) :

【化 6】



10

(式中、 R^1 、 R^2 は一緒に結合を表し、他の記号は全て上記に定義した通りであり、 L^1 は脱離基である) を有する化合物と反応させて、上記に定義した一般式 (I) を有する化合物を生産すること、または

d) 式 (III a) :

A - $(\text{CH}_2)_n \cdot \text{O} - \text{Ar} - \text{CHO}$ (III a)

(式中、記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を、式 (III e) :

【化 7】



20

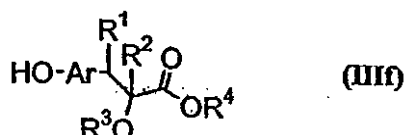
(式中、 R^2 は水素原子を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物と反応させて、上記に定義した式 (I) を有する化合物を生産すること、または

e) 式 (III g) :

A - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^1$ (III g)

(式中、A および n は上記に定義した通りであり、 L^1 は脱離基である) を有する化合物を、式 (III f) :

【化 8】



30

(式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物と反応させて、上記に定義した式 (I) を有する化合物を生産すること、または

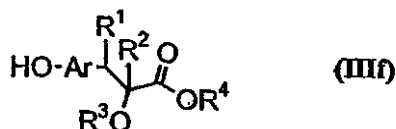
f) 式 (III h) :

A - $(\text{CH}_2)_n \cdot \text{OH}$ (III h)

(式中、A および n は上記に定義した通りである) を有する化合物を、一般式 (III f) :

40

【化 9】

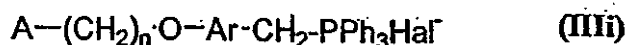


(式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである)を有する化合物と反応させて、上記に定義した式 (I) を有する化合物を生産すること、または

g) 式 (IIII i) :

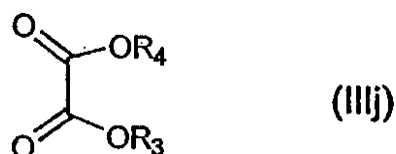
10

【化 10】



(式中、Hal はハロゲンを表し、A、Ar および n は上記に定義した通りである)を有する化合物を、式 (IIII j) :

【化 11】



20

(式中、 $\text{R}^3 = \text{R}^4$ であり、水素を除いて上記に定義した通りである)を有する化合物と反応させて、式 (I) を有する化合物を生産すること、および

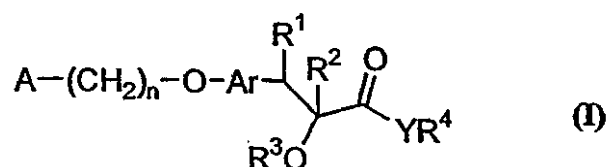
(h) 上述の方法のいずれかで得られた式 (I) を有する化合物を、従来法により薬学的に許容可能な塩または薬学的に許容可能な溶媒和物に変換することを含む方法。

【請求項 9】

式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物の調製方法であって :

30

【化 12】



〔ここで、

40

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素または低級アルキル基を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシク

50

リル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

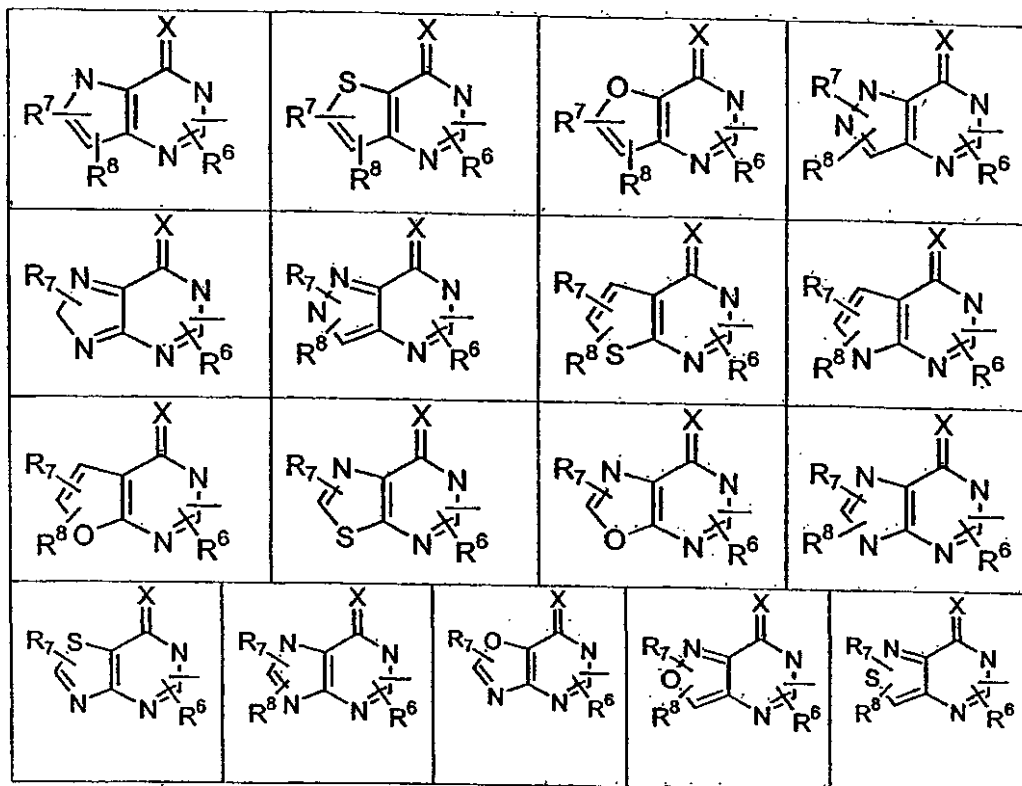
Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 1 3】



10

20

30

40

50

(式中、

X は、O、または S を表し、

R⁶ は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶ は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシア

ルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

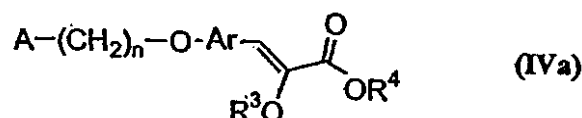
R^7 および R^8 は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

上記方法は、

a) 式 (I V a) :

【化 1 4】

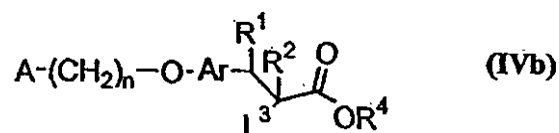


(これは、 R^1 および R^2 が一緒に結合を表し、Y が酸素原子を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである式 (I) の化合物を表す)

を有する化合物を還元して、一般式 (I) (ここで、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を得ること、または

b) 式 (I V b) :

【化 1 5】



(式中、 R^4 は、水素を除いて上記に定義した通りであり、 L^3 は脱離基であり、他の記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を、一般式 (I V c) :

$R^3 OH$ (I V c)

(式中、 R^3 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルカノイル、アロイル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

を有するアルコールと反応させて、上記に定義した式 (I) を有する化合物を生産すること、または

c) 式 (I I I g) :

$A-(CH_2)_n-L^1$ (I I I g)

(式中、 L^1 は脱離基および A であり、n は上記に定義した通りである)

を有する化合物を、式 (I I I f) :

10

20

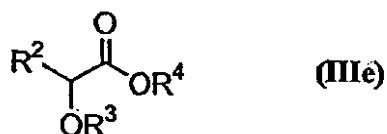
30

40

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{HO-Ar}-\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4 \\ | \quad | \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3\text{O} \end{array} \quad (\text{III})$$
$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{HO-Ar}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ | \quad | \quad | \\ \text{R}^2 \quad \text{O} \quad \text{OR}^4 \\ \text{R}^3 \end{array} \quad (\text{III})$$
$$A-(CH_2)_n-O-Ar-\overset{\overset{R^1}{|}}{\underset{\underset{HO}{|}}{C}}-\overset{\overset{R^2}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-OR^4 \quad (IVd)$$

(式中、記号は全て上記に定義した通りである)を有する化合物を、式(III e)：

【化 19】



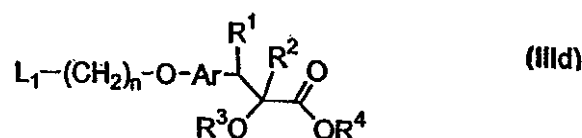
(式中、 R^2 は水素を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである)を有する化合物と反応させて、脱水酸化した後に上記に定義した式(I)を有する化合物を得ること、または

g) 式(IIIc) :

A - H (IIIc)

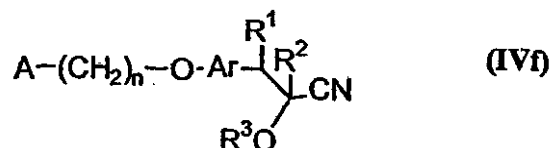
(式中、Aは上記に定義した通りである)を有する化合物を、式(III d) :

【化 20】



(式中、 L^1 は脱離基であり、他の記号は全て上記に定義した通りである)を有する化合物と反応させて、上記に定義した一般式(I)を有する化合物を生産すること、または
h) 式(IVf) :

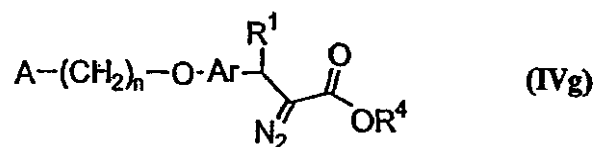
【化 21】



(式中、記号は全て上記に定義した通りである)

を有する化合物を、上記に定義した式(I)を有する化合物に変換すること、または
i) 式(IVg) :

【化 22】



(式中、 R^4 は、水素を除いて上記に定義した通りであり、他の記号は全て上記に定義した通りである)

を有する化合物を、式(IVc) :

R^3OH (IVc)

(式中、 R^3 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルカノイル、アロイル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

10

20

30

40

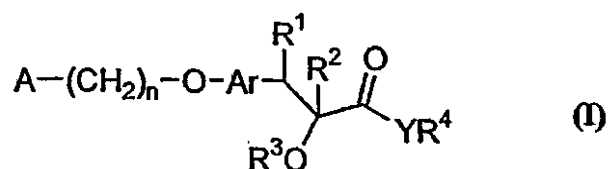
50

を有する化合物と反応させて、式 (I) を有する化合物を生産すること、および
j) 上述の方法のいずれかで得られる式 (I) を有する化合物を、従来法により薬学的に
許容可能塩または薬学的に許容可能な溶媒和物に変換すること
を含む方法。

【請求項 10】

式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、
その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物の調製方法で
あって：

【化 23】



10

〔ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無
置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロ
イル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 は、 R^1
と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロ
イル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシア
ルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル
、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但
し、 R^4 が水素を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

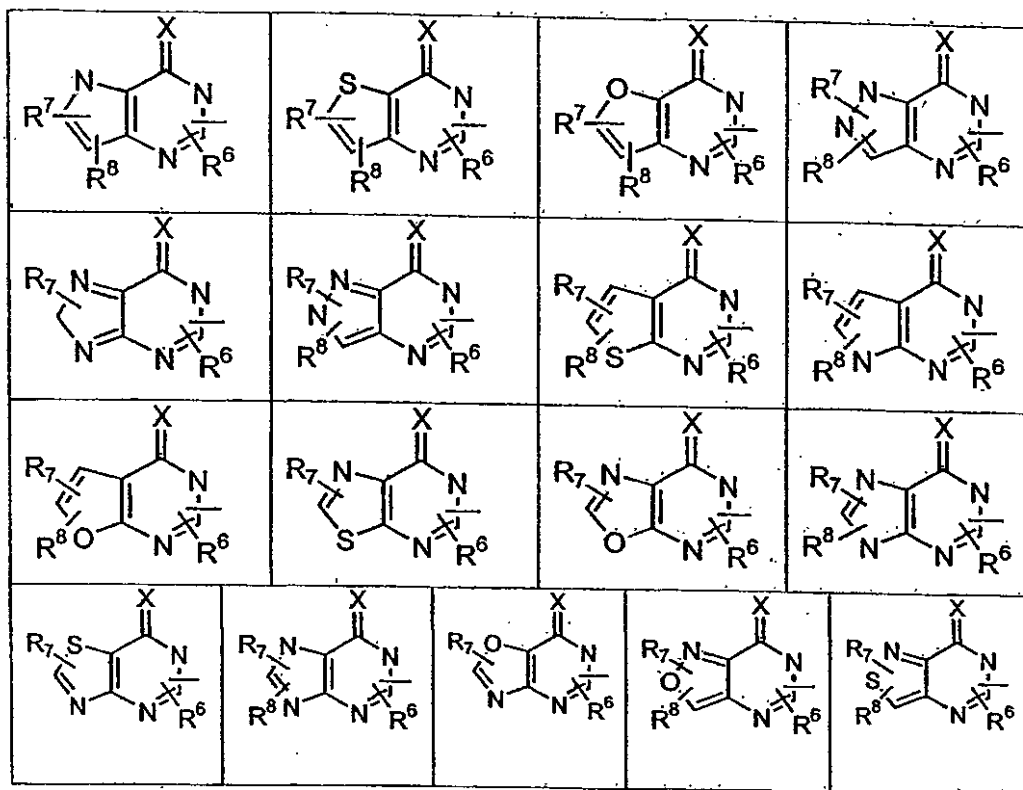
Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

20

30

【化 2 4】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

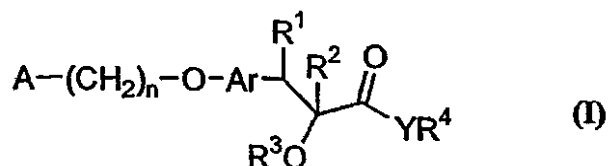
前記方法は、請求項 8 のいずれかに記載の式 (I) (ここで、 R^4 は、アルキル、シクロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を従来法により加水分解することを含む方法。

10

【請求項 11】

式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物の調製方法であって：

【化 25】



20

〔ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R^1 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリアル、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

30

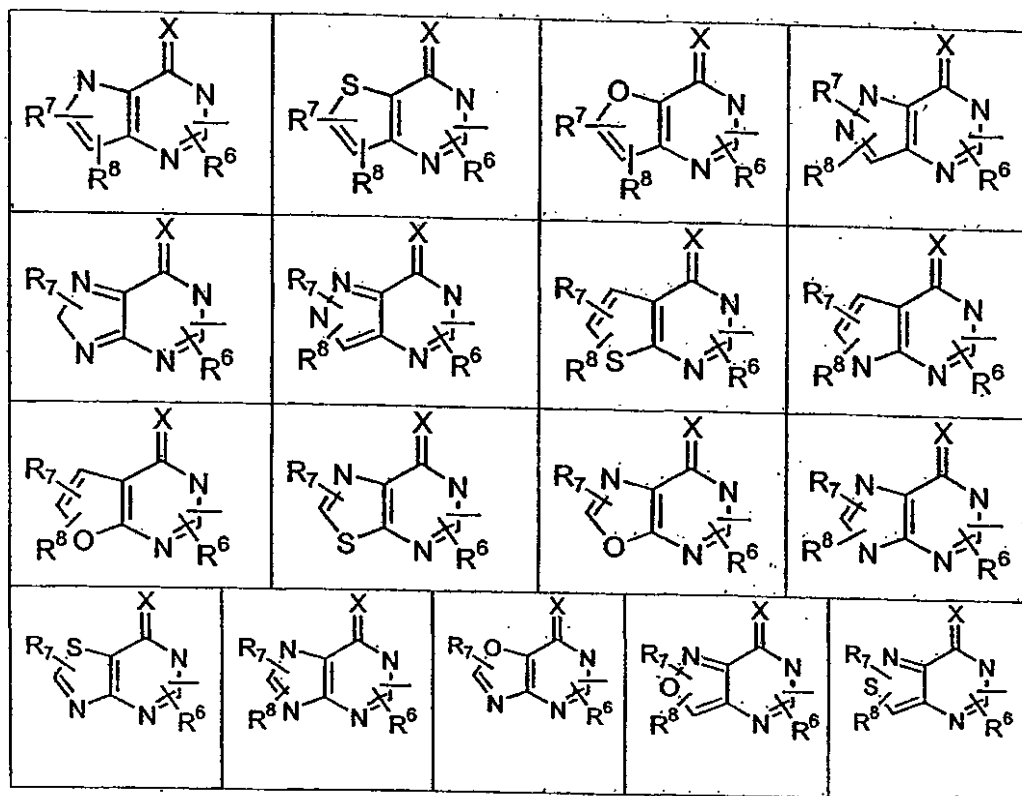
Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 26】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアリル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアリル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

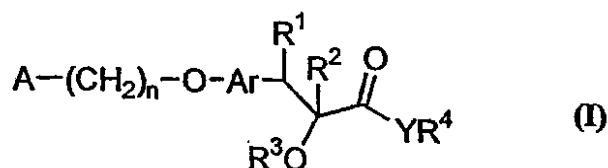
前記方法は、請求項 9 のいずれかに記載の式 (I) (ここで、 R^4 は、アルキル、シクロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、他の記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物を従来法により加水分解することを含む方法。

10

【請求項 12】

式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物の調製方法であって：

【化 27】



20

〔ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R^1 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリアル、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、アルコキシアリル、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素または低級アルキル基を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

30

R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

Y は、 NR^5 (ここで R^5 は水素、あるいはアルキル、アリアル、アラルキル、ヒドロキシアリル、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表す) を表し、

40

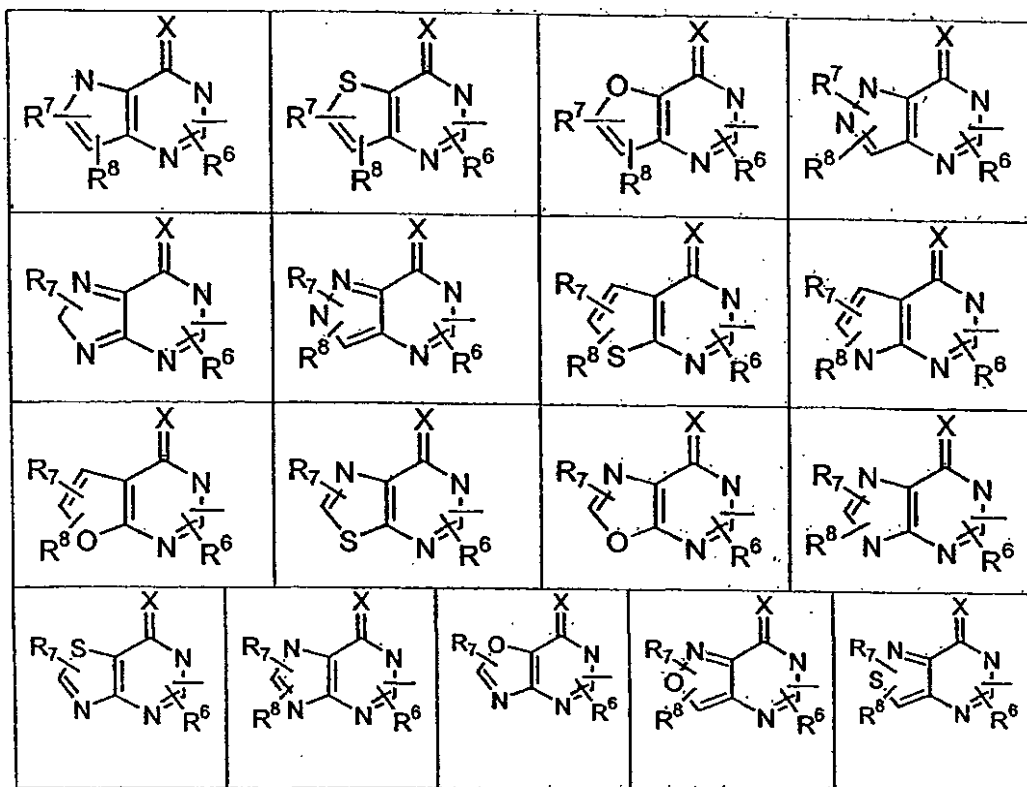
R^4 および R^5 は一緒に、炭素原子、窒素原子を含有し、かつ酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい置換もしくは無置換の 5 あるいは 6 員環構造を形成してもよく、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造：

【化 28】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

を表す)

前記方法は、

a) 式 (I) (ここで、記号は全て上記に定義した通りであり、Y は酸素を表すか、または YR^4 は、ハロゲン原子を表すか、または $COYR^4$ は混合無水物基を表す) を有する化合物を、式 NHR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は、上記に定義した通りである) を有する適切なアミンと反応させること、および望ましい場合、

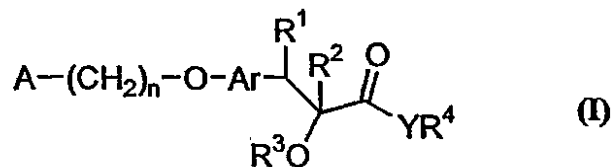
b) 上記で得られる式 (I) を有する化合物を、従来法により薬学的に許容可能な塩または薬学的に許容可能な溶媒和物に変換すること

を含む方法。

【請求項 13】

請求項 8 に記載の方法に従って調製される、式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物：

【化 29】



ここで、

R^1 は、隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素または低級アルキル基を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得る、

Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

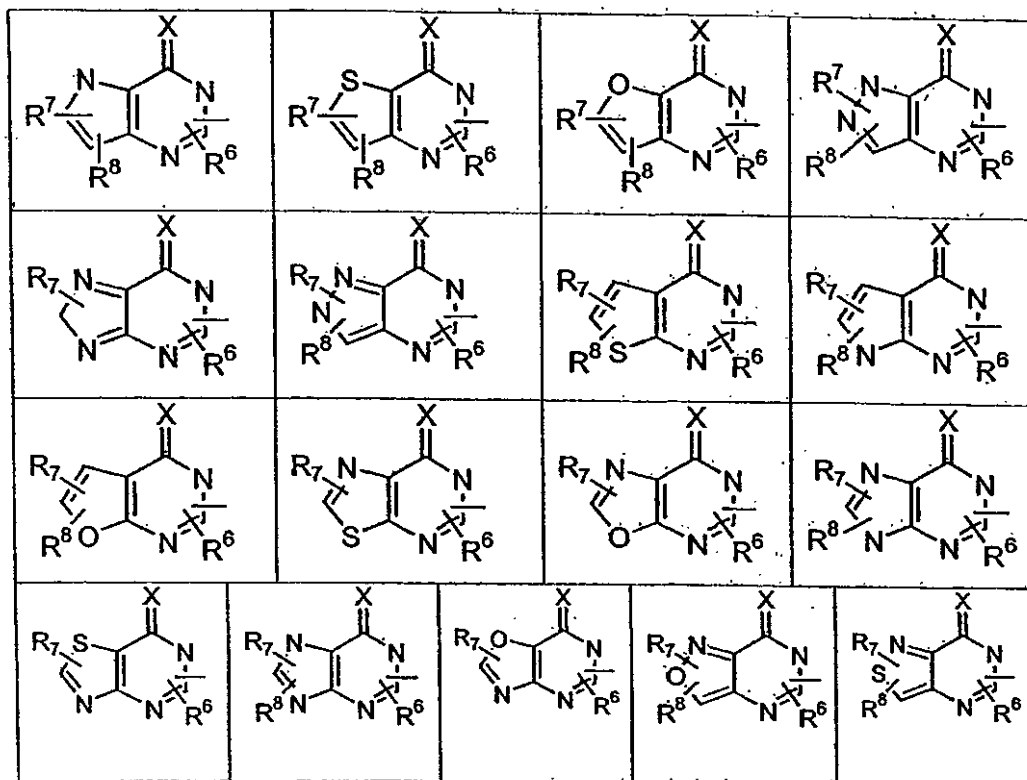
10

20

30

40

【化 30】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

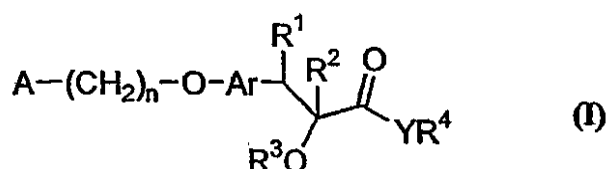
ルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアリル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R⁷ および R⁸ は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアリル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)

【請求項 14】

請求項 9 に記載の方法に従って調製される、式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物： 10

【化 31】



ここで、

R¹ は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、 20

R² は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表し、

R³ は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシアリル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、R⁴ が水素または低級アルキル基を表す場合、R³ は水素を表さず、

R⁴ は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、 30

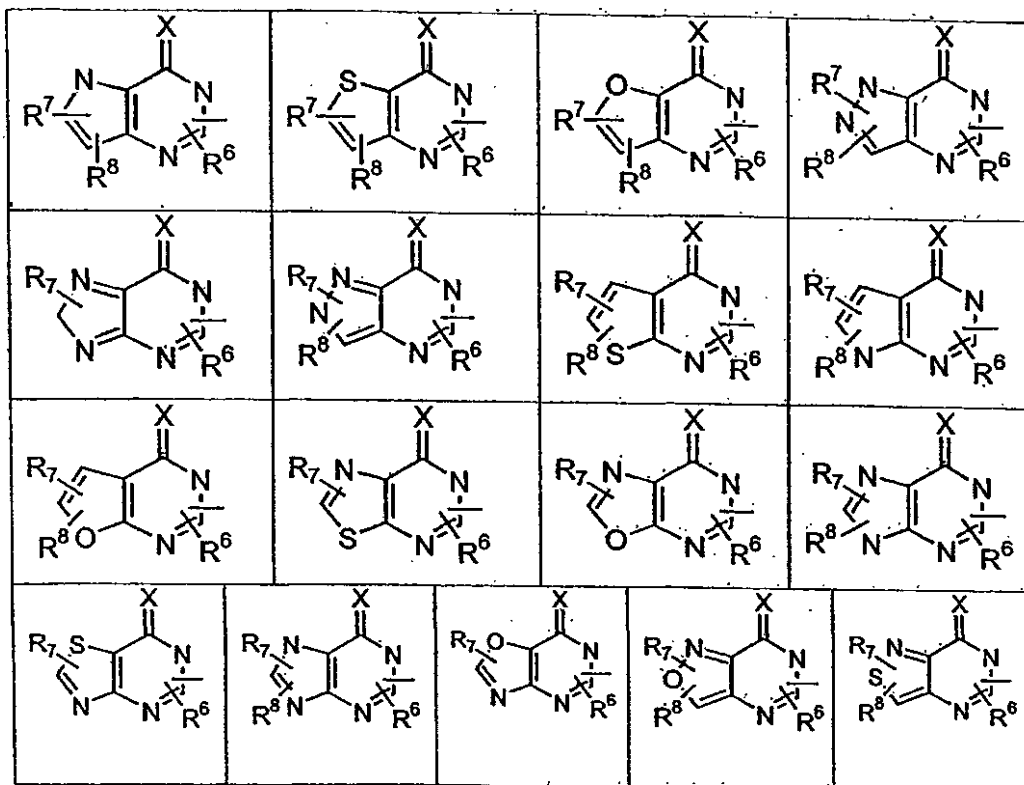
Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 3 2】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアリル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

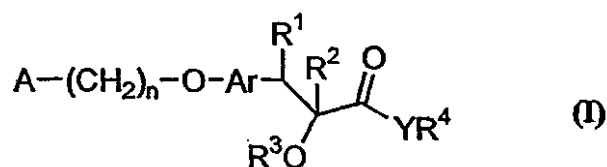
R⁷ および R⁸ は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアリル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)。

【請求項 15】

請求項 10 に記載の方法に従って調製される、式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、
その薬学的に許容可能な溶媒和物：

10

【化 33】



(ここで、

R¹ は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R² と一緒に結合を形成し、

20

R² は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R² は、R¹ と一緒に結合を形成し、

R³ は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリアル、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、アルコキシアリル、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、R⁴ が水素を表す場合、R³ は水素を表さず、

30

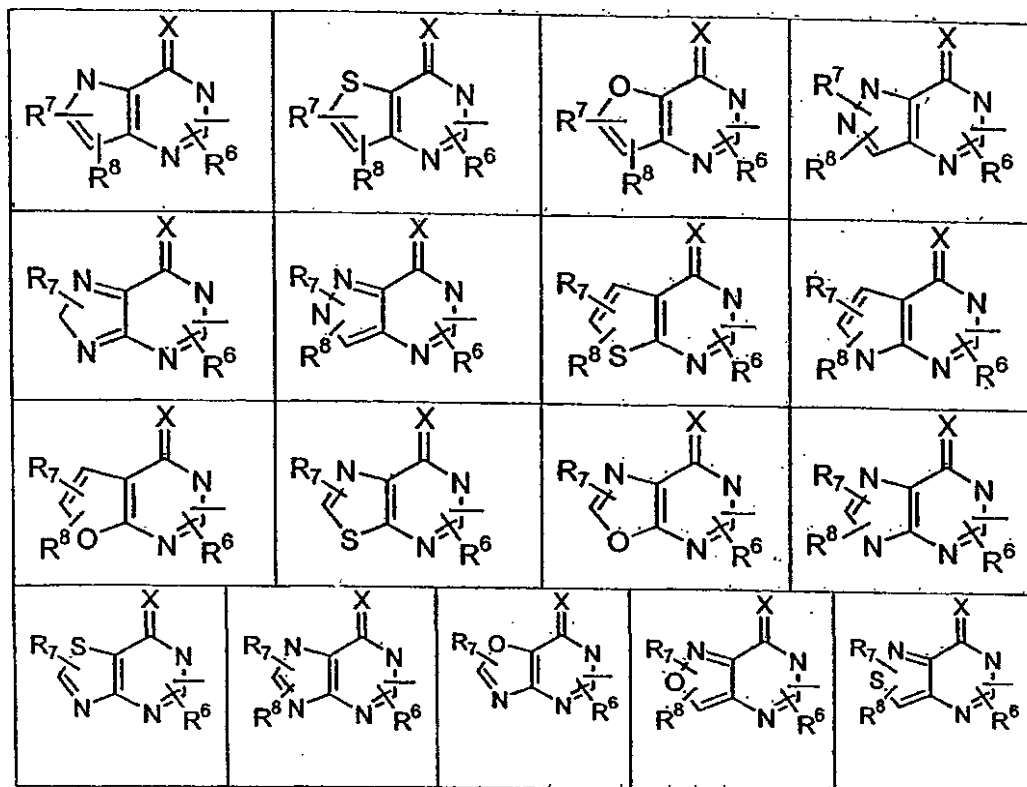
Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 3 4】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキ

ルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

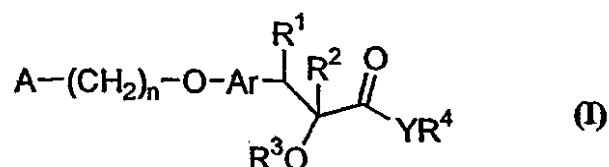
R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す))。

【請求項 16】

請求項 11 に記載の方法に従って調製される、式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、
その薬学的に許容可能な溶媒和物：

10

【化 35】



ここで、

20

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

30

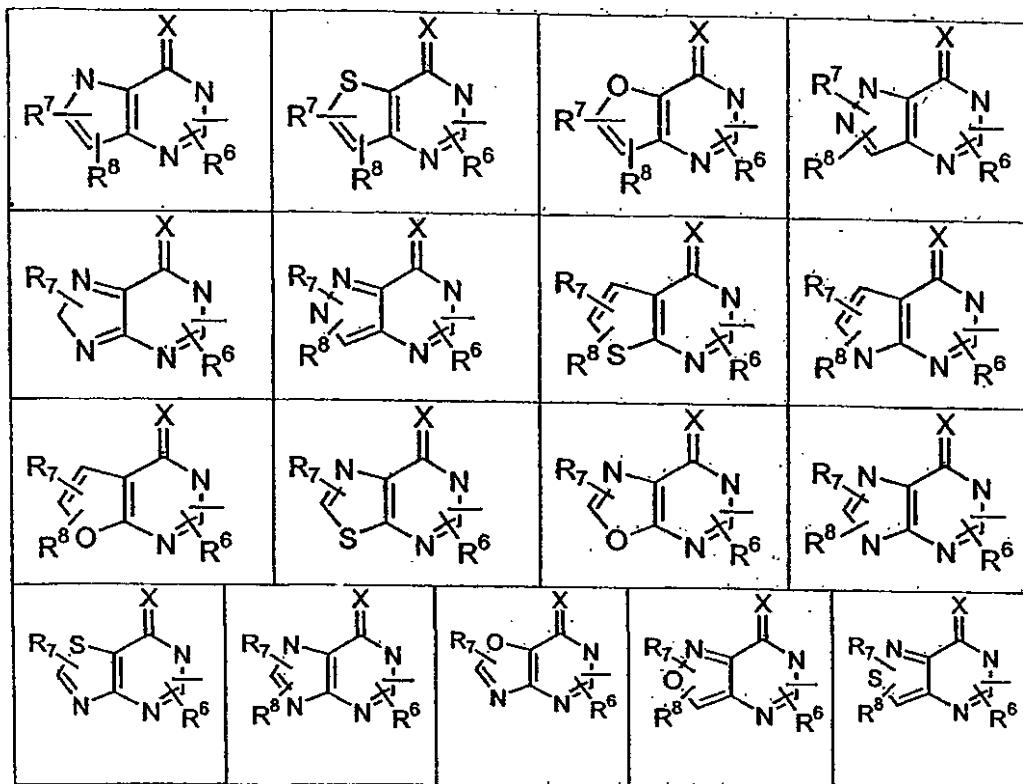
Y は、酸素を表し、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 3 6】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

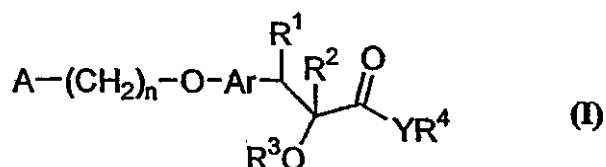
R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)。

【請求項 17】

請求項 12 に記載の方法に従って調製される、式 (I) を有する化合物、その誘導体、その類縁体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容可能な塩、
その薬学的に許容可能な溶媒和物：

10

【化 37】



ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

20

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素または低級アルキル基を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

30

Y は、 NR^5 (ここで R^5 は水素、あるいはアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表す) を表し、

R^4 および R^5 は一緒に、炭素原子、窒素原子を含有し、かつ酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい置換もしくは無置換の 5 あるいは 6 員環構造を形成してもよく、

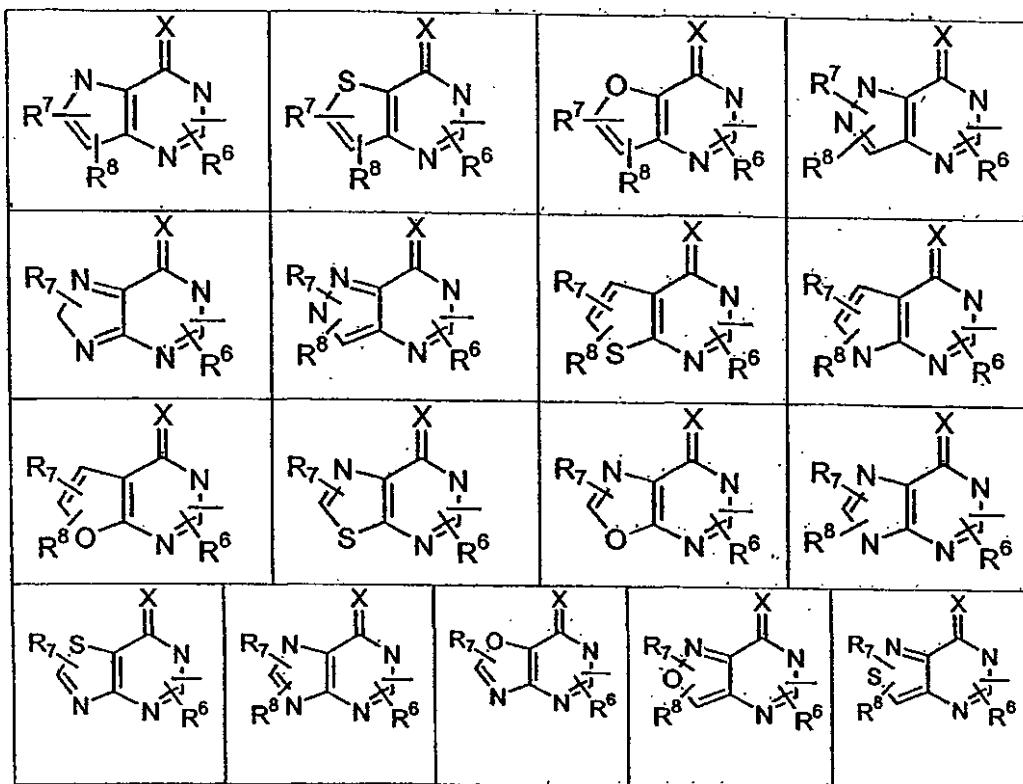
n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

40

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化 38】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアリル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、
 R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリーロキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアリル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)。

【請求項 18】

下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

- (\pm) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸エチル、 10
- ($+$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸エチル、
- ($-$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸エチル、
- (\pm) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその塩、 20
- ($+$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその塩、
- ($-$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその塩、
- (\pm) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸エチル、 30
- ($+$) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸エチル、
- ($-$) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸エチル、
- (\pm) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその塩、
- ($+$) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその塩、 40
- ($-$) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその塩、
- (\pm) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 5 - トリフルオロメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸エチル、
- ($+$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 5 - トリフルオロメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 50

50

[illegible]

(-) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸エチル、

(±) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、

(+) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、

(-) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、 10

[2 R , N (1 S)] - 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) プロパンアミド、および

[2 S , N (1 S)] - 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) プロパンアミド。 20

【請求項 19】

前記薬学的に許容可能な塩は、Li 塩、Na 塩、K 塩、Ca 塩、Mg 塩、リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、またはアルミニウム塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

下記般なる群から選択される、請求項 18 に記載の化合物：

(±) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその Li 塩、Na 塩、K 塩、Ca 塩、Mg 塩、リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、 30

(+) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその Li 塩、Na 塩、K 塩、Ca 塩、Mg 塩、リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(-) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその Li 塩、Na 塩、K 塩、Ca 塩、Mg 塩、リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、 40

(±) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその Li 塩、Na 塩、K 塩、Ca 塩、Mg 塩、リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(+) 3 - [4 - [2 - (1 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその Li 塩、Na 塩、K 塩、Ca 塩、Mg 塩、リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換 50

換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(±) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(+) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(-) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(±) 3 - [4 - [2 - (5 - ベンジル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(+) 3 - [4 - [2 - (5 - ベンジル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(-) 3 - [4 - [2 - (5 - ベンジル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(±) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、

(+) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩、および

(-) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその Li 塩、 Na 塩、 K 塩、 Ca 塩、 Mg 塩、 リシン塩、アルギニン塩、グアニジン塩、ジエタノールアミン塩、コリン塩、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、もしくはアルミニウム塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の式 (I) :

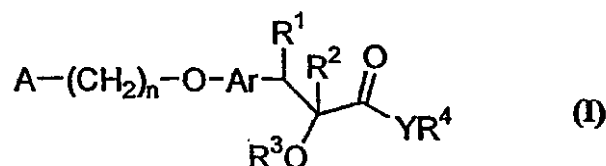
10

20

30

40

【化 3 9】



を有する化合物および薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤、賦形剤、または溶媒を含む薬学的組成物。

10

【請求項 2 2】

錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、または懸濁液の形態の請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満症、グルコース不耐症、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、またはインスリン抵抗性が基本的病態生理学的メカニズムである疾患を防止または治療する方法であって、請求項 1 で定義される式 (I) を有する化合物、または請求項 2 1 および 2 2 に記載の薬学的組成物を、それらを必要とする患者に投与することを含む方法。

20

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の方法であって、前記疾患は、I I 型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂血症 (dyslipidaemia)、シンドローム X に関連した障害 (例えば、高血圧症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患および他の心血管障害)、ある特定の腎疾患 (糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含む)、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) であり、痴呆における認識機能を改善するため、並びに糖尿病の合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、脾炎、動脈硬化症、黄色腫および癌を治療するためのアルドースレダクターゼ阻害剤として有用である方法。

【請求項 2 5】

シンドローム X に関連した障害の治療および / または予防の方法であって、有効量の式 (I) を有する PPAR および / または PPAR のアゴニストを、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 2 6】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、および遊離脂肪酸を低減する方法であって、有効量の請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物を、それらを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 2 7】

式 (I) を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoA レダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて / 付随して投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

40

【請求項 2 8】

請求項 2 1 に記載の組成物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoA レダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて / 付随して投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

式 (I) を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoA レダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと

50

組み合わせて / 付随して投与される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 30】

式 (I) を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoA レダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて / 付随して投与される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 31】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、および遊離脂肪酸を低減する方法であって、有効量の請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物を、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoA レダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて / 付随して投与することを含む方法。

10

【請求項 32】

請求項 18 に記載の化合物および薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤、賦形剤、または溶媒和物を含む薬学的組成物。

【請求項 33】

錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、または懸濁液の形態の請求項 32 に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

請求項 20 に記載の化合物および薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤、賦形剤、または溶媒和物を含む薬学的組成物。

20

【請求項 35】

錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、または懸濁液の形態の請求項 34 に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満症、グルコース不耐症、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、またはインスリン抵抗性が基本的病態生理学的メカニズムである疾患を防止または治療する方法であって、請求項 1 で定義される式 (I) を有する化合物、または請求項 18 に記載の薬学的組成物を、それらを必要とする患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 37】

請求項 36 に記載の方法であって、前記疾患は、II 型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂血症、シンドローム X に関連した障害（例えば、高血圧症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患および他の心血管障害）、ある特定の腎疾患（糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含む）、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）であり、痴呆における認識機能を改善するため、並びに糖尿病の合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫および癌を治療するためのアルドースレダクターゼ阻害剤として有用である方法。

40

【請求項 38】

シンドローム X に関連した障害の治療および / または予防の方法であって、有効量の請求項 18 に記載の式 (I) を有する PPAR および / または PPAR のアゴニストを、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 39】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、および遊離脂肪酸を低減する方法であって、有効量の請求項 18 に記載の式 (I) を有する化合物を、それらを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 40】

式 (I) を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作

50

用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて/付随して投与される、請求項36に記載の方法。

【請求項41】

式(I)を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて/付随して投与される、請求項37に記載の方法。

【請求項42】

式(I)を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて/付随して投与される、請求項38に記載の方法。 10

【請求項43】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、および遊離脂肪酸を低減する方法であって、有効量の請求項18に記載の式(I)を有する化合物を、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて/付随して投与することを含む方法。 20

【請求項44】

高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満症、グルコース不耐症、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、またはインスリン抵抗性が基本的病態生理学的メカニズムである疾患を防止または治療する方法であって、請求項1で定義される式(I)を有する化合物、または請求項20に記載の薬学的組成物を、それらを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項45】

請求項44に記載の方法であって、前記疾患は、II型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂血症、シンドロームXに関連した障害(例えば、高血圧症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患および他の心血管障害)、ある特定の腎疾患(糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含む)、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)であり、痴呆における認識機能を改善するため、並びに糖尿病の合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫および癌を治療するためのアルドースレダクターゼ阻害剤として有用である方法。 30

【請求項46】

シンドロームXに関連した障害の治療および/または予防の方法であって、有効量の請求項20に記載の式(I)を有するPPAR および/またはPPAR のアゴニストを、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項47】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、および遊離脂肪酸を低減する方法であって、有効量の請求項20に記載の式(I)を有する化合物を、それらを必要とする患者に投与することを含む方法。 40

【請求項48】

式(I)を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて/付随して投与される、請求項44に記載の方法。

【請求項49】

式(I)を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作 50

用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせてノ付随して投与される、請求項45に記載の方法。

【請求項50】

式(I)を有する化合物は、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせてノ付随して投与される、請求項46に記載の方法。

【請求項51】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、および遊離脂肪酸を低減する方法であって、有効量の請求項20に記載の式(I)を有する化合物を、それらを必要とする患者に、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせてノ付随して投与することを含む方法。

10

【請求項52】

高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満症、グルコース寛容減損、アテローム性動脈硬化症、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、またはインスリン抵抗性が基本的病態生理学的メカニズムである疾患を防止または治療するための、請求項1に記載の式(i)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物の使用。

20

【請求項53】

前記疾患は、II型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂血症、シンドロームXに関連した障害（例えば、高血圧症、肥満症、インスリン抵抗性、冠状動脈疾患および他の心血管障害）、ある特定の腎疾患（糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含む）、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、痴呆、糖尿病の合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、摂食障害、癌であるか、または炎症剤としての、請求項53に記載の化合物の使用。

【請求項54】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、または遊離脂肪酸を低減するか、またはHDLを増加させるための、請求項1に記載の式(I)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物の使用。

30

【請求項55】

必要とする患者へのPPARおよび/またはPPARのアゴニストとしての、請求項1に記載の式(I)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項56】

高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満症、グルコース寛容減損、アテローム性動脈硬化症、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、またはインスリン抵抗性が基本的病態生理学的メカニズムである疾患を防止または治療するための、一緒に、あるいは一緒に相乗作用するような期間内に投与され得る、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせてノ付随した、請求項1に記載の式(I)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物の使用。

40

【請求項57】

前記疾患は、II型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂血症、シンドロームXに関連した障害（例えば、高血圧症、肥満症、インスリン抵抗性、冠状動脈疾患および他の心血管

50

障害)、ある特定の腎疾患(糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含む)、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、痴呆、糖尿病の合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、摂食障害、癌であるか、または炎症剤としての、請求項56に記載の化合物の使用。

【請求項58】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、または遊離脂肪酸を低減するか、またはHDLを増加させるための、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールと組み合わせて/付随した、請求項1に記載の式(I)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物の使用。

10

【請求項59】

高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満症、グルコース寛容減損、アテローム性動脈硬化症、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、またはインスリン抵抗性が基本的病態生理学的メカニズムである疾患を防止または治療するための薬剤であって、有効量の請求項1に記載の式(I)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物を投与することを含む薬剤。

【請求項60】

前記疾患は、II型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂血症、シンドロームXに関連した障害(例えば、高血圧症、肥満症、インスリン抵抗性、冠状動脈疾患および他の心血管障害)、ある特定の腎疾患(糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含む)、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、痴呆、糖尿病の合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、摂食障害、癌であるか、または炎症剤としての、請求項59に記載の薬剤。

20

【請求項61】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、または遊離脂肪酸を低減するかまたはHDLを増加させるための薬剤であって、有効量の式(I)を有する請求項1に記載の化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物を含む薬剤。

30

【請求項62】

高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満症、グルコース寛容減損、アテローム性動脈硬化症、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、またはインスリン抵抗性が基本的病態生理学的メカニズムである疾患を防止または治療するための薬剤であって、請求項1に記載の式(I)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物、ならびにHMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレスチラミンまたはコレスチポールまたはプロブコールを含む薬剤。

40

【請求項63】

前記疾患は、II型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂血症、シンドロームXに関連した障害(例えば、高血圧症、肥満症、インスリン抵抗性、冠状動脈疾患および他の心血管障害)、ある特定の腎疾患(糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含む)、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、痴呆、糖尿病の合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、摂食障害、癌であるか、または炎症剤としての、請求項62に記載の薬剤。

【請求項64】

血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、また

50

は遊離脂肪酸を低減するかまたはHDLを増加させるための薬剤であって、請求項1に記載の式(I)を有する化合物、または請求項18もしくは20に記載の化合物、または請求項21および22に記載の薬学的組成物、ならびにHMG CoAレダクターゼ阻害剤またはフィブレートまたはニコチン酸またはコレステラミンまたはコレステロールまたはプロブコールを含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

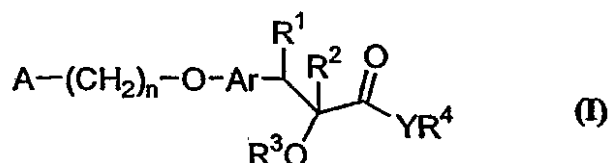
【0001】

【発明の分野】

本発明は、新規抗肥満剤および血中コレステロール低下剤化合物、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、およびそれらを含む薬学的に許容可能な組成物に関する。より詳細には、本発明は、一般式(I)を有する新規

10

【化40】



20

本発明はまた、上記新規化合物、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、およびそれらを含む薬学的に許容可能な組成物の調製方法に関する。

【0002】

本発明はまた、新規中間体、それらの調製方法、および式(I)を有する化合物の調製におけるそれらの使用に関する。

30

【0003】

本発明の化合物は、血漿グルコース、トリグリセリドを低減し、総コレステロール(TC)を低減し、高密度リポタンパク質(HDL)を増加させ、低密度リポタンパク質(LDL)を減少させ、冠状心疾患およびアテローム性動脈硬化症に対して有益な効果がある。

【0004】

一般式(I)を有する化合物は、体重を減少させる際に、ならびにアテローム性動脈硬化症、発作、末梢血管疾患、および関連障害のような疾患の治療および/または予防に有用である。これらの化合物は、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症の治療、アテローム発生リポタンパク質、VLDL(超低密度リポタンパク質)およびLDLの低減に有用である。本発明の化合物は、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、および腎症を含む、ある特定の腎疾患の治療に使用することができる。一般式(I)を有する化合物はまた、II型糖尿病、レプチン抵抗性、アテローム性動脈硬化症、グルコース寛容減損、シンドロームXに関連した障害(例えば、高血圧症、肥満症、インスリン抵抗性、冠状心疾患および他の心血管障害)の治療および/または予防にも有用である。これらの化合物はまた、アルドースレダクターゼ阻害剤として、痴呆の認識機能を改善するため、糖尿病の合併症、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、炎症性腸疾患、骨粗しょう症、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、網膜症、黄色腫、摂食障害、炎症を治療するため、および癌の治療のために有用であり得る。本発明の化合物はまた、1つまたは複数のHMG CoAレダクターゼ阻

40

50

害剤、低脂血性／低リポタンパク質血性剤（例えば、フィブリン酸誘導体、ニコチン酸、コレスチラミン、コレスチポール、およびプロブコール）と組み合わせて／付随して、上記疾患の治療および／または予防に有用である。

【発明の背景】

【0005】

アテローム性動脈硬化症および他の末梢血管疾患は、多数の人々の生活の質に影響を及ぼす主な原因である。したがって、高コレステロール血症および高脂血症の病因の理解および効果的な治療戦略の開発に関してかなり注目されてきた。

【0006】

高コレステロール血症は、「正常」レベルと呼ばれる任意に定義される値を超過する血漿コレステロールレベルとして定義されてきた。最近では、コレステロールの「理想的な」血漿レベルは、一般母集団におけるコレステロールの「正常」レベルをかなり下回り、コレステロールレベルが「最適」（または「理想的な」）値を上回るにつれ冠状動脈疾患（CAD）の危険性が増加すると理解されている。高コレステロール血症とCADの間には、特に多発性の危険要因を有する個体に関しては、明確な原因および結果の関係が明らかに存在する。コレステロールの多くは、低密度リポタンパク質（LDL）、中密度リポタンパク質（IDL）、高密度リポタンパク質（HDL）のように、また超低密度リポタンパク質（VLDL）のように部分的に、様々なリポタンパク質を伴ったエステル化形態で存在する。研究により、血清HDL - コレステロール濃度とCADおよびアテローム性動脈硬化症との間に逆相関が存在すること(Stampfer et al., N. Engl. J. Med., 325 (1991), 373-381)、ならびにLDLおよびVLDLのレベルが増加するにつれCADの危険性が増すことが明確に示されている。

【0007】

CADでは、一般に頸動脈、冠状動脈および大脳動脈において、主に遊離およびエステル化コレステロールである「脂肪線条」が見られる。Miller等(Br. Med. J., 282 (1981), 1741-1744)は、HDL粒子の増加がヒトの冠状動脈における狭窄部位数を減少させ得て、高レベルのHDL - コレステロールがアテローム性動脈硬化症の進行を防ぎ得ることを示している。Picardo等(Arteriosclerosis 6 (1986) 434- 441)は、HDLが細胞からコレステロールを除去することが可能であることを*in vitro*実験により示している。彼等は、HDLが過剰の遊離コレステロールの組織を枯渇させ、それを肝臓へ運び得ることを示唆している(Macikinnon et al., J. Biol. chem. 261 (1986), 2548-2552)。したがって、HDLコレステロールを増加する作用物質は、高コレステロール血症および冠状心疾患（CHD）の治療にとって治療上の重要性を有する。

【0008】

肥満症は、豊かな社会および発展途上国世界において非常に一般的な疾患であり、罹患率および死亡率の主な原因である。肥満症とは、過剰な体内脂肪蓄積の状態である。肥満症の原因は明らかではない。肥満症は、遺伝性であるか、または遺伝型と環境との間の相互作用により促進されると考えられている。原因に関わらず、その結果は、エネルギー摂取とエネルギー消費との間の不均衡による脂肪堆積である。節食、運動および食欲抑制が肥満治療の一部である。肥満症は、冠状心疾患、糖尿病、発作、高脂血症、通風、変形性関節症、受精能の減少、ならびに多くの他の心理学的および社会的問題を招き得るため、この疾患と闘うための効果的な療法が必要である。

【0009】

糖尿病およびインスリン抵抗性は、世界の多くの人々の質に大きく影響を及ぼすさらに別の疾患である。インスリン抵抗性は、広範囲の濃度にわたって生物学的作用を発揮するインスリンの能力が低下することである。インスリン抵抗性では、この欠陥を埋め合わせるために、身体は、大量のインスリンを異常に分泌し、それができない場合は、血漿グルコース濃度が必然的に上昇し、糖尿病を発症する。先進国の間では、真性糖尿病は共通の問題であり、肥満症、高血圧、高脂血症(J. Clin. Invest., (1985) 75: 809-817; N. Engl. J. Med. (1987) 317: 350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., (1988) 66: 580-583;

J. Clin. Invest., (1975) 68:957-969)、および他の腎合併症（特許出願国際公開第95 / 21608号を参照）を含む様々な異常と関連されている。現在、インスリン抵抗性および関連高インスリン血症は、肥満症、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、およびII型真性糖尿病における一因の役割を果たすことがますます認識されている。インスリン抵抗性の、肥満症、高血圧症、およびアングINAとの関連は、中心的病原性リンク - シンドロームXのようなインスリン抵抗性を有する症候群として記載されている。

【0010】

高脂血症は、心血管疾患（CVD）および他の末梢血管疾患に関する主な原因である。CVDの高い危険性は、高脂血症に見られるより高いLDL（低密度リポタンパク質）およびVLDL（超低密度リポタンパク質）に関連する。高脂血症のほかにグルコース不耐症 / インスリン抵抗性を有する患者は、CVDのより高い危険性を有する。過去の数多くの研究は、血漿トリグリセリドおよび総コレステロール、特にLDLおよびVLDLの低減、ならびにHDLコレステロールの増加が心血管疾患の防止を助長することを示している。

10

【0011】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は、核受容体スーパーファミリーの成員である。PPARのガンマ（ γ ）アイソフォーム（PPAR γ ）は、脂肪細胞の分化の調節（Endocrinology, (1994) 135: 798-800）、およびエネルギー恒常性（Cell, (1995) 83: 803-812）に關与する一方で、PPARのアルファ（ α ）アイソフォーム（PPAR α ）は、脂肪酸酸化を媒介し（Trend. Endocrin. Metab., (1993) 4:291-296）、それにより血漿中の循環遊離脂肪酸を減少させる（Current Biol., (1995) 5: 618-621）。PPARアゴニストは、肥満症の治療に有用であることが見出されている（国際公開第97 / 36579号）。最近、PPAR およびPPAR の両方にとってアゴニストである分子に関して相乗作用が存在することが開示され、シンドロームXの治療に有用であると示唆されている（国際公開第97 / 25042号）。インスリン感作物質（PPAR アゴニスト）とHMG CoAレダクターゼ阻害剤との間の同様の相乗作用が観察されており、アテローム性動脈硬化症および黄色腫の治療に有用であり得る（欧州特許第0753298号）。

20

【0012】

PPAR は、肥満細胞分化において重要な役割を果たすことが知られている（Cell, (1996) 87, 377-389）。PPARのリガンド活性化は、細胞周期中止を含む完全な終末分化を引き起こすのに十分である（Cell, (1994) 79, 1147-1156）。PPAR は、ある特定の細胞において一貫して発現され、PPAR アゴニストによるこの核受容体の活性化は肥満細胞前駆体の終末分化を刺激し、より分化し、より悪性が低い状態の特性の形態学的変化および分子変化（Molecular Cell, (1998), 465-470; Carcinogenesis, (1998), 1949-53; Proc. Natl. Acad. Sci., (1997) 94, 237-341）、ならびに前立腺癌組織の発現の阻害（Cancer Research (1998) 58:3344-3352）を引き起こす。このことは、PPAR を発現するある特定の型の癌の治療に有用であり、非常に無毒性の化学療法をもたらすことができる。

30

【0013】

レプチン抵抗性は、標的細胞がレプチンシグナルに応答することが不可能な状態である。これは、過剰の食物摂取およびエネルギー消費の減少により肥満症を引き起こし、グルコース寛容減損、II型糖尿病、心血管疾患、かかる他の相関する合併症を引き起こす可能性がある。Kallén等（Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93, 5793-5796）は、インスリン感作物質がおそらくPPARアゴニスト発現に起因し、したがって血漿レプチン濃度を低減することを報告している。しかしながら、インスリン感作特性を有する化合物はまた、レプチン感作活性を保有することが最近開示されている。それらは、レプチンに対する標的細胞の応答を改善することにより、循環血漿レプチン濃度を低減する（国際公開第98 / 02159号）。

40

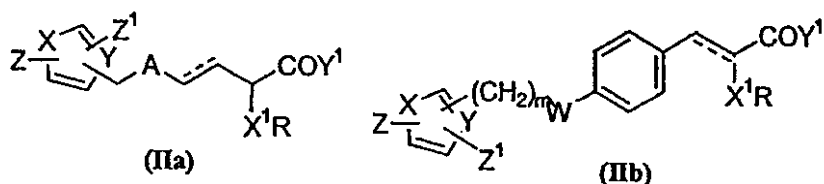
【0014】

50

数種の - アリール - - ヒドロキシプロピオン酸、それらの誘導体、およびそれらの類縁体が、高血糖症および高コレステロール血症の治療に有用であると報告されている。従来技術で記載されるかかる化合物の幾つかを以下に概説する：

i) 米国特許第 5,306,726 号、国際公開第 91/19702 号は、低脂血性剤および低血糖性剤としての一般式 (IIa) および (IIb) を有する幾つかの 3 - アリール - 2 - ヒドロキシプロピオン酸誘導体を開示する。

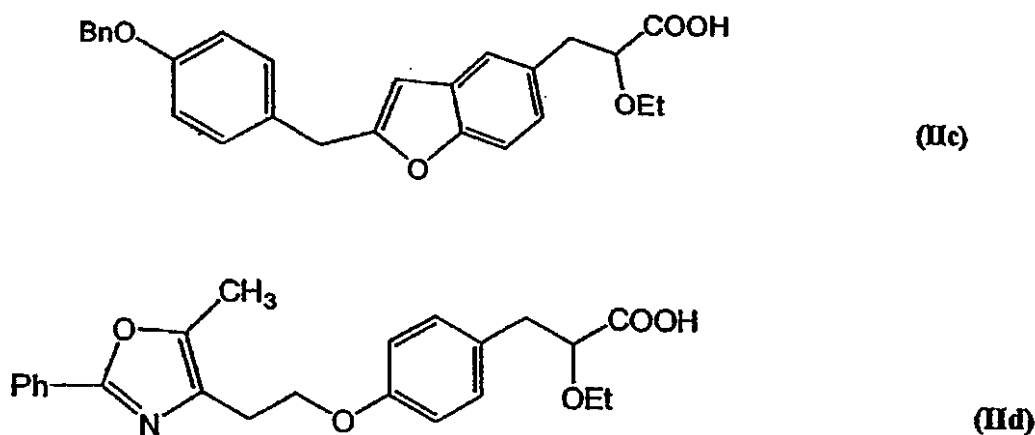
【化 4 1】



10

これらの化合物の例を式 (IIc) および (IId)：

【化 4 2】



20

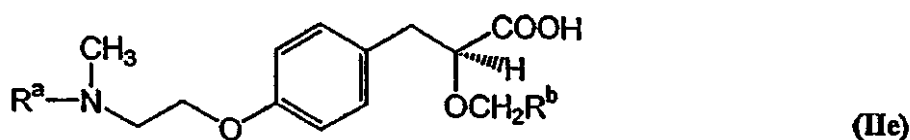
30

で示す。

【0015】

ii) 国際特許出願国際公開第 95/03038 号および国際公開第 96/04260 号は、式 (IIe)：

【化 4 3】



40

(式中、 R^a は、2 - ベンズオキサゾリルまたは 2 - ピリジルを表し、 R^b は、 CF_3 、 CH_2OCH_3 、または CH_3 を表す) を有する化合物を開示する。典型的な例は、(S) - 3 - [4 - [2 - [N - (2 - ベンズオキサゾリル) - N - メチルアミノ]エトキシ]フェニル] - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)プロパン酸 (II f) である。

【化 4 4】


$$A^1 - X - (CH_2)_n - O - A^2 - A^3 - Y \cdot R^2 \quad (IIg)$$

10

20



【 0 0 1 6 】

【化 4 6】



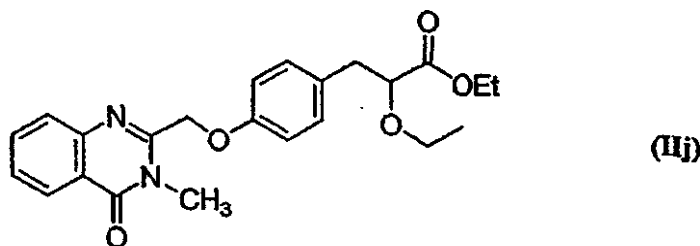
40

、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアラルキル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコシアラルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸誘導体、またはスルホン酸誘導体から選択される任意に置換される基を表し、 $(CH_2)_n - O -$ （ここで、 n は1～4の範囲の整数である）で表される連結基は、窒素原子または炭素原子のいずれかを介して結合されてもよく、 A は、任意に置換される二価の単一もしくは融合芳香族または複素環基を表し、 R^4 は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、任意に置換されるアラルキル基を表すか、または隣接基 R^5 と一緒に結合を形成し、 R^5 は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、任意に置換されるアラルキルを表すか、または R^5 は R^4 と一緒に結合を形成し、 R^6 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコシアラルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル基から選択される任意に置換される基を表し得るが、但し R^7 が水素または低級アルキル基を表す場合は R^6 は水素を表さず、 R^7 は、水素、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル基から選択される任意に置換される基であり得て、 Y は、酸素または NR^8 （ここで、 R^8 は、水素、アルキル、アリール、ヒドロキシアラルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル基を表す）を表し、 R^8 および R^7 と一緒に、酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を任意に含有してもよい炭素原子を含有する置換または無置換の5あるいは6員環の環状構造を形成してもよい）を有する化合物を開示する。

【0017】

これらの化合物の例を式(IIj)：

【化47】

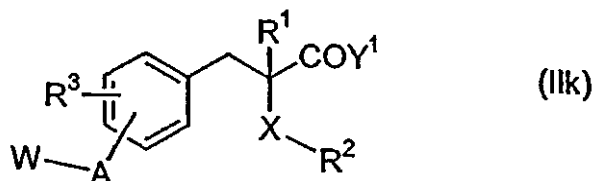


で示す。

【0018】

v) 欧州特許第0903343号は、一般式(IIk)：

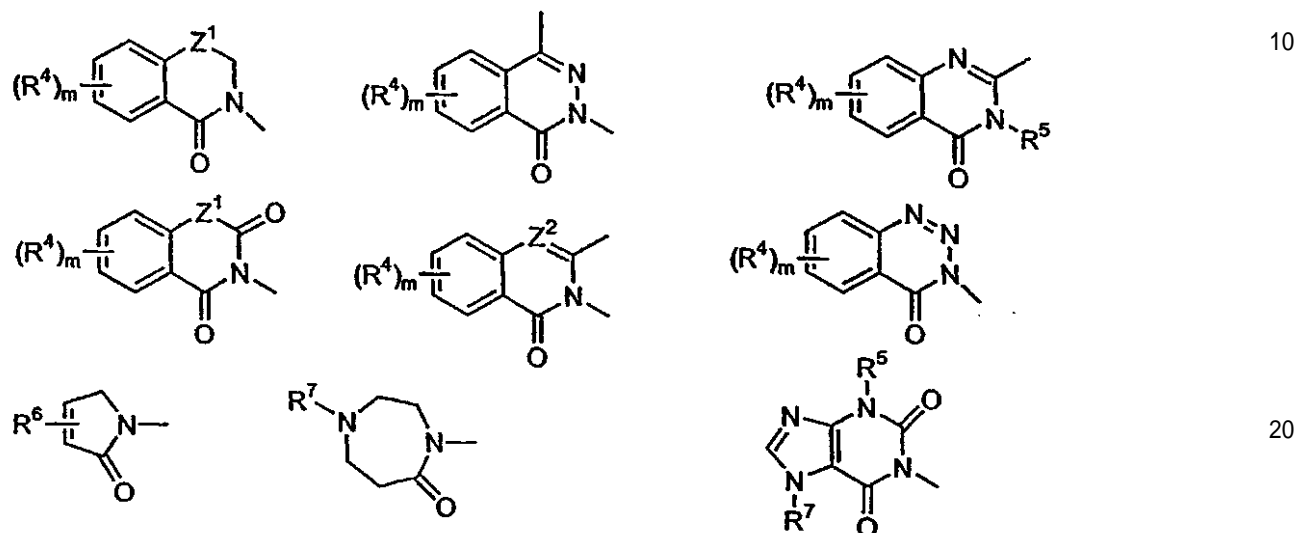
【化48】



（式中、 A は、アルキレン、アルキレンオキシ、またはアルキレンカルボニルであり、 X は、 O 、 S 、 NH 、または CH_2 であり、 Y^1 は、アミノ、ヒドロキシルアミノ、ヒドロキシアラルキルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環状アミノ、ヒドロキシ、または低級アルコキシ基であり、 R^1 は、水素原子、低級アルキル、ヒドロキシアラルキ

ル基、アルコキシアリル、ハロゲンアリル、または COY^2 (ここで、 Y^2 は、アミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシアリルアミノ、モノアリルアミノ、ジアリルアミノ、環状アミノ、ヒドロキシ、または低級アルコキシ基である) であり、 R^2 は、低級アリル、ヒドロキシアリル、アルコキシアリルまたはハロゲンアリル基、 COY^2 またはフェニル、ピリジルまたはアラリル (これらは置換されてもよい) であり、 R^3 は、水素またはハロゲン、アリル、アルコキシ、ハロゲンアリル、アミノ、ヒドロキシまたはアシル基、あるいはそれらの塩であり、 W は、置換されてもよい下記式：

【化 49】



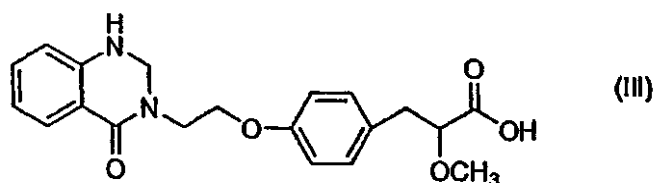
(ここで、 R^4 は、水素、ハロゲン、アリル、アルコキシ、ハロゲンアリル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボニル、アシル、ニトロ、カルボキシ、スルホンアミド、フェニル、またはベンジル (これらは置換されてもよい) であり、 R^5 は、水素、アリル、アリール、アラリル、またはピリジル (これらは置換されてもよい) であり、 R^6 は、水素または低級アリル基であり、 R^7 は、低級アリル、フェニル、またはアラリル基であり、 Z^1 は、 O 、 S 、 CH_2 または NR^5 であり、 Z^2 は、 N または CH であり、 m は、1 ~ 4 の整数である)

から選択される単環式または環式ラクタム環である) を有する化合物を開示する。

【0019】

これらの化合物の例を式 (III) :

【化 50】



で示す。

【発明の開示】

【発明の目的】

【0020】

脂質レベル増加に関連した疾患、即ち、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、シンドローム X、グルコース寛容減損、インスリン抵抗性、II 型糖尿病を引き起こすインスリン抵抗性およびそれらの糖尿病合併症の治療および/または予防において有益な効果を伴

ってコレステロールを低減し、体重を減少させるために、インスリン抵抗性が病態生理学的メカニズムである疾患を治療するために、また高血圧症を治療するために、より良好な有効性、効力、およびより低い毒性を有する新規化合物を開発する目的で、本発明者等は、上述の疾患の治療に効果的な新規化合物を開発することに本発明者等の研究の焦点を当てた。この方向性での努力により、一般式(Ⅰ)を有する化合物を導き出した。

【0021】

したがって、本発明の主な目的は、新規 - アリール - - オキシ置換アルキルカルボン酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、およびそれらまたはそれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

10

【0022】

本発明の別の目的は、PPAR および/またはPPAR に対してアゴニスト活性を有し得て、PPAR および/またはPPAR に対するアゴニスト活性を有するほかにHMG CoAレダクターゼを任意に阻害する、新規 - アリール - - オキシ置換アルキルカルボン酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、およびそれらまたはそれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

【0023】

本発明の別の目的は、毒性の影響なしで、または毒性の影響が減少して、活性の増大を有する、新規 - アリール - - オキシ置換アルキルカルボン酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、およびそれらまたはそれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

20

【0024】

本発明のさらに別の目的は、式(Ⅰ)を有する新規 - アリール - - オキシ置換アルキルカルボン酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、およびそれらの薬学的に許容可能な溶媒和物の調製方法である。

【0025】

本発明のさらなる別の目的は、一般式(Ⅰ)を有する化合物、それらの類縁体、それらの誘導体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの塩、溶媒和物またはそれらの混合物を、かかる組成物を調製する際に一般に使用される適切なキャリア、溶媒、希釈剤および他の媒体と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供することである。

30

【0026】

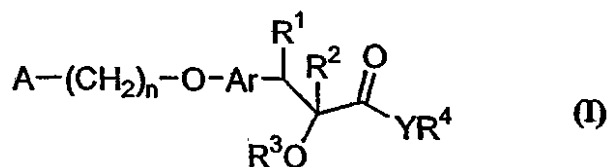
本発明の別の目的は、新規中間体、それらの調製方法、ならびに一般式(Ⅰ)を有する - アリール - - オキシ置換アルキルカルボン酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの塩、およびそれらの薬学的に許容可能な溶媒和物の調製におけるそれらの使用を提供することである。

40

【0027】

本発明の - アリール - - オキシ置換プロピオン酸、それらの誘導体、およびそれらの類縁体は、一般式(Ⅰ)を有する：

【化51】



50

ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得るが、但し、 R^4 が水素または低級アルキル基を表す場合、 R^3 は水素を表さず、

R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

Y は、酸素または NR^5 (ここで R^5 は水素、あるいはアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロシアルキル、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基を表す) を表し、

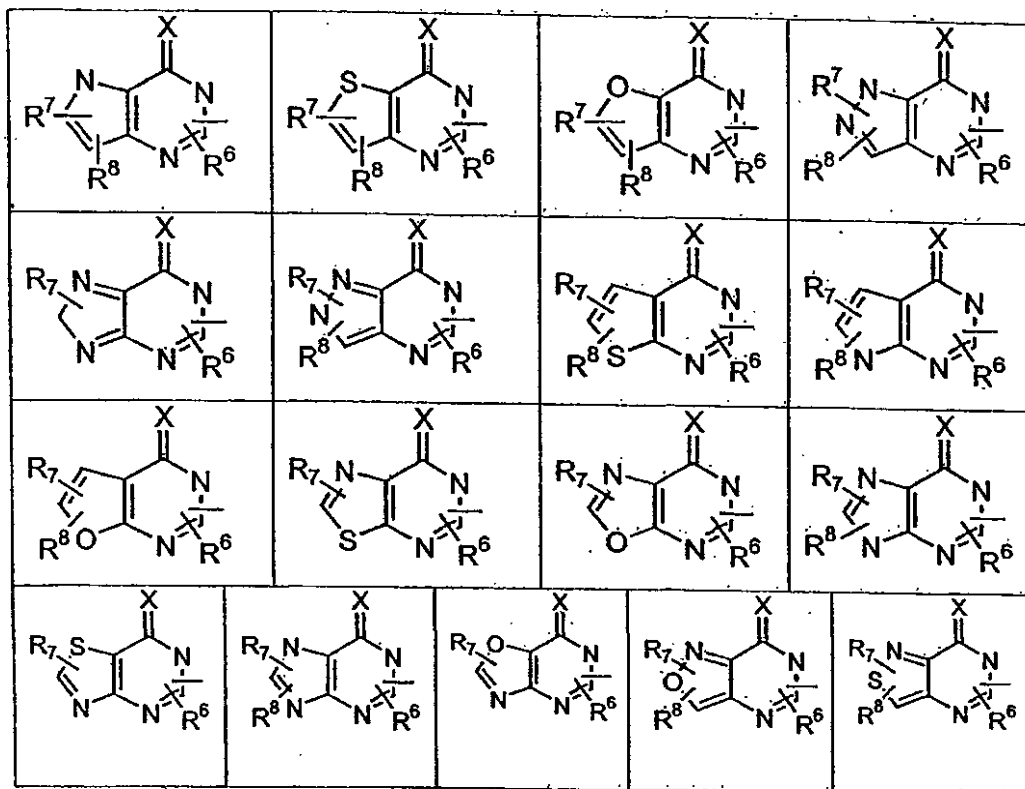
R^4 および R^5 は一緒に、炭素原子、窒素原子を含有し、かつ酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1つまたは複数のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい置換もしくは無置換の5あるいは6員環構造を形成してもよく、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

【化52】



(式中、

X は、O、または S を表し、

10

20

30

40

50

R^6 は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R^6 は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)。

【0028】

R^1 で表される適切な基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、置換もしくは無置換のアラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル等)であり得るか、または R^1 は R^2 と一緒に結合を表す。アラルキル基が置換される場合、置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、またはアミノ基から選択され得る。

【0029】

R^2 で表される適切な基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、線状または分岐状($C_2 \sim C_{10}$)アルカノイル基(例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル等)、アロイル(例えば、ベンゾイル、置換ベンゾイル等)、アラルカノイル基(例えば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル等)、置換もしくは無置換のアラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル等)であり得るか、または R^2 は R^1 と一緒に結合を形成する。置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、またはアミノ基から選択され得る。

【0030】

R^1 および R^2 は水素原子を表すか、または R^1 および R^2 は一緒に結合を表すことが好ましい。

10

20

30

40

50

【0031】

R^3 で表される適切な基は、水素、置換もしくは無置換の線状または分岐状 ($C_1 \sim C_{16}$) アルキル、好ましくは ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等)、置換もしくは無置換の線状または分岐状 ($C_2 \sim C_{16}$) アルカノイル基 (例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、オクタノイル、デカノイル等)、アロイル (例えば、ベンゾイル、置換ベンゾイル等)、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等) (シクロアルキル基は置換されてもよい)、アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル等) (アリール基は置換されてもよい)、アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル、 $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$ 、ナフチルメチル等) (アラルキル基は置換されてもよく、置換アラルキルは、 $CH_3C_6H_4CH_2$ 、 $Hal-C_6H_4CH_2$ 、 $CH_3OC_6H_4CH_2$ 、 $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ 等)、ヘテロシクリル基 (例えば、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル等) (ヘテロシクリル基は置換されてもよい)、ヘテロアリール基 (ピリジル、チエニル、フリル等) (ヘテロアリール基は置換されてもよい)、ヘテロアラルキル基 (例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等) (ヘテロアラルキル基は置換されてもよい)、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基 (例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシプロピル等) (アルコキシアルキル基は置換されてもよい)、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等) (これらは置換されてもよい)、アリールオキシカルボニル (例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等) (これらは置換されてもよい)、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル (例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル等) (これらは置換されてもよい)、アリールアミノカルボニル (例えば、 $PhNHCO$ 、ナフチルアミノカルボニル等) (これらは置換されてもよい) から選択され得る。置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、またはニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アラルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基から選択され得る。

【0032】

R^4 で表される適切な基は、水素、置換もしくは無置換の線状または分岐状 ($C_1 \sim C_{16}$) アルキル、好ましくは ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等)、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等) (シクロアルキル基は置換されてもよい)、アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル等) (アリール基は置換されてもよい)、アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェネチル等) (アラルキル基は置換されてもよい)、ヘテロシクリル基 (例えば、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル等) (ヘテロシクリル基は置換されてもよい)、ヘテロアリール基 (例えば、ピリジル、チエニル、フリル等) (ヘテロアリール基は置換されてもよい)、ヘテロアラルキル基 (例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等) (ヘテロアラルキル基は置換されてもよい) から選択され得る。 R^4 上の置換基は、 R^7 および R^8 の同じ基から選択され得る。

【0033】

適切な Y は、酸素または NR^5 を表す。

【0034】

R^5 で表される適切な基は、水素、置換もしくは無置換の線状または分岐状 ($C_1 \sim C_{16}$) アルキル、特に ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピ

10

20

30

40

50

ル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)、アリアル基(例えば、フェニル、ナフチル等)(アリアル基は置換されてもよい)、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル(これらは置換されてもよい)、置換もしくは無置換の線状または分岐状($C_2 \sim C_6$)アルカノイル基(例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル等)、アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル等)(アラルキル基は置換されてもよい)、アロイル基(例えば、ベンゾイル、置換ベンゾイル等)、アラルカノイル基(例えば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル等)(これらは置換されてもよい)、ヘテロシクリル基(例えば、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル等)(ヘテロシクリル基は置換されてもよい)、ヘテロアリアル基(例えば、ピリジル、チエニル、フリル等)(ヘテロアリアル基は置換されてもよい)、ヘテロアラルキル基(例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等)(ヘテロアラルキル基は置換されてもよい)から選択され得る。置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アリアル、アラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基から選択され得る。

10

【0035】

R^4 および R^5 により一緒に形成される適切な環構造は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリニル、ジアゾリニル等から選択され得る。

【0036】

R^4 および R^5 により一緒に形成される環構造上の適切な置換基は、ハロゲン、ヒ

20

【0037】

適切な n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、好ましくは n は、1 または 2 の整数を表す。

【0038】

A_r で表される適切な基としては、二価のフェニレン、ナフチレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル等から選択される置換もしくは無置換の基が挙げられる。 A_r で表される基上の置換基は、任意にハロゲン化される置換もしくは無置換の線状または分岐状($C_1 \sim C_6$)アルキル、任意にハロゲン化される($C_1 \sim C_3$)アルコキシ、ハロゲン、アルカノイル、アミノ、アシルアミノ、チオ、またはカルボン酸もしくはスルホン酸およびそれらの誘導体から選択され得る。

30

【0039】

A_r は、置換もしくは無置換の二価のフェニレン、ナフチレン、ベンゾフリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ベンゾチアゾリル、またはベンズオキサゾリルを表すことが好ましい。

【0040】

A_r は、二価のフェニレンまたはナフチレン(これらは、メチル、ハロメチル、メトキシ、またはハロメトキシ基により置換されてもよく、あるいは無置換であってもよい)で表されることがより好ましい。

40

【0041】

R^6 で表される適切な基は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、置換もしくは無置換の($C_1 \sim C_{12}$)アルキル基、特に線状または分岐状($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)、シクロ($C_3 \sim C_6$)アルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)(シクロアルキル基は置換されてもよい)、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ等)(アルコキシ基は置換されてもよい)、シクロ($C_3 \sim C_6$)アルコキシ基(

50

50

ン酸誘導体は置換されてもよい)、スルホン酸もしくはその誘導体(例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_2 等、または COOCH_3 、 COOC_2H_5 、 COOC_3H_7 等のようなエステル)(スルホン酸誘導体は置換されてもよい)から選択され得る。

【0042】

炭素原子に結合した R^6 で表される基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アラルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基から選択され得る。

10

【0043】

R^6 上の置換基は、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素)、ヒドロキシ基、アルキル基(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 n -ブチル)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル)、アリール基(例えば、フェニル)、アラルキル基(例えば、ベンジル)、($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アルコキシ、ベンジルオキシ、アルカノイル、またはアルカノイルオキシ基から選択される任意にハロゲン化される基を表すことが好ましい。

20

【0044】

R^6 で表される適切な基は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、置換もしくは無置換の($\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$)アルキル基、特に線状または分岐状($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$)アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等)、シクロ($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$)アルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)(シクロアルキル基は置換されてもよい)、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ等)(アルコキシ基は置換されてもよい)、シクロ($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$)アルコキシ基(例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等)(シクロアルコキシ基は置換されてもよい)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等)(アリール基は置換されてもよい)、アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ等)(アリールオキシ基は置換されてもよい)、アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、ナフチルメチル等)(アラルキル基は置換されてもよく、置換アラルキルは、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 、 $\text{Hal-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$ 等のような基である)、アラルコキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等)(アラルコキシ基は置換されてもよい)、ヘテロシクリル基(例えば、アジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル等)(ヘテロシクリル基は置換されてもよい)、ヘテロアリール基(例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル等)(ヘテロアリール基は置換されてもよい)、ヘテロアラルキル基(例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等)(ヘテロアラルキル基は置換されてもよい)、ヘテロアリールオキシおよびヘテロアラルコキシ(ここで、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル部分は上記で定義した通りであり、置換されてもよい)、アルカノイル基(例えば、アセチル、プロピオニル等)(アルカノイル基は置換されてもよい)、アロイル(例えば、ベンゾイル、置換ベンゾイル等)、アルカノイルオキシ基(例えば、 OOCMe 、 OOC^t 、 OOCPh 等)(これらは置換されてもよい)、ヒドロキシ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル(これらは置換されてもよい)、アミノ、アシルアミノ基(例えば、 NHCOCH_3 、 N

30

40

50

HCOOC_2H_5 、 $\text{NHCOOC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{NHCOOC}_6\text{H}_5$) (これらは置換されてもよい)、モノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルアミノ基 (例えば、 NHCH_3 、 NHC_2H_5 、 NHC_3H_7 、 $\text{NHC}_6\text{H}_{13}$ 等) (これらは置換されてもよい)、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) ジアルキルアミノ基 (例えば、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NCH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)$ 等) (これらは置換されてもよい)、アリールアミノ基 (例えば、 HNC_6H_5 、 $\text{NCH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)$ 、 $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ 等) (これらは置換されてもよい)、アラルキルアミノ基 (例えば、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_3$ 等) (これらは置換されてもよい)、アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル (これらは置換されてもよい)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等) (これらは置換されてもよい)、アリールオキシカルボニル基 (例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等) (これらは置換されてもよい)、アラルコキシカルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ナフチルメトキシカルボニル等) (これらは置換されてもよい)、アルコキシアルキル基 (例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル等) (アルコキシアルキル基は置換されてもよい)、アリールオキシアルキル基 (例えば、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、ナフチルオキシメチル等) (これらは置換されてもよい)、アラルコキシアルキル基 (例えば、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 等) (これらは置換されてもよい)、チオ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル (これらは置換されてもよい)、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルチオ (これらは置換されてもよい)、カルボン酸もしくはその誘導体 (例えば、 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 CONHEt 、 CONEt_2 、 CONHPh 等のようなアミド) (カルボン酸誘導体は置換されてもよい)、スルホン酸もしくはその誘導体 (例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ 等) (スルホン酸誘導体は置換されてもよい) から選択され得る。

【0045】

窒素に結合された R^6 で表される基が置換される場合、好ましい置換基は、ハロゲン (例えば、フッ素、塩素)、ヒドロキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ基から選択され得る。

【0046】

R^7 および R^8 で表される適切な基は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、置換もしくは無置換の ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$) アルキル基、特に線状または分岐状 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ等) (アルコキシ基は置換されてもよい)、アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル等) (アリール基は置換されてもよい)、アリールオキシ基 (例えば、フェノキシ等) (アリールオキシ基は置換されてもよい)、アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 等) (アラルキル基は置換されてもよく、置換アラルキルは、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 、 $\text{Hal-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$ 等のような基である)、アラルコキシ基 (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等) (アラルコキシ基は置換されてもよい)、ヘテロシクリル基 (例えば、アジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル等) (ヘテロシクリル基は置換されてもよい)、ヘテロアリール基 (例えば、ピリジニル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル等) (ヘテロアリール基は置換されてもよい)、ヘテロアラルキル基 (例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等) (ヘテロアラルキル基は置換されてもよい)、ヒドロキシ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル (これらは置換されてもよい)、アミノ、モノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルアミノ基 (例えば、 N

HCH₃、NHCH₂H₅、NHCH₃H₇、NHCH₆H₁₃等)(これらは置換されてもよい)、(C₁~C₆)ジアルキルアミノ基(例えば、N(CH₃)₂、NCH₃(C₂H₅)等)(これらは置換されてもよい)、アリールアミノ基(例えば、HNCH₆H₅、NCH₃(C₆H₅)、NHCH₆H₄CH₃、NHCH₆H₄-Hal等)(これらは置換されてもよい)、アラルキルアミノ基(例えば、C₆H₅CH₂NH、C₆H₅CH₂CH₂NH、C₆H₅CH₂NCH₃等)(これらは置換されてもよい)、アミノ(C₁~C₆)アルキル(これらは置換されてもよい)、アルコキシアルキル基(例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル等)(アルコキシアルキル基は置換されてもよい)、チオ(C₁~C₆)アルキル(これらは置換されてもよい)、(C₁~C₆)アルキルチオ(これらは置換されてもよい)から選択され得る。

10

【0047】

炭素原子に結合されたR⁷およびR⁸で表される基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アラルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸、またはスルホン酸から選択される置換あるいは無置換の基から選択され得る。

【0048】

R⁷およびR⁸上の置換基は、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素)、ヒドロキシ基、アルキル基(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル等)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル)、アリール基(例えば、フェニル)、アラルキル基(例えば、ベンジル)、(C₁~C₃)アルコキシ、またはベンジルオキシ基から選択される任意にハロゲン化される基を表すことが好ましい。

20

【0049】

R⁷およびR⁸で表される適切な基は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、置換もしくは無置換の(C₁~C₁₂)アルキル基、特に線状または分岐状(C₁~C₁₀)アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)、(C₁~C₆)アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ等)(アルコキシ基は置換されてもよい)、アリール基(例えば、フェニル等)(アリール基は置換されてもよい)、アリールオキシ基(例えば、フェノキシ等)(アリールオキシ基は置換されてもよい)、アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、C₆H₅CH₂CH₂CH₂等)(アラルキル基は置換されてもよく、置換アラルキルは、CH₃C₆H₄CH₂、Hal-C₆H₄CH₂、CH₃OC₆H₄CH₂、CH₃OC₆H₄CH₂CH₂等のような基である)、アラルコキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等)(アラルコキシ基は置換されてもよい)、ヘテロシクリル基(例えば、アジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル等)(ヘテロシクリル基は置換されてもよい)、ヘテロアリール基(例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル等)(ヘテロアリール基は置換されてもよい)、ヘテロアラルキル基(例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等)(ヘテロアラルキル基は置換されてもよい)、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル(これらは置換されてもよい)、アミノ、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ基(例えば、NHCH₃、NHCH₂H₅、NHCH₃H₇、NHCH₆H₁₃等)(これらは置換されてもよい)、(C₁~C₆)ジアルキルアミノ基(例えば、N(CH₃)₂、NCH₃(C₂H₅)等)(これらは置換されてもよい)、アリールアミノ基(例えば、HNCH₆H₅、NCH₃(C₆H₅)、NHCH₆H₄CH₃、NHCH₆H₄-Hal等)(これらは置換されてもよい)から選択され得る。

30

40

50

【 0 0 5 0 】

窒素に結合された R^7 および R^8 で表される基が置換される場合、好ましい置換基は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素）、ヒドロキシ、アルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ基から選択され得る。

【 0 0 5 1 】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、または Ar が置換される場合、置換基は先に定義した通りである。

【 0 0 5 2 】

式 (I) (ここで、 R^3 は水素原子を表し、 R^4 は水素または低級アルキル基を表す) を有する化合物は、本発明者等の米国特許第 5, 885, 997 号および同第 5, 985, 884 号に記載されている。 10

【 0 0 5 3 】

本発明の一部を形成する薬学的に許容可能な塩としては、 Li 、 Na 、および K 塩のようなアルカリ金属塩、 Ca および Mg 塩のようなアルカリ土類金属塩、ジエタノールアミン、コリン等のような有機塩基の塩、アルキルフェニルアミン、フェニルグリシノール等のようなキラル塩基、リシン、アルギニン、グアニジン、メチオニン、アラニン、バリン等のような天然アミノ酸の塩、 D 異性体または置換アミノ酸のような非天然アミノ酸、アンモニウムまたは置換アンモニウム塩、およびアルミニウム塩のようなカルボン酸部分の塩が挙げられる。塩には、適切な場合には酸付加塩（これらは、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パモ酸塩 (pamoate)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩等である) を包含してもよい。薬学的に許容可能な溶媒和物は、水和物であってもよく、あるいはアルコールのような結晶化の他の溶媒を含んでもよい。 20

【 0 0 5 4 】

本発明による特に有用な化合物としては、下記のもものが挙げられる：

- (\pm) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸エチル、 30
- ($+$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸エチル、
- ($-$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸エチル、
- (\pm) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその塩、
- ($+$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその塩、 40
- ($-$) 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸、またはその塩、
- (\pm) 3 - [4 - [2 - (1, 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸エチル、
- ($+$) 3 - [4 - [2 - (1, 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 50

(±) 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7

50

50

(-) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパン酸、またはその塩、

(±) 3 - [4 - [2 - (5 - ベンジル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、

(+) 3 - [4 - [2 - (5 - ベンジル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、

(-) 3 - [4 - [2 - (5 - ベンジル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、 10

(±) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸エチル、

(+) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸エチル、

(-) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸エチル、 20

(±) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、

(+) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、

(-) 3 - [4 - [2 - (3 , 5 - ジブロピル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - フェノキシプロパン酸、またはその塩、 30

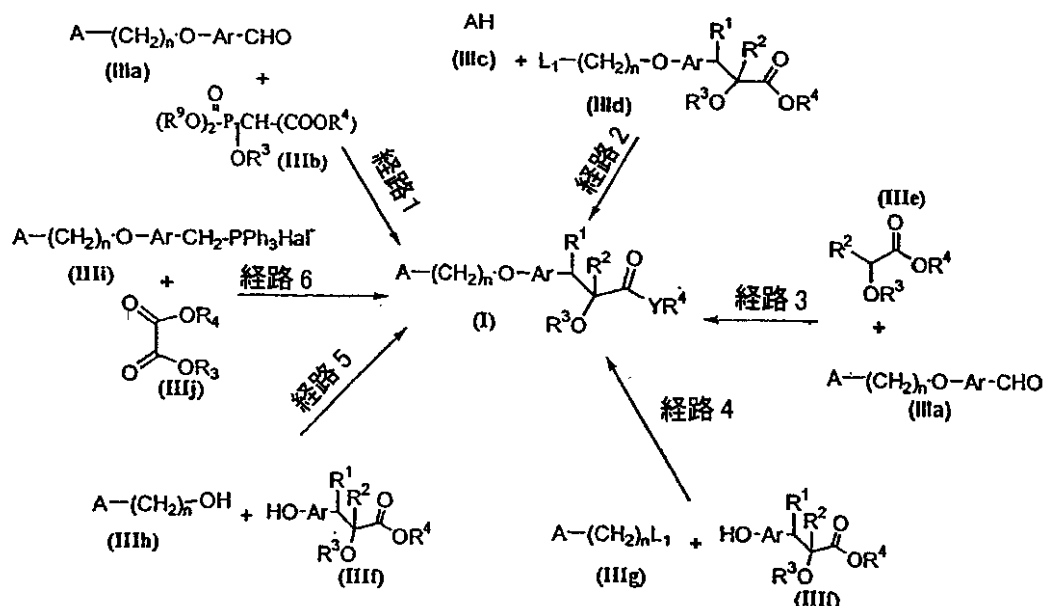
[2 R , N (1 S)] - 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) プロパンアミド、および

[2 S , N (1 S)] - 2 - エトキシ - 3 - [4 - [2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) エトキシ] フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) プロパンアミド。

【 0 0 5 5 】

本発明の態様によれば、一般式 (I) (ここで、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表し、 Y は酸素原子を表し、 R^3 、 R^4 、 A 、 n および A_r は上記で定義した通りである) を有する化合物は、下記のスキーム I に示す以下の経路のいずれかにより調製することができる。 40

【 化 5 3 】



スキーム I

10

20

経路(1): 一般式(II Ia)〔式中、A、Ar、およびnは上記で定義した通りである〕を有する化合物と式(II Ib)〔式中、R⁹は(C₁~C₆)アルキルを表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物とを反応させて、一般式(I)〔ここで、記号は全て上記に定義した通りである〕を有する化合物を得るための反応は、NaHまたはKHのような水素化アルカリ金属、CH₃Li、BuLi等のような有機リチウム、NaOMe、NaOEt、K⁺BuO⁻等のようなアルコキシド、またはそれらの混合物のような塩基の存在下で実施され得る。該反応は、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、DME等、またはそれらの混合物のような溶媒の存在下で実施され得る。HMPAは補助溶媒として使用され得る。反応温度は、-78~50の範囲、好ましくは-10~30の範囲の温度であり得る。反応は、無水条件下では更に効果的である。一般式(II Ib)を有する化合物は、アルブーゾフ反応により調製され得る。

30

【 0 0 5 6 】

あるいは、式（Ⅰ）を有する化合物は、式（ⅠⅠⅠ a）〔式中、記号は全て上記で定義した通りである〕を、上述に記載するように同様の反応条件下で、 $\text{H a l P h}_3 \text{ P}^+ \text{ C H} - (\text{O R}^3) \text{ C O}, \text{ R}^4$ のようなウィッティヒ試薬と反応させることにより調製され得る。

【 0 0 5 7 】

経路(2): 一般式(I I I c)〔式中、Aは上記で定義した通りである〕を有する化合物と、一般式(I I I d)〔式中、L¹は、ハロゲン原子、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート等のような脱離基、好ましくはハロゲン原子であり、R¹、R²はともに結合を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕とを反応させて、一般式(I)〔ここで、記号は全て上記に定義した通りである〕を有する化合物を製造するための反応は、DMSO、DMF、DME、THF、ジオキサン、エーテル等、またはそれらの混合物のような溶媒の存在下で実施され得る。該反応は、N₂、Ar、He等のような不活性ガスを用いることで維持され得る不活性雰囲気中で実施され得る。反応は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、n-ブチルリチウムのような有機金属塩基、ソーダアミドのようなアルカリ金属アミド、またはそれらの混合物のような塩基の存在下で達成され得る。塩基の量は、式(I I I c)を有する化合物量に基づいて1~5当量の

40

50

範囲であればよく、好ましくは塩基の量は、1～3当量の範囲であり得る。ハロゲン化テトラアルキルアンモニウムまたは水酸化テトラアルキルアンモニウムのような相間移動触媒を添加してもよい。LiBrのようなハロゲン化アルカリ金属のような添加剤を添加してもよい。反応は、0～150の範囲の温度、好ましくは15～100の範囲の温度で実施され得る。反応時間は、0.25～48時間、好ましくは0.25～24時間の範囲であり得る。

【0058】

経路(3)：一般式(IIIa)〔式中、記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物と、式(IIIe)〔式中、 R^2 は水素原子を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕との反応は、塩基の存在下を実施され得る。塩基の性質は重要ではない。アルドール縮合反応に一般に使用される任意の塩基を使用してもよく、NaH、KHのような水素化金属、NaOMe、 $t\text{-BuO}^-K^+$ 、NaOEtのような金属アルコキシド、 $LiNH_2$ 、 $LiN(ipr)_2$ のような金属アミドのような塩基が使用され得る。THF、エーテル、ジオキサンのような非プロトン性溶媒が使用され得る。この反応は、 N_2 、Ar、またはHeのような不活性ガスを用いることで維持され得る不活性雰囲気中で実施することができ、無水条件下では更に効果的である。-80～35の範囲の温度が使用され得る。最初に生産されるβ-ヒドロキシ生成物は、ベンゼンまたはトルエンのような溶媒中で、pTSAでの処理のような従来の脱水条件下で脱水され得る。溶媒および脱水剤の性質は重要ではない。20～使用する溶媒の還流温度の範囲の温度、好ましくはDean-Stark水分離器を用いた水の連続除去により溶媒の還流温度で使用され得る。

【0059】

経路(4)：上記に定義した式(I)を有する化合物を生産するための、式(IIIg)〔式中、Aおよびnは、上記で定義した通りであり、 L^1 は、ハロゲン原子、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート等のような脱離基、好ましくはハロゲン原子を表す〕を有する化合物と、式(IIIf)〔式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等、またはそれらの混合物のような非プロトン性溶媒の存在下で実施され得る。該反応は、 N_2 、Ar、He等のような不活性ガスを用いることで維持され得る不活性雰囲気中で実施され得る。反応は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、またはNaH、またはそれらの混合物のような塩基の存在下で達成され得る。 Na_2CO_3 、または K_2CO_3 が塩基として使用される場合、アセトンが溶媒として使用され得る。反応温度は、0～120の範囲、好ましくは30～100の範囲の温度であり得る。反応時間は、1～24時間、好ましくは2～12時間の範囲であり得る。式(IIIf)を有する化合物は、ベンジルオキシアリールアルデヒドのようなβ-ヒドロキシ保護アリールアルデヒドと式(IIIb)を有する化合物とのウィッティヒホルナー反応、続く脱保護による既知の手順に従って調製することができる。

【0060】

経路(5)：一般式(IIIh)〔式中、Aおよびnは上記で定義した通りである〕を有する化合物と、一般式(IIIf)〔式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物との反応は、ジシクロヘキシル尿素、トリアリールホスフィン/ジアルキルアザジカルボキシレート(例えば、 PPh_3 /DEAD等)のような適切なカップリング剤を用いて実施され得る。反応は、THF、DME、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 、トルエン、アセトニトリル、四塩化炭素等のような溶媒の存在下で実施され得る。不活性雰囲気は、 N_2 、Ar、He等のような不活性ガスを用いることで維持され得る。反応は、DMAp、HOBtの存在下で達成することができ、それらは0.05～2当量、好ましくは0.25～1当量の範囲で使用され得る。反応温度は、0～100の範囲、好ましくは20～80の範囲の温度であり得る。反応時間は、0.5～24時間、好ましくは6～12時間の範囲であり得る。

【0061】

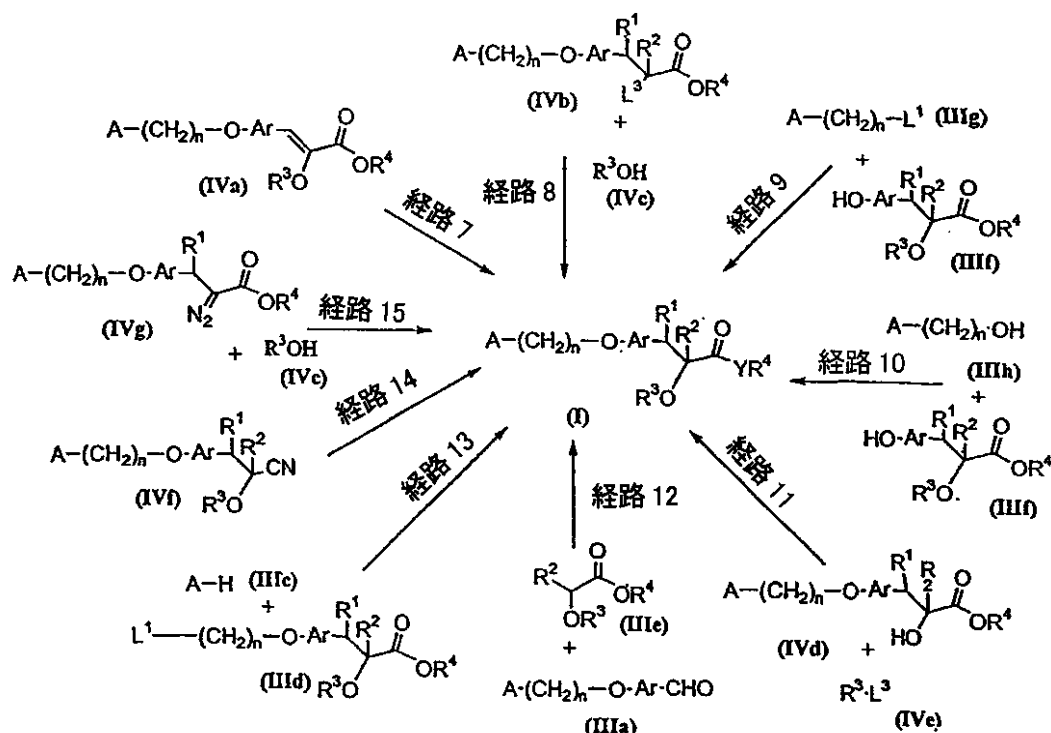
経路6：式(I)〔式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表す〕を生産するための、式(IIIi)〔式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表す〕を有する化合物と、式(IIIj)〔式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表す〕を有する化合物との反応は、 N_2 、Ar、He等のような不活性ガスを用いることで維持され得る不活性雰囲気中で実施され得る。反応は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、またはNaH、またはそれらの混合物のような塩基の存在下で達成され得る。 Na_2CO_3 、または K_2CO_3 が塩基として使用される場合、アセトンが溶媒として使用され得る。反応温度は、0～120の範囲、好ましくは30～100の範囲の温度であり得る。反応時間は、1～24時間、好ましくは2～12時間の範囲であり得る。式(IIIj)を有する化合物は、ベンジルオキシアリールアルデヒドのようなβ-ヒドロキシ保護アリールアルデヒドと式(IIIb)を有する化合物とのウィッティヒホルナー反応、続く脱保護による既知の手順に従って調製することができる。

ⅠⅠⅠ i)〔式中、記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物と、式(ⅠⅠⅠ j)〔式中、 $R^3 = R^4$ であり、水素を除いて上記で定義した通りである〕を有する化合物との反応は、 NaH 、 KH のような水素化アルカリ金属、または CH_3Li 、 $BuLi$ 等のような有機リチウム、または $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $t-BuO^-K^+$ 等のようなアルコキシド、あるいはそれらの混合物のような塩基の存在下においてニートで実施され得る。この反応は、 THF 、ジオキサン、 DMF 、 $DMSO$ 、 DME 等、またはそれらの混合物のような非プロトン性溶媒の存在下で実施してもよい。 $HMPA$ を補助溶媒として使用してもよい。反応温度は、 $-78 \sim 100$ の範囲、好ましくは $-10 \sim 50$ の範囲の温度で実施され得る。

【0062】

本発明のさらに別の実施形態では、一般式(Ⅰ)〔式中、 R^1 は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表し、 R^3 、 R^4 、 n 、 Ar 、および A は上記で定義した通りであり、 Y は酸素原子を表す〕を有する化合物は、以下のスキームⅠⅠに示す1つまたは複数のプロセスにより調製することができる。

【化54】



スキームⅡ

経路7：一般式(Ⅰ)〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子を表し、記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物を得るための、上述(スキームⅠ)に記載するように得られる、式(Ⅰ)〔式中、 R^1 および R^2 は一緒に結合を表し、 Y は酸素原子を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物を表す式(ⅠⅠⅠ a)を有する化合物の還元は、気体水素、および Pd/C 、 Rh/C 、 Pt/C 等のような触媒の存在下で実施され得る。触媒の混合物を使用してもよい。反応はまた、ジオキサン、酢酸、酢酸エチル、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)のような溶媒の存在下で行ってもよい。大気圧 ~ 80 psiの圧力を使用してもよい。触媒は、好ましくは $5 \sim 10\%$ Pd/C であり得て、使用する触媒の量は、 $5 \sim 100\%$ w/w の範囲であり得る。反応はまた、アルコール中のマグネシウム、またはアルコール、好ましくはメタノール中のナトリウムアマルガムのような金属溶媒還元を用いることで実施され得る。水素化

は、光学的に活性な形態で式 (I) を有する化合物を得るために、キラルリガンドを含有する金属触媒の存在下で実施してもよい。金属触媒は、ロジウム、ルテニウム、インジウム等を含ってもよい。キラルリガンドは、好ましくは、2, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン、1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、1, 2 - ビス (2 - メトキシフェニルフェニルホスフィノ) エタン、2, 3 - イソプロピリデン - 2, 3 - ジヒドロキシ - 1, 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン等の光学的に純粋なエナンチオマーのようなキラルホスフィンであり得る。生成物 (I) の所要の光学純度を付与する任意の適切なキラル触媒を使用してもよい (参照文献: Principles of Asymmetric Synthesis, Tetrahedron Series Vol 14, pp311-316, Ed. Baldwin J.E.)。

【0063】

経路 8: 上述に定義した式 (I) を有する化合物を生産するための、式 (IVb) (式中、 R^4 は水素を除いて上記で定義した通りであり、他の記号は全て上記で定義した通りであり、 L^3 は、ハロゲン原子のような脱離基である) と、一般式 (IVc) (式中、 R^3 は水素を除いて上記で定義した通りである) を有するアルコールとの反応は、THF、DMF、DMSO、DME 等、またはそれらの混合物のような溶媒の存在下で実施され得る。反応は、 N_2 、Ar、He 等のような不活性ガスを用いることで維持され得る不活性雰囲気中で実施され得る。反応は、KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、t-BuO⁻K⁺、または NaH、あるいはそれらの混合物のような塩基の存在下で達成され得る。ハロゲン化テトラアルキルアンモニウムまたは水酸化テトラアルキルアンモニウムのような相間移動触媒を使用してもよい。反応温度は、20 ~ 120 の範囲、好ましくは 30 ~ 100 の範囲の温度であり得る。反応時間は、1 ~ 12 時間、好ましくは 2 ~ 6 時間の範囲であり得る。一般式 (IVb) (式中、 R^4 は、水素または低級アルキル基を表す) を有する化合物、およびその調製は、本発明者等の米国特許第 5, 885, 997 号および同第 5, 985, 884 号に開示されている。

10

20

【0064】

経路 9: 上述に定義した式 (IIIg) を有する化合物と、式 (IIIf) (式中、記号は全て上記で定義した通りである) を有する化合物とを反応させて、上記に定義した式 (I) を有する化合物を生産するための反応は、THF、DMF、DMSO、DME 等、またはそれらの混合物のような溶媒の存在下で実施することができる。該反応は、 N_2 、Ar、He 等のような不活性ガスを用いることで維持される不活性雰囲気中で実施され得る。この反応は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaH 等、またはそれらの混合物のような塩基の存在下で達成され得る。 K_2CO_3 、または Na_2CO_3 が塩基として使用される場合、アセトンが溶媒として使用され得る。反応温度は、20 ~ 120 の範囲、好ましくは 30 ~ 80 の範囲の温度であり得る。反応時間は、1 ~ 24 時間、好ましくは 2 ~ 12 時間の範囲であり得る。式 (IIIf) を有する化合物は、ヒドロキシ保護アリールアルデヒドと式 (IIIb) を有する化合物との間のウィッティヒホルナー反応、続く二重結合の還元および脱保護により調製され得る。あるいは、式 (IIIf) を有する化合物は、国際公開第 94/01420 号に開示される手順に従うことで調製され得る。

30

【0065】

経路 10: 上述に定義した一般式 (IIIh) を有する化合物と、一般式 (IIIf) (式中、記号は全て上記に定義した通りである) を有する化合物との反応は、ジシクロヘキシル尿素、トリアリールホスフィン/ジアルキルアザジカルボキシレート (例えば、PPH₃/DEAD 等) のような適切なカップリング剤を用いて実施され得る。反応は、THF、DME、CH₂Cl₂、CHCl₃、トルエン、アセトニトリル、四塩化炭素等のような溶媒の存在下で実施され得る。不活性雰囲気は、 N_2 、Ar、He 等のような不活性ガスを用いることで維持され得る。反応は、DMAP、HOBt の存在下で達成することができ、それらは 0.05 ~ 2 当量、好ましくは 0.25 ~ 1 当量の範囲で使用され得る。反応温度は、0 ~ 100 の範囲、好ましくは 20 ~ 80 の範囲の温度であり得る。反応時間は、0.5 ~ 24 時間、好ましくは 6 ~ 12 時間の範囲であり得る。

40

【0066】

50

経路 1 1 : 式 (I V d) を有する化合物〔これは式 (I) (式中、記号は全て上記に定義した通りである) の化合物を表す〕と、式 (I V e) 〔式中、 R^3 は水素を除いて上記で定義した通りであり、 L^3 はハロゲン原子である〕を有する化合物との反応は、 THF 、 DMF 、 $DMSO$ 、 DME 等のような溶媒の存在下で実施され得る。不活性雰囲気は、 N_2 、 Ar 、 He 等のような不活性ガスを用いることで維持され得る。反応は、 KOH 、 $NaOH$ 、 $NaOMe$ 、 $t-BuO^-K^+$ 、 NaH 等のような塩基の存在下で達成され得る。ハロゲン化テトラアルキルアンモニウムまたは水酸化テトラアルキルアンモニウムのような相間移動触媒を使用してもよい。反応温度は、 $20 \sim 150$ の範囲、好ましくは $30 \sim 100$ の範囲の温度であり得る。反応時間は、 $1 \sim 24$ 時間、好ましくは $2 \sim 6$ 時間の範囲であり得る。

10

【 0 0 6 7 】

式 (I V d) 〔式中、 R^4 は、水素または低級アルキル基を表す〕を有する化合物、およびその調製は、本発明者他の米国特許第 5, 885, 997 号および同第 5, 985, 884 号に記載されている。式 (I V d) を有する化合物は、式 (I) 〔式中、 R^6 は水素原子を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物を表す。

【 0 0 6 8 】

経路 1 2 : 上記に定義した一般式 (I I I a) を有する化合物と、式 (I I I e) 〔式中、 R^2 は水素原子を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物との反応は、従来の条件下で実施され得る。塩基は重要ではない。アルドール縮合反応に一般に使用される任意の塩基、すなわち NaH または KH のような水素化金属、 $NaOMe$ 、 $t-BuO^-K^+$ または $NaOEt$ のような金属アルコキシド、 $LiNH_2$ 、 $LiN(iPr)_2$ のような金属アミドが使用され得る。 THF のような非プロトン性溶媒を使用してもよい。アルゴンのような不活性雰囲気を使用することができ、反応は無水条件下においては更に効果的である。 $-80 \sim 25$ の範囲の温度が使用され得る。 $-$ ヒドロキシアルドール生成物は、トリフルオロ酢酸のような酸の存在下でのトリアルキルシランでの処理のようなイオン水素化技法により利便性良く、従来法を用いて脱水酸化され得る。 CH_2Cl_2 のような溶媒が使用され得る。好適には、反応は 25 で進行する。反応が遅い場合にはより高温を使用してもよい。

20

【 0 0 6 9 】

経路 1 3 : 一般式 (I) 〔式中、記号は全て上記に定義した通りである〕を有する化合物を生産するための、一般式 (I I I c) 〔式中、記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物と、一般式 (I I I d) 〔式中、 L^1 は、ハロゲン原子、 p -トルエンシルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート等のような脱離基、好ましくはハロゲン原子であり、他の記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物との反応は、 $DMSO$ 、 DMF 、 DME 、 THF 、ジオキサン、エーテル等、またはそれらの組合せのような溶媒の存在下で実施され得る。該反応は、 N_2 、 Ar 、 He 等のような不活性ガスを用いることで維持され得る不活性雰囲気中で実施することができる。該反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、 n -ブチルリチウムのような有機金属塩基、ソーダアミドのようなアルカリ金属アミド、またはそれらの混合物のような塩基の存在下で達成され得る。塩基の量は、式 (I I I c) を有する化合物量に基づいて、 $1 \sim 5$ 当量の範囲であればよく、好ましくは、塩基の量は $1 \sim 3$ 当量の範囲である。 $LiBr$ のようなハロゲン化アルカリ金属のような添加剤を添加してもよい。反応は、 $0 \sim 150$ の範囲の温度、好ましくは $15 \sim 100$ の範囲の温度で実施され得る。反応時間は、 $0.25 \sim 48$ 時間、好ましくは $0.25 \sim 24$ 時間の範囲であり得る。

30

40

【 0 0 7 0 】

経路 1 4 : 式 (I V f) 〔式中、記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物の式 (I) を有する化合物への変換は、塩基または酸のいずれかの存在下で実施することができ、塩基または酸の選択は重要ではない。ニトリルの酸への加水分解に通常使用され

50

る任意の塩基、すなわち水性溶媒中の NaOH または KOH のような水酸化金属を使用してもよく、ニトリルのエステルへの加水分解に通常使用される任意の酸、例えば過剰のアルコール（メタノール、エタノール、プロパノール等）中の乾燥 HCl を使用してもよい。反応は、 $0 \sim$ 使用される溶媒の還流温度範囲の温度、好ましくは $25 \sim$ 使用される溶媒の還流温度の範囲の温度で実施され得る。反応時間は、 $0.25 \sim 48$ 時間の範囲であり得る。

【0071】

経路 15：式 (I) を有する化合物を生産するための、式 (IVg) [式中、 R^4 は水素を除いて上記で定義した通りであり、記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物の、式 (IVc) [式中、 R^3 は水素を除いて上記で定義した通りである] を有する化合物との反応（ロジウムカルベノイド媒介性挿入反応による）は、酢酸ロジウム（II）のようなロジウム（II）塩の存在下で実施され得る。該反応は、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、エーテル、THF 等、またはそれらの組合せのような溶媒の存在下で、あるいは実施可能な場合、所要の生成物形成の都合の良い速度を提供する任意の温度で、溶媒の還流温度のような一般に高温で、溶媒として R^6OH の存在下で実施され得る。不活性雰囲気は、 N_2 、Ar、He 等のような不活性ガスを用いることで維持され得る。反応時間は、 $0.5 \sim 24$ 時間、好ましくは $0.5 \sim 6$ 時間の範囲であり得る。

10

【0072】

R^4 は水素原子を表す一般式 (I) の化合物は、従来法を用いて、式 (I) [式中 R^4 は水素を除く上述に定義した基すべてを表す] を有する化合物を加水分解することにより調製され得る。加水分解は、 Na_2CO_3 のような塩基、およびメタノール、エタノール、水等、またはそれらの混合物のような適切な溶媒の存在下で実施され得る。反応は、 $20 \sim 120$ 、好ましくは $25 \sim 30$ の範囲の温度で実施され得る。反応時間は、 $2 \sim 48$ 時間、好ましくは $4 \sim 12$ 時間の範囲であり得る。

20

【0073】

Y が酸素を表し且つ R^4 が上記で定義した通りである一般式 (I) の化合物は、適切なアミンとの反応により、Y が NR^5 を表す式 (I) の化合物に変換され得る。適切には、式 (I) [式中、 YR^4 は OH を表す] を有する化合物は、塩化オキサリル、塩化チオニル等のような適切な試薬と反応させることにより、酸ハロゲン化物（好ましくは $\text{YR}^4 =$ ハロゲン）に変換され、続いてアミンで処理され得る。あるいは、混合無水物は、塩化アセチル、臭化アセチル、塩化ピバロイル、塩化ジクロロベンゾイル等のような酸ハロゲン化物で処理することにより、式 (I) [式中、 YR^4 は OH を表し、他の記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物から調製され得る。反応は、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のような適切な塩基の存在下で実施され得る。 CHCl_3 、 CH_2Cl_2 のようなハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような炭水化物のような溶媒が使用され得る。反応は、 $-40 \sim 40$ 、好ましくは $0 \sim 20$ の範囲の温度で実施され得る。こうして調製される酸ハロゲン化物または混合無水物は、適切なアミンでさらに処理され得る。

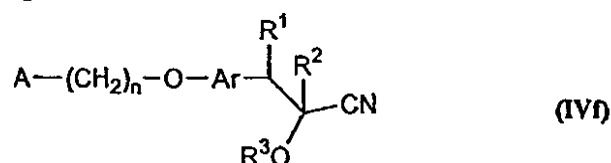
30

【0074】

本発明の別の実施形態では、式 (IVf) を有する新規中間体が提供される：

40

【化 55】



ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、あるいは隣接基 R^2 と一緒に結合を形成し、

50

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アロイル、アラルカノイル、置換もしくは無置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒に結合を形成し、

R^3 は、水素原子、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アルカノイル、アロイル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

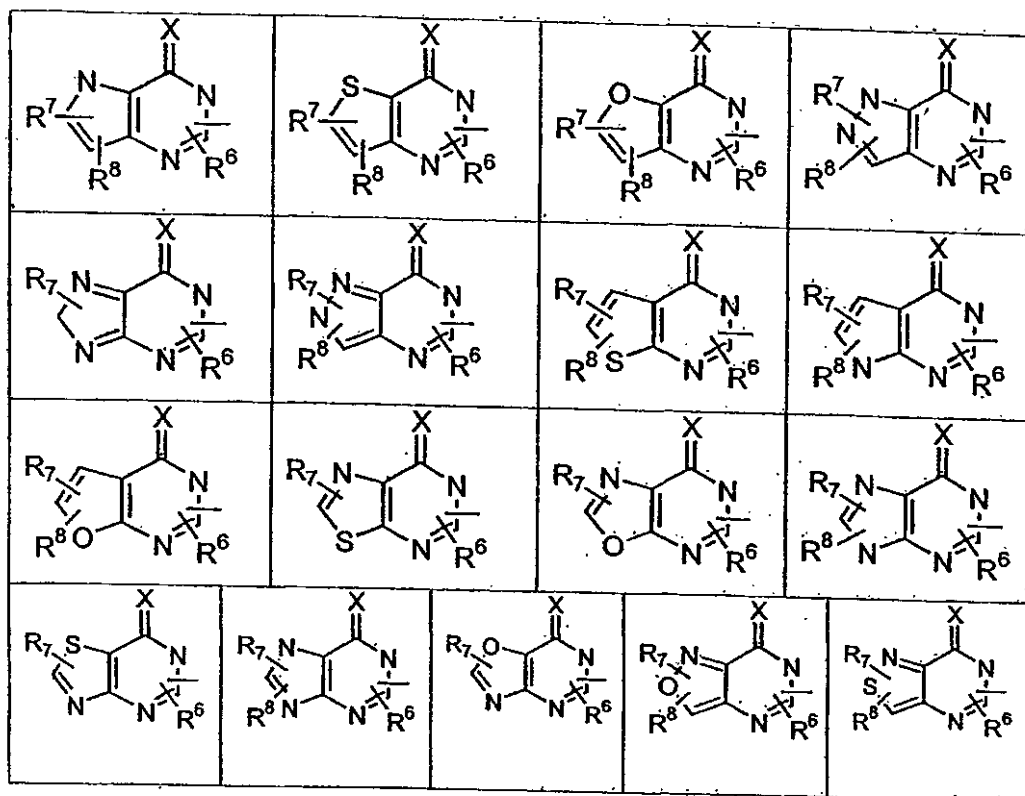
n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、

A は、以下に与える環状構造を表す：

10

【化 56】



20

30

(式中、

X は、 O 、または S を表し、

R^6 は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコシカルボニル、アルコシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

40

R^6 は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリー

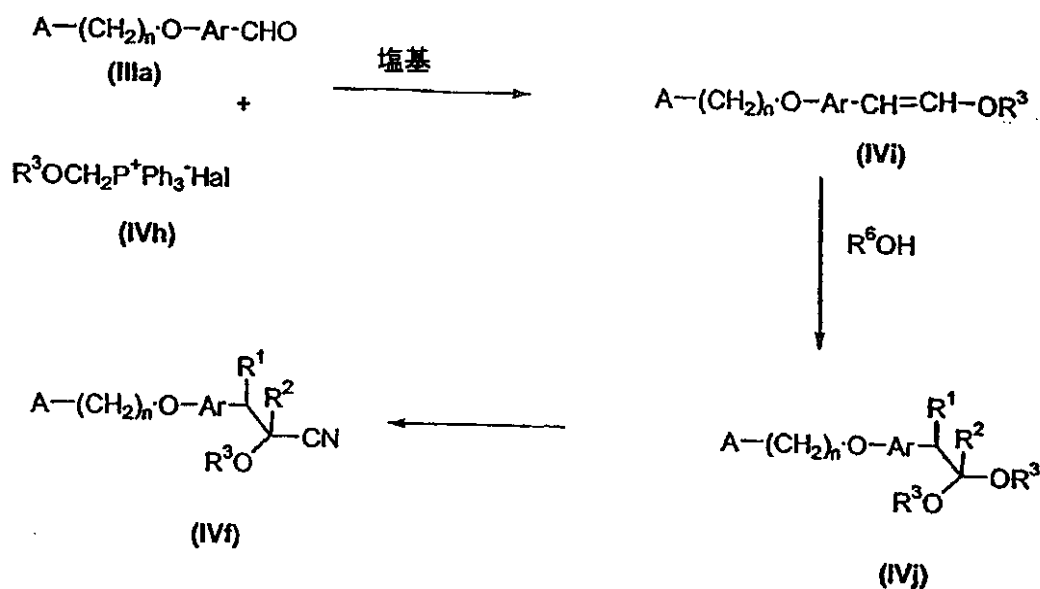
50

ルオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、

R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)。また、 $-$ アリール $-$ オキシ置換アルキルカルボン酸の調製における上記中間体の使用が提供される(スキームIII)。

【化57】



10

20

30

式(IVi)〔式中、記号は全て上記で定義した通りであり、 R^3 は水素を除いて上記で定義した通りである〕を有する化合物を生産するための、式(IIIa)〔式中、記号は全て上記で定義した通りである〕を有する化合物と、式(IVh)〔式中、 R^3 は水素を除いて上記で定義した通りであり、HalはCl、Br、Iのようなハロゲン原子を表す〕を有する化合物との反応は、塩基の存在下で、従来の条件下にて実施され得る。塩基は重要ではない。ウィッティヒ反応に通常使用される任意の塩基、すなわちNaH、KHのような水素化金属、NaOMe、 K^+BuO^- 、NaOEtのような金属アルコキシド、 LiNH_2 、 $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ のような金属アミドが使用され得る。THF、DMSO、ジオキサン、DME等のような非プロトン性溶媒が使用され得る。溶媒の混合物を使用してもよい。HMPAは補助溶媒として使用され得る。アルゴンのような不活性雰囲気

40

50

使用することができ、反応は無水条件下において更に効果的である。 - 8 0 ~ 1 0 0 の範囲の温度が使用され得る。

【 0 0 7 5 】

式 (I V i) [式中、記号は全て上記で定義した通りであり、 R^3 は水素を除いて上記で定義した通りである] を有する化合物は、*p*-トルエンスルホン酸のような強力な無水酸の存在下で、無水条件下にてアルコールで処理することにより、式 (I V j) [式中、記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物に変換され得る。

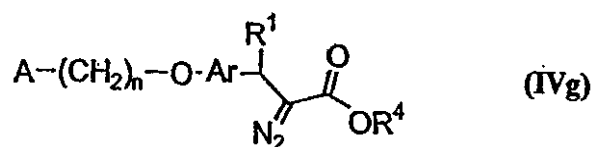
【 0 0 7 6 】

上記に定義した式 (I V j) を有する化合物は、シアン化トリメチルシリルのようなシアン化トリアルキルシリルで処理すると、式 (I V f) [式中、記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物を生産する。 10

【 0 0 7 7 】

本発明のさらなる別の実施形態では、式 (I V g) を有する新規中間体が提供される：

【 化 5 8 】



20

ここで、

R^1 は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アルコキシ、置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、

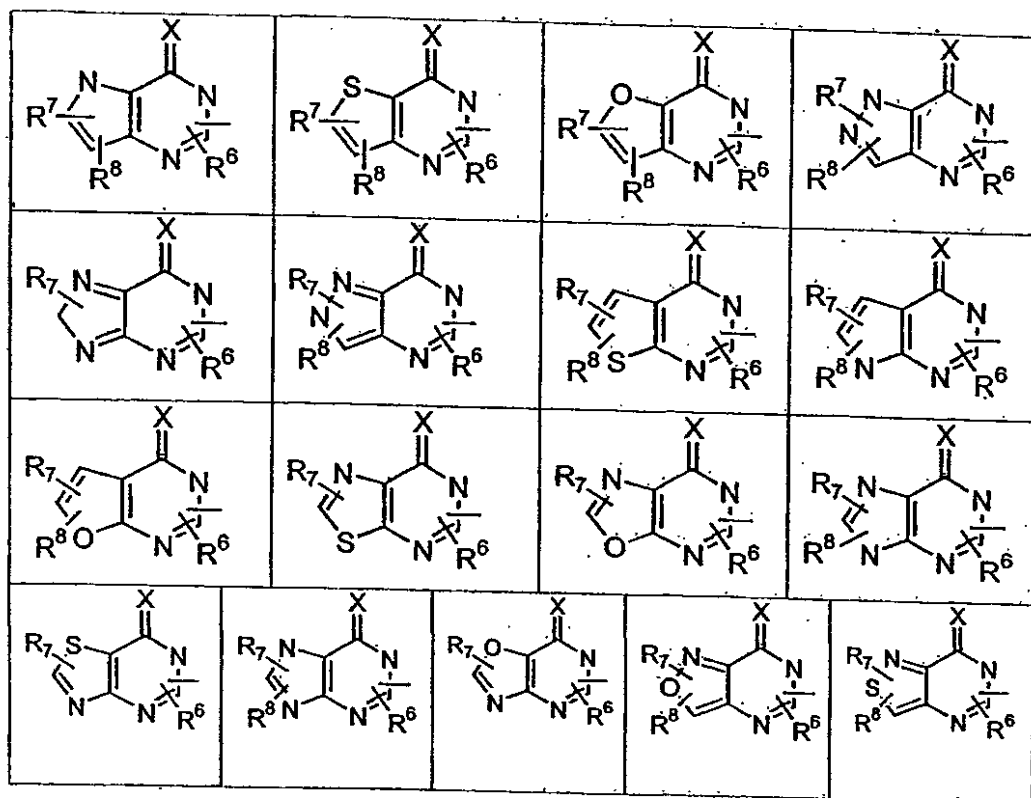
R^4 は、水素、あるいはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキル基から選択される置換もしくは無置換の基であり得て、

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

Ar は、置換もしくは無置換の二価の単一または融合芳香族あるいは複素環基を表し、 30

A は、以下に与える環状構造を表す：

【 化 5 9 】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、O、またはSを表し、

R⁶は、炭素原子に結合される場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

R⁶は、窒素原子に結合される場合、水素、ヒドロキシ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルカノイル、アロイル、アルカノイルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸もしくはその誘導体、またはスルホン酸もしくはその誘導体から選択される置換あるいは無置換の基を表し、

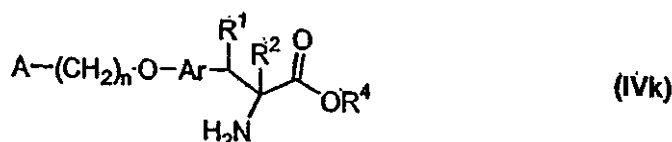
R⁷およびR⁸は、炭素原子に結合される場合、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル

ルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ基から選択される置換もしくは無置換の基を表し、 R^7 および R^8 は、窒素に結合される場合、同じであってもよく、または異なってもよく、水素、ヒドロキシ、あるいはアルキル、アルコキシ、アリール、アリーロキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ基から選択される置換もしくは無置換の基を表す)。また、 ---アリール--- オキシ置換アルキルカルボン酸の調製における上記中間体の使用が提供される。

【0078】

式 (IVg) [式中、他の記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物は、式 (IVk) を有する化合物：

【化60】



[式中、 R^2 は水素原子であり、他の記号は全て上記で定義した通りである] を適切なジアゾ化剤と反応させることで調製され得る。 20

【0079】

ジアゾ化反応は従来の条件下であり得る。適切なジアゾ化剤は、イソアミルニトリルのようなアルキルニトリルである。反応は、THF、ジオキサン、エーテル、ベンゼン等、またはそれらの組合せのような溶媒の存在下で実施され得る。 $-50 \sim 80$ の範囲の温度が使用され得る。反応は、 N_2 、Ar、またはHeのような不活性ガスを用いることで維持され得る不活性雰囲気中で実施され得る。反応時間は、1～24時間、好ましくは1～12時間の範囲であり得る。

【0080】

式 (IVk) を有する化合物はまた、(IIIIh) [式中、記号は全て上記で定義した通りである] と式 (IVl) ： 30

【化61】



[式中、 R^2 は水素原子であり、他の記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物との間の反応により調製され得る。 40

【0081】

式 (IIIIh) [式中、記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物と、式 (IVl) [式中、記号は全て上記で定義した通りである] を有する化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等、またはそれらの混合物のような溶媒の存在下で実施され得る。反応は、 N_2 、Ar、またはHeのような不活性ガスを用いることで維持される不活性雰囲気中で実施され得る。反応は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、またはNaH、あるいはそれらの混合物のような塩基の存在下で達成され得る。 K_2CO_3 、または Na_2CO_3 が塩基として使用される場合、アセトンが溶媒として使用され得る。反応温度は、 $20 \sim 120$ の範囲、好ましくは $30 \sim 80$ の範囲の温度であり得る。反応時 50

間は、1～24時間、好ましくは2～12時間の範囲であり得る。

【0082】

上述の反応のいずれにおいても、基質分子中の反応性基は従来の化学的実践に従って保護され得ることが理解されよう。上述の反応のいずれかにおける適切な保護基は、当該技術分野で従来使用されるものである。かかる保護基の形成および除去の方法は、保護される分子に適した従来法である。

【0083】

薬学的に許容可能な塩は、適用可能な場合には、エーテル、THF、メタノール、t-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール等のような溶媒中で、式(I)を有する化合物を、1～4当量の塩基（例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等）と反応させることにより調製される。溶媒の混合物を使用してもよい。リシン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、トロメタミン、グアニジンおよびそれらの誘導体等のような有機塩基もまた使用され得る。あるいは、適用可能である場合、酸付加塩は、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等のような溶媒中で、塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸等のような酸で処理することにより調製される。溶媒の混合物もまた使用され得る。

10

【0084】

本発明の一部を形成する化合物の立体異性体は、可能な場合、プロセスにおいて単一エナンチオマー形態の反応体を使用することにより、または単一エナンチオマー形態の試薬または触媒の存在下で反応を行うことにより、または従来法により立体異性体の混合物を分解することにより調製され得る。好ましい方法の幾つかとしては、微生物分解、適用可能な場合は、マンデル酸、カンファスルホン酸、酒石酸、乳酸等のようなキラル酸、またはブルシン、キナアルカロイドおよびそれらの誘導体等のようなキラル塩基により形成されるジアステレオマー塩の分解が挙げられる。一般に使用される方法は、「Enantiomers, Racemates and Resolution」(Wiley Interscience, 1981)においてJaques他により編集されている。より具体的には、式(I)〔式中、YR⁴はOHを表す〕を有する化合物は、キラルアミン、アミノ酸、アミノ酸に由来するアミノアルコールで処理することにより、ジアステレオマーアミドの1:1混合物に変換され得る。従来の反応条件を用いて、酸はアミドに変換され得て、ジアステレオマーは、分別結晶またはクロマトグラフィのいずれかにより分離され得て、式(I)を有する化合物の立体異性体は、純粋なジアステレオマーアミドを加水分解することにより調製され得る。

20

30

【0085】

本発明の一部を形成する一般式(I)および(I I I m)を有する化合物の様々な多形体は、種々の条件下での式(I)を有する化合物の結晶化により調製され得る。例えば、結晶化に一般に使用される種々の溶媒またはそれらの混合物、種々の温度での結晶化、様々な冷却様式、結晶化中の非常に迅速な冷却から非常に遅い冷却範囲を使用する。多形体はまた、化合物の加熱または融解、続く徐冷または迅速な冷却により得られ得る。多形存在は、固体プローブNMR分光法、IR分光法、示差走査熱量測定法、粉末X線回折、またはかかる他の技法により決定され得る。

40

【0086】

本発明はまた、高血圧症、冠状心疾患、アテローム性動脈硬化症、発作、末梢血管疾患、および関連障害のような疾患の治療および/または予防に有用な、上記に定義した一般式(I)を有する化合物、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物を、通常薬学的に使用されるキャリア、希釈剤等と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供する。これらの化合物は、家族性高コレステロール血症、高トリグリセリド血症の治療、アテローム発生リポタンパク質、VLDLおよびLDLの低減に有用

50

である。本発明の化合物は、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、腎症を含むある特定の腎疾患の治療に使用することができる。一般式(I)を有する化合物はまた、インスリン抵抗性(II型糖尿病)、レプチン抵抗性、グルコース寛容減損、異常脂血症、高血圧症、肥満症、インスリン抵抗性、冠状動脈心疾患、および他の心血管障害のようなシンドロームXに関連した障害の治療/予防に有用である。これらの化合物はまた、アルドースレダクターゼ阻害として、痴呆における認識機能を改善するために、糖尿病の合併症、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、炎症性腸疾患、骨粗しょう症、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫を治療するために、および癌の治療のために有用である。本発明の化合物は、1つまたは複数のHMG CoAレダクターゼ阻害剤、低脂血性/低リポタンパク質血性剤(例えば、フィブリン酸誘導体、ニコチン酸、コレスチラミン、コレスチポール、プロブコール)と組み合わせて/付随して、上記疾患の治療および/または予防に有用である。HMG CoAレダクターゼ阻害剤、低脂血性/低リポタンパク質血性剤と組み合わせた本発明の化合物は、一緒に、または相乗的に作用するような期間内に投与され得る。HMG CoAレダクターゼ阻害剤は、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、およびそれらの類縁体のような高脂血症の治療または防止に使用されるものから選択され得る。適切なフィブリン酸誘導体は、ゲムフィブrogil、クロフィブレート、フェノフィブレート、シプロフィブレート、ベンザフィブレート、およびそれらの類縁体であり得る。

10

【0087】

20

薬学的組成物は、錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等のような一般に使用される形態であり得て、適切な固体または液体キャリアもしくは希釈剤中、あるいは注射可能溶液または懸濁液を形成するための適切な滅菌媒質中に風味物質、甘味物質等を含ってもよい。かかる組成物は通常、1~20重量%、好ましくは1~10重量%の活性化化合物を含有し、組成物の残部は、薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤、または溶媒である。

【0088】

上記に定義した式(I)を有する化合物は、経口経路または非経口経路のいずれかにより、ヒトを含む哺乳類に臨床的に投与される。経口経路による投与が好ましく、より利便性が高く、注射の考え得る痛みおよび刺激を回避する。しかしながら、疾患または他の異常などにより、患者が薬剤を飲み込むことができないか、または経口投与後の吸収に障害がある状況では、薬剤は非経口的に投与されることが必須である。いずれかの経路により、投薬量は、一回であるいは分割用量で投与される、1日当たり約0.01~約100mg/kg(患者の体重)、または好ましくは1日当たり約0.01~約30mg/kg(体重)の範囲内である。しかしながら、治療される個々の被験体に関する最適投薬量は、治療責任者によって決定され、一般に最初は少ない用量が投与され、その後増加して、最も最適な投薬量を決定する。

30

【0089】

適切な薬学的に許容可能なキャリアとしては、固体充填剤または希釈剤、および滅菌水溶液または有機溶液が挙げられる。活性化化合物は、上述するような範囲の所望の投薬量を提供するのに十分な量で、かかる薬学的組成物中に存在する。したがって、経口投与に関して、化合物は、カプセル、錠剤、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等を形成するための適切な固体もしくは液体キャリアまたは希釈剤と組み合わせることができる。薬学的組成物はまた、望ましい場合、風味物質、甘味物質、賦形剤等のようなさらなる成分を含有してもよい。非経口投与に関して、組成物は、注射可能溶液または懸濁液を形成するための滅菌水性媒質または有機媒質と組み合わせることができる。例えば、ゴマ油または落花生油、水性プロピレングリコール等中の溶液、ならびに水溶性薬学的許容可能な酸付加塩または化合物の塩基との塩の水溶液を使用することができる。続いて、この方法で調製される注射可能溶液は、静脈内、腹腔内、皮下、または筋内に投与することができ、ヒトにおいては筋内投与が好ましい。

40

50

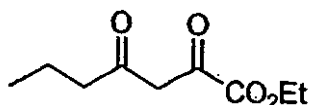
【 0 0 9 0 】

本発明は、以下の実施例で詳細に説明されるが、実施例は、単なる説明の手段として提供され、したがって本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【 0 0 9 1 】

調製 1 2,4-ジオキソヘプタン酸エチル

【 化 6 2 】



10

ナトリウム (11.5g, 500mmol) を、室温で数回に分けて勢いよく撹拌しながらエタノール (130mL) に添加した。ナトリウムが溶解した後、この溶液を 0℃ にまで冷却した。メチルプロピルケトン (53.0mL, 500mmol) を滴下添加し、撹拌をさらに 15~20 分続けた。シュウ酸ジエチル (68.0mL, 500mmol) を、得られた溶液に 0℃ で滴下添加し、撹拌をさらに 15 分 0℃ で続けた。次いでこの反応混合物を室温にし、この温度で撹拌を 12 時間続けた。次いで反応混合物を 24 時間冷蔵庫内に置いた。溶剤を室温にて真空下で除去した。得られた残渣を、氷浴で希塩酸を用いて希釈し、水層をジエチルエーテルを用いて抽出した (4×50mL)。合体したエーテル抽出物を水、塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。粗製の塊を、石油エーテル中の 3% 酢酸エチルを溶出剤として用いるシリカゲル上のクロマトグラフィにかけて標題化合物を得た (60.0g, 64.5%)。

20

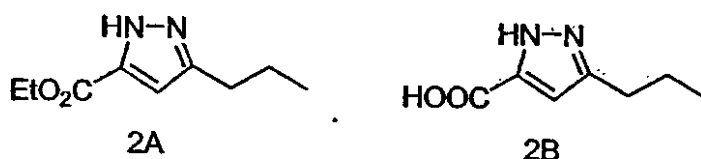
【 0 0 9 2 】

¹H NMR(CDCl₃): 14.45(broad s, D₂O 交換可能, 1H), 6.33(s, 1H), 4.32(q, J = 7.10 Hz, 2H), 2.44(t, J = 7.40 Hz, 2H), 1.72-1.57(m, 2H), 1.35(t, J = 7.30 Hz, 3H), 0.94(t, J = 7.40 Hz, 3H)。

【 0 0 9 3 】

調製 2 3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボン酸エチル (2A), 3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボン酸 (2B)

【 化 6 3 】



30

調製 1 で得た 2,4-ジオキソヘプタン酸エチル (28.0g, 150mmol)、酢酸 (225mL) およびメトキシエタノール (225mL) の撹拌混合物に、塩酸ヒドラジン (31.6g, 300mmol) を添加し、105℃ にまで 3 時間加熱した。酢酸およびメトキシエタノールを真空下にて 90℃ で除去した。残渣を水中に取り出し、酢酸エチルを用いて 3 回抽出した。合体した有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、液体中に懸濁下固体を得た。この固体を濾過し、石油エーテルを用いて洗浄し、標題化合物 2B (5.0g, 21.6%) を得た。溶剤を濾液から蒸発させて 2A (16.0g, 58.4%) を液体で得た。

40

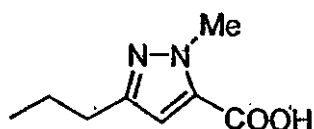
【 0 0 9 4 】

2A ¹H NMR(2A)(CDCl₃): 6.57(s, 1H), 4.34(q, J = 7.10 Hz, 2H), 2.65(t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.71-1.59(m, 2H), 1.33(t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.92(t, J = 7.30 Hz, 3H)。

【 0 0 9 5 】

調製 3 1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボン酸

【 化 6 4 】



硫酸ジメチル(6.0g, 48.35mmol)を、調製2で得たピラゾールエステル(16.0g, 88mmol)に添加し、この反応混合物を160℃にまで2時間加熱した。この反応混合物を90℃にまで冷却し、5N 水酸化ナトリウム溶液(64mL)を添加し、反応混合物を80～90℃で30分加熱した。この反応混合物を氷浴で冷却し、2N 塩酸を用いてpH4にまで酸性にし、生成物が沈澱した。沈澱物を濾過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて標題化合物(12.0g, 81%)を得た。

10

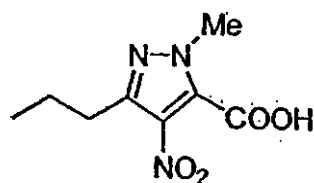
【0096】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.70(s, 1H), 4.14(s, 3H), 2.64(t, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.61(m, 2H), 0.95(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0097】

調製4 1-メチル-4-ニトロ-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボン酸

【化65】



20

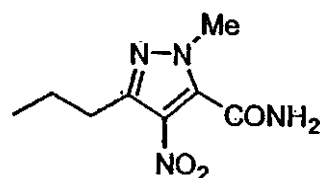
濃縮した硫酸(13.8mL)に90%硝酸(7.18mL)を75～78℃で添加することにより硝化剤を調製した。この硝化剤に、調製3で得た1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボン酸(11.5g, 68.4mmol)を、温度が～85℃に維持されるように、数回に分けて攪拌しながら添加した。完全に添加した後、混合物を100℃にまで2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、砕いた氷中に注いだ。この懸濁液を濾過し、冷却し(10℃)、この固体を氷冷した塩水で洗浄し、乾燥させて標題化合物を得た(5.0g, 34%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.90(broad s, D_2O 交換可能, 1H), 4.20(s, 3H), 2.90(t, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.64(m, 2H), 1.02(t, $J = 7.40\text{Hz}$, 3H)。

30

【0098】

調製5 1-メチル-4-ニトロ-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド

【化66】



40

塩化チオニル(7.2mL, 98mmol)を、調製4で得た1-メチル-4-ニトロ-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボン酸(3.3g, 15.5mmol)に添加し、3.5時間還流させた。反応混合物から真空下にて過剰な塩化チオニルを除去し、残渣を乾燥アセトン中に取り出した(20mL)。この溶液に、pHが8～9に達するまでアンモニアガスを通過させた。形成された沈澱物を濾過した。濾液を濃縮し、次いで酢酸エチル中に溶解させた。有機相を水、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して標題化合物を綿毛状の材料で得た(3.1g, 94%)。

【0099】

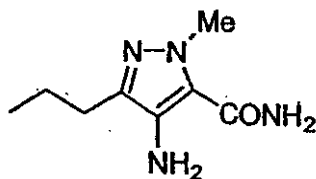
50

^1H NMR(CDCl_3): 7.50(broad s, D_2O 交換可能, 1H), 6.08(broad s, D_2O 交換可能, 1H), 4.05(s, 3H), 2.86(t, $J = 7.70\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.60(m, 2H), 0.98(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0100】

調製6 4-アミノ-1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド

【化67】



10

調製5で得た1-メチル-4-ニトロ-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド(3.2g, 15.0mmol)のメタノール(30mL)中の溶液に、ラネーニッケル(450mg)を添加し、50psiで水素を10時間通過させることにより水素化した。この反応混合物をセライト製ベッドを介して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液を合体させ、濃縮し、酢酸エチル-石油エーテル(1:1)を溶出剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィにかけて標題化合物を得た(2.0g, 73%)。

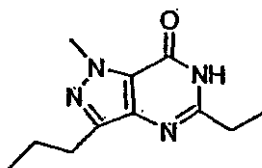
【0101】

^1H NMR(CDCl_3): 7.05(broad s, D_2O 交換可能, 2H), 4.07(s, 3H), 2.75(broad s, D_2O 交換可能, 2H), 2.51(t, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.50(m, 2H), 0.95(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0102】

調製7 5-エチル-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化68】



30

キシレン中の(10.5mL)、調製6で得た4-アミノ-1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド(1.3g, 7.1mmol)に、プロピオン酸(10.5mL)を添加し氷浴で冷却した。この反応混合物にトリエチルアミン(2.2mL, 15.7mmol)を添加し、15分撹拌した。塩化プロピオニルを添加し、同温で30分撹拌した。この反応混合物を36時間還流させ、溶剤を真空下で除去した。得られた残渣を水を用いて希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した(3×10mL)。

40

合体した有機抽出物を水、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。粗製の化合物を、石油エーテル中の30%酢酸エチルを溶出剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して標題化合物を得た(560mg, 36%)。

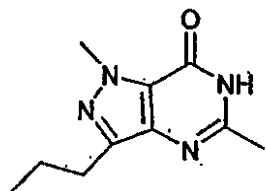
【0103】

^1H NMR(CDCl_3): 11.1(broad s, D_2O 交換可能, 1H), 4.23(s, 3H), 2.89-2.69(m, 4H), 1.85-1.71(m, 2H), 1.37(t, $J = 7.50\text{Hz}$, 3H), 0.98(t, $J = 7.40\text{Hz}$, 3H)。

【0104】

調製8 1,5-ジメチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化69】

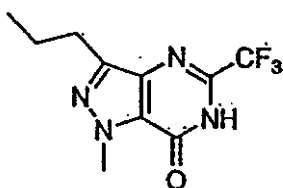


調製 6 から得た 4-アミノ-1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド (950mg, 5.2mmol)、塩化アセチル (450mg, 5.74mmol)、トリエチルアミン (1.15g, 11.48mmol) および酢酸 (7.5mL) から、調製 7 の記載と同様の手順に従い、キシレン (7.5mL) 中で 72 時間還流させ、標題化合物 (360mg, 36%) を綿毛状の固体で得た。¹H NMR(CDCl₃): 11.18(broad s, D₂O 交換可能, 1H), 4.23(s, 3H), 2.84(t, J = 7.60Hz, 2H), 2.51(s, 3H), 1.84-1.75(m, 2H), 0.98(t, J = 7.30Hz, 3H)。

【0105】

調製 9 1-メチル-3-プロピル-5-トリフルオロメチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化 7 0】



調製 6 で得た 4-アミノ-1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド (200mg, 1.09mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.17mL, 1.2mmol) およびプロピオン酸 (2.5mL) から、調製 7 に記載と同様の手順に従い、キシレン (2.5mL) 中で 24 時間還流させて標題化合物 (275mg, 96.2%) を綿毛状の固体で得た、融点 198.5-200.5。

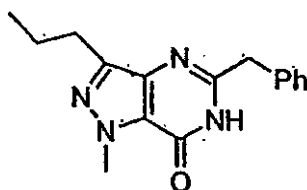
【0106】

¹H NMR(CDCl₃): 11.40(broad s, D₂O 交換可能, 1H), 4.29(s, 3H), 2.91(t, J = 7.60Hz, 2H), 1.92-1.72(m, 2H), 1.00(t, J = 7.30Hz, 3H)。

【0107】

調製 10 5-ベンジル-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

【化 7 1】



調製 6 で得た 4-アミノ-1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド (200mg, 1.09mmol)、塩化フェニルアセチル (0.159mL, 1.2mmol)、トリエチルアミン (0.336mL, 2.40mmol) およびプロピオン酸 (2.5mL) から、調製 7 の記載と同様の手順に従いキシレン (2.5mL) 中で 36 時間還流させることにより、標題化合物 (115mg, 37%) を綿毛状の固体で得た、融点 174-179。

【0108】

¹H NMR(CDCl₃): 7.32-7.26(m, 5H), 4.21(s, 3H), 4.04(s, 2H), 2.89(t, J = 7.50Hz, 2H), 1.90-1.75(m, 2H), 1.02(t, J = 7.30Hz, 3H)。

【0109】

10

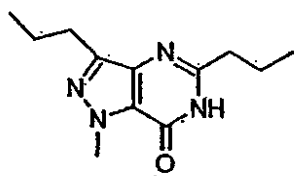
20

30

40

50

調製 11 3,5-ジプロピル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン
【化 7 2】



調製 6 で得た 4-アミノ-1-メチル-3-プロピル-1H-5-ピラゾールカルボキシアミド (600mg, 3.3mmol)、塩化ブチリル (0.38mL, 3.62mmol)、トリエチルアミン (1mL, 7.25mmol) およびプロピオン酸 (4mL) から、調製 7 の記載と同様の手順に従い、キシレン (4mL) 中で 48 時間還流させることにより標題化合物 (550mg, 71.3%) を綿毛状の固体で得た、融点 180-182 °。

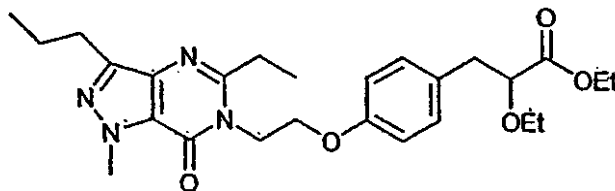
【 0 1 1 0 】

^1H NMR(CDCl_3): 11.00(broad s, D_2O 交換可能, 1H), 4.22(s, 3H), 2.84(t, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 2.68(t, $J = 7.80\text{Hz}$, 2H), 1.92-1.65(m, 4H), 1.01(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 0.97(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【 0 1 1 1 】

例 1 2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]プロパン酸エチル

【化 7 3】



乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (2mL) 中の、調製 7 で得た 5-エチル-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (100mg, 0.454mmol) および無水 K_2CO_3 (188mg, 1.36mmol) の混合物をアルゴン雰囲気下にて 30 分室温で撹拌した。米国特許出願 09/012,585 の開示と同様に調製した 3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル (188mg, 0.545mmol) を乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (2mL) 中に取り出したものを添加した。この反応混合物を室温で 8 時間撹拌し、水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した (3 × 10mL)。合体した有機抽出物を水、塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、乾燥するまで蒸発させた。石油エーテル中の 20% 酢酸エチルを溶出剤として用いるシリカゲルカラムで精製して標題化合物 (150mg, 68%) を得た、融点 112 °。

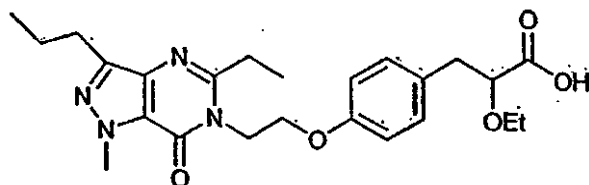
【 0 1 1 2 】

^1H NMR(CDCl_3): 7.10(d, $J = 8.60\text{Hz}$, 2H), 6.76(d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 4.49(t, $J = 5.20\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.10(m, 7H), 3.93(t, $J = \sim 7.00\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.20(m, 2H), 3.09-2.81(m, 6H), 1.93-1.75(m, 2H), 1.38(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.11(m, 6H), 0.99(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【 0 1 1 3 】

例 2 2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]プロパン酸

【化 7 4】



メタノール(10mL)中の、例1で得た2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]プロパン酸エチル(95mg, 0.196mmol)の溶液に、水(10mL)中の炭酸ナトリウム(104mg, 0.98mmol)を添加し、室温で12時間撹拌した。この反応混合物からメタノールを真空下で除去し、得られた水層を酢酸エチルを用いて抽出した。この水層を低温で2N塩酸を用いて酸性にした。この固体を濾過し、冷水で洗浄し、真空下で一晩乾燥させて標題化合物を得た(60mg, 67%), 融点171。

10

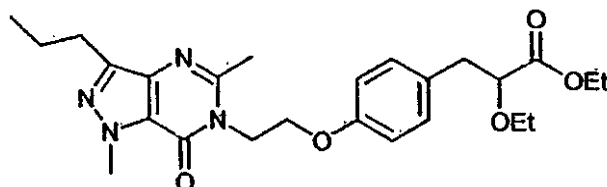
【0114】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.13(d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 6.77(d, $J = 8.60\text{Hz}$, 2H), 4.50(t, $J = 5.00\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.22(m, 5H), 4.01(t, $J = 3.70\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.35(m, 2H), 3.10-2.94(m, 4H), 2.84(t, $J = 7.50\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.78(m, 2H), 1.38(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H), 1.16(t, $J = 7.00\text{Hz}$, 3H), 0.97(t, $J = 7.40\text{Hz}$, 3H),

例3 3-[4-[2-(1,5-ジメチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル

20

【化75】



調製8で得た1,5-ジメチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(150mg, 0.728mmol)を、米国特許出願09/012,585で開示されたとおりに調製した3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル(502mg, 1.45mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中に取り出したものとともに、無水 K_2CO_3 (300mg, 2.18mmol)の存在下にて24時間室温で、例1の記載と同様の手順に従って濃縮し、標題化合物(200mg, 58.4%)を白色の固体で得た。

30

【0115】

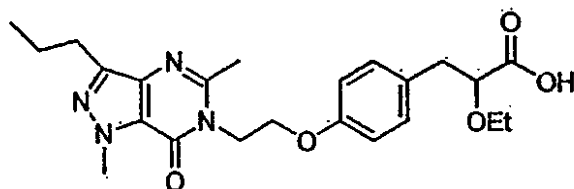
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.10(d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 6.75(d, $J = 8.60\text{Hz}$, 2H), 4.47(t, $J = 5.00\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.08(m, 7H), 3.92(t, $J = 6.40\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.50(m, 1H), 3.39-3.25(m, 1H), 2.91(d, $J = 6.30\text{Hz}$, 2H), 2.82(t, $J = 7.70\text{Hz}$, 2H), 2.75(s, 3H), 1.90-1.70(m, 2H), 1.20(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H), 1.12(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 0.98(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

40

【0116】

例4 3-[4-[2-(1,5-ジメチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸

【化76】



例 3 で得た 3-[4-[2-(1,5-ジメチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル(134mg, 0.258mmol)から、メタノール-水(1:1, 20mL)中で炭酸ナトリウム(112mg, 1.06mmol)を用い、室温で24時間、例 2 の記載と同様の手順に従い加水分解することにより、標題化合物(74mg, 78%)を白色の固体で得た、融点172℃。

10

【0117】

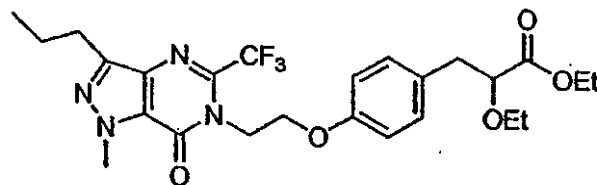
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.13(d, $J = 8.30\text{Hz}$, 2H), 6.78(d, $J = 8.30\text{Hz}$, 2H), 4.48(t, $J = 4.60\text{Hz}$, 2H), 4.35-4.15(m, 5H), 4.10-3.97(m, 1H), 3.56-3.38(m, 2H), 3.12-2.90(m, 2H), 2.83(t, $J = 7.80\text{Hz}$, 2H), 2.76(s, 3H), 1.89-1.71(m, 2H), 1.16(t, $J = 7.00\text{Hz}$, 3H), 0.98(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0118】

例 5 2-エトキシ-3-[4-[2-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-5-トリフルオロメチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]プロパン酸エチル

20

【化77】



調製 9 で得た 1-メチル-3-プロピル-5-トリフルオロメチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(200mg, 0.77mmol)を、米国特許出願09/012,585に開示されたとおりの3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル(510mg, 1.48mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中に取り出したものとともに、無水 K_2CO_3 (318mg, 2.30mmol)の存在下にて48時間室温で、例 1 の記載と同様の手順に従い濃縮し、標題化合物(145mg, 36%)を得た。

30

【0119】

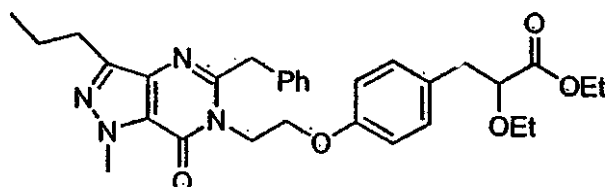
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.15(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 6.84(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 4.96(t, $J = \sim 4.70\text{Hz}$, 2H), 4.38(t, $J = 4.50\text{Hz}$, 2H), 4.24-4.07(m, 5H), 3.95(t, $J = 6.50\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.25(m, 2H), 3.01-2.86(m, 4H), 1.89-1.72(m, 2H), 1.21(t, $J = 7.00\text{Hz}$, 3H), 1.14(t, $J = 6.80\text{Hz}$, 3H), 0.98(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0120】

例 6 3-[4-[2-(5-ベンジル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル

40

【化78】



調製10で得た5-ベンジル-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミ

50

ジン-7-オン(100mg, 0.354mmol)から、米国特許出願09/012,585の開示のとおり調製した3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル(159mg, 0.46mmol)およびN,Nジメチルホルムアミド(2mL)中の無水K₂CO₃(146mg, 1.06mmol)を用いて例1の記載と同様の手順に従い、標題化合物(110mg, 56.8%)を液体で得た。

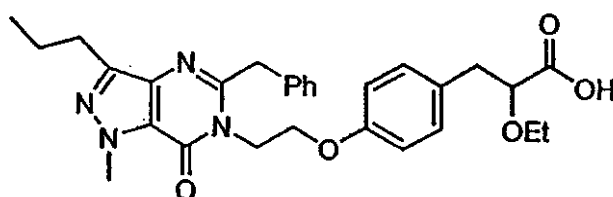
【0121】

¹H NMR(CDCl₃): 7.31-7.12(m, 7H), 6.78(d, J = 8.50Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 4.33(t, J = 4.80Hz, 2H), 4.23-4.09(m, 7H), 3.94(t, J = 6.60Hz, 1H), 3.63-3.28(m, 2H), 2.99-2.80(m, 4H), 1.90-1.76(m, 2H), 1.23(t, J = 7.10Hz, 3H), 1.14(t, J = 7.10Hz, 3H), 1.01(t, J = 7.30Hz, 3H)。

【0122】

例7 3-[4-[2-(5-ベンジル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸

【化79】



例6で得た3-[4-[2-(5-ベンジル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル(85mg, 0.156mmol)から、炭酸ナトリウム(81mg, 0.587mmol)を用いてメタノール-水(1:1, 5mL)中にて室温で17時間、例2の記載と同様の手順に従って加水分解することにより、標題化合物(37mg, 46%)を固体で得た。融点149-151℃。

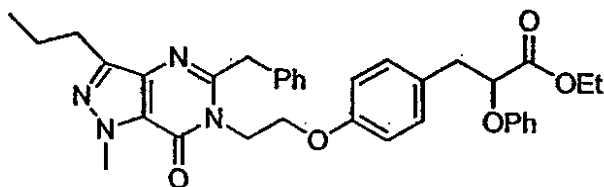
【0123】

¹H NMR(CDCl₃): 7.32-7.13(m, 7H), 6.79(d, J = 6.50Hz, 2H), 4.47(s, 2H), 4.34(t, J = 4.90Hz, 2H), 4.24-4.19(m, 5H), 4.05(dd, J = 4.40および7.10Hz, 1H), 3.63-3.37(m, 2H), 3.13-2.85(m, 4H), 1.89-1.72(m, 2H), 1.18(t, J = 7.00Hz, 3H), 1.02(t, J = 7.30Hz, 3H)。

【0124】

例8 3-[4-[2-(5-ベンジル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル

【化80】



調製10で得た5-ベンジル-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(100mg, 0.35mmol)、3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル(278mg, 0.70mmol)および塩基としての無水K₂CO₃(145mg, 1.05mmol)から、例1の記載と同様の手順に従い、標題化合物(180mg, 85.4%)を液体で得た。

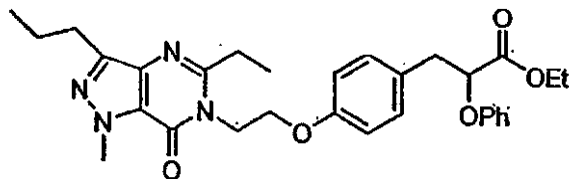
【0125】

¹H NMR(CDCl₃): 7.30-7.15(m, 9H), 6.93-6.75(m, 5H), 4.72(t, J = 6.50Hz, 1H), 4.46(s, 2H), 4.33-4.10(m, 9H), 3.17(d, J = 6.60Hz, 2H), 2.88(t, J = 7.50Hz, 2H), 1.90-1.75(m, 2H), 1.19(t, J = 7.10Hz, 3H), 1.01(t, J = 7.30Hz, 3H)。

【 0 1 2 6 】

例 9 3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル

【 化 8 1 】



10

調製 7 で得た 5-エチル-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (250mg, 1.136mmol)、3-[4-(2-ブromoエトキシ)フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル (670mg, 1.70mmol) および無水 K_2CO_3 (470mg, 3.40mmol) をベースとして、例 1 の記載と同様の手順に従い、標題化合物 (450mg, 74.5%) を固体で得た、融点 84-86 。

【 0 1 2 7 】

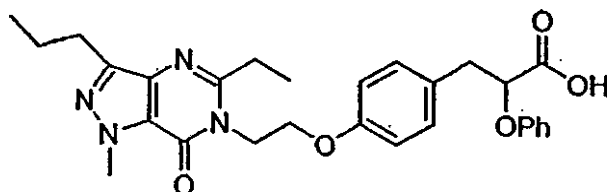
1H NMR($CDCl_3$): 7.22-7.17(m, 4H), 6.97-6.76(m, 5H), 4.71(t, $J = 6.50Hz$, 1H), 4.49(t, $J = 5.10Hz$, 2H), 4.28-4.10(m, 7H), 3.16(d, $J = 6.60Hz$, 2H), 3.04(q, $J = 7.30Hz$, 2H), 2.85(t, $J = 7.60Hz$, 2H), 1.90-1.73(m, 2H), 1.38(t, $J = 7.30Hz$, 3H), 1.18(t, $J = 7.10Hz$, 3H), 0.99(t, $J = 7.30Hz$, 3H)。

【 0 1 2 8 】

20

例 10 3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸

【 化 8 2 】



30

メタノール-水 (1:1) 中の、例 9 で得られた 3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル (330mg, 0.620mmol) および塩基としての炭酸ナトリウム (328mg, 3.10mmol) から、例 2 の記載と同様の手順に従い、標題化合物を固体で得た (246mg, 78%)、融点 148-150 。

【 0 1 2 9 】

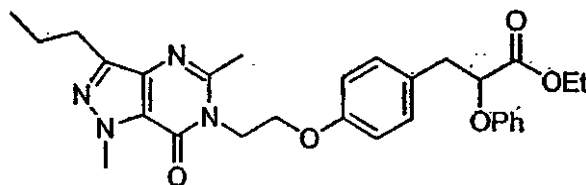
1H NMR($CDCl_3$): 7.21(broad s, 4H), 6.98-6.70(m, 5H), 4.77(broad s, 1H), 4.47-4.20(m, 7H), 3.20-2.79(m, 6H), 1.84-1.73(m, 2H), 1.36(t, $J = 7.00Hz$, 3H), 0.97(t, $J = 7.20Hz$, 3H)。

40

【 0 1 3 0 】

例 11 3-[4-[2-(1,5-ジメチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル

【 化 8 3 】



調製 8 で得られた 1,5-ジメチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (150mg, 0.694mmol)、3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル (546mg, 1.39mmol) および塩基としての無水 K_2CO_3 (192mg, 1.39mmol) から、例 1 の記載と同様の手順に従い、標題化合物 (250mg, 69.4%) を白色の固体で得た、融点 128-132。

10

【0131】

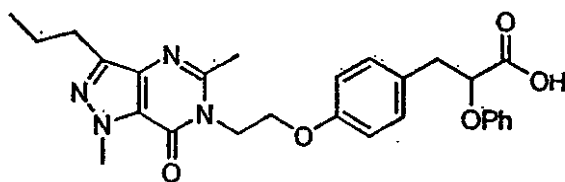
1H NMR($CDCl_3$): 7.20(d, $J = 7.30Hz$, 4H), 6.95-6.75(m, 5H), 4.71(t, $J = 6.50Hz$, 1H), 4.48(t, $J = 4.70Hz$, 2H), 4.29-4.11(m, 7H), 3.16(d, $J = 6.60Hz$, 2H), 2.84(t, $J = 7.20Hz$, 2H), 2.76(s, 3H), 1.90-1.71(m, 2H), 1.19(t, $J = 7.10Hz$, 3H), 0.99(t, $J = 7.30Hz$, 3H)。

【0132】

例 12 3-[4-[2-(1,5-ジメチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸

20

【化 8 4】



メタノール-水 (5:1, 12mL) 中の、例 11 で得た 3-[4-[2-(1,5-ジメチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル (150mg, 0.270mmol) および塩基としての炭酸ナトリウム (143mg, 1.35mmol) から、例 2 の記載と同様の手順に従い、標題化合物 (100mg, 75.5%) を白色の固体で得た、融点 172-174。

30

【0133】

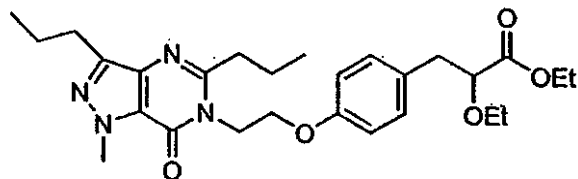
1H NMR($CDCl_3$): 7.20-7.15(m, 4H), 6.96-6.72(m, 5H), 4.75(t, $J = 5.80Hz$, 1H), 4.50-4.40(m, 2H), 4.24(t, $J = \sim 5.00Hz$, 2H), 4.18(s, 3H), 3.17(d, $J = 5.60Hz$, 2H), 2.80(t, $J = 7.50Hz$, 2H), 2.72(s, 3H), 1.83-1.67(m, 2H), 0.96(t, $J = 7.30Hz$, 3H)。

【0134】

例 13 3-[4-[2-(3,5-ジプロピル-1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル

40

【化 8 5】



調製 11 で得た 3,5-ジプロピル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (200mg, 0.855mmol) を、塩基としての無水 K_2CO_3 (360mg, 2.56mmol) の存在下で、米国特許出願 09/012,585 の開示のとおり調製した 3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル (737mg, 2.14mmol) を乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 中に取り

50

ったものを用いて、例1の記載と同様の手順に従い48時間室温で処理することにより、標題化合物(240mg, 57.1%)を白色の固体で得た、融点110-114。

【0135】

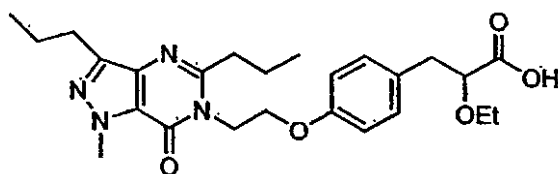
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.12(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 6.75(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 4.48(t, $J = 5.10\text{Hz}$, 2H), 4.28-4.13(m, 4H), 4.21(s, 3H), 3.92(t, $J = 6.40\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.22(m, 2H), 3.00-2.79(m, 6H), 1.95-1.70(m, 2H), 1.21(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 1.13(t, $J = 6.90\text{Hz}$, 3H), 1.06(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 0.98(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0136】

例14 3-[4-[2-(3,5-ジプロピル-1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸

10

【化86】



メタノール-水(5:1, 12mL)中の例13で得た3-[4-[2-(3,5-ジプロピル-1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル(120mg, 0.241mmol)、および塩基としての炭酸ナトリウム(128mg, 1.20mmol)から、例2の記載と同様の手順に従って48時間室温で反応させ、標題化合物(75mg, 66.2%)を白色の固体で得た、融点160-161。

20

【0137】

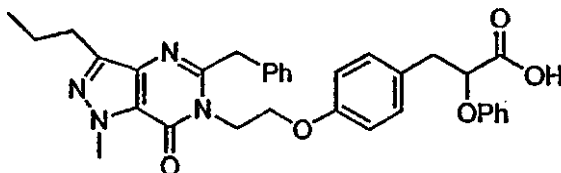
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.13(d, $J = 8.30\text{Hz}$, 2H), 6.78(d, $J = 8.30\text{Hz}$, 2H), 4.49(t, $J = \sim 5.10\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.22(m, 5H), 4.10-3.98(m, 1H), 3.65-3.40(m, 2H), 3.12-2.80(m, 4H), 1.95-1.75(m, 4H), 1.17(t, $J = \sim 7.00\text{Hz}$, 3H), 1.07(t, $J = 7.50\text{Hz}$, 3H), 0.99(t, $J = 7.50\text{Hz}$, 3H)。

【0138】

例15 3-[4-[2-(5-ベンジル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸

30

【化87】



メタノール-水(1:1)中の、例8で得た3-[4-[2-(5-ベンジル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル(130mg, 0.219mmol)および炭酸ナトリウム(116mg, 1.09mmol)から、例2の記載と同様の手順に従い、標題化合物(65mg, 52.3%)を固体で得た、融点68-72。

40

【0139】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.29-7.18(m, 9H), 7.03-6.76(m, 5H), 4.82(t, $J = \sim 6.50\text{Hz}$, 1H), 4.45(s, 2H), 4.36-4.10(m, 7H), 3.22(d, $J = 5.90\text{Hz}$, 2H), 2.88(t, $J = 7.80\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.75(m, 2H), 1.00(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

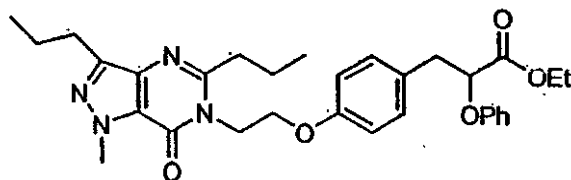
【0140】

例16 3-[4-[2-(3,5-ジプロピル-1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]

50

ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル

【化 8 8】



乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(7mL)中の、調製11で得た1-メチル-3,5-ジプロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(200mg, 0.855mmol)、3-[4-(2-ブromoエトキシ)フェニル]-2-フェノキシプロパン酸エチル(1.16g, 2.95mmol)およびK₂CO₃(0.59g, 4.27mmol)から、例1の記載と同様の手順に従い、標題化合物(296mg, 63.5%)を白色の固体で得た、融点82。

10

【0141】

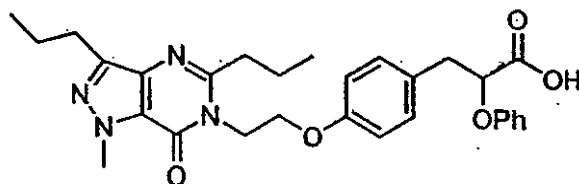
¹H NMR(CDCl₃): 7.21-7.17(m, 4H), 6.92-6.75(m, 5H), 4.70(t, J = ~ 5.60Hz, 1H), 4.48(t, J = 5.00Hz, 2H), 4.28-4.11(m, 7H), 3.15(d, J = 6.30Hz, 2H), 2.97(t, J = 7.70Hz, 2H), 2.84(t, J = 7.30Hz, 2H), 1.95-1.75(m, 4H), 1.18(t, J = 7.10Hz, 3H), 1.06(t, J = 7.30Hz, 3H), 0.98(t, J = 7.40Hz, 3H)。

20

【0142】

例17 3-[4-[2-(3,5-ジプロピル-1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸

【化 8 9】



30

メタノール-水(10:1, 33mL)中の、例16で得た3-[4-[2-(3,5-ジプロピル-1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸エチル(246mg, 0.450mmol)および炭酸ナトリウム(239mg, 2.25mmol)から、例2の記載と同様の手順に従い、標題化合物(207mg, 88%)を白色の固体で得た、融点159-163。

【0143】

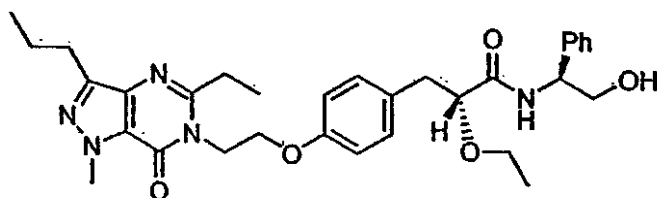
¹H NMR(CDCl₃): 7.24-7.16(m, 4H), 6.92-6.73(m, 5H), 4.74(t, J = ~ 5.60Hz, 1H), 4.46(t, J = 4.60Hz, 2H), 4.27-4.18(m, 2H), 4.19(s, 3H), 3.16(d, J = 5.10Hz, 2H), 2.95(t, J = 7.30Hz, 2H), 2.82(t, J = 7.50Hz, 2H), 1.95-1.72(m, 4H), 1.04(t, J = 7.30Hz, 3H), 0.97(t, J = 7.50Hz, 3H)。

40

【0144】

例18 [2R,N(1S)]-2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド(18A)

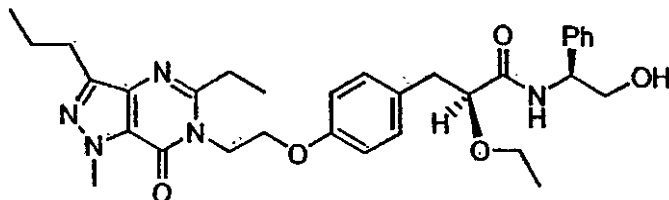
【化 9 0】



[2S, N(1S)]-2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド (18B)

【化 9 1】

10



乾燥ジクロロメタン(10mL)中のS(+)-2-フェニルグリシノール(390mg, 2.85mmol)の低温の溶液に、トリエチルアミン(0.79mL, 5.70mmol)を滴下添加し、15分0 で撹拌した。別の装置(separate arrangement)において、乾燥ジクロロメタン(10mL)中の例2で得た3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸(1.3g, 2.85mmol)の溶液に対して、0 でトリエチルアミン(0.99mL, 7.12mmol)を添加し、15分撹拌した。この溶液に塩化ピバロイル(0.386mL, 3.136mmol)を滴下添加し、30分 で撹拌した。この混合物をフェニルグリシノール混合物に0 で滴下添加し、同温で1時間撹拌した。この反応混合物を一晩室温で撹拌した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、乾燥するまで蒸発させた。残渣を、石油エーテル中の60%酢酸エチル-100%酢酸エチルを溶出剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、何れも暫定的に指定されるジアステオレオマーとして、[2R, (1S)]-2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド(18A)(500mg, 30.5%)、融点138-139 , およびこれに続き、[2S, N(1S)]-2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド(18B)(400mg, 24.4%)、融点182-183 , を得た。

20

30

【0 1 4 5】

18A: []²⁵D = +20.2° (C = 0.5, CHCl_3); ¹H NMR(CDCl_3) : 7.32-7.27(m, 4H), 7.16(d, J = 8.50Hz, 2H), 7.00(d, J = 7.30Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.30Hz, 2H), 5.05-4.89(m, 1H), 4.51(t, J = 5.00Hz, 2H), 4.28(t, J = 4.80Hz, 2H), 4.22(s, 3H), 3.95(dd, J = 3.90および2.20Hz, 1H), 3.67-3.62(m, 2H), 3.48(q, J = ~7.20Hz, 2H), 3.12-2.92(m, 4H), 2.86(t, J = 7.50Hz, 2H), 1.91-1.75(m, 2H), 1.39(t, J = 7.30Hz, 3H), 1.13(t, J = 6.90Hz, 3H), 1.00(t, J = 7.30Hz, 3H)。

40

【0 1 4 6】

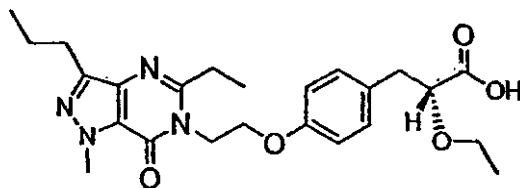
18B: []²⁵D = -12.6° (C = 0.5, CHCl_3); ¹H NMR(CDCl_3) : 7.23-7.01(m, 7H), 6.68(d, J = 8.50Hz, 2H), 5.06-4.90(m, 1H), 4.51(t, J = 5.00Hz, 2H), 4.27-4.22(m, 5H), 3.96(dd, J = ~4.00および2.90Hz, 1H), 3.84(d, J = 4.20Hz, 2H), 3.60-3.45(m, 2H), 3.13-2.75(m, 6H), 1.91-1.78(m, 2H), 1.39(t, J = 7.30Hz, 3H), 1.13(t, J = 7.00Hz, 3H), 1.00(t, J = 7.30Hz, 3H)。

【0 1 4 7】

50

例19 (+)2-エトキシ 3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]プロパン酸

【化92】



10

例18Aで得た[2R,N(1S)]-2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド(300mg, 0.52mmol)を、ジオキサン(1.4mL)、水(1.4mL)および1M 硫酸(1.36mL)の混合物中に室温で取り出し、還流下にて34時間撹拌した。水およびジオキサンを真空下で除去した。残渣を水中に取り出し、酢酸エチルを用いて抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、乾燥するまで蒸発させて粗製の化合物を得た。この粗製化合物を、石油エーテル中の50%酢酸エチルを溶出剤として用いるカラムクロマトグラフィにより精製して標題化合物を得た(120mg, 50.6%), 融点144-145

【0148】

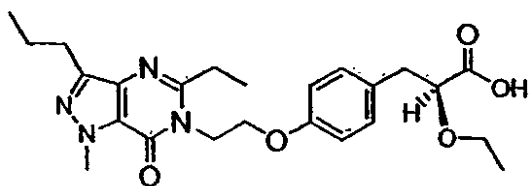
20

[$^{25}\text{D} = 17.2^\circ$ ($c = 0.5$, CH_3OH); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.12(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 6.76(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 4.49(t, $J = 5.00\text{Hz}$, 2H), 4.28-4.21(m, 5H), 4.01(dd, $J = 4.50$ および 2.90Hz , 1H), 3.65-3.33(m, 2H), 3.12-2.90(m, 4H), 2.84(t, $J = 7.50\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.74(m, 2H), 1.37(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H), 1.15(t, $J = 7.10\text{Hz}$, 3H), 0.98(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0149】

例20 (-)2-エトキシ 3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]プロパン酸

【化93】



30

例18Bで得た[2S,N(1S)]-2-エトキシ-3-[4-[2-(5-エチル-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)エトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド(180mg, 0.31mmol)を、ジオキサン(1.1mL)、水(1.10mL)および1M 硫酸(1.00mL)を用い、例19の記載と同様の手順に従い加水分解することにより、標題化合物(69mg, 48.3%)を得た、融点134-136

40

【0150】

[$^{25}\text{D} = -1.76^\circ$ ($c = 0.5$, CH_3OH); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.13(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 6.77(d, $J = 8.50\text{Hz}$, 2H), 4.50(t, $J = 5.10\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.22(m, 5H), 4.02(dd, $J = 4.40$ および 2.90Hz , 1H), 3.63-3.38(m, 2H), 3.10-2.94(m, 4H), 2.85(t, $J = 7.40\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.75(m, 2H), 1.38(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H), 1.16(t, $J = 7.10\text{Hz}$, 3H), 0.99(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H)。

【0151】

本発明の化合物は、無作為血糖レベル、トリグリセリド、総コレステロール、LDL, VLDLを低減し、HDLを増加させた。このことは、*in vitro*ならびに*in v*

50

i v o の動物実験により実証された。

【 0 1 5 2 】

化合物の有効性の実証

A) i n v i t r o :

a) h P P A R 活性の測定 :

h P P A R のリガンド結合ドメインを、真核生物発現ベクターにおいて酵母転写因子 G A L 4 の D N A 結合ドメインと融合させた。トランスフェクト試薬としてスーパーフェクト (Qiagen, Germany) を用いて、H E K - 2 9 3 細胞を、このプラスミドおよび G A L 4 特異的プロモーターにより駆動されるルシフェラーゼ遺伝子を保有するレポータープラスミドでトランスフェクトした。このトランスフェクションの 4 2 時間後に、化合物を種々の濃度で添加し、一晚インキュベートした。P P A R の化合物結合 / 活性化能力の機能としてのルシフェラーゼ活性を、Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118: 137-141; Superfect Transfection Reagent Handbook. February 1997. Qiagen, Germany) において、Packard Luclite キット (Packard, USA) を用いて測定した。

10

【 0 1 5 3 】

b) h P P A R 活性の測定

h P P A R 1 のリガンド結合ドメインを、真核生物発現ベクターにおいて酵母転写因子 G A L 4 の D N A 結合ドメインと融合させた。トランスフェクト試薬としてリポフェクトアミン (Gibco BRL, USA) を用いて、H E K - 2 9 3 細胞を、このプラスミドおよび G A L 4 特異的プロモーターにより駆動されるルシフェラーゼ遺伝子を保有するレポータープラスミドでトランスフェクトした。トランスフェクションの 4 8 時間後に、化合物を 1 μ M の濃度で添加し、一晚インキュベートした。P P A R 1 の薬剤結合 / 活性化能力の機能としてのルシフェラーゼ活性を、Packard Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118: 137-141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents. Life Technologies, GIBCO BRL, USA) において、Packard Luclite キット (Packard, USA) を用いて測定した。

20

【表 1】

PPAR α および PPAR γ 活性

30

実施例番号	濃度	PPAR α	濃度	PPAR γ
実施例1	50 μ M	5.00	1 μ M	11.0
実施例3	50 μ M	6.9	1 μ M	19.0
実施例4	50 μ M	8.32	1 μ M	14.6

c) H M G C o A レダクターゼ阻害活性の測定 : 肝臓ミクロソーム結合性レダクターゼを、中暗サイクル (mid-dark cycle) で、2 % コレステラミンを与えたラットから調製した。1 0 0 m M K H ₂ P O ₄、4 m M D T T、0 . 2 m M N A D P H、0 . 3 m M H M G C o A、および肝臓ミクロソーム酵素 1 2 5 μ g 中で、分光光度アッセイを実施した。総反応混合物容量を 1 m l として保持した。反応は、H M G C o A の添加により開始された。反応混合物を 3 7 で 3 0 分間インキュベートし、3 4 0 n m での吸光度の減少を記録した。基質なしの反応混合物をブランクとして使用した (Goldstein, J. L and Brown, M. S., 血漿コレステロールを調節する 2 つの膜タンパク質である L D L 受容体および H M G C o A レダクターゼの理解の向上 (Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J. Lipid Res. 1984, 25: 1450-1461)。試験化合物は、H M G C o A レダクターゼ酵素を阻害した。

40

【 0 1 5 4 】

B) i n v i v o :

50

a) 遺伝モデルにおける有効性

実験動物のコロニーの突然変異、および食事レジメンに対する種々の感受性により、肥満症およびインスリン抵抗性と関連がある非インスリン依存性糖尿病ならびに高脂血症を有する動物モデルの開発が可能となった。db/dbおよびob/ob (Diabetes, (1982) 31 (1):1-6) マウスおよびzucker fa/faラットのような遺伝モデルが、疾患の病態生理学を理解し、新たな抗糖尿病化合物の有効性を試験するために、様々な研究所で開発された (Diabetes, (1983) 32:830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46:1-57)。Jackson Laboratory, USにより開発されたホモ接合性動物であるC57BL/KsJ-db/dbマウスは、過度に肥満の高血糖症で高インスリン血症でかつインスリン抵抗性である (J. Clin. Invest., (1990) 85: 962-967) のに対して、ヘテロ接合性は脂肪が少なく、血糖正常である。db/dbモデルでは、マウスは年齢とともに、血糖レベルが不十分に制御される場合にヒトII型糖尿病の後期段階で一般に観察される特徴であるインスリン欠乏症を次第に発症する。膵臓の状態およびその進行はモデルにより様々である。このモデルがII型真性糖尿病のモデルに類似するため、本発明の化合物を、血糖およびトリグリセリド低減活性に関して試験した。

【0155】

Dr. Reddy's Research Foundation (DRF) 動物小屋で繁殖させた35～60グラムの範囲の体重を有する、8～14週齢の雄C57BL/KsJ-db/dbマウスを実験に使用した。マウスに標準的な飼料 (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) および酸性化水を随意与えた。350mg/dl (血糖) を超える動物を試験に使用した。各群の動物数は4匹であった。

【0156】

試験化合物を、0.25%カルボキシメチルセルロースに懸濁させて、毎日0.001mg～30mg/kgの用量で、経口により6日間、試験群に投与した。対照群には賦形剤を与えた (用量10ml/kg)。6日目に、試験化合物/賦形剤の投与の1時間後に、生物活性を評価するために血液試料を収集した。

【0157】

無作為血糖およびトリグリセリドレベルを、EDTAを含有するチューブ中にヘパリン化キャピラリーを用いて、眼窩洞から採血 (100μl) して、遠心分離して、血漿を得ることにより測定した。血漿グルコースおよびトリグリセリドレベルは、それぞれグルコースオキシダーゼおよびグリセロール-3-PO₄ オキシダーゼ/ペルオキシダーゼ酵素 (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India) 方法により分光分析的に測定した。

【0158】

試験化合物の血糖およびトリグリセリド低減活性は、下記式に従って算出した。

【0159】

上記試験において、上述の本発明の化合物いずれに関しても、有害な影響は観察されなかった。

【表2】

db/dbマウスにおける血中グルコース低減活性

化合物	用量 (mg/kg)	血中グルコースレベル の減少(%)	トリグリセリド低減 (%)
実施例3	3mg	58	23
実施例4	3mg	42	17
実施例10	3mg	33	35

ob/obマウスをBomholtgard, Denmarkから5週齢で入手し、8週齢で使用した。Zucker fa/fa脂肪ラットをIffaCredo, Franceから10週齢で入手し、13週齢

10

20

30

40

50

で使用した。動物は、 25 ± 1 で12時間の明暗サイクル下に維持した。動物には標準的な実験室の食事(NIN, Hyderabad, India)および水を随意与えた(Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T., Ushiyama, I and Horikoshi, H., 新規経口高糖尿病剤CS-045の特性化、KKおよびob/obマウス、ならびにZucker脂肪ラットでの研究(Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats). Diabetes. 1988. 37:1549-1558)。

【0160】

試験化合物を、 $0.1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ /日の用量で9日間投与した。対照動物には賦形剤(0.25% カルボキシメチルセルロース、用量 10 ml/kg)を経口チューブ補給により与えた。

10

【0161】

処置の0日目および9日目に、薬剤投与の1時間後、食事を与えた状態で血液試料を収集した。採血は、EDTA含有チューブ中にヘパリン化キャピラリーにより眼窩後洞から行った。遠心分離後、血漿試料を、トリグリセリド、グルコース、遊離脂肪酸、総コレステロール、およびインスリン評価のために分離した。血漿トリグリセリド、グルコース、総コレステロールの測定は、市販のキット(Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division kits, Hyderabad, India)を用いて行った。血漿遊離脂肪酸は、Boehringer Mannheim, Germanyからの市販のキットを用いて測定した。血漿インスリンは、RIAキット(BARC, India)を用いて測定した。検査した各種パラメータの減少は、下記式に従って算出した。

【0162】

20

ob/obマウスでは、9日処置後に経口ブドウ糖負荷試験を実施した。マウスを5時間絶食させ、 3 mg/kg のグルコースで経口的に攻撃した。血漿グルコースレベルの評価のために、0分、15分、30分、60分、および120分時に血液試料を収集した。

【0163】

db/dbマウス、ob/obマウス、Zucker fa/faラットからの実験結果は、本発明の新規化合物がまた糖尿病、肥満症、高血圧症、高脂血症および他の疾患のような心血管障害(かかる疾患が互いに関連されることは文献から既知である)の予防的処置または定期的な処置としての治療上の有用性を保有することを示唆する。

【0164】

血中グルコースレベルおよびトリグリセリドはまた、 10 mg/kg より多い用量で低減された。通常、減少量は用量依存性であり、ある特定の用量で水平状態に達する。

30

【0165】

b) 高コレステロール血症ラットモデルにおけるコレステロール低減活性：
雄SDラット(NIN stock)をDRF動物小屋で繁殖させた。動物を 25 ± 1 で12時間の明暗サイクル下に維持した。 $180 \sim 200$ グラムの体重範囲のラットを実験に使用した。標準的な実験室の食事(National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India)と混合した 2% コレステロールおよび 1% コール酸ナトリウムを6日間与えることにより動物を高コレステロール血症にした。実験期間全体にわたって、動物は同じ食事で維持した(Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C and Infante, R., 正常脂血性ラットおよび高脂血症ラットにおける肝臓脂質およびリポタンパク質合成に対するシプロフィブレートの影響(Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo- and hyperlipidemic rats). Atherosclerosis. 1988. 74: 215-225)。

40

【0166】

試験化合物を、用量 $0.1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ /日で3日間経口投与した。対照群は賦形剤のみ(0.25% カルボキシメチルセルロース、用量 10 ml/kg)で処置した。

【0167】

化合物処置の0日目および3日目に、薬剤投与の1時間後、食事を与えた状態で血液試料を収集した。採血は、EDTA含有チューブ中にヘパリン化キャピラリーにより眼窩後洞から行った。遠心分離後、血漿試料を、総コレステロール、HDL、およびトリグリセリド評価用に分離した。血漿トリグリセリド、総コレステロール、およびHDLの測定は、

50

市販のキット (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India) を用いて行った。LDL および VLDL コレステロールは、総コレステロール、HDL、およびトリグリセリドに関して得られたデータから算出した。各種パラメータの減少は、式に従って算出した。

【表 3】

雄SDラットモデルにおけるコレステロール低減活性

化合物	用量 (mg/kg)	トリグリセ リド(%) ↓	総コレステロ ール(%) ↓	HDL (%) ↑	LDL (%) ↓	VLDL (%) ↓
実施例2	3mg	70	60	164	72	71

10

c) スイスアルビノマウスにおける血漿トリグリセリドおよび総コレステロール低減活性：

雄スイスアルビノマウス (SAM) および雄モルモットを NIN から入手し、DRF 動物小屋に収容した。これらの動物は全て、 25 ± 1 で 12 時間の明暗サイクル下に維持した。動物には標準的な実験室の食事 (NIN, Hyderabad, India) および水を随意与えた。200 ~ 250 g の体重範囲の SAM、および 500 ~ 700 g の体重範囲のモルモットを使用した (Oliver, P., Plancke, M.O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J and Fruchart, J.C., 正常脂血性マウスおよび高脂血症マウスにおける血漿リポタンパク質レベルに対するフェノフィブレート、ゲムフィブロジル、およびニコチン酸の影響 (Effects of fenofibrate, gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice). Atherosclerosis. 1988. 70: 107-114)。

20

【0168】

試験化合物を、0.3 ~ 30 mg / kg / 日用量で 6 日間、スイスアルビノマウスに経口投与した。対照マウスは賦形剤 (0.25 % カルボキシメチルセルロース、用量 10 ml / kg) で処置した。試験化合物を、0.3 ~ 30 mg / kg / 日用量で 6 日間モルモットに経口投与した。対照動物は賦形剤 (0.25 % カルボキシメチルセルロース、用量 5 ml / kg) で処置した。

30

【0169】

処置の 0 日目および 6 日目に、薬剤投与の 1 時間後、食事を与えた状態で血液試料を収集した。採血は、EDTA 含有チューブ中にヘパリン化キャピラリーにより眼窩後洞から行った。遠心分離後、血漿試料を、トリグリセリド、および総コレステロール用に分離した (Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H.O., Ed., 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6:24-27)。血漿トリグリセリド、総コレステロール、および HDL の測定は、市販のキット (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India) を用いて行った。

【表 4】

スイスアルビノマウスにおけるトリグリセリド低減活性

化合物	用量 (mg/kg)	トリグリセリド (%) ↓
実施例1	3mg	45
実施例3	3mg	61
実施例4	3mg	66
実施例13	3mg	25

40

算出式：

50

1. 血糖 / トリグリセリド / 総コレステロール中の % 減少は下記式に従って算出された :

$$\text{減少率 (\%)} = [1 - (T T / O T) / (T C / O C)] \times 100$$

O C = 0 日目の対照群の値

O T = 0 日目の処置群の値

T C = 試験日の対照群の値

T T = 試験日の処置群の値

2. L D L および V L D L コレステロールレベルは下記式に従って算出された :

$$\text{mg / dl での L D L コレステロール} = [\text{総コレステロール} - \text{H D L コレステロール} - (\text{トリグリセリド} / 5)] \text{ mg / dl}$$

$$\text{mg / dl での V L D L コレステロール} = [\text{総コレステロール} - \text{H D L コレステロール} - \text{L D L コレステロール}] \text{ mg / dl} \quad 10$$

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062799 A1(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 03/04

(21) International Application Number: PCT/IB02/00342

(22) International Filing Date: 5 February 2002 (05.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/266,595 5 February 2001 (05.02.2001) US
569/MAS/2001 10 July 2001 (10.07.2001) IN

(71) Applicant: DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION [IN/IN]; 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN).

(72) Inventors: SAIBAL, Kumar, Das; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN). PURMA, Papi, Reddy; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN). AKELLA, Venkateswarlu; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN). RAMANUJAM, Rajagopalan; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN). RANJAN, Chakrabarti; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN). LOHRAY, Braj, Bhushan; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN).

LOHRAY, Vidya, Bhushan; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN). PARASELLI, Bheema, Rao; Dr. Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Amcetpet, Hyderabad 500 016 (IN).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

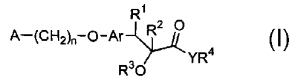
Published:

— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ARYL SUBSTITUTED ALKYL CARBOXYLIC ACIDS AS HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS

WO 02/062799 A1



tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutically acceptable compositions containing them.

(57) Abstract: The present invention relates to novel antioesity and hypocholesterolemic compounds, their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutically acceptable compositions containing them. More particularly, the present invention relates to novel *n*-aryl-*a*-oxysubstituted alkylcarboxylic acids of the general formula (I), their derivatives, their analogs, their

WO 02/062799

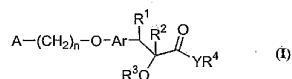
PCT/IB02/00342

1

ARYL SUBSTITUTED ALKYL CARBOXYLIC ACIDS AS HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS

Field of the Invention

The present invention relates to novel antiobesity and
 5 hypocholesterolemic compounds, their derivatives, their analogs, their
 tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their
 pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates
 and pharmaceutically acceptable compositions containing them. More
 particularly, the present invention relates to novel β -aryl- α -oxysubstituted
 10 alkylcarboxylic acids of the general formula (I), their derivatives, their
 analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their
 pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates
 and pharmaceutically acceptable compositions containing them.



15 The present invention also relates to a process for the preparation of the
 above said novel compounds, their analogs, their derivatives, their tautomeric
 forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically
 acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutical
 compositions containing them.

20 The present invention also relates to novel intermediates, processes for
 their preparation and their use in the preparation of compounds of formula (I).

The compounds of the present invention lower plasma glucose,
 triglycerides, lower total cholesterol (TC) and increase high density lipoprotein
 (HDL) and decrease low density lipoprotein (LDL), which have a beneficial
 25 effect on coronary heart disease and atherosclerosis.

The compounds of general formula (I) are useful in reducing body
 weight and for the treatment and/or prophylaxis of diseases such as

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

2

atherosclerosis, stroke, peripheral vascular diseases and related disorders. These compounds are useful for the treatment of hyperglycemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, lowering of atherogenic lipoproteins, VLDL (very low density lipoprotein) and LDL. The compounds of the present invention can be used for the treatment of certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and nephropathy. The compounds of general formula (I) are also useful for the treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes, leptin resistance, atherosclerosis, impaired glucose tolerance, disorders related to syndrome X such as hypertension, obesity, insulin resistance, coronary heart disease and other cardiovascular disorders. These compounds may also be useful as aldose reductase inhibitors, for improving cognitive functions in dementia, treating diabetic complications, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), inflammatory bowel diseases, osteoporosis, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, retinopathy, xanthoma, eating disorders, inflammation and for the treatment of cancer. The compounds of the present invention are also useful in the treatment and/or prophylaxis of the above said diseases in combination/concomitant with one or more HMG CoA reductase inhibitors, hypolipidemic/hypolipoproteinemic agents such as fibric acid derivatives, nicotinic acid, cholestyramine, colestipol and probucol.

Background of the Invention

Atherosclerosis and other peripheral vascular diseases are the major causes effecting the quality of life of millions of people. Therefore, considerable attention has been directed towards understanding the etiology of hypercholesterolemia and hyperlipidemia and development of effective therapeutic strategies.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

3

Hypercholesterolemia has been defined as plasma cholesterol level that exceeds arbitrarily defined value called "normal" level. Recently, it has been accepted that "ideal" plasma levels of cholesterol are much below the "normal" level of cholesterol in the general population and the risk of coronary artery disease (CAD) increases as cholesterol level rises above the "optimum" (or "ideal") value. There is clearly a definite cause and effect-relationship between hypercholesterolemia and CAD, particularly for individuals with multiple risk factors. Most of the cholesterol is present in the esterified forms with various lipoproteins such as Low density lipoprotein (LDL), intermediate density lipoprotein (IDL), High density lipoprotein (HDL) and partially as Very low density lipoprotein (VLDL). Studies clearly indicate that there is an inverse correlation between CAD and atherosclerosis with serum HDL-cholesterol concentrations. (Stampfer *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **325** (1991), 373-381) and the risk of CAD increases with increasing levels of LDL and VLDL.

In CAD, generally "fatty streaks" in carotid, coronary and cerebral arteries, are found which are primarily free and esterified cholesterol. Miller *et al.*, (*Br. Med. J.*, **282** (1981), 1741 - 1744) have shown that increase in HDL-particles may decrease the number of sites of stenosis in coronary arteries of human, and high level of HDL-cholesterol may protect against the progression of atherosclerosis. Picardo *et al.*, (*Arteriosclerosis* **6** (1986) 434 - 441) have shown by *in vitro* experiment that HDL is capable of removing cholesterol from cells. They suggest that HDL may deplete tissues of excess free cholesterol and transfer it to liver (Macikinnon *et al.*, *J. Biol. chem.* **261** (1986), 2548 - 2552). Therefore, agents that increase HDL cholesterol would have therapeutic significance for the treatment of hypercholesterolemia and coronary heart diseases (CHD).

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

4

Obesity is a disease highly prevalent in affluent societies and in the developing world and is a major cause of morbidity and mortality. It is a state of excess body fat accumulation. The causes of obesity are unclear. It is believed to be of genetic origin or promoted by an interaction between the genotype and environment. Irrespective of the cause, the result is fat deposition due to imbalance between the energy intake versus energy expenditure. Dieting, exercise and appetite suppression have been a part of obesity treatment. There is a need for efficient therapy to fight this disease since it may lead to coronary heart disease, diabetes, stroke, hyperlipidemia, gout, osteoarthritis, reduced fertility and many other psychological and social problems.

Diabetes and insulin resistance is yet another disease which severely effects the quality of a large population in the world. Insulin resistance is the diminished ability of insulin to exert its biological action across a broad range of concentrations. In insulin resistance, the body secretes abnormally high amounts of insulin to compensate for this defect; failing which, the plasma glucose concentration inevitably rises and develops into diabetes. Among the developed countries, diabetes mellitus is a common problem and is associated with a variety of abnormalities including obesity, hypertension, hyperlipidemia (J. Clin. Invest., (1985) 75 : 809 - 817; N. Engl. J. Med. (1987) 317: 350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., (1988) 66 : 580 - 583; J. Clin. Invest., (1975) 68 : 957 - 969) and other renal complications (See Patent Application No. WO 95/21608). It is now increasingly being recognized that insulin resistance and relative hyperinsulinemia have a contributory role in obesity, hypertension, atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. The association of insulin resistance with obesity, hypertension and angina has been described as a syndrome having insulin resistance as the central pathogenic link-Syndrome-X.

Hyperlipidemia is the primary cause for cardiovascular (CVD) and other peripheral vascular diseases. High risk of CVD is related to the higher LDL (Low Density Lipoprotein) and VLDL (Very Low Density Lipoprotein) seen in hyperlipidemia. Patients having glucose intolerance/insulin resistance in addition to hyperlipidemia have higher risk of CVD. Numerous studies in the past have shown that lowering of plasma triglycerides and total cholesterol, in particular LDL and VLDL and increasing HDL cholesterol help in preventing cardiovascular diseases.

Peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) are members of the nuclear receptor super family. The gamma (γ) isoform of PPAR (PPAR γ) has been implicated in regulating differentiation of adipocytes (Endocrinology, (1994) 135: 798-800) and energy homeostasis (Cell, (1995) 83: 803-812), whereas the alpha (α) isoform of PPAR (PPAR α) mediates fatty acid oxidation (Trend. Endocrin. Metab., (1993) 4: 291-296) thereby resulting in reduction of circulating free fatty acid in plasma (Current Biol. (1995) 5: 618-621). PPAR α agonists have been found useful for the treatment of obesity (WO 97/36579). It has been recently disclosed that there exists synergism for the molecules, which are agonists for both PPAR α and PPAR γ and suggested to be useful for the treatment of syndrome X (WO 97/25042). Similar synergism between the insulin sensitizer (PPAR γ agonist) and HMG CoA reductase inhibitor has been observed which may be useful for the treatment of atherosclerosis and xanthoma (EP 0 753 298).

It is known that PPAR γ plays an important role in adipocyte differentiation (Cell, (1996) 87, 377-389). Ligand activation of PPAR is sufficient to cause complete terminal differentiation (Cell, (1994) 79, 1147-1156) including cell cycle withdrawal. PPAR γ is consistently expressed in certain cells and activation of this nuclear receptor with PPAR γ agonists would stimulate the terminal differentiation of adipocyte precursors and cause morphological and molecular changes characteristics of a more differentiated,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

6

less malignant state (Molecular Cell, (1998), 465-470; Carcinogenesis, (1998), 1949-53; Proc. Natl. Acad. Sci., (1997) 94, 237-241) and inhibition of expression of prostate cancer tissue (Cancer Research (1998) 58:3344-3352). This would be useful in the treatment of certain types of cancer, which express

5 PPAR γ and could lead to a quite nontoxic chemotherapy.

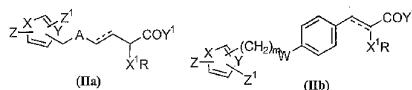
Leptin resistance is a condition wherein the target cells are unable to respond to leptin signal. This may give rise to obesity due to excess food intake and reduced energy expenditure and cause impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, cardiovascular diseases and such other interrelated complications. Kallen *et al* (Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93, 5793-5796) have reported that insulin sensitizers which perhaps due to the PPAR agonist expression and therefore lower plasma leptin concentrations. However, it has been recently disclosed that compounds having insulin sensitizing property also possess leptin sensitization activity. They lower the circulating plasma

15 leptin concentrations by improving the target cell response to leptin (WO/98/02159).

A few β -aryl- α -hydroxy propionic acids, their derivatives and their analogs have been reported to be useful in the treatment of hyperglycemia and hypercholesterolemia. Some of such compounds described in the prior art are

20 outlined below:

i) U.S. Pat. 5,306,726, WO 91/19702 discloses several 3-aryl-2-hydroxypropionic acid derivatives of general formulas (IIa) and (IIb) as hypolipidemic and hypoglycemic agents.

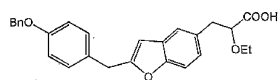


25 Examples of these compounds are shown in formulas (IIc) and (IId)

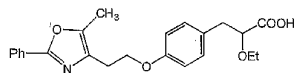
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

7

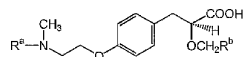


(IIc)



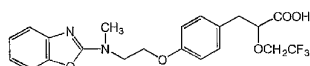
(IIId)

ii) International Patent Applications, WO 95/03038 and WO 96/04260 disclose compounds of formula (IIe)



(IIe)

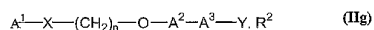
wherein R^a represents 2-benzoxazolyl or 2-pyridyl and R^b represent CF_3 , CH_2OCH_3 or CH_3 . A typical example is (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoxazolyl)-N-methylamino]ethoxy]phenyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propanoic acid (IIIf).



(IIIf)

10

iii) International Patent Application Nos. WO 94/13650, WO 94/01420 and WO 95/17394 disclose the compounds of general formula (IIg)

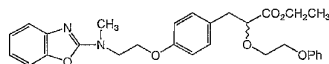


wherein A^1 represents aromatic heterocycle, A^2 represents substituted benzene ring and A^3 represents a moiety of formula $(CH_2)_m-CH-(OR^1)$,

15

wherein R^1 represents alkyl groups, m is an integer; X represents substituted or unsubstituted N; Y represents C=O or C=S; R^2 represents OR^3 where R^3 may be alkyl, aralkyl, or aryl group; n represents an integer in the range of 2-6.

An example of these compounds is shown in formula (IIh)



(IIh)

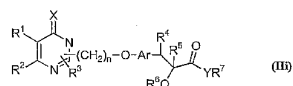
20

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

8

iv) International publication No. WO 99/08501 discloses compounds of general formula (III)



where X represents O or S; the groups R¹, R² and group R³ when attached to the carbon atom, may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or optionally substituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, alkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxy carbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxy carbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R¹, R² along with the adjacent atoms to which they are attached may also form a 5-6 membered substituted or unsubstituted cyclic structure containing carbon atoms with one or more double bonds, which may optionally contain one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur; R³ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or optionally substituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, alkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, aryloxy, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid derivatives, or sulfonic acid derivatives; the linking group represented by - (CH₂)_n-O- may be attached either through nitrogen atom or through carbon atom where n is an integer ranging from 1 - 4; Ar represents an optionally

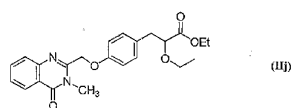
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

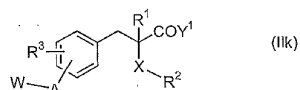
9

substituted divalent single or fused aromatic or heterocyclic group; R^4 represents hydrogen atom, hydroxy, alkoxy, halogen, lower alkyl, optionally substituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^5 ; R^5 represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, halogen, lower alkyl group, acyl, optionally substituted aralkyl or R^5 forms a bond together with R^4 ; R^6 may be hydrogen, optionally substituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, acyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups, with a provision that R^6 does not represent hydrogen when R^7 represents hydrogen or lower alkyl group; R^7 may be hydrogen or optionally substituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups; Y represents oxygen or NR^8 , where R^8 represents hydrogen, alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups; R^7 and R^8 together may form a substituted or unsubstituted 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms, which may optionally contain one or more heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen.

An example of these compounds is shown in formula (IIj)



v) European publication No. EP 0903343 discloses compounds of general formula (IIk)



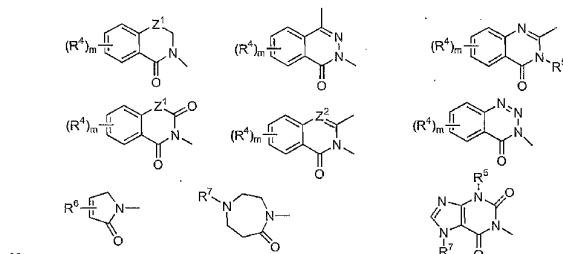
where A is an alkylene, alkyleneoxy or alkylencarbonyl, X is O, S, NH or CH_2 ; Y^1 is an amino, hydroxylamino, hydroxyalkylamino, monoalkylamino,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

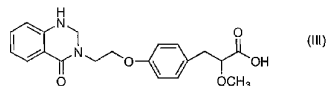
10

dialkylamino, cyclic amino, hydroxy or lower alkoxy group; R^1 is a hydrogen atom, lower alkyl, hydroxyalkyl group, alkoxyalkyl, halogenalkyl or COY^2 , where Y^2 is amino, hydroxyamino, hydroxyalkylamino, monoalkylamino, dialkylamino, cyclic amino, hydroxy or lower alkoxy group; R^2 is lower alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl or halogenalkyl group, COY^2 or a phenyl, pyridyl or aralkyl which may be substituted and R^3 is a hydrogen or halogen, alkyl, alkoxy, halogenalkyl, amino, hydroxy or acyl groups or a salt thereof; W is a monocyclic or cyclic lactam ring selected from the following groups which may be substituted :



wherein R^4 is a hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, halogenalkyl, amino, hydroxy, cyano, carbonyl, acyl, nitro, carboxy or sulfonamide, phenyl or benzyl which may be substituted; R^5 is a hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl or pyridyl which may be substituted; R^6 is hydrogen or lower alkyl group R^7 is a lower alkyl, phenyl or aralkyl groups; Z^1 is O, S, CH_2 or NR^5 , Z^2 is N or CH and m is an integer of 1 to 4.

An example of these compounds is shown in formula (III)



Summary of the Invention

With an objective to develop novel compounds for lowering cholesterol
5 and reducing body weight with beneficial effects in the treatment and/or
prophylaxis of diseases related to increased levels of lipids, atherosclerosis,
coronary artery diseases, Syndrome-X, impaired glucose tolerance, insulin
resistance, insulin resistance leading to type 2 diabetes and diabetes
10 complications thereof, for the treatment of diseases wherein insulin resistance
is the pathophysiological mechanism and for the treatment of hypertension,
with better efficacy, potency and lower toxicity, we focused our research to
develop new compounds effective in the treatment of the above mentioned
diseases. Effort in this direction has led to compounds having general formula
(I).

15 The main objective of the present invention is therefore, to provide
novel β -aryl- α -oxysubstituted alkylcarboxylic acids, their derivatives, their
analogues, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their
pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates
and pharmaceutical compositions containing them, or their mixtures.

20 Another objective of the present invention is to provide novel β -aryl- α -
oxysubstituted alkylcarboxylic acids, their derivatives, their analogues, their
tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their
pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates
and pharmaceutical compositions containing them or their mixtures which
25 may have agonist activity against PPAR α and/or PPAR γ , and optionally
inhibit HMG CoA reductase, in addition to having agonist activity against
PPAR α and/or PPAR γ .

Another objective of the present invention is to provide novel β -aryl- α -
oxysubstituted alkylcarboxylic acids, their derivatives, their analogues, their

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

12

tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutical compositions containing them or their mixtures having enhanced activities, without toxic effect or with reduced toxic effect.

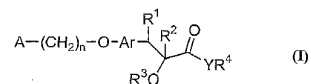
5 Yet another objective of the present invention is a process for the preparation of novel β -aryl- α -oxysubstituted alkylcarboxylic acids of formula (I), their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts and their pharmaceutically acceptable solvates.

10 Still another objective of the present invention is to provide pharmaceutical compositions containing compounds of the general formula (I), their analogs, their derivatives, their tautomers, their stereoisomers, their polymorphs, their salts, solvates or their mixtures in combination with suitable carriers, solvents, diluents and other media normally employed in preparing
15 such compositions.

Another objective of the present invention is to provide novel intermediates, a process for their preparation and their use in the preparation of β -aryl- α -oxysubstituted alkyl carboxylic acids of formula (I), their derivatives, their analogs, their tautomers, their stereoisomers, their polymorphs, their salts
20 and their pharmaceutically acceptable solvates.

Detailed Description of the Invention

β -aryl α -oxysubstituted propionic acids, their derivatives and their
25 analogs of the present invention have the general formula (I)

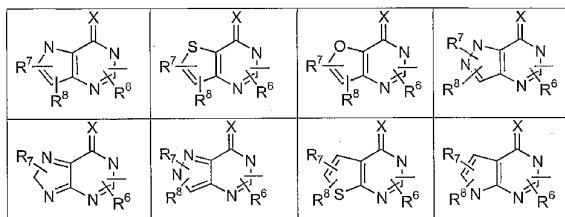


WO 02/062799

PCT/IB02/00342

13

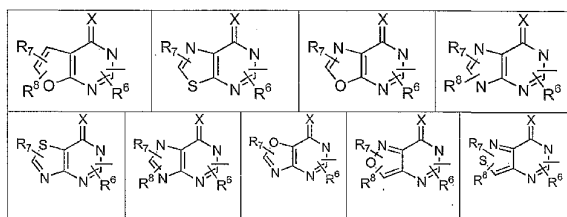
where R¹ represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R²; R² represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R² forms a bond together with R¹; R³ may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R³ does not represent hydrogen when R⁴ represents hydrogen or lower alkyl group; R⁴ may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents oxygen or NR⁵, where R⁵ represents hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, aryl, aralkyl, hydroxyalkyl, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; R⁴ and R⁵ together may form a substituted or unsubstituted 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms, a nitrogen atom and which may optionally contain one or more additional heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen; n is an integer ranging from 1-4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

14



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxycarbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxycarbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ and R⁸ when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

15

heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups.

Suitable groups represented R¹ may be selected from hydrogen, hydroxy, halogen atom such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; lower alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl and the like; (C₁-C₃)alkoxy such as methoxy, ethoxy, propoxy and the like; substituted or unsubstituted aralkyl such as benzyl, phenethyl and the like or R¹ together with R² represent a bond. When the aralkyl group is substituted, the substituents may be selected from hydroxy, halogen atom, nitro or amino groups.

Suitable groups represented R² may be selected from hydrogen, hydroxy, halogen atom such as fluorine, chlorine, bromine, iodine; lower alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl and the like; (C₁-C₃)alkoxy such as methoxy, ethoxy, propoxy and the like; linear or branched (C₂-C₁₀)alkanoyl group such as acetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl and the like; aroyl such as benzoyl, substituted benzoyl and the like; aralkanoyl groups such as phenylacetyl, phenylpropanoyl and the like; substituted or unsubstituted aralkyl such as benzyl, phenethyl and the like or R² together with R¹ forms a bond. The substituents may be selected from hydroxy, halogen, nitro, amino groups.

It is preferred that R¹ and R² represent hydrogen atom or R¹ and R² together represent a bond.

Suitable groups represented by R³ may be selected from hydrogen, substituted or unsubstituted, linear or branched (C₁-C₁₆)alkyl, preferably (C₁-C₁₂)alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl,

pentyl, hexyl, octyl and the like; substituted or unsubstituted, linear or branched(C₂-C₁₆)alkanoyl group such as acetyl, propanoyl, butanoyl, octanoyl, decanoyl and the like; aryl such as benzoyl, substituted benzoyl and the like; (C₃-C₇)cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like, the cycloalkyl group may be substituted; aryl group such as phenyl, naphthyl and the like, the aryl group may be substituted; aralkyl such as benzyl, phenethyl, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, naphthylmethyl and the like, the aralkyl group may be substituted and the substituted aralkyl is a group such as CH₃C₆H₄CH₂, Hal-C₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂CH₂ and the like; heterocyclyl group such as aziridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and the like, the heterocyclyl group may be substituted; heteroaryl group such as pyridyl, thienyl, furyl and the like, the heteroaryl group may be substituted; heteroaralkyl group such as furanmethyl, pyridinemethyl, oxazolemethyl, oxazolethyl and the like, the heteroaralkyl group may be substituted; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl group such as methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxypropyl and the like, the alkoxyalkyl group may be substituted; (C₁-C₆)alkoxycarbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and the like, which may be substituted; aryloxyalkyl such as phenoxycarbonyl, naphthylloxycarbonyl and the like, which may be substituted; (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl such as methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl and the like, which may be substituted; arylaminocarbonyl such as PhNHCO₂, naphthylaminocarbonyl and the like, which may be substituted. The substituents may be selected from halogen, hydroxy or nitro or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkanoyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, alkoxyalkyl, alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives.

Suitable groups represented by R^4 may be selected from hydrogen, substituted or unsubstituted, linear or branched (C_1 - C_{16})alkyl, preferably (C_1 - C_{12})alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, pentyl, hexyl, octyl and the like; (C_3 - C_7)cycloalkyl such as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like, the cycloalkyl group may be substituted; aryl group such as phenyl, naphthyl and the like, the aryl group may be substituted; aralkyl group such as benzyl, phenethyl and the like, the aralkyl group may be substituted; heterocyclyl group such as aziridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and the like, the heterocyclyl group may be substituted; heteroaryl group such as pyridyl, thienyl, furyl and the like, the heteroaryl group may be substituted; heteroaralkyl group such as furanmethyl, pyridinemethyl, oxazolomethyl, oxazolethyl and the like, the heteroaralkyl group may be substituted. The substituents on R^4 may be selected from the same group of R^7 and R^8 .

15 Suitable Y represents oxygen or NR^5 .

Suitable groups represented by R^5 may be selected from hydrogen, substituted or unsubstituted, linear or branched (C_1 - C_{16})alkyl, especially, (C_1 - C_{12})alkyl group, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, hexyl, heptyl, octyl and the like; aryl group such as phenyl, naphthyl and the like, the aryl group may be substituted; hydroxy(C_1 - C_6)alkyl, which may be substituted; substituted or unsubstituted, linear or branched(C_2 - C_6)alkanoyl group such as acetyl, propanoyl, butanoyl and the like; aralkyl group such as benzyl, phenethyl and the like, the aralkyl groups may be substituted; aroyl such as benzoyl, substituted benzoyl and the like; aralkanoyl groups such as phenylacetyl, phenylpropanoyl and the like, which may be substituted; heterocyclyl group such as aziridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, and the like, the heterocyclyl group may be substituted; heteroaryl group such as pyridyl, thienyl, furyl and the like, the heteroaryl group may be substituted; heteroaralkyl group such as furanmethyl, pyridinemethyl,

oxazolemethyl, oxazolethyl and the like, the heteroaralkyl group may be substituted. The substituents may be selected from halogen, hydroxy, amino, nitro or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryl, aralkyl group.

5 Suitable ring structures formed by R^4 and R^5 together may be selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, oxazolinyl, diazolinyl and the like.

 Suitable substituents on the cyclic structure formed by R^4 and R^5 taken together may be selected from halogen, hydroxy, alkyl, oxo, aralkyl and the
10 like.

 Suitable n is an integer ranging from 1 to 4, preferably n represents an integer of 1 or 2.

 Suitable groups represented by Ar include substituted or unsubstituted groups selected from divalent phenylene, naphthylene, pyridyl, quinolinyl, 15 benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzopyranlyl, indolyl, indolinyl, azaindolyl, azaindolinyll, pyrazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl and the like. The substituents on the group represented by Ar may be selected from optionally halogenated substituted or unsubstituted linear or branched (C_1 - C_6)alkyl, optionally halogenated (C_1 - C_3)alkoxy, halogen, alkanoyl, amino, acylamino, 20 thio or carboxylic or sulfonic acids and their derivatives.

 It is preferred that Ar represents substituted or unsubstituted divalent phenylene, naphthylene, benzofuryl, indolyl, indolinyl, quinolinyl, azaindolyl, azaindolinyll, benzothiazolyl or benzoxazolyl.

 It is more preferred that Ar is represented by divalent phenylene or 25 naphthylene, which may be substituted or unsubstituted by methyl, halomethyl, methoxy or halomethoxy groups.

 Suitable groups represented by R^6 when attached to carbon atom may be selected from hydrogen, halogen atom such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine; hydroxy, cyano, nitro, formyl; substituted or unsubstituted (C_1 -

C₁₂)alkyl group, especially, linear or branched (C₁-C₁₀)alkyl group, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, hexyl, heptyl, octyl and the like; cyclo(C₃-C₆)alkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like, the cycloalkyl group may be substituted; (C₁-C₆)alkoxy such as methoxy, ethoxy, propyloxy, butyloxy, iso-propyloxy and the like, the alkoxy group may be substituted; cyclo(C₃-C₆)alkoxy group such as cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and the like, the cycloalkoxy group may be substituted; aryl group such as phenyl, naphthyl and the like, the aryl group may be substituted; aryloxy group such as phenoxy, naphthyloxy and the like, the aryloxy group may be substituted; aralkyl such as benzyl, phenethyl, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, naphthylmethyl and the like, the aralkyl group may be substituted and the substituted aralkyl is a group such as CH₃C₆H₄CH₂, Hal-C₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂CH₂ and the like; aralkoxy group such as benzyloxy, phenethyloxy, naphthylmethyloxy, phenylpropyloxy and the like, the aralkoxy group may be substituted; heterocyclyl groups such as aziridinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl and the like, the heterocyclyl group may be substituted; heteroaryl group such as pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzopyranyl, benzofuranyl and the like, the heteroaryl group may be substituted; heteroaralkyl group such as furanmethyl, pyridinemethyl, oxazolemethyl, oxazolethyl and the like, the heteroaralkyl group may be substituted; heteroaryloxy and heteroaralkoxy, wherein heteroaryl and heteroaralkyl moieties are as defined earlier and may be substituted; alkanoyl group such as acetyl, propionyl and the like, the alkanoyl group may be substituted; aroyl such as benzoyl, substituted benzoyl and the like; alkanoyloxy group such as OOCMe, OOC₂H₅, OOCPh and the like which may be substituted; hydroxy(C₁-C₆)alkyl, which may be substituted; amino; acylamino groups such as NHCOC₂H₅, NHCOC₃H₇, NHCOC₆H₅,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

20

which may be substituted; mono(C₁-C₆)alkylamino group such as NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇, NHC₆H₁₃ and the like, which may be substituted; (C₁-C₆)dialkylamino group such as N(CH₃)₂, NCH₃(C₂H₅) and the like, which may be substituted; arylamino group such as HNC₆H₅, NCH₃(C₆H₅), NHC₆H₄CH₃, NHC₆H₄-Hal and the like, which may be substituted; aralkylamino group such as C₆H₅CH₂NH, C₆H₅CH₂CH₂NH, C₆H₅CH₂NCH₃ and the like, which may be substituted; amino(C₁-C₆)alkyl, which may be substituted; alkoxy carbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and the like, which may be substituted; aryloxy carbonyl group such as phenoxycarbonyl, naphthyloxy carbonyl and the like, which may be substituted; aralkoxy carbonyl group such as benzyloxy carbonyl, phenethyloxy carbonyl, naphthylmethoxycarbonyl and the like, which may be substituted; alkoxyalkyl group such as methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl and the like, the alkoxyalkyl groups may be substituted; aryloxyalkyl group such as C₆H₅OCH₂, C₆H₅OCH₂CH₂, naphthyloxymethyl and the like, which may be substituted; aralkoxyalkyl group such as C₆H₅CH₂OCH₂, C₆H₅CH₂OCH₂CH₂ and the like, which may be substituted; thio(C₁-C₆)alkyl, which may be substituted; (C₁-C₆)alkylthio, which may be substituted; alkoxy carbonylamino group such as NHCOOC₂H₅, NHCOOCH₃ and the like, which may be substituted; aryloxy carbonylamino group such as NHCOOC₆H₅, N(CH₃)COOC₆H₅, N(C₂H₅)COOC₆H₅, NHCOOC₆H₄CH₃, NHCOOC₆H₄OCH₃ and the like, which may be substituted; aralkoxy carbonylamino group such as NHCOOCH₂C₆H₅, NHCOOCH₂CH₂C₆H₅, N(CH₃)COOCH₂C₆H₅, N(C₂H₅)COOCH₂C₆H₅, NHCOOCH₂C₆H₄CH₃, NHCOOCH₂C₆H₄OCH₃ and the like, which may be substituted; carboxylic acid or its derivatives such as amides, like CONH₂, CONHMe, CONMe₂, CONHEt, CONEt₂, CONHPh and the like, or esters such as COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇ and the like, the carboxylic acid derivatives may be substituted; sulfonic acid or its derivatives such as

SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, SO₂NHCF₃ and the like, or esters such as COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇ and the like, the sulfonic acid derivatives may be substituted.

When the groups represented by R⁶ attached to carbon atom are substituted, the substituents may be selected from halogen, hydroxy, nitro or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, aralkoxyalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkanoyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives or sulfonic acid or its derivatives.

It is preferred that the substituents on R⁶ represents halogen atom such as fluorine, chlorine, bromine, hydroxy group, optionally halogenated groups selected from alkyl group such as methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl; cycloalkyl group such as cyclopropyl; aryl group such as phenyl; aralkyl group such as benzyl; (C₁-C₃)alkoxy, benzyloxy, alkanoyl or alkanoyloxy groups.

Suitable groups represented by R⁶ when attached to nitrogen atom may be selected from hydrogen, hydroxy, formyl; substituted or unsubstituted (C₁-C₁₂)alkyl group, especially, linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, hexyl and the like; cyclo(C₃-C₆)alkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like, the cycloalkyl group may be substituted; (C₁-C₆)alkoxy such as methoxy, ethoxy, propyloxy, butyloxy, isopropyloxy and the like, the alkoxy group may be substituted; cyclo(C₃-C₆)alkoxy group such as cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and the like, the cycloalkoxy group may be substituted; aryl group such as phenyl, naphthyl and the like, the aryl group may be substituted; aryloxy group such as phenoxy, naphthyloxy and the like, the aryloxy group

may be substituted; aralkyl such as benzyl, phenethyl, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, naphthylmethyl and the like, the aralkyl group may be substituted and the substituted aralkyl is a group such as $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ and the like; alkoxo group such as benzyloxy, phenethyloxy, naphthylmethyloxy, phenylpropyloxy and the like, the alkoxo group may be substituted; heterocyclyl groups such as aziridinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl and the like, the heterocyclyl group may be substituted; heteroaryl group such as pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzopyranyl, benzofuranyl and the like, the heteroaryl group may be substituted; heteroaralkyl group such as furanmethyl, pyridinemethyl, oxazolethyl, oxazolethyl and the like, the heteroaralkyl group may be substituted; heteroaryloxy and heteroaralkoxy, wherein heteroaryl and heteroaralkyl moieties are as defined earlier and may be substituted; alkanoyl group such as acetyl, propionyl and the like, the alkanoyl group may be substituted; aroyl such as benzoyl, substituted benzoyl and the like; alkanoyloxy group such as $OOCH_3$, $OOCH_2CH_3$, $OOCH_2C_6H_5$ and the like which may be substituted; hydroxy(C_1-C_6)alkyl, which may be substituted; amino; acylamino groups such as $NHCOCH_3$, $NHCOC_2H_5$, $NHCOC_3H_7$, $NHCOC_6H_5$, which may be substituted; mono(C_1-C_6)alkylamino group such as $NHCH_3$, NHC_2H_5 , NHC_3H_7 , NHC_6H_{13} and the like, which may be substituted; (C_1-C_6)dialkylamino group such as $N(CH_3)_2$, $NCH_3(C_2H_5)$ and the like, which may be substituted; arylamino group such as HNC_6H_5 , $NCH_3(C_6H_5)$, $NHC_6H_4CH_3$, NHC_6H_4-Hal and the like, which may be substituted; aralkylamino group such as $C_6H_5CH_2NH$, $C_6H_5CH_2CH_2NH$, $C_6H_5CH_2NCH_3$ and the like, which may be substituted; amino(C_1-C_6)alkyl, which may be substituted; alkoxycarbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and the like, which may be substituted; aryloxy carbonyl group such as phenoxycarbonyl, naphthylloxycarbonyl and the like, which may be substituted;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

23

aralkoxycarbonyl group such as benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, naphthylmethoxycarbonyl and the like, which may be substituted; alkoxyalkyl group such as methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl and the like, the alkoxyalkyl groups may be substituted; aryloxyalkyl group such as $C_6H_5OCH_2$, $C_6H_5OCH_2CH_2$, naphthylloxymethyl and the like, which may be substituted; aralkoxyalkyl group such as $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ and the like, which may be substituted; thio(C_1 - C_6)alkyl, which may be substituted; (C_1 - C_6)alkylthio, which may be substituted; carboxylic acid or its derivatives such as amides, like $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, $CONHEt$, $CONEt_2$, $CONHPh$ and the like, the carboxylic acid derivatives may be substituted; sulfonic acid or its derivatives such as SO_2NH_2 , SO_2NHMe , SO_2NMe_2 , SO_2NHCF_3 and the like, the sulfonic acid derivatives may be substituted.

When the groups represented by R^6 attached to nitrogen are substituted, preferred substituents may be selected from halogen such as fluorine, chlorine; hydroxy, alkanoyl, alkanoyloxy, amino groups.

Suitable groups represented by R^7 and R^8 when attached to carbon atom may be selected from hydrogen, halogen atom such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine; hydroxy, cyano, nitro, formyl; substituted or unsubstituted (C_1 - C_{12})alkyl group, especially, linear or branched (C_1 - C_{10})alkyl group, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, hexyl, heptyl, octyl and the like; (C_1 - C_6)alkoxy such as methoxy, ethoxy, propyloxy, butyloxy, iso-propyloxy and the like, the alkoxy group may be substituted; aryl group such as phenyl, naphthyl and the like, the aryl group may be substituted; aryloxy group such as phenoxy and the like, the aryloxy group may be substituted; aralkyl such as benzyl, phenethyl, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, and the like, the aralkyl group may be substituted and the substituted aralkyl is a group such as $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ and the like; aralkoxy group such as

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

24

benzyloxy, phenethyloxy, phenylpropyloxy and the like, the aralkoxy group may be substituted; heterocyclyl groups such as aziridinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl and the like, the heterocyclyl group may be substituted; heteroaryl group such as pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, 5 oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzopyranyl, benzofuranyl and the like, the heteroaryl group may be substituted; heteroaralkyl group such as furanmethyl, pyridinemethyl, oxazolemethyl, oxazolethyl and the like, the heteroaralkyl group may be substituted; hydroxy(C₁-C₆)alkyl, which may be substituted; amino; mono(C₁- 10 C₆)alkylamino group such as NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇, NHC₆H₁₃ and the like, which may be substituted; (C₁-C₆)dialkylamino group such as N(CH₃)₂, NCH₃(C₂H₅) and the like, which may be substituted; arylamino group such as HNC₆H₅, NCH₃(C₆H₅), NHC₆H₄CH₃, NHC₆H₄-Hal and the like, which may be substituted; aralkylamino group such as C₆H₅CH₂NH, C₆H₅CH₂CH₂NH, 15 C₆H₅CH₂NCH₃ and the like, which may be substituted; amino(C₁-C₆)alkyl, which may be substituted; alkoxyalkyl group such as methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl and the like, the alkoxyalkyl groups may be substituted; thio(C₁-C₆)alkyl, which may be substituted; (C₁-C₆)alkylthio, which may be substituted.

20 When the groups represented by R⁷ and R⁸ attached to carbon atom are substituted, the substituent may be selected from halogen, hydroxy, nitro or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, aralkoxyalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, arylamino, aminoalkyl, 25 alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or sulfonic acid.

It is preferred that the substituent on R⁷ and R⁸ represent halogen atom such as fluorine, chlorine or bromine; hydroxy group, optionally halogenated groups selected from alkyl group such as methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-

butyl and the like; cycloalkyl group such as cyclopropyl; aryl group such as phenyl; aralkyl group such as benzyl; (C₁-C₃)alkoxy or benzyloxy groups.

Suitable groups represented by R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen atom may be selected from hydrogen, hydroxy, substituted or unsubstituted (C₁-C₁₂)alkyl group, especially, linear or branched (C₁-C₁₀)alkyl group, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, hexyl, heptyl, octyl and the like; (C₁-C₆)alkoxy such as methoxy, ethoxy, propyloxy, butyloxy, iso-propyloxy and the like, the alkoxy group may be substituted; aryl group such as phenyl and the like, the aryl group may be substituted; aryloxy group such as phenoxy and the like, the aryloxy group may be substituted; aralkyl such as benzyl, phenethyl, C₆H₅CH₂CH₂CH₂ and the like, the aralkyl group may be substituted and the substituted aralkyl is a group such as CH₃C₆H₄CH₂, Hal-C₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂CH₂ and the like; aralkoxy group such as benzyloxy, phenethyloxy, phenylpropyloxy and the like, the aralkoxy group may be substituted; heterocyclyl groups such as aziridinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl and the like, the heterocyclyl group may be substituted; heteroaryl group such as pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzopyranyl, benzofuranyl and the like, the heteroaryl group may be substituted; heteroaralkyl group such as furanmethyl, pyridinemethyl, oxazolomethyl, oxazolethyl and the like, the heteroaralkyl group may be substituted; hydroxy(C₁-C₆)alkyl, which may be substituted; amino; mono(C₁-C₆)alkylamino group such as NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇, NHC₆H₁₃ and the like, which may be substituted; (C₁-C₆)dialkylamino group such as N(CH₃)₂, NCH₃(C₂H₅) and the like, which may be substituted; arylamino group such as HNC₆H₅, NCH₃(C₆H₅), NHC₆H₄CH₃, NHC₆H₄-Hal and the like, which may be substituted.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

26

When the groups represented by R⁷ and R⁸ attached to nitrogen are substituted, preferred substituents may be selected from halogen atom such as fluorine, chlorine; hydroxy, alkyl, alkanoyl, alkanoyloxy, amino groups.

When R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ or Ar are substituted, the
5 substituents are as defined above.

The compounds of formula (I) where R³ represents hydrogen atom and R⁴ represents hydrogen or lower alkyl groups have been described in our US patent Nos. 5,885,997 and 5,985,884.

10 Pharmaceutically acceptable salts forming part of this invention include salts of the carboxylic acid moiety such as alkali metal salts like Li, Na, and K salts; alkaline earth metal salts like Ca and Mg salts; salts of organic bases such as diethanolamine, choline and the like; chiral bases like alkylphenylamine, phenyl glycinol and the like, salts of natural amino acids
15 such as lysine, arginine, guanidine, methionine, alanine, valine and the like; unnatural amino acids such as D-isomers or substituted amino acids; ammonium or substituted ammonium salts and aluminum salts. Salts may include acid addition salts where appropriate which are, sulphates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, hydrohalides, acetates, tartrates, maleates,
20 citrates, succinates, palmoates, methanesulphonates, benzoates, salicylates, hydroxynaphthoates, benzenesulfonates, ascorbates, glycerophosphates, ketoglutarates and the like. Pharmaceutically acceptable solvates may be hydrates or comprising other solvents of crystallization such as alcohols.

25 Particularly useful compounds according to the present invention includes:

(±) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

27

- (+) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- (-) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- 5 (±) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its salts ;
- (+) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its salts ;
- 10 (-) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its salts ;
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- 15 (+) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- 20 (±) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- (+) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- (-) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- 25 (±) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

28

- (+) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- (-) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- 5
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (+) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- 10 (-) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (±) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;
- 15 (+) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;
- (-) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;
- 20 (±) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (+) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- 25
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (+) Ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

29

[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo

[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

5 (±) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;

(+) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;

10 (-) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-
d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

15 (+) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-
d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-
d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

(±) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]

20 pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;

(+) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;

(-) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;

25 (±) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-
d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-
d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

30

- (-) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (±) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;
- 5 (+) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;
- (-) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;
- 10
- (±) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;
- (+) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;
- 15 (-) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- 20 (+) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- 25
- (±) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;
- (+) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

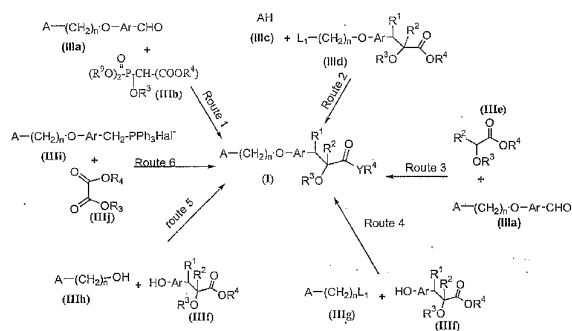
31

(-) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;

[2R, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide and

[2S, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide.

According to a feature of the present invention, the compound of general formula (I) where R^1 and R^2 together represent a bond, Y represent oxygen atom R^3 , R^4 , A, n and Ar are as defined earlier, can be prepared by any of the following routes shown in Scheme-I below.



Scheme - I

Route (1) : The reaction of a compound of the general formula (IIIa) where A, Ar and n are as defined earlier with a compound of formula (IIIb) where R^3

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

32

represents (C₁-C₆)alkyl and all other symbols are as defined earlier to yield compound of general formula (I) where all symbols are as defined above may be carried out in the presence of a base such as alkali metal hydrides like NaH or KH; organolithiums such as CH₃Li, BuLi and the like; alkoxides such as NaOMe, NaOEt, K⁺BuO⁻ and the like or mixtures thereof. The reaction may be carried out in the presence of solvents such as THF, dioxane, DMF, DMSO, DME and the like or mixtures thereof. HMPA may be used as cosolvent. The reaction temperature may range from -78 °C to 50 °C, preferably at a temperature in the range of -10 °C to 30 °C. The reaction is more effective under anhydrous conditions. The compound of general formula (IIIb) may be prepared by Arbuzov reaction.

Alternatively, the compound of formula (I) may be prepared by reacting the compound of formula (IIIa) where all symbols are as defined earlier with Wittig reagents such as HalPh₃P⁺CH⁻(OR³)CO₂R⁴ under similar reaction conditions as described above.

Route (2) : The reaction of a compound of general formula (IIIc) where A is as defined earlier with a compound of general formula (IIId) where L¹ is a leaving group such as halogen atom, p-toluenesulfonate, methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate and the like, preferably a halogen atom; R¹, R² together represent a bond and all other symbols are as defined earlier to produce a compound of general formula (I) where all symbols are as defined above may be carried out in the presence of solvents such as DMSO, DMF, DME, THF, dioxane, ether and the like or mixtures thereof. The reaction may be carried out in an inert atmosphere which may be maintained by using inert gases such as N₂, Ar, He and the like. The reaction may be effected in the presence of a base such as alkalis like sodium hydroxide or potassium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate or potassium carbonate; alkali metal hydrides such as sodium hydride or potassium hydride;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

33

organometallic bases like n-butyl lithium; alkali metal amides like sodamide or mixtures thereof. The amount of base may range from 1 to 5 equivalents, based on the amount of the compound of formula (IIIc), preferably the amount of base ranges from 1 to 3 equivalents. Phase transfer catalysts such as tetraalkylammonium halide or hydroxide may be added. Additives such as alkali metal halides such as LiBr may be added. The reaction may be carried out at a temperature in the range of 0 °C to 150 °C, preferably at a temperature in the range of 15 °C to 100 °C. The duration of the reaction may range from 0.25 to 48 hours, preferably from 0.25 to 24 hours.

10

Route (3) : The reaction of a compound of the general formula (IIIa) where all symbols are as defined earlier, with a compound of formula (IIIe) where R² represents hydrogen atom and all other symbols are as defined earlier may be carried out in the presence of a base. The nature of the base is not critical. Any base normally employed for aldol condensation reaction may be employed; bases like metal hydride such as NaH, KH, metal alkoxides such as NaOMe, t-BuOK⁺, NaOEt, metal amides such as LiNH₂, LiN(ipr)₂ may be used. Aprotic solvents such as THF, ether, dioxane may be used. The reaction may be carried out in an inert atmosphere which may be maintained by using inert gases such as N₂, Ar, or He and the reaction is more effective under anhydrous conditions. Temperature in the range of -80 °C to 35 °C may be used. The β-hydroxy product initially produced may be dehydrated under conventional dehydration conditions such as treating with pTSA in solvents such as benzene or toluene. The nature of solvent and dehydrating agent is not critical. Temperature in the range of 20 °C to reflux temperature of the solvent used may be employed, preferably at reflux temperature of the solvent by continuous removal of water using a Dean Stark water separator.

25

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

34

Route (4) : The reaction of compound of formula (IIIg) where A and n are as defined earlier and L¹ represents a leaving group such as halogen atom, p-toluenesulfonate, methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate and the like, preferably a halogen atom with compound of formula (IIIf) where R¹ and R² together represent a bond and all other symbols are as defined earlier to produce a compound of the formula (I) defined above may be carried out in the presence of aprotic solvents such as THF, DMF, DMSO, DME and the like or mixtures thereof. The reaction may be carried out in an inert atmosphere which may be maintained by using inert gases such as N₂, Ar, He and the like.

The reaction may be effected in the presence of a base such as K₂CO₃, Na₂CO₃ or NaH or mixtures thereof. Acetone may be used as solvent when Na₂CO₃ or K₂CO₃ is used as a base. The reaction temperature may range from 0 °C - 120 °C, preferably at a temperature in the range of 30 °C - 100 °C. The duration of the reaction may range from 1 to 24 hours, preferably from 2 to 12 hours. The compound of formula (IIIf) can be prepared according to known procedure by a Wittig Horner reaction between the hydroxy protected aryl aldehyde such as benzyloxyaryl aldehyde and compound of formula (IIIb), followed by deprotection.

Route (5) : The reaction of compound of general formula (IIIh) where A and n are as defined earlier with a compound of general formula (IIIf) where R¹ and R² together represent a bond and all other symbols are as defined earlier may be carried out using suitable coupling agents such as dicyclohexyl urea, triarylphosphine/dialkylazadicarboxylate such as PPh₃ / DEAD and the like.

The reaction may be carried out in the presence of solvents such as THF, DME, CH₂Cl₂, CHCl₃, toluene, acetonitrile, carbon tetrachloride and the like. The inert atmosphere may be maintained by using inert gases such as N₂, Ar, He and the like. The reaction may be effected in the presence of DMAP, HOBT and they may be used in the range of 0.05 to 2 equivalents, preferably

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

35

0.25 to 1 equivalents. The reaction temperature may be in the range of 0 °C to 100 °C, preferably at a temperature in the range of 20 °C to 80 °C. The duration of the reaction may range from 0.5 to 24 hours, preferably from 6 to 12 hours.

5

Route 6 : The reaction of a compound of formula (IIIi) where all symbols are as defined earlier with a compound of formula (IIIj) where $R^3 = R^4$ and are as defined earlier excluding hydrogen, to produce a compound of the formula (I) where R^1 and R^2 together represent a bond may be carried out neat in the presence of a base such as alkali metal hydrides like NaH, KH or organolithiums like CH_3Li , $BuLi$ and the like or alkoxides such as NaOMe, NaOEt, $t-BuOK^+$ and the like or mixtures thereof. The reaction may be carried out in the presence of aprotic solvents such as THF, dioxane, DMF, DMSO, DME and the like or mixtures thereof. HMPA may be used as cosolvent. The reaction temperature may range from -78 °C to 100 °C, preferably at a temperature in the range of -10 °C to 50 °C.

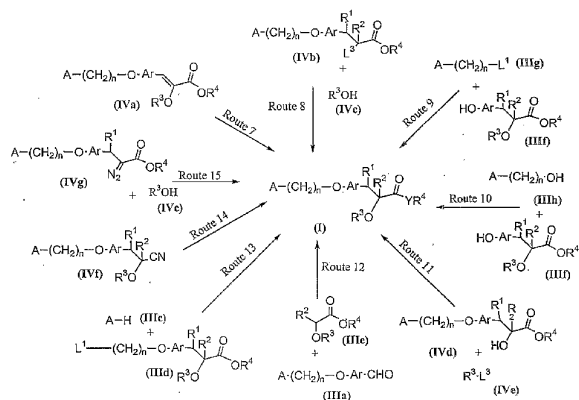
In yet another embodiment of the present invention, the compound of the general formula (I) where R^1 represents hydrogen atom, hydroxy, alkoxy, halogen, lower alkyl, substituted or unsubstituted aralkyl group; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl; R^3 , R^4 , n Ar and A are as defined earlier and Y represents oxygen atom can be prepared by one or more of the processes shown in Scheme-II below.

25

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

36



Scheme - II

Route 7 : The reduction of compound of the formula (IVa) which represents a compound of formula (I) where R^1 and R^2 together represent a bond and Y represent oxygen atom and all other symbols are as defined earlier, obtained as described earlier (Scheme-I), to yield a compound of the general formula (I) where R^1 and R^2 each represent hydrogen atom and all symbols are as defined earlier, may be carried out in the presence of gaseous hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Rh/C, Pt/C, and the like. Mixtures of catalysts may be used. The reaction may also be conducted in the presence of solvents such as dioxane, acetic acid, ethyl acetate, alcohol such as methanol, ethanol and the like. A pressure between atmospheric pressure and 80 psi may be employed. The catalyst may be preferably 5 - 10 % Pd/C and the amount of catalyst used may range from 5 - 100 % w/w. The reaction may also be carried out by employing metal solvent reduction such as magnesium in alcohol or sodium amalgam in alcohol, preferably methanol. The hydrogenation may be carried out in the

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

37

presence of metal catalysts containing chiral ligands to obtain a compound of formula (I) in optically active form. The metal catalyst may contain Rhodium, Ruthenium, Indium and the like. The chiral ligands may preferably be chiral phosphines such as optically pure enantiomers of 2,3-bis(diphenylphosphino)butane, 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane, 1,2-bis(2-methoxyphenyl phenylphosphino)ethane, 2,3-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino) butane and the like. Any suitable chiral catalyst may be employed which would give required optical purity of the product (I) (Ref : Principles of Asymmetric Synthesis, Tetrahedron Series Vol 14, pp311-316, Ed. Baldwin J. E.).

Route 8 : The reaction of compound of formula (IVb) where R^4 is as defined earlier excluding hydrogen all other symbols are as defined earlier and L^3 is a leaving group such as halogen atom with an alcohol of general formula (IVc), where R^3 is as defined earlier excluding hydrogen to produce a compound of the formula (I) defined earlier may be carried out in the presence of solvents such as THF, DMF, DMSO, DME and the like or mixtures thereof. The reaction may be carried out in an inert atmosphere which may be maintained by using inert gases such as N_2 , Ar, He and the like. The reaction may be effected in the presence of a base such as KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, t -BuOK⁺ or NaH or mixtures thereof. Phase transfer catalysts such as tetraalkylammonium halides or hydroxides may be employed. The reaction temperature may range from 20 °C - 120 °C, preferably at a temperature in the range of 30 °C - 100 °C. The duration of the reaction may range from 1 to 12 hours, preferably from 2 to 6 hours. The compound of general formula (IVb) where R^4 represents hydrogen or lower alkyl group and its preparation has been disclosed in our US patent Nos. 5,885,997 and 5,985,884.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

38

Route 9 : The reaction of compound of formula (IIIg) defined earlier with compound of formula (IIIf) where all symbols are as defined earlier to produce a compound of the formula (I) defined above, may be carried out in the presence of solvents such as THF, DMF, DMSO, DME and the like or mixtures thereof. The reaction may be carried out in an inert atmosphere which is maintained by using inert gases such as N₂, Ar, He and the like. The reaction may be effected in the presence of a base such as K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH and the like or mixtures thereof. Acetone may be used as a solvent when K₂CO₃ or Na₂CO₃ is used as a base. The reaction temperature may range from 20 °C - 120 °C, preferably at a temperature in the range of 30 °C - 80 °C. The duration of the reaction may range from 1 to 24 hours, preferably from 2 to 12 hours. The compound of formula (IIIf) may be prepared by Wittig Horner reaction between the protected hydroxyaryl aldehyde and compound of formula (IIb) followed by reduction of the double bond and deprotection. Alternatively, the compound of formula (IIIf) may be prepared by following a procedure disclosed in WO 94/01420.

Route 10 : The reaction of compound of general formula (IIIh) defined earlier with a compound of general formula (IIIf) where all symbols are as defined above may be carried out using suitable coupling agents such as dicyclohexyl urea, triarylphosphine/dialkylazodicarboxylate such as PPh₃ / DEAD and the like. The reaction may be carried out in the presence of solvents such as THF, DME, CH₂Cl₂, CHCl₃, toluene, acetonitrile, carbon tetrachloride and the like. The inert atmosphere may be maintained by using inert gases such as N₂, Ar, He and the like. The reaction may be effected in the presence of DMAP, HOBT and they may be used in the range of 0.05 to 2 equivalents, preferably 0.25 to 1 equivalents. The reaction temperature may be in the range of 0 °C to 100 °C, preferably at a temperature in the range of 20 °C to 80 °C. The

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

39

duration of the reaction may range from 0.5 to 24 hours, preferably from 6 to 12 hours.

Route 11 : The reaction of compound of formula (IVd) which represents a compound of formula (I) where all symbols are as defined above with a compound of formula (IVe) where R^3 is as defined earlier excluding hydrogen and L^3 is a halogen atom may be carried out in the presence of solvents such as THF, DMF, DMSO, DME and the like. The inert atmosphere may be maintained by using inert gases such as N_2 , Ar, He and the like. The reaction may be effected in the presence of a base such as KOH, NaOH, NaOMe, t-BuOK⁺, NaH and the like. Phase transfer catalyst such as tetraalkylammonium halides or hydroxides may be employed. The reaction temperature may range from 20 °C to 150 °C, preferably at a temperature in the range of 30 °C to 100 °C. The duration of the reaction may range from 1 to 24 hours, preferably from 2 to 6 hours.

The compound of formula (IVd) where R^4 represents hydrogen or lower alkyl group and its preparation has been described in our US patent Nos. 5,885,997 and 5,985,884. The compound of formula (IVd) represents a compound of formula (I) where R^6 represents hydrogen atom and all other symbols are as defined earlier.

Route 12 : The reaction of a compound of the general formula (IIIa) as defined above with a compound of formula (IIIe) where R^2 represents hydrogen atom and all other symbols are as defined earlier may be carried out under conventional conditions. The base is not critical. Any base normally employed for aldol condensation reaction may be employed, metal hydride such as NaH or KH; metal alkoxides such as NaOMe, t-BuOK⁺ or NaOEt; metal amides such as $LiNH_2$, $LiN(iPr)_2$. Aprotic solvent such as THF may be used. Inert atmosphere may be employed such as argon and the reaction is more effective

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

40

under anhydrous conditions. Temperature in the range of -80 °C to 25 °C may be used. The β -hydroxy aldol product may be dehydroxylated using conventional methods, conveniently by ionic hydrogenation technique such as by treating with a trialkyl silane in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid. Solvent such as CH_2Cl_2 may be used. Favorably, reaction proceeds at 25 °C. Higher temperature may be employed if the reaction is slow.

Route 13 : The reaction of a compound of general formula (IIIc) where all symbols are as defined earlier with a compound of general formula (IIId) where L^1 is a leaving group such as halogen atom, p-toluenesulfonate, methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate and the like, preferably a halogen atom and all other symbols are as defined earlier to produce a compound of general formula (I) where all symbols are as defined above may be carried out in the presence of solvents such as DMSO, DMF, DME, THF, dioxane, ether and the like or a combination thereof. The reaction may be carried out in an inert atmosphere which may be maintained by using inert gases such as N_2 , Ar, He and the like. The reaction may be effected in the presence of a base such as alkalis like sodium hydroxide, potassium hydroxide; alkali metal carbonates like sodium carbonate or potassium carbonate; alkali metal hydrides such as sodium hydride or potassium hydride; organometallic bases like n-butyl lithium; alkali metal amides like sodamide or mixtures thereof. The amount of base may range from 1 to 5 equivalents, based on the amount of the compound of formula (IIIc), preferably the amount of base ranges from 1 to 3 equivalents. Additives such as alkali metal halides such as LiBr may be added. The reaction may be carried out at a temperature in the range of 0 °C to 150 °C, preferably at a temperature in the range of 15 °C to 100 °C. The duration of the reaction may range from 0.25 to 48 hours, preferably from 0.25 to 24 hours.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

41

Route 14 : The conversion of compound of formula (IVf) where all symbols are as defined earlier to a compound of formula (I) may be carried out either in the presence of base or acid and the selection of base or acid is not critical.

5 Any base normally used for hydrolysis of nitrile to acid may be employed, metal hydroxides such as NaOH or KOH in an aqueous solvent or any acid normally used for hydrolysis of nitrile to ester may be employed such as dry HCl in an excess of alcohol such as methanol, ethanol, propanol etc. The reaction may be carried out at a temperature in the range of 0 °C to reflux
10 temperature of the solvent used, preferably at a temperature in the range of 25 °C to reflux temperature of the solvent used. The duration of the reaction may range from 0.25 to 48 hrs.

Route 15 : The reaction of a compound of formula (IVg) where R⁴ is as
15 defined earlier excluding hydrogen and all symbols are as defined earlier with a compound of formula (IVc) where R³ is as defined earlier excluding hydrogen to produce a compound of formula (I) (by a rhodium carbenoid mediated insertion reaction) may be carried out in the presence of rhodium (II) salts such as rhodium (II) acetate. The reaction may be carried out in the
20 presence of solvents such as benzene, toluene, dioxane, ether, THF and the like or a combination thereof or when practicable in the presence of R⁶OH as solvent at any temperature providing a convenient rate of formation of the required product, generally at an elevated temperature, such as reflux temperature of the solvent. The inert atmosphere may be maintained by using
25 inert gases such as N₂, Ar, He and the like. The duration of the reaction may be range from 0.5 to 24 h, preferably from 0.5 to 6 h.

The compound of general formula (I) where R⁴ represents hydrogen atom may be prepared by hydrolysing using conventional methods, a

WO 02/062799

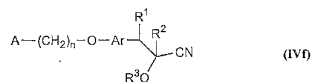
PCT/IB02/00342

42

compound of formula (I) where R^4 represents all groups defined earlier except hydrogen. The hydrolysis may be carried out in the presence of a base such as Na_2CO_3 and a suitable solvent such as methanol, ethanol, water and the like or mixtures thereof. The reaction may be carried out at a temperature in the range of 20-120 °C, preferably at 25-30 °C. The reaction time may range from 2 to 48 h, preferably from 4 to 12 h.

The compound of general formula (I) where Y represents oxygen and R^4 is as defined earlier may be converted to compound of formula (I), where Y represents NR^5 by reaction with appropriate amines. Suitably the compound of formula (I) where YR^4 represents OH may be converted to acid halide, preferably YR^4 = halogen, by reacting with appropriate reagents such as oxalyl chloride, thionyl chloride and the like, followed by treatment with amines; Alternatively, mixed anhydrides may be prepared from compound of formula (I) where YR^4 represents OH and all other symbols are as defined earlier by treating with acid halides such as acetyl chloride, acetyl bromide, pivaloyl chloride, dichlorobenzoyl chloride and the like. The reaction may be carried out in the presence of suitable base such as pyridine, triethylamine, diisopropyl ethylamine and the like. Solvents such as halogenated hydrocarbons like $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like may be used. The reaction may be carried out at a temperature in the range of -40 °C to 40 °C, preferably 0 °C to 20 °C. The acid halide or mixed anhydride thus prepared may further be treated with appropriate amines.

In another embodiment of the present invention there is provided the novel intermediates of formula (IVf)

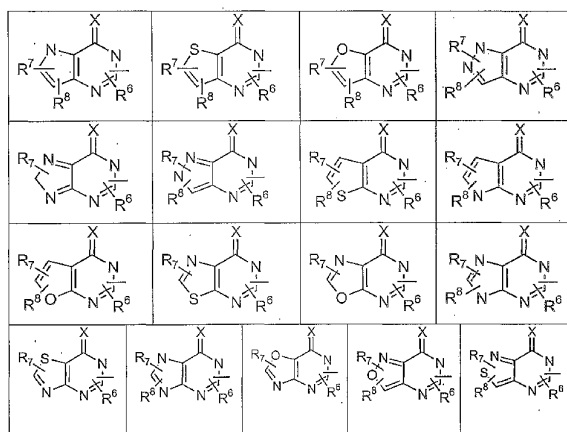


WO 02/062799

PCT/IB02/00342

43

where R¹ represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R²; R² represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R² forms a bond together with R¹; R³ may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, n is an integer ranging from 1-4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :

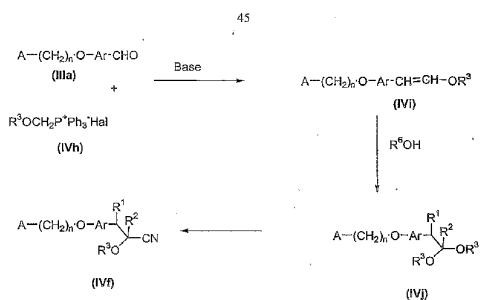


where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or

unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, 5 aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, aralkoxycarbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^6 when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted 10 groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, 15 aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^7 and R^8 when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, 20 heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R^7 and R^8 when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, 25 hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups and a process for its preparation and its use in the preparation of β -aryl- α -oxysubstituted alkylcarboxylic acids is provided (Scheme-III).

WO 02/062799

PCT/IB02/00342



Scheme III

The reaction of a compound of formula (IIIa) where all symbols are as defined earlier with a compound of formula (IVh) where R^3 is as defined earlier excluding hydrogen and Hal represent a halogen atom such as Cl, Br, I to produce a compound of formula (IVi) where all symbols are defined earlier and R^3 is as defined earlier excluding hydrogen may be carried out under conventional conditions in the presence of a base. The base is not critical. Any base normally employed for Wittig reaction may be employed, metal hydride such as NaH, KH, metal alkoxides such as NaOMe, K^tBuO , NaOEt, metal amides such as LiNH_2 , $\text{LiN}(\text{iPr})_2$. Aprotic solvent such as THF, DMSO, dioxane, DME and the like may be used. Mixture of solvents may be used. HMPA may be used as cosolvent. Inert atmosphere may be employed such as argon and the reaction is more effective under anhydrous conditions. Temperature in the range of -80°C to 100°C may be used.

The compound of formula (IVi) where all symbols are as defined earlier and R^3 is as defined earlier excluding hydrogen may be converted to a compound of formula (IVj) where all symbols are as defined earlier, by treating with an alcohol under anhydrous conditions in the presence of a strong anhydrous acid such as p-toluenesulfonic acid.

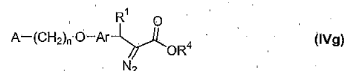
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

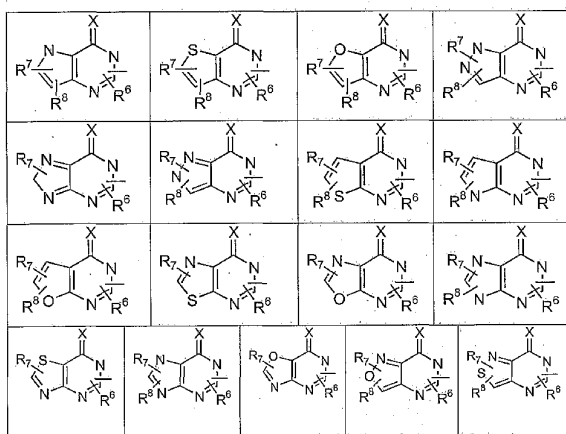
46

The compound of formula (IVj) defined above upon treatment with trialkylsilyl cyanide such as trimethylsilyl cyanide produces a compound of formula (IVf) where all symbols are as defined earlier.

5 In still another embodiment of the present invention there is provided the novel intermediates of formula (IVg)



where R¹ represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group; R⁴ may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; n is an integer ranging from 1-4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

47

where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxycarbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxy carbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ and R⁸ when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups and a

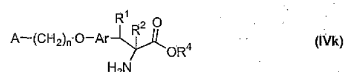
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

48

process for its preparation and its use in the preparation of β -aryl- α -oxysubstituted alkylcarboxylic acids is provided.

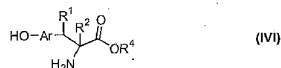
The compound of formula (IVg) where all other symbols are as defined earlier may be prepared by reacting a compound of formula (IVk)



where R^2 is hydrogen atom and all other symbols are as defined earlier, with an appropriate diazotizing agent.

The diazotization reaction may be under conventional conditions. A suitable diazotizing agent is an alkyl nitrile, such as iso-amyl nitrile. The reaction may be carried out in presence of solvents such as THF, dioxane, ether, benzene and the like or a combination thereof. Temperature in the range of -50°C to 80°C may be used. The reaction may be carried out in an inert atmosphere which may be maintained by using inert gases such as N_2 , Ar or He. The duration of the reaction may range from 1 to 24 h, preferably, 1 to 12 h.

The compound of formula (IVk) may also be prepared by a reaction between (IIIh) where all symbols are as defined earlier and a compound of formula (IVI)



where R^2 is hydrogen atom and all other symbols are as defined earlier.

The reaction of compound of formula (IIIh) where all symbols are as defined earlier and a compound of formula (IVI) where all symbols are as defined earlier may be carried out in the presence of solvents such as THF, DMF, DMSO, DME and the like or mixtures thereof. The reaction may be

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

49

carried out in an inert atmosphere which is maintained by using inert gases such as N_2 , Ar or He. The reaction may be effected in the presence of a base such as K_2CO_3 , Na_2CO_3 or NaH or mixtures thereof. Acetone may be used as a solvent when K_2CO_3 or Na_2CO_3 is used as a base. The reaction temperature may range from 20 °C - 120 °C, preferably at a temperature in the range of 30 °C - 80 °C. The duration of the reaction may range from 1 to 24 hours, preferably from 2 to 12 hours.

It is appreciated that in any of the above mentioned reactions, any reactive group in the substrate molecule may be protected according to conventional chemical practice. Suitable protecting groups in any of the above mentioned reactions are those used conventionally in the art. The methods of formation and removal of such protecting groups are those conventional methods appropriate to the molecule being protected.

The pharmaceutically acceptable salts are prepared by reacting the compounds of formula (I) wherever applicable with 1 to 4 equivalents of a base such as sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium hydride, potassium t-butoxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide and the like, in solvents like ether, THF, methanol, t-butanol, dioxane, isopropanol, ethanol etc. Mixture of solvents may be used. Organic bases like lysine, arginine, diethanolamine, choline, tromethamine, guanidine and their derivatives etc. may also be used. Alternatively, acid addition salts wherever applicable are prepared by treatment with acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, p-toluenesulphonic acid, methanesulfonic acid, acetic acid, citric acid, maleic acid, salicylic acid, hydroxynaphthoic acid, ascorbic acid, palmitic acid, succinic acid, benzoic acid, benzenesulfonic acid, tartaric acid and the like in solvents like ethyl acetate, ether, alcohols, acetone, THF, dioxane etc. Mixture of solvents may also be used.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

50

The stereoisomers of the compounds forming part of this invention may be prepared by using reactants in their single enantiomeric form in the process wherever possible or by conducting the reaction in the presence of reagents or catalysts in their single enantiomer form or by resolving the mixture of stereoisomers by conventional methods. Some of the preferred methods include use of microbial resolution, resolving the diastereomeric salts formed with chiral acids such as mandelic acid, camphorsulfonic acid, tartaric acid, lactic acid, and the like wherever applicable or chiral bases such as brucine, cinchona alkaloids and their derivatives and the like. Commonly used methods are compiled by Jaques et al in "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). More specifically the compound of formula (I) where YR^4 represents OH may be converted to a 1:1 mixture of diastereomeric amides by treating with chiral amines, aminoacids, aminoalcohols derived from aminoacids; conventional reaction conditions may be employed to convert acid into an amide; the diastereomers may be separated either by fractional crystallization or chromatography and the stereoisomers of compound of formula (I) may be prepared by hydrolyzing the pure diastereomeric amide.

Various polymorphs of compounds of general formula (I) and (IIIa) forming part of this invention may be prepared by crystallization of compound of formula (I) under different conditions. For example, using different solvents commonly used or their mixtures for crystallization; crystallizations at different temperatures; various modes of cooling, ranging from very fast to very slow cooling during crystallizations. Polymorphs may also be obtained by heating or melting the compound followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe NMR spectroscopy, IR spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or such other techniques.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

51

The present invention also provides a pharmaceutical composition, containing the compounds of the general formula (I) as defined above, their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates in combination with the usual pharmaceutically employed carriers, diluents and the like, useful for the treatment and / or prophylaxis of diseases such as hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, stroke, peripheral vascular diseases and related disorders. These compounds are useful for the treatment of familial hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lowering of atherogenic lipoproteins, VLDL and LDL. The compounds of the present invention can be used for the treatment of certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy. The compounds of general formula (I) are also useful for the treatment / prophylaxis of insulin resistance (type II diabetes), leptin resistance, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, disorders related to syndrome X such as hypertension, obesity, insulin resistance, coronary heart disease, and other cardiovascular disorders. These compounds may also be useful as aldose reductase inhibitors, for improving cognitive functions in dementia, treating diabetic complications, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), inflammatory bowel diseases, osteoporosis, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma and for the treatment of cancer. The compounds of the present inventions are useful in the treatment and / or prophylaxis of the above said diseases in combination / concomitant with one or more HMG CoA reductase inhibitors, hypolipidemic / hypolipoproteinemic agents such as fibric acid derivatives, nicotinic acid, cholestyramine, colestipol, probucol. The compounds of the present invention in combination with HMG CoA reductase inhibitors, hypolipidemic / hypolipoproteinemic agents can be administered together or

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

52

within such a period to act synergistically. The HMG CoA reductase inhibitors may be selected from those used for the treatment or prevention of hyperlipidemia such as lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin and their analogs thereof. Suitable fibric acid derivative may be gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate, ciprofibrate, benzaifibrate and their analogs thereof.

The pharmaceutical composition may be in the forms normally employed, such as tablets, capsules, powders, syrups, solutions, suspensions and the like, may contain flavourants, sweeteners etc. in suitable solid or liquid carriers or diluents, or in suitable sterile media to form injectable solutions or suspensions. Such compositions typically contain from 1 to 20 %, preferably 1 to 10 % by weight of active compound, the remainder of the composition being pharmaceutically acceptable carriers, diluents or solvents.

The compound of the formula (I) as defined above are clinically administered to mammals, including man, via either oral or parenteral routes. Administration by the oral route is preferred, being more convenient and avoiding the possible pain and irritation of injection. However, in circumstances where the patient cannot swallow the medication or absorption following oral administration is impaired, as by disease or other abnormality, it is essential that the drug be administered parenterally. By either route, the dosage is in the range of about 0.01 to about 100 mg / kg body weight of the subject per day or preferably about 0.01 to about 30 mg / kg body weight per day administered singly or as a divided dose. However, the optimum dosage for the individual subject being treated will be determined by the person responsible for treatment, generally smaller doses being administered initially and thereafter increments made to determine the most suitable dosage.

Suitable pharmaceutically acceptable carriers include solid fillers or diluents and sterile aqueous or organic solutions. The active compound will be present in such pharmaceutical compositions in the amounts sufficient to

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

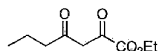
53

provide the desired dosage in the range as described above. Thus, for oral administration, the compounds can be combined with a suitable solid or liquid carrier or diluent to form capsules, tablets, powders, syrups, solutions, suspensions and the like. The pharmaceutical compositions, may, if desired, contain additional components such as flavourants, sweeteners, excipients and the like. For parenteral administration, the compounds can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. For example, solutions in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol and the like can be used, as well as aqueous solutions of water-soluble pharmaceutically acceptable acid addition salts or salts with base of the compounds. The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, with intramuscular administration being preferred in humans.

The invention is explained in detail in the examples given below which are provided by way of illustration only and therefore should not be construed to limit the scope of the invention.

Preparation 1

Ethyl 2,4-dioxoheptanoate



Sodium (11.5 g, 500 mmol) was added to ethanol (130 mL) in portions at room temperature with vigorous stirring. After sodium got dissolved, the solution was cooled to 0 °C. Methyl propyl ketone (53.0 mL, 500 mmol) was added dropwise and the stirring was continued for further 15 – 20 min. Diethyl oxalate (68.0 mL, 500 mmol) was added dropwise to the resulting solution at 0 °C and the stirring was continued for another 15 min at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to attain room temperature and the stirring was

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

54

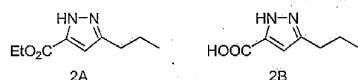
continued for further 12 h at this temperature. The reaction mixture was then kept in refrigerator for 24 h. The solvent was removed under vacuum at room temperature. The resulting residue was diluted with dil. hydrochloric acid on an ice bath and extracted the aqueous layer with diethyl ether (4 x 50 mL). The combined ether extracts were washed with water, brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The crude mass was chromatographed on silica gel using 3 % ethyl acetate in pet. ether as eluent to yield the title compound (60.0 g, 64.5 %).

^1H NMR (CDCl_3) : δ 14.45 (broad s, D_2O exchangeable, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.40$ Hz, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 2H), 1.35 (t, $J = 7.30$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H).

Preparation 2

Ethyl 3-propyl-1H-5-pyrazole carboxylate (2A)

3-Propyl-1H-5-pyrazole carboxylic acid (2B)



To a stirred mixture of ethyl 2,4-dioxoheptanoate (28.0 g, 150 mmol) obtained in preparation 1, acetic acid (225 mL) and methoxy ethanol (225 mL), hydrazine hydrochloride (31.6 g, 300 mmol) was added and heated to 105 °C for 3 h. Acetic acid and methoxy ethanol were removed under vacuum at 90 °C. The residue was taken in water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated to obtain solids suspended in liquid. The solids were filtered and washed with pet. ether to yield the title compound **2B** (5.0 g, 21.6 %). The solvent was evaporated from the filtrate to yield **2A** (16.0 g, 58.4 %) as liquid.

WO 02/062799

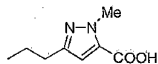
PCT/IB02/00342

55

2A ^1H NMR (2A) (CDCl_3): δ 6.57 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.50$ Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.30$ Hz, 3H).

Preparation 3

1-Methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxylic acid

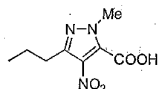


Dimethyl sulfate (6.0 g, 48.35 mmol) was added to the pyrazole ester obtained in preparation 2 (16.0 g, 88 mmol) and the reaction mixture was heated at 160 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to ~ 90 °C and 5N sodium hydroxide solution (64 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 80 – 90 °C for 30 min. The reaction mixture was cooled in an ice bath and was acidified to pH 4 with 2N hydrochloric acid resulting precipitation of the product. The precipitate was filtered, washed with cold water and dried under vacuum to yield the title compound (12.0 g, 81 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.70 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.64 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.30$ Hz, 3H).

Preparation 4

1-Methyl-4-nitro-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxylic acid



Nitrating agent was prepared by adding 90 % nitric acid (7.18 mL) to concentrated sulphuric acid (13.8 mL) at 75–78 °C. 1-Methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxylic acid (11.5 g, 68.4 mmol) obtained in preparation 3, was added to the nitrating agent portion wise with stirring so that the temperature

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

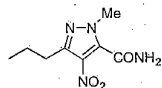
56

is maintained at ~ 85 °C. After the complete addition, the mixture was heated at 100 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled and poured into crushed ice. The suspension was filtered cold (10 °C) and the solids were washed with ice cold brine and dried to yield the title compound (5.0 g, 34 %).

5 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 6.90 (broad s, D₂O exchangeable, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.40 Hz, 3H).

Preparation 5

1-Methyl-4-nitro-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide



10 Thionyl chloride (7.2 mL, 98 mmol) was added to 1-methyl-4-nitro-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxylic acid obtained in preparation 4 (3.3 g, 15.5 mmol) and refluxed for 3.5 h. The excess thionyl chloride was removed from the reaction mixture under vacuum and the residue was taken in dry acetone (20 mL). Ammonia gas was passed through this solution till pH reached 8-9. The precipitate formed was filtered. The filtrate was concentrated and then dissolved in ethyl acetate. The organic phase was washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated to yield the title compound as a fluffy material (3.1 g, 94 %).

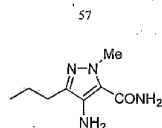
20 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.50 (broad s, D₂O exchangeable, 1H), 6.08 (broad s, D₂O exchangeable, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Preparation 6

25 4-Amino-1-methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

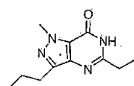


To a solution of 1-methyl-4-nitro-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide obtained in preparation 5 (3.2 g, 15.0 mmol) in methanol (30 mL), Raney nickel (450 mg) was added and hydrogenated by passing hydrogen gas at 50 psi for 10 h. The reaction mixture was filtered through celite bed and washed with methanol. The filtrate and washings were combined, concentrated, purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate-pet. ether (1 : 1) as eluent to yield the title compound (2.0 g, 73 %).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.05 (broad s, D₂O exchangeable, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.75 (broad s, D₂O exchangeable, 2H), 2.51 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Preparation 7

5-Ethyl-1-methyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one



To 4-amino-1-methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide obtained in preparation 6 (1.3 g, 7.1 mmol) in xylene (10.5 mL), propionic acid (10.5 mL) was added and cooled in ice bath. Triethyl amine (2.2 mL, 15.7 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 15 min. Propionyl chloride was added and stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was refluxed for 36 h and the solvent was removed under vacuum. The resulting residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3 X 10 mL). The combined organic extracts were washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude compound was purified by silica gel

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

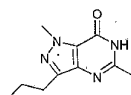
58

column chromatography using 30 % ethyl acetate in pet. ether as eluent to yield the title compound (560 mg, 36 %).

^1H NMR (CDCl_3) : δ 11.1 (broad s, D_2O exchangeable, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.89 – 2.69 (m, 4H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H).

Preparation 8

1,5-Dimethyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

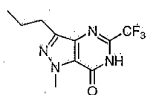


The title compound (360 mg, 36 %) was obtained as fluffy solid from 4-amino-1-methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide (950 mg, 5.2 mmol) obtained in preparation 6, acetyl chloride (450 mg, 5.74 mmol), triethyl amine (1.15 g, 11.48 mmol) and acetic acid (7.5 mL) by refluxing in xylene (7.5 mL) for 72 h following a similar procedure as described in preparation 7.

^1H NMR (CDCl_3) : δ 11.18 (broad s, D_2O exchangeable, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.30$ Hz, 3H).

Preparation 9

1-Methyl-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one



The title compound (275 mg, 96.2 %) was obtained as fluffy solid from 4-amino-1-methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide (200 mg, 1.09 mmol)

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

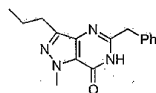
59

obtained in preparation 6, trifluoroacetic anhydride (0.17 mL, 1.2 mmol) and propionic acid (2.5 mL) by refluxing in xylene (2.5 mL) for 24 h following a similar procedure as described in preparation 7, mp 198.5 - 200.5 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 11.40 (broad s, D₂O exchangeable, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Preparation 10

5-Benzyl-1-methyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

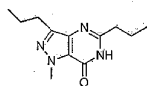


The title compound (115 mg, 37 %) was obtained as a fluffy solid from 4-amino-1-methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide (200 mg, 1.09 mmol) obtained in preparation 6, phenylacetyl chloride (0.159 mL, 1.2 mmol), triethylamine (0.336 mL, 2.40 mmol) and propionic acid (2.5 mL) by refluxing in xylene (2.5 mL) for 36 h following a similar procedure as described in preparation 7, mp 174-179 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.32 - 7.26 (m, 5H), 4.21 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 2.89 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Preparation 11

3,5-Dipropyl-1-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one



The title compound (550 mg, 71.3 %) was obtained as a fluffy solid from 4-amino-1-methyl-3-propyl-1H-5-pyrazole carboxamide (600 mg, 3.3 mmol)

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

60

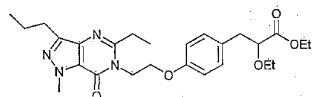
obtained in preparation 6, butyryl chloride (0.38 mL, 3.62 mmol), triethyl amine (1 mL, 7.25 mmol) and propionic acid (4 mL) by refluxing in xylene (4 mL) for 48 h following a similar procedure as described in preparation 7, mp 180-182 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 11.00 (broad s, D₂O exchangeable, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 2.68 (t, J = ~7.80 Hz, 2H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 1

Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo

[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate



A mixture of 5-ethyl-1-methyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (100 mg, 0.454 mmol) obtained in preparation 7 and anhydrous K₂CO₃ (188 mg, 1.36 mmol) in dry *N,N*-dimethylformamide (2 mL) was stirred under argon atmosphere for 30 min at room temperature. Ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-ethoxypropanoate (188 mg, 0.545 mmol) prepared as disclosed in US patent application 09/012,585 taken in dry *N,N*-dimethylformamide (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h, diluted with water and extracted with ethyl acetate (3 X 10 mL). The combined organic extracts were washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness. The title compound (150 mg, 68 %) was obtained by purifying over silica gel column using 20 % ethyl acetate in pet. ether as eluent, mp 112 °C.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

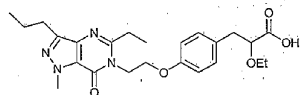
61

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.10 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 4.29 – 4.10 (m, 7H), 3.93 (t, J = ~7.00 Hz, 1H), 3.65 – 3.20 (m, 2H), 3.09 – 2.81 (m, 6H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.26 – 1.11 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 2

2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo

[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid



To a solution of ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate (95 mg, 0.196 mmol) obtained in example 1 in methanol (10 mL) sodium carbonate (104 mg, 0.98 mmol) in water (10 mL) was added and stirred at room temperature for 12 h. Methanol was removed from the reaction mixture under vacuum and the resulting aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The aqueous layer was acidified with 2N hydrochloric acid at low temperature. The solids were filtered and washed with cold water, dried under vacuum overnight to yield the title compound (60 mg, 67 %), mp 171 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.13 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 5H), 4.01 (t, J = 3.70 Hz, 1H), 3.69 – 3.35 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 4H), 2.84 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.40 Hz, 3H).

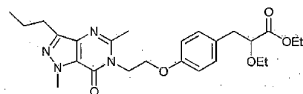
Example 3

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

62

Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate

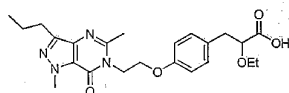


5 The title compound (200 mg, 58.4 %) was obtained as a white solid by condensing 1,5-dimethyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (150 mg, 0.728 mmol) obtained in preparation 8, with ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-ethoxypropanoate (502 mg, 1.45 mmol) prepared as disclosed in US patent application 09/012,585 taken in dry *N,N*-dimethylformamide (3 mL) in the presence of anhydrous K_2CO_3 (300 mg, 2.18 mmol) for 24 h at room temperature following a similar procedure as described in example 1, mp 120 °C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.30 – 4.08 (m, 7H), 3.92 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 1H), 3.39 – 3.25 (m, 1H), 2.91 (d, J = 6.30 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 4

20 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

63

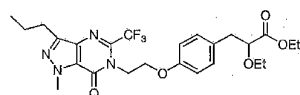
The title compound (74 mg, 78 %) was obtained as a white solid from ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]

phenyl]-2-ethoxypropanoate (134 mg, 0.258 mmol) obtained in example 3 by hydrolyzing in methanol-water (1 : 1, 20 mL) using sodium carbonate (112 mg, 1.06 mmol) at room temperature for 24 h following a similar procedure as described in example 2, mp 172 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.13 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 4.60 Hz, 2H), 4.35 – 4.15 (m, 5H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 2H), 3.12 – 2.90 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 5

Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate



The title compound (145 mg, 36 %) was obtained by condensing 1-methyl-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (200 mg, 0.77 mmol) obtained in preparation 9, with ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-ethoxypropanoate (510 mg, 1.48 mmol) prepared as disclosed in US patent application 09/012,585 taken in dry *N,N*-dimethylformamide (4 mL) in the presence of anhydrous K₂CO₃ (318 mg, 2.30 mmol) for 48 h at room temperature following a similar procedure as described in example 1.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.96 (t, J = ~4.70 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 4.50 Hz, 2H), 4.24-4.07 (m, 5H), 3.95 (t, J =

WO 02/062799

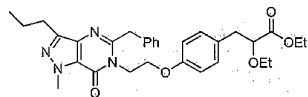
PCT/IB02/00342

64

6.50 Hz, 1H), 3.62-3.25 (m, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 4H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 6

Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate

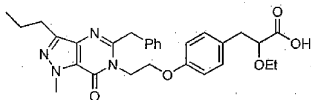


The title compound (110 mg, 56.8 %) was obtained as a liquid from 5-benzyl-1-methyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (100 mg, 0.354 mmol) obtained in preparation 10, ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-ethoxypropanoate (159 mg, 0.46 mmol) prepared as disclosed in US patent application 09/012,585 and anhydrous K₂CO₃ (146 mg, 1.06 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (2 mL) by following a similar procedure as described in example 1.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.31-7.12 (m, 7H), 6.78 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 4.23-4.09 (m, 7H), 3.94 (t, J = 6.60 Hz, 1H), 3.63-3.28 (m, 2H), 2.99 – 2.80 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 7

3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

65

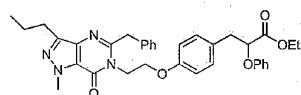
The title compound (37 mg, 46 %) was obtained as solid from ethyl 3-[4-(2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy)phenyl]

-2-ethoxypropanoate (85 mg, 0.156 mmol) obtained in example 6 by hydrolyzing in methanol-water (1 : 1, 5 mL) using sodium carbonate (81 mg, 0.587 mmol) at room temperature for 17 h by following a similar procedure as described in example 2, mp 149-151 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.32 – 7.13 (m, 7H), 6.79 (d, J = 6.50 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.34 (t, J = 4.90 Hz, 2H), 4.24-4.19 (m, 5H), 4.05 (dd, J = 4.40 and 7.10 Hz, 1H), 3.63-3.37 (m, 2H), 3.13 – 2.85 (m, 4H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 8

Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate



The title compound (180 mg, 85.4 %) was obtained as a liquid from 5-benzyl-1-methyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (100 mg, 0.35 mmol) obtained in preparation 10, ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-phenoxypropanoate (278 mg, 0.70 mmol) and anhydrous K₂CO₃ (145 mg, 1.05 mmol) as a base by following a similar procedure described in example 1.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.15 (m, 9H), 6.93 – 6.75 (m, 5H), 4.72 (t, J = 6.50 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.33 – 4.10 (m, 9H), 3.17 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

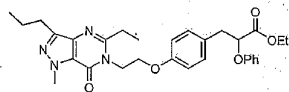
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

66

Example 9

Ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate



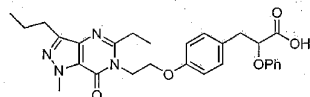
- 5 The title compound (450 mg, 74.5 %) was obtained as a solid from 5-ethyl-1-methyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (250 mg, 1.136 mmol) obtained in preparation 7, ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-phenoxypropanoate (670 mg, 1.70 mmol) and anhydrous K_2CO_3 (470 mg, 3.40 mmol) as a base by following a similar procedure as described in
10 example 1, mp 84-86 °C.

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.22-7.17 (m, 4H), 6.97 – 6.76 (m, 5H), 4.71 (t, J = 6.50 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 4.28-4.10 (m, 7H), 3.16 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.30 Hz, 2H), 2.85 (t, J = ~7.60 Hz, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

15

Example 10

3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid



- 20 The title compound (246 mg, 78 %) was obtained as a solid from ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

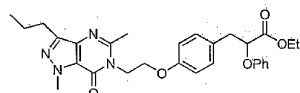
67

-2-phenoxypropanoate (330 mg, 0.620 mmol) obtained in example 9 and sodium carbonate (328 mg, 3.10 mmol) as a base in methanol-water (1 : 1) by following a similar procedure as described in example 2, mp 148-150 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.21 (broad s, 4H), 6.98 – 6.70 (m, 5H), 4.77 (broad s, 1H), 4.47 – 4.20 (m, 7H), 3.20 – 2.79 (m, 6H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.20 Hz, 3H).

Example 11

Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate



The title compound (250 mg, 69.4 %) was obtained as a white solid from 1,5-dimethyl-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (150 mg, 0.694 mmol) obtained in preparation 8, ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-phenoxypropanoate (546 mg, 1.39 mmol) and anhydrous K₂CO₃ (192 mg, 1.39 mmol) as a base by following a similar procedure as described in example 1, mp 128 - 132 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.20 (d, J = 7.30 Hz, 4H), 6.95 – 6.75 (m, 5H), 4.71 (t, J = 6.50 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 4.70 Hz, 2H), 4.29 – 4.11 (m, 7H), 3.16 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

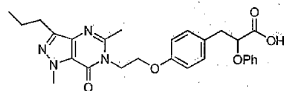
Example 12

3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

68



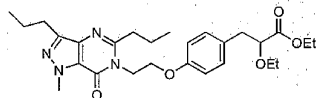
The title compound (100 mg, 75.5 %) was obtained as a white solid from ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]

- 5 phenyl]-2-ethoxypropanoate (150 mg, 0.270 mmol) obtained in example 11 and sodium carbonate (143 mg, 1.35 mmol) as a base in methanol-water (5 : 1, 12 mL) by following a similar procedure as described in example 2, mp 172-174 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.20 – 7.15 (m, 4H), 6.96 – 6.72 (m, 5H), 4.75 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.24 (t, J = ~5.00 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 13

- 15 **Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate**



- The title compound (240 mg, 57.1 %) was obtained as a white solid by treating 20 3,5-dipropyl-1-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (200 mg, 0.855 mmol) obtained in preparation 11, with ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-ethoxypropanoate (737mg, 2.14 mmol) prepared as disclosed in US patent application 09/012,585 taken in dry *N,N*-dimethylformamide (4 mL) in the presence of anhydrous K₂CO₃ (360 mg, 2.56

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

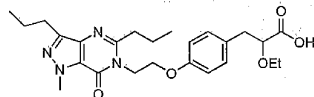
69

mmol) as a base for 48 h at room temperature by following a similar procedure as described in example 1, mp 110 - 114 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.12 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 4.28 - 4.13 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 3.65 - 3.22 (m, 2H), 3.00 - 2.79 (m, 6H), 1.95 - 1.70 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.90 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 14

3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid



The title compound (75 mg, 66.2 %) was obtained as a white solid from ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]

phenyl]-2-ethoxypropanoate (120 mg, 0.241 mmol) obtained in example 13 and sodium carbonate (128 mg, 1.20 mmol) as a base in methanol-water (5 : 1, 12 mL) reacting for 48 h at room temperature by following a similar procedure as described in example 2, mp 160-161 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.13 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 4.49 (t, J = ~5.10 Hz, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 5H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.65 - 3.40 (m, 2H), 3.12 - 2.80 (m, 4H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.17 (t, J = ~7.00 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.50 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.50 Hz, 3H).

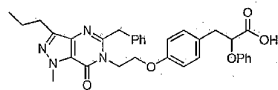
Example 15

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

70

3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid

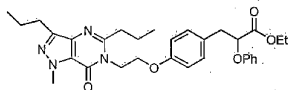


- 5 The title compound (65 mg, 52.3 %) was obtained as a solid from ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate (130 mg, 0.219 mmol) obtained in example 8 and sodium carbonate (116 mg, 1.09 mmol) in methanol-water (1 : 1) by
10 following a similar procedure as described in example 2, mp 68-72 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.29-7.18 (m, 9H), 7.03-6.76 (m, 5H), 4.82 (t, J = ~6.50 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36 - 4.10 (m, 7H), 3.22 (d, J = 5.90 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

15 Example 16

Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate



- 20 The title compound (296 mg, 63.5 %) was obtained as a white solid from 1-methyl-3,5-dipropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (200 mg, 0.855 mmol) obtained in preparation 11, ethyl 3-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-2-phenoxypropanoate (1.16 g, 2.95 mmol) and K₂CO₃

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

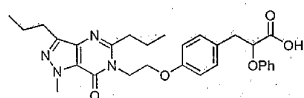
71

(0.59 g, 4.27 mmol) in dry *N,N*-dimethylformamide (7 mL) by following a similar procedure described in example 1, mp 82 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.21-7.17 (m, 4H), 6.92 – 6.75 (m, 5H), 4.70 (t, J = ~5.60 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.28 – 4.11 (m, 7H), 3.15 (d, J = 6.30 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.30 Hz, 2H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.40 Hz, 3H).

Example 17

3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid



The title compound (207 mg, 88 %) was obtained as a white solid from ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]

phenyl]-2-ethoxypropanoate (246 mg, 0.450 mmol) obtained in example 16 and sodium carbonate (239 mg, 2.25 mmol) in methanol-water (10 : 1, 33 mL) by following a similar procedure as described in example 2, mp 159-163 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.24-7.16 (m, 4H), 6.92 – 6.73 (m, 5H), 4.74 (t, J = ~5.60 Hz, 1H), 4.46 (t, J = ~4.60 Hz, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.16 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.30 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.95 – 1.72 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.50 Hz, 3H).

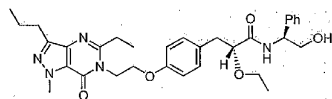
Example 18

WO 02/062799

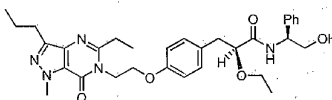
PCT/IB02/00342

72

[2R, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide (18 A)



[2S, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide (18 B)



To a cold solution of S(+)-2-phenylglycinol (390 mg, 2.85 mmol) in dry dichloromethane (10 mL), triethyl amine (0.79 mL, 5.70 mmol) was added dropwise and stirred for 15 min at 0 °C. In a separate arrangement to a solution of 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid (1.3 g, 2.85 mmol) obtained in example 2 in dry dichloromethane (10 mL) at 0 °C triethyl amine (0.99 mL, 7.12 mmol) was added and stirred for 15 min. To this solution pivaloyl chloride (0.386 mL, 3.136 mmol) was added dropwise and stirred for 30 min at °C. This mixture was added to the phenylglycinol mixture dropwise at 0 °C and stirred for 1 h at that temperature. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography using 60 % ethyl acetate in pet ether – 100 % ethyl acetate as

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

73

an eluent to afford a diastereomer tentatively assigned as [2R, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-y]ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide (**18 A**) (500 mg, 30.5 %), mp 138-139 °C followed by [2S, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-y]ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)

propanamide (**18 B**) (400 mg, 24.4 %), mp 182-183 °C.

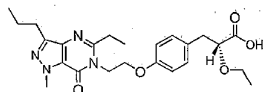
18A : $[\alpha]_D^{25} = +20.2^\circ$ (C = 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.32 - 7.27 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.51 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (dd, J = 3.90 and 2.20 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.48 (q, J = ~7.20 Hz, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 4H), 2.86 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.90 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

18B : $[\alpha]_D^{25} = -12.6^\circ$ (C = 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.23 - 7.01 (m, 7H), 6.68 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 5.06 - 4.90 (m, 1H), 4.51 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 5H), 3.96 (dd, J = ~4.00 and 2.90 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.20 Hz, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.13 - 2.75 (m, 6H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 19

(+) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo

[4,3-d]pyrimidin-6-y]ethoxy]phenyl]propanoic acid



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

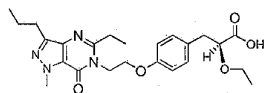
74

[2R, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide (300 mg, 0.52 mmol) obtained in example 18A was taken in a mixture of dioxane (1.4 mL), water (1.4 mL) and 1M sulfuric acid (1.36 mL) at room temperature and stirred under reflux for 34 h. Water and dioxane were removed under vacuum. The residue was taken in water and extracted with ethyl acetate and the ethyl acetate layer was washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness to yield the crude compound. The crude compound was purified by column chromatography using 50 % ethyl acetate in pet. ether as an eluent to afford the title compound. (120 mg, 50.6 %)

mp 144-145 °C. $[\alpha]_D^{25} = 17.2^\circ$ (c = 0.5, CH₃OH); ¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.12 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 5H), 4.01 (dd, J = 4.50 and 2.90 Hz, 1H), 3.65-3.33 (m, 2H), 3.12 – 2.90 (m, 4H), 2.84 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

Example 20

(-) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid



The title compound (69 mg, 48.3 %) was obtained by hydrolyzing [2S, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide (180 mg, 0.31 mmol) obtained in example 18 B

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

75

using dioxane (1.1 mL), water (1.10 mL) and 1M sulfuric acid (1.00 mL) following a similar procedure described in example 19, mp 134-136 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -17.6^\circ$ (c = 0.5, CH₃OH); ¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.13 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 5H), 4.02 (dd, J = 4.40 and 2.90 Hz, 1H), 3.63-3.38 (m, 2H), 3.10 – 2.94 (m, 4H), 2.85 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.30 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.30 Hz, 3H).

The compounds of the present invention lowered random blood sugar level, triglyceride, total cholesterol, LDL, VLDL and increased HDL. This was demonstrated by *in vitro* as well as *in vivo* animal experiments.

Demonstration of Efficacy of Compounds :

A) *In vitro* :

a) Determination of hPPAR α activity :

Ligand binding domain of hPPAR α was fused to DNA binding domain of Yeast transcription factor GAL4 in eucaryotic expression vector. Using superfect (Qiagen, Germany) as transfecting reagent HEK-293 cells were transfected with this plasmid and a reporter plasmid harboring the luciferase gene driven by a GAL4 specific promoter. Compound was added at different concentrations after 42 hrs of transfection and incubated overnight. Luciferase activity as a function of compound binding/activation capacity of PPAR α was measured using Packard Luclite kit (Packard, USA) in Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118 : 137 – 141; Superfect Transfection Reagent Handbook. February 1997. Qiagen, Germany).

b) Determination of hPPAR γ activity :

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

76

Ligand binding domain of hPPAR γ 1 was fused to DNA binding domain of Yeast transcription factor GAL4 in eucaryotic expression vector. Using lipofectamine (Gibco BRL, USA) as transfecting reagent HEK-293 cells were transfected with this plasmid and a reporter plasmid harboring the luciferase gene driven by a GAL4 specific promoter. Compound was added at 1 μ M concentration after 48 hrs of transfection and incubated overnight. Luciferase activity as a function of drug binding/activation capacity of PPAR γ 1 was measured using Packard Luclite kit (Packard, USA) in Packard Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118 : 137 -141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents. Life Technologies, GIBCO BRL, USA).

PPAR α and PPAR γ activity

Example No	Concentration	PPAR α	Concentration	PPAR γ
Example 1	50 μ M	5.00	1 μ M	11.0
Example 3	50 μ M	6.9	1 μ M	19.0
Example 4	50 μ M	8.32	1 μ M	14.6

c) **Determination of HMG CoA reductase inhibition activity** : Liver microsome bound reductase was prepared from 2% cholestyramine fed rats at mid-dark cycle. Spectrophotometric assays were carried out in 100 mM KH₂PO₄, 4 mM DTT, 0.2 mM NADPH, 0.3 mM HMG CoA and 125 μ g of liver microsome enzyme. Total reaction mixture volume was kept as 1 ml. Reaction was started by addition of HMG CoA. Reaction mixture was incubated at 37 °C for 30 min and decrease in absorbance at 340 nm was recorded. Reaction mixture without substrate was used as blank (Goldstein, J. L. and Brown, M. S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

77

Lipid Res. 1984, 25: 1450 - 1461). The test compounds inhibited the HMG CoA reductase enzyme.

B) *In vivo* :

a) Efficacy in genetic models :

Mutation in colonies of laboratory animals and different sensitivities to dietary regimens have made the development of animal models with non-insulin dependent diabetes and hyperlipidemia associated with obesity and insulin resistance possible. Genetic models such as db/db and ob/ob (Diabetes, (1982) 31(1) : 1-6) mice and Zucker fa/fa rats have been developed by the various laboratories for understanding the pathophysiology of disease and testing the efficacy of new antidiabetic compounds (Diabetes, (1983) 32: 830-838 ; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46 : 1-57). The homozygous animals, C57 BL/KsJ-db/db mice developed by Jackson Laboratory, US, are obese, hyperglycemic, hyperinsulinemic and insulin resistant (J. Clin. Invest., (1990) 85 : 962-967), whereas heterozygous are lean and normoglycemic. In db/db model, mouse progressively develops insulinopenia with age, a feature commonly observed in late stages of human type II diabetes when blood sugar levels are insufficiently controlled. The state of pancreas and its course vary according to the models. Since this model resembles that of type II diabetes mellitus, the compounds of the present invention were tested for blood sugar and triglycerides lowering activities.

Male C57BL/KsJ-db/db mice of 8 to 14 weeks age, having body weight range of 35 to 60 grams, bred at Dr. Reddy's Research Foundation (DRF) animal house, were used in the experiment. The mice were provided with standard feed (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) and acidified water, ad libitum. The animals having more than 350 mg / dl blood sugar were used for testing. The number of animals in each group was 4.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

78

Test compounds were suspended on 0.25 % carboxymethyl cellulose and administered to test group at a dose of 0.001 mg to 30 mg / kg through oral gavage daily for 6 days. The control group received vehicle (dose 10 ml / kg). On 6th day the blood samples were collected one hour after administration of test compounds / vehicle for assessing the biological activity.

The random blood sugar and triglyceride levels were measured by collecting blood (100 µl) through orbital sinus, using heparinised capillary in tubes containing EDTA which was centrifuged to obtain plasma. The plasma glucose and triglyceride levels were measured spectrometrically, by glucose oxidase and glycerol-3-PO₄ oxidase/peroxidase enzyme (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India) methods respectively.

The blood sugar and triglycerides lowering activities of the test compound was calculated according to the formula.

No adverse effects were observed for any of the mentioned compounds of invention in the above test.

BLOOD GLUCOSE LOWERING ACTIVITY IN DB/DB MICE

Compound	Dose (mg / kg)	Reduction in Blood Glucose Level (%)	Triglyceride Lowering (%)
Example 3	3 mg	58	23
Example 4	3 mg	42	17
Example 10	3 mg	33	35

The ob/ob mice were obtained at 5 weeks of age from Bomholtgard, Denmark and were used at 8 weeks of age. Zucker fa/fa fatty rats were obtained from IffaCredo, France at 10 weeks of age and were used at 13 weeks of age. The animals were maintained under 12 hour light and dark cycle at 25 ± 1 °C. Animals were given standard laboratory chow (NIN, Hyderabad, India) and water, *ad libitum* (Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T.,

Ushiyama, I and Horikoshi, H. Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. Diabetes. 1988. 37 : 1549 – 1558).

5 The test compounds were administered at 0.1 to 30 mg/kg/day dose for 9 days. The control animals received the vehicle (0.25 % carboxymethylcellulose, dose 10 ml/kg) through oral gavage.

The blood samples were collected in fed state 1 hour after drug administration on 0 and 9 day of treatment. The blood was collected from the retro-orbital sinus through heparinised capillary in EDTA containing tubes. After centrifugation, plasma sample was separated for triglyceride, glucose, free fatty acid, total cholesterol and insulin estimations. Measurement of plasma triglyceride, glucose, total cholesterol were done using commercial kits (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division kits, Hyderabad, India). 15 The plasma free fatty acid was measured using a commercial kit from Boehringer Mannheim, Germany. The plasma insulin was measured using a RIA kit (BARC, India). The reduction of various parameters examined are calculated according to the formula.

In ob/ob mice oral glucose tolerance test was performed after 9 days 20 treatment. Mice were fasted for 5 hrs and challenged with 3 gm/kg of glucose orally. The blood samples were collected at 0, 15, 30, 60 and 120 min for estimation of plasma glucose levels.

The experimental results from the db/db mice, ob/ob mice, Zucker fa/fa rats suggest that the novel compounds of the present invention also possess 25 therapeutic utility as a prophylactic or regular treatment for diabetes, obesity, cardiovascular disorders such as hypertension, hyperlipidaemia and other diseases; as it is known from the literature that such diseases are interrelated to each other.

Blood glucose level and triglycerides are also lowered at doses greater than 10 mg/kg. Normally, the quantum of reduction is dose dependent and plateaus at certain dose.

5 b) **Cholesterol lowering activity in hypercholesterolemic rat models :**

Male Sprague Dawley rats (NIN stock) were bred in DRF animal house. Animals were maintained under 12 hour light and dark cycle at 25 ± 1 °C. Rats of 180 - 200 gram body weight range were used for the experiment. Animals were made hypercholesterolemic by feeding 2% cholesterol and 1% sodium cholate mixed with standard laboratory chow [National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India] for 6 days. Throughout the experimental period the animals were maintained on the same diet (Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C and Infante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo- and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis. 1988. 74 : 215 - 225).

15 The test compounds were administered orally at a dose 0.1 to 30 mg/kg/day for 3 days. Control group was treated with vehicle alone (0.25 % Carboxymethylcellulose; dose 10 ml/kg).

20 The blood samples were collected in fed state 1 hour after drug administration on 0 and 3 day of compound treatment. The blood was collected from the retro-orbital sinus through heparinised capillary in EDTA containing tubes. After centrifugation, plasma sample was separated for total cholesterol, HDL and triglyceride estimations. Measurement of plasma triglyceride, total cholesterol and HDL were done using commercial kits (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). LDL and VLDL cholesterol were calculated from the data obtained for total cholesterol, HDL and triglyceride. The reduction of various parameters examined are calculated according to the formula.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

81

**CHOLESTEROL LOWERING ACTIVITY IN MALE SPRAGUE
DAWLEY RAT MODELS**

Compound	Dose mg/kg	Triglyceride (%)↓	Total Cholesterol (%)↓	HDL ↑ (%)	LDL (%)↓	VLDL (%)↓
Example 2	3 mg	70	60	164	72	71

5

**c) Plasma triglyceride and total cholesterol lowering activity in Swiss
albino mice:**

Male Swiss albino mice (SAM) and male Guinea pigs were obtained from NIN and housed in DRF animal house. All these animals were maintained under 12 hour light and dark cycle at $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Animals were given standard laboratory chow (NIN, Hyderabad, India) and water, *ad libitum*. SAM of 20 - 25 g body weight range and Guinea pigs of 500 - 700 g body weight range were used (Oliver, P., Plancke, M. O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J and Fruchart, J. C. Effects of fenofibrate, gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice. Atherosclerosis. 1988. 70 : 107 - 114).

The test compounds were administered orally to Swiss albino mice at 0.3 to 30 mg/kg/day dose for 6 days. Control mice were treated with vehicle (0.25% Carboxymethylcellulose; dose 10 ml/kg). The test compounds were administered orally to Guinea pigs at 0.3 to 30 mg/kg/day dose for 6 days. Control animals were treated with vehicle (0.25% Carboxymethylcellulose; dose 5 ml/kg).

The blood samples were collected in fed state 1 hour after drug administration on 0 and 6 day of treatment. The blood was collected from the retro-orbital sinus through heparinised capillary in EDTA containing tubes. After centrifugation, plasma sample was separated for triglyceride and total cholesterol (Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H. O.,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

82

Ed., 1963. 211 - 214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6 : 24 - 27).

Measurement of plasma triglyceride, total cholesterol and HDL were done using commercial kits (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India).

5 TRIGLYCERIDE LOWERING ACTIVITY IN SWISS ALBINO

MICE

Compound	Dose (mg / kg)	Triglyceride (%)↓
Example 1	3 mg	45
Example 3	3 mg	61
Example 4	3 mg	66
Example 13	3 mg	25

Formulae for calculation :

- 10 1. Percent reduction in Blood sugar / triglycerides / total cholesterol were calculated according to the formula :

$$\text{Percent reduction (\%)} = \left[1 - \frac{\text{TT} / \text{OT}}{\text{TC} / \text{OC}} \right] \times 100$$

OC = Zero day control group value

15 OT = Zero day treated group value

TC = Test day control group value

TT = Test day treated group value

- 20 2. LDL and VLDL cholesterol levels were calculated according to the formula :

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

83

$$\text{LDL cholesterol in mg/dl} = \left[\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \frac{\text{Triglyceride}}{5} \right] \text{ mg/dl}$$

$$\text{VLDL cholesterol in mg/dl} = [\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \text{LDL cholesterol}] \text{ mg/dl.}$$

5

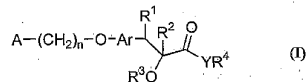
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

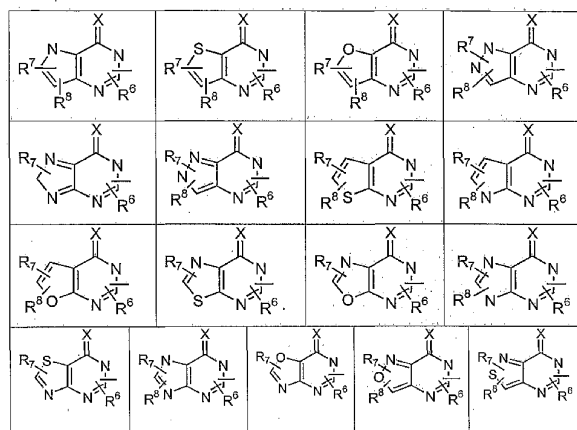
84

Claims :

1. A compound of formula (I)



its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aryl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen or lower alkyl group; R^4 may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents oxygen or NR^5 , where R^5 represents hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, aryl, aralkyl, hydroxyalkyl, alkanoyl, aryl, aralkanoyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; R^4 and R^5 together may form a substituted or unsubstituted 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms, a nitrogen atom and which may optionally contain one or more additional heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxycarbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxycarbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy,

heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^7 and R^8 when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R^7 and R^8 when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups.

2. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the groups represented by R^3 are substituted, the substituents may be selected from halogen, hydroxy or nitro or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkanoyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, alkoxy carbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives.

3. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the groups represented by R^5 when attached to carbon atom are substituted, the substituents may be selected from halogen, hydroxy, nitro or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, aralkoxyalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkanoyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

87

thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives or sulfonic acid or its derivatives.

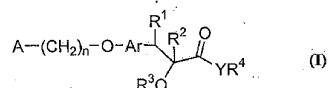
4. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein Ar represents substituted or unsubstituted divalent phenylene, naphthylene, pyridyl, quinolinyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzopyranyl, indolyl, indolinyl, azaindolyl, azaindolyl, pyrazolyl, benzothiazolyl or benzoxazolyl groups.

5. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the groups represented by R⁶ when attached to nitrogen are substituted, preferred substituents may be selected from halogen, hydroxy, alkanoyl, alkanoyloxy, amino groups.

6. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the groups represented by R⁷ and R⁸ attached to carbon atom are substituted, the substituent may be selected from halogen, hydroxy, nitro or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, aralkoxyalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, arylamino, aminoalkyl, alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or sulfonic acid.

7. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the groups represented by R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen are substituted, preferred substituents may be selected from halogen such as fluorine, chlorine; hydroxy, alkyl, alkanoyl, alkanoyloxy or amino groups.

8. A process for the preparation of compound of formula (I)



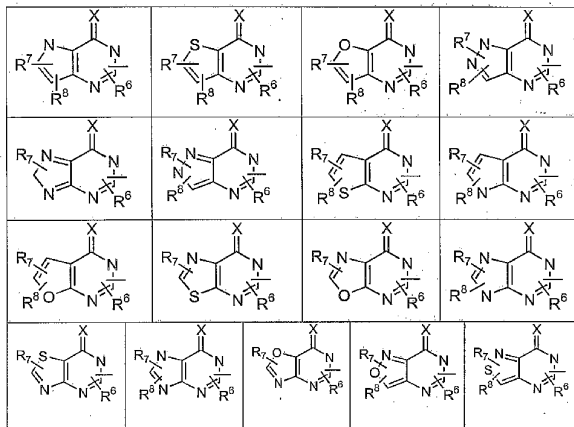
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R¹ forms a bond together with the adjacent group R²; R³ may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

88

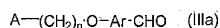
from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, aryloxy, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen or lower alkyl group; R^4 may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1-4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



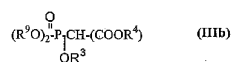
10

where X represents O or S; R^6 when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl,

25 a) reacting a compound of formula (IIIa)



where all symbols are as defined above with a compound of formula (IIIb)



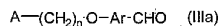
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

90

where R^9 represents (C_1-C_6) alkyl and all other symbols are as defined above, to yield the compound of general formula (I) where all symbols are as defined above;

b) reacting the compound of formula (IIIa)

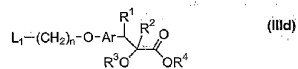


where all symbols are as defined above with Wittig reagent to yield a compound of formula (I) where all symbols are as defined above;

(c) reacting a compound of formula (IIIc)

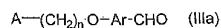


where A is as defined above with a compound of formula (IIId)

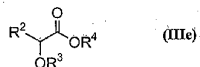


where R^1, R^2 together represent a bond and all other symbols are as defined above and L^1 is a leaving group to produce a compound of general formula (I) defined above;

d) reacting a compound of formula (IIIa)

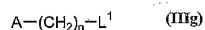


where all symbols are as defined above, with compound of formula (IIIe)



where R^2 represents hydrogen atom and all other symbols are as defined above to produce a compound of the formula (I) defined above;

e) reacting a compound of formula (IIIg)

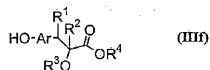


where A and n are as defined above and L^1 represents a leaving group, with compound of formula (IIIf)

WO 02/062799

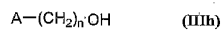
PCT/IB02/00342

91

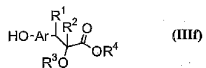


where R^1 and R^2 together represent a bond and all other symbols are as defined above to produce a compound of the formula (I) defined above;

f) reacting a compound of formula (IIIh)

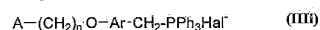


where A and n symbols are as defined above with a compound of general formula (IIIf)

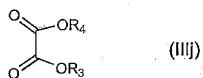


where R^1 and R^2 together represent a bond and all other symbols are as defined above to produce a compound of formula (I) defined above;

g) reacting a compound of formula (IIIi)



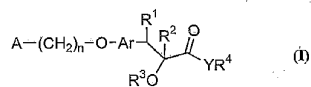
where Hal represents halogen and A, Ar and n are as defined above with a compound of formula (IIIf)



where $\text{R}^3 = \text{R}^4$ and are as defined above excluding hydrogen to produce a compound of the formula (I);

h) converting the compounds of formula (I) obtained in any of the processes described above into pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutically acceptable solvates by conventional methods.

9. A process for the preparation of compound of formula (I)

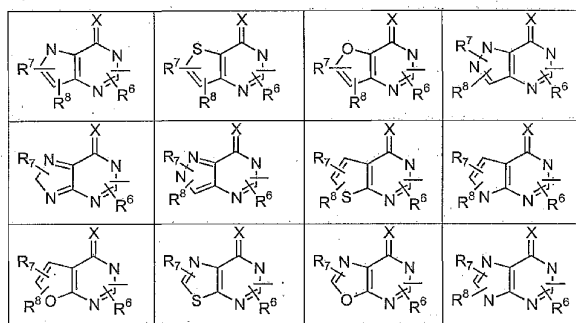


WO 02/062799

PCT/IB02/00342

92

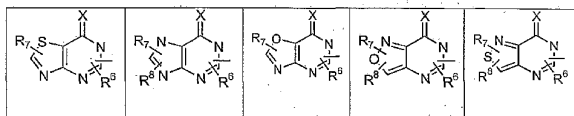
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl group; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen or lower alkyl group; R^4 may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

93



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxy carbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxy carbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ and R⁸ when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen may be same or different and represent

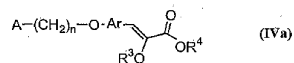
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

94

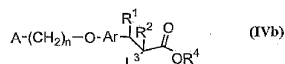
hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, which comprises :

- 5 a) reducing methods a compound of formula (IVa)



which represents a compound of formula (I) where R^1 and R^2 together represent a bond and Y represent oxygen atom and all other symbols are as defined above, to yield a compound of the general formula (I) where R^1 and R^2 each represent hydrogen atom and all other symbols are as defined above;

- 10 b) reacting a compound of formula (IVb)



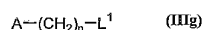
where R^4 is as defined above excluding hydrogen, L^3 is a leaving group and all other symbols are as defined above and with an alcohol of general formula

- 15 (IVc),



where R^3 represents substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkanoyl, aroyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups to produce a compound of the formula (I) defined above;

- 20 c) reacting a compound of formula (IIIg)



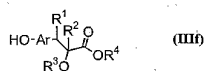
where L^1 is a leaving group and A, n are as defined above with a compound of formula (IIIf)

- 25

WO 02/062799

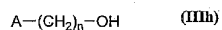
PCT/IB02/00342

95

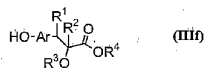


where all symbols are as defined above to produce a compound of the formula (I) defined above;

d) reacting a compound of formula (IIIh)

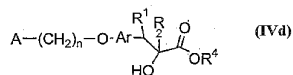


where A and n are as defined above with a compound of general formula (IIIf)



where all symbols are as defined above to produce a compound of the formula (I) defined above;

e) reacting a compound of formula (IVd)

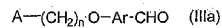


which represents a compound of formula (I) where R^3 represent hydrogen atom and all symbols are as defined above with a compound of formula (IVe)



where R^3 represents substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxyacarbonyl, aryloxyacarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkanoyl, aroyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups and L^3 is a halogen atom to produce a compound of formula (I) defined above;

f) reacting a compound of the formula (IIIa)

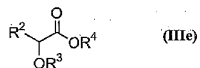


where all symbols are as defined above with a compound of formula (IIIe)

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

96

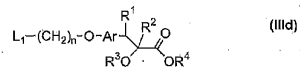


where R^2 is hydrogen and all other symbols are as defined above to yield a compound of formula (I) as defined above after dehydroxylation;

g) reacting a compound of general formula (IIIc)

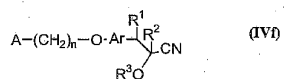


where A is as defined above with a compound of formula (IIIId)



where L^1 is a leaving group, and all other symbols are as defined above to produce a compound of general formula (I) defined above;

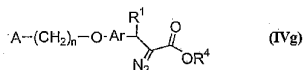
h) converting a compound of formula (IVf)



where all symbols are as defined above to a compound of formula (I) defined above;

i) reacting a compound of formula (IVg) where R^4 is as defined above excluding

hydrogen and all other symbols as defined above



with a compound of formula (IVc)



where R^3 represents substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl,

WO 02/062799

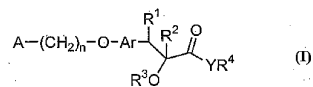
PCT/IB02/00342

97

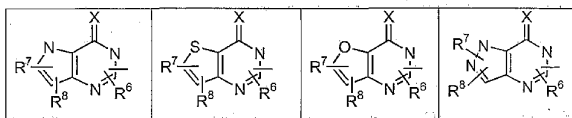
alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkanoyl, aroyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups to produce a compound of formula (I);

j) converting the compounds of formula (I) obtained in any of the processes described above into pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutically acceptable solvates by conventional methods.

10. A process for the preparation of compound of formula (I)



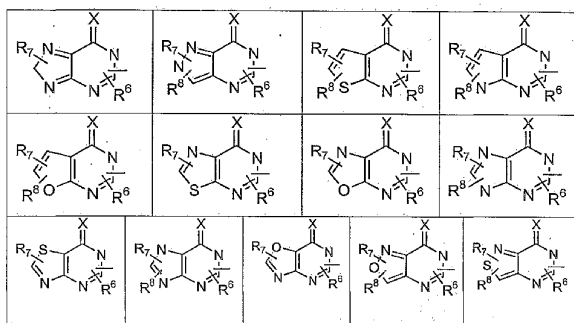
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxyacarbonyl, aryloxyacarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

98



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxy carbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxy carbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its

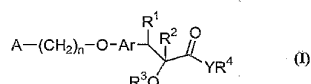
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

99

derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^7 and R^8 when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R^7 and R^8 when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, which comprises: hydrolysing a compound of formula (I) described in any of the claim 8, where R^4 represents substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups and all other symbols are as defined earlier by conventional methods.

11. A process for the preparation of compound of formula (I)



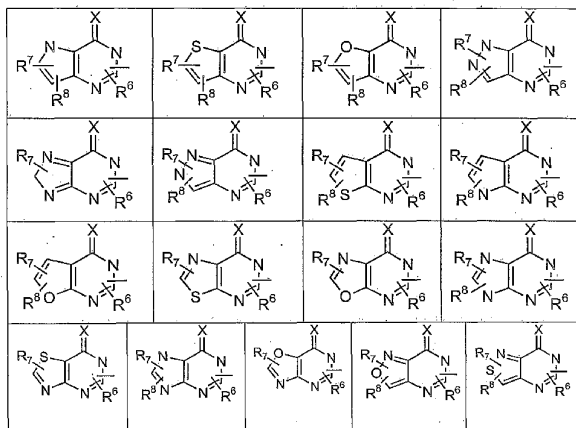
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, aryloxy, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

100

not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



5

where X represents O or S; R^6 when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxycarbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxy carbonylamino, carboxylic acid or its

10

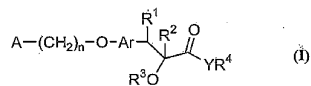
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

101

derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^6 when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyacarbonyl, aryloxyacarbonyl, aralkoxyacarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^7 and R^8 when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R^7 and R^8 when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, which comprises : hydrolysing a compound of formula (I) described in any of the claim 9, where R^4 represents substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl groups and all other symbols are as defined earlier by conventional methods.

12. A process for the preparation of compound of formula (I)



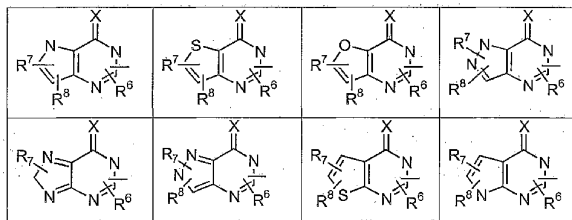
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

102

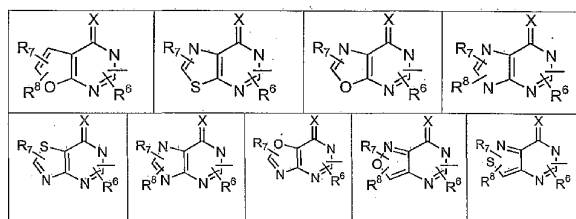
lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen or lower alkyl group; R^4 may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents NR^5 , where R^5 represents hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, aryl, aralkyl, hydroxyalkyl, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, heterocyclyl, heteroaryl, or heteroaralkyl groups; R^4 and R^5 together may form a substituted or unsubstituted 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms, a nitrogen atom and which may optionally contain one or more additional heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

103



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxycarbonylamino, aryloxy carbonylamino, aralkoxycarbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ and R⁸ when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl,

WO 02/062799

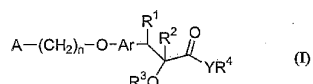
PCT/IB02/00342

104

heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R^7 and R^8 when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, which comprises :

- a) reacting a compound of formula (I) where all symbols are as defined above and Y represent oxygen or YR^4 represents a halogen atom or $COYR^4$ represents a mixed anhydride group with appropriate amines of the formula NHR^4R^5 , where R^4 and R^5 are as defined earlier and if desired;
- b) converting the compounds of formula (I) obtained above into pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutically acceptable solvates by conventional methods.

13. A compound of formula (I)



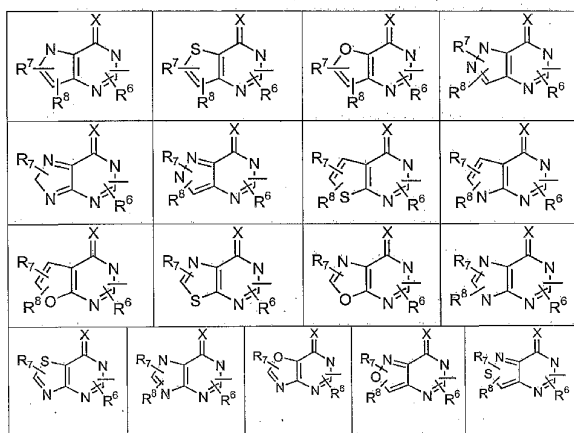
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R^1 forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen or lower alkyl group; R^4 may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

105

or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents
 5 hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or
 unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy,
 aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl,
 heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl,
 amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino,
 10 aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl,
 aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxy carbonylamino,
 aryloxy carbonylamino, aralkoxy carbonylamino, carboxylic acid or its
 derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen
 atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted

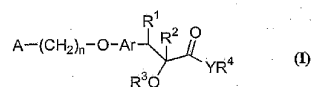
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

106

groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^7 and R^8 when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R^7 and R^8 when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, prepared according to the process of claim 8.

14. A compound of formula (I)



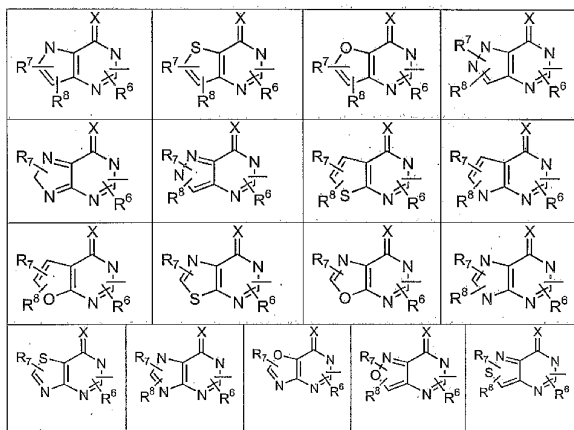
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl group; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

107

alkoxycarbonyl, aryloxy, carbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen or lower alkyl group; R^4 may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1-4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



- 10 where X represents O or S; R^6 when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl,

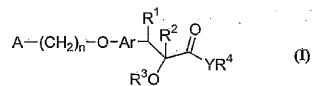
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

108

amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyacetyl, aryloxyacetyl, aralkoxyacetyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxyacetylaminomino, aryloxyacetylaminomino, aralkoxyacetylaminomino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyacetyl, aryloxyacetyl, aralkoxyacetyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ and R⁸ when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, prepared according to the process of claim 9.

15. A compound of formula (I)



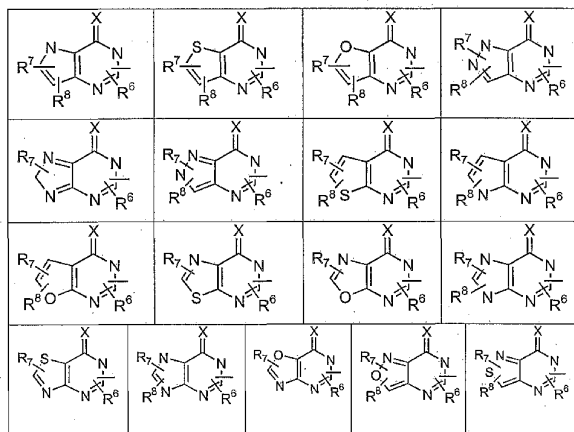
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

109

acceptable solvates, where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

.110

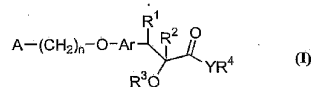
where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxyalkylamino, aryloxyalkylamino, aralkoxyalkylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ and R⁸ when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, groups prepared according to the process of claim 10.

16. A compound of formula (I)

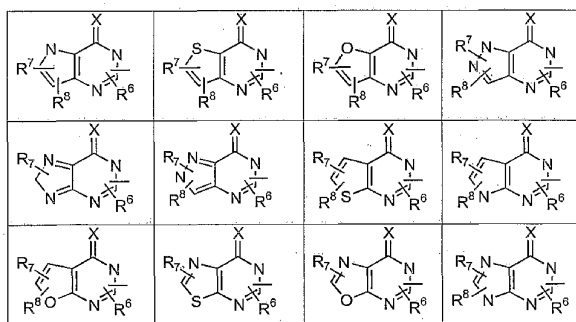
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

111



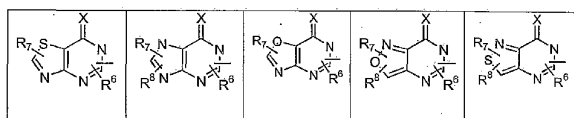
its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ; R^3 may be cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen; Y represents oxygen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

112



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxyalkylamino, aryloxyalkylamino, aralkoxyalkylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁶ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ and R⁸ when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R⁷ and R⁸ when attached to nitrogen may be same or different and represent

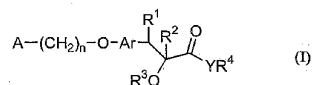
WO 02/062799

PCT/IB02/00342

113

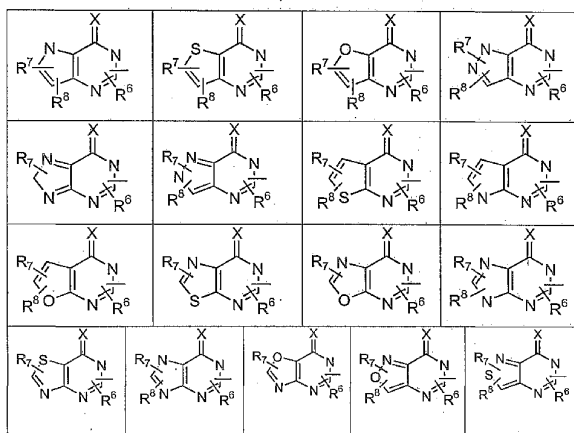
hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, prepared according to the process of claim 11.

5 17. A compound of formula (I)



its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its pharmaceutically acceptable salts, its pharmaceutically acceptable solvates, where R^1 represents hydrogen atom, halogen, hydroxy, lower alkyl, alkoxy, substituted or unsubstituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^2 ; R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, alkoxy, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, substituted or unsubstituted aralkyl or R^2 forms a bond together with R^1 ; R^3 may be hydrogen atom or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, alkanoyl, aroyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxyalkyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl groups, with a provision that R^3 does not represent hydrogen when R^4 represents hydrogen or lower alkyl group; R^4 may be hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; Y represents NR^5 , where R^5 represents hydrogen or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, aryl, aralkyl, hydroxyalkyl, alkanoyl, aroyl, aralkanoyl, heterocyclyl, heteroaryl or heteroaralkyl groups; R^4 and R^5 together may form a substituted or unsubstituted 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms, a nitrogen atom and which may optionally contain one or more additional heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen; n is an integer ranging from 1- 4; Ar represents substituted or

unsubstituted, divalent, single or fused, aromatic or heterocyclic group; A represents a cyclic structure given below :



where X represents O or S; R⁶ when attached to the carbon atom represents hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyacarbonyl, aryloxyacarbonyl, aralkoxyacarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylidino, thioalkyl, alkoxyacarbonylamino, aryloxyacarbonylamino, aralkoxyacarbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R⁷ when attached to nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or substituted or unsubstituted

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

115

groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkanoyl, aroyl, alkanoyloxy, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives; R^7 and R^8 when attached to carbon atom may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthio groups; R^7 and R^8 when attached to nitrogen may be same or different and represent hydrogen, hydroxy or substituted or unsubstituted groups selected from alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino groups, prepared according to the process of claim 12.

18. A compound according to claim 1, which is selected from :

- (±) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- (+) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- (-) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;

- (±) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its salts ;
- (+) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its salts ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

116

- (-) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its salts ;
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (+) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (±) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- (+) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- (-) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- (±) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- (+) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- (-) Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-5-trifluoromethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoate ;
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (+) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

117

[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;

(±) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;

5 (+) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;

(-) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts;

10 (±) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

(+) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

15 (-) Ethyl 3-[4-[2-(5-benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

(±) Ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

20 (+) Ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

(-) Ethyl 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;

(±) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
25 pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;

(+) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;

(-) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

118

- (±) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (+) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(1,5-dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (±) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;
- (+) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;
- (-) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (+) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate ;
- (±) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- (+) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;
- (-) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its salts ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

119

- (±) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;
- (+) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;
- 5 (-) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;
- (±) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- 10 (+) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- (-) Ethyl 3-[4-[2-(3,5-dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoate ;
- 15 (±) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;
- (+) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts ;
- (-) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its salts;
- 20 [2R, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide and
- 25 [2S, N(1S)]-2-ethoxy-3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide.
19. A compound according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt is selected from Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

120

diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts.

20. A compound according to claim 18, which is selected from :

- (±) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
5 [4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;
- (+) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
10 [4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;
- (-) 2-Ethoxy 3-[4-[2-(5-ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
15 [4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]propanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;
- 20 (±) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;
- (+) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca,
25 Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;
- (-) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

121

Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(±) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
5 [4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K,
Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium,
substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(+) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K,
10 Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium,
substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(-) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo
[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K,
Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium,
15 substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(±) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca,
Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium,
20 substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(+) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca,
Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium,
substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(-) 3-[4-[2-(5-Ethyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]
pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca,
Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium,
25 substituted ammonium salts or aluminium salts ;

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

122

(±) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

5 (+) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

10 (-) 3-[4-[2-(1,5-Dimethyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(±) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

15 (+) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

20 (-) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid or its Li, Na, K, Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

25 (±) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K,

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

123

Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(+) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K,

5 Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(-) 3-[4-[2-(5-Benzyl-1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K,

10 Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

(±) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K,

15 Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts ;

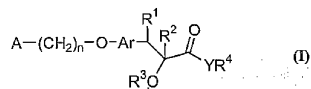
(+) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K,

Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts and

20 (-) 3-[4-[2-(3,5-Dipropyl-1-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)ethoxy]phenyl]-2-phenoxypropanoic acid or its Li, Na, K,

Ca, Mg, lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, ammonium, substituted ammonium salts or aluminium salts.

21. A pharmaceutical composition, which comprises a compound of
25 formula (I)



WO 02/062799

PCT/IB02/00342

124

as defined in claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or solvate.

22. A pharmaceutical composition as claimed in claim 21, in the form of a tablet, capsule, powder, syrup, solution or suspension.

5 23. A method of preventing or treating hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, glucose intolerance, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutical composition as claimed
10 in claims 21 and 22 to a patient in need thereof.

24. A method according to claim 23, wherein the disease is type II diabetes, impaired glucose tolerance, dyslipidaemia, disorders related to Syndrome X such as hypertension, obesity, atherosclerosis, hyperlipidemia, coronary artery disease and other cardiovascular disorders, certain renal diseases including
15 glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), useful as aldose reductase inhibitors, for improving cognitive functions in dementia and treating diabetic complications, osteoporosis, inflammatory bowel diseases,
20 myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma and cancer.

25. A method for the treatment and / or prophylaxis of disorders related to Syndrome X, which comprises administering an effective amount of an agonist of PPAR α and / or PPAR γ of formula (I) to a patient in need thereof.

26. A method of reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol,
25 LDL, VLDL and free fatty acids in the plasma comprising administering an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1 to a patient in need thereof

27. A method according to claim 23 wherein a compound of formula (I) administered in combination / concomitant with HMG CoA reductase

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

125

inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

28. A method according to claim 23, wherein a composition as defined in claim 21 is administered in combination / concomittant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

29. A method according to claim 24, wherein a compound of formula (I) administered in combination / concomittant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

30. A method according to claim 25, wherein a compound of formula (I) administered in combination / concomittant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

31. A method of reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL and free fatty acids in the plasma comprising administering an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1 in combination / concomittant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

32. A pharmaceutical composition which comprises a compound as claimed in claim 18 and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or solvate.

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

126

33. A pharmaceutical composition as claimed in claim 32, in the form of a tablet, capsule, powder, syrup, solution or suspension.
34. A pharmaceutical composition which comprises a compound as claimed in claim 20 and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or solvate.
35. A pharmaceutical composition as claimed in claim 34, in the form of a tablet, capsule, powder, syrup, solution or suspension.
36. A method of preventing or treating hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, glucose intolerance, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutical composition as claimed in claim 18 to a patient in need thereof.
37. A method according to claim 36, wherein the disease is type II diabetes, impaired glucose tolerance, dyslipidaemia, disorders related to Syndrome X such as hypertension, obesity, atherosclerosis, hyperlipidemia, coronary artery disease and other cardiovascular disorders, certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), useful as aldose reductase inhibitors, for improving cognitive functions in dementia and treating diabetic complications, osteoporosis, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma and cancer.
38. A method for the treatment and / or prophylaxis of disorders related to Syndrome X, which comprises administering an effective amount of an agonist of PPAR α and / or PPAR γ of formula (I) as claimed in claim 18 to a patient in need thereof.
39. A method of reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL and free fatty acids in the plasma comprising administering an

effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 18 to a patient in need thereof

40. A method according to claim 36 wherein a compound of formula (I) administered in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

41. A method according to claim 37, wherein a compound of formula (I) is administered in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

42. A method according to claim 38, wherein a compound of formula (I) administered in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

43. A method of reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL and free fatty acids in the plasma comprising administering an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 18 in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

44. A method of preventing or treating hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, glucose intolerance, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering a compound of

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

128

formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutical composition as claimed in claim 20 to a patient in need thereof.

45. A method according to claim 44, wherein the disease is type II diabetes, impaired glucose tolerance, dyslipidaemia, disorders related to Syndrome X
5 such as hypertension, obesity, atherosclerosis, hyperlipidemia, coronary artery disease and other cardiovascular disorders, certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), useful as aldose
10 reductase inhibitors, for improving cognitive functions in dementia and treating diabetic complications, osteoporosis, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma and cancer.

46. A method for the treatment and / or prophylaxis of disorders related to Syndrome X, which comprises administering an effective amount of an
15 agonist of PPAR α and / or PPAR γ of formula (I) as claimed in claim 20 to a patient in need thereof.

47. A method of reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL and free fatty acids in the plasma comprising administering an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 20 to a
20 patient in need thereof

48. A method according to claim 44 wherein a compound of formula (I) administered in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act
25 synergistically together to a patient in need thereof.

49. A method according to claim 45, wherein the compound of formula (I) is administered in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

129

probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

50. A method according to claim 46, wherein a compound of formula (I) administered in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

51. A method of reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL and free fatty acids in the plasma comprising administering an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 20 in combination / concomitant with HMG CoA reductase inhibitors or fibrates or nicotinic acid or cholestyramine or colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together to a patient in need thereof.

52. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22 for preventing or treating hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism.

53. Use of a compound according to claim 53, wherein the disease is type II diabetes, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, disorders related to Syndrome X such as hypertension, obesity, insulin resistance, coronary artery disease and other cardiovascular disorders; certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, diabetic complications, osteoporosis, inflammatory bowel diseases, myotonic

WO 02/062799

PCT/IB02/00342

130

dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or as inflammatory agents

54. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22 for reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma.

55. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22 an agonist of PPAR α and / or PPAR γ of formula (I) to a patient in need thereof.

56. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22 in combination/concomittant with HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, nicotinic acid, cholestyramine, colestipol or probucol which may be administered together or within such a period as to act synergistically together for preventing or treating hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism to a patient in need thereof.

57. Use of a compound according to claim 56, wherein the disease is type II diabetes, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, disorders related to Syndrome X such as hypertension, obesity, insulin resistance, coronary artery disease and other cardiovascular disorders; certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, diabetic complications, osteoporosis, inflammatory bowel diseases, myotonic

dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or as inflammatory agents.

58. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22 in combination/concomitant with HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, nicotinic acid, cholestyramine, colestipol or probucol for reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma.

59. A medicine for preventing or treating hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising administering an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22.

60. A medicine according to claim 59, wherein the disease is type II diabetes, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, disorders related to Syndrome X such as hypertension, obesity, insulin resistance, coronary artery disease and other cardiovascular disorders; certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, diabetic complications, osteoporosis, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or as inflammatory agents.

61. A medicine for reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma comprising an effective amount of compound of formula (I) as defined in claim 1 or a

compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22.

62. A medicine for preventing or treating hyperlipemia, hypercholesteremia, hyperglycemia, osteoporosis, obesity, impaired glucose tolerance, atherosclerosis, leptin resistance, insulin resistance, or diseases in which insulin resistance is the underlying pathophysiological mechanism comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22 and HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, nicotinic acid, cholestyramine, colestipol or probucol.

63. A medicine according to claim 62, wherein the disease is type II diabetes, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, disorders related to Syndrome X such as hypertension, obesity, insulin resistance, coronary artery disease and other cardiovascular disorders; certain renal diseases including glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, retinopathy, nephropathy, disorders related to endothelial cell activation, psoriasis, polycystic ovarian syndrome (PCOS), dementia, diabetic complications, osteoporosis, inflammatory bowel diseases, myotonic dystrophy, pancreatitis, arteriosclerosis, xanthoma, eating disorders, cancer or as inflammatory agents.

64. A medicine for reducing plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL or free fatty acids or increasing HDL in the plasma, which comprises a compound of formula (I) claimed in claim 1 or a compound as claimed in claim 18 or 20 or a pharmaceutical composition as claimed in claims 21 and 22 and HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, nicotinic acid, cholestyramine, colestipol or probucol.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/IB 02/00342
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P03/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 08501 A (REDDY RESEARCH FOUNDATION ;REDDY CHEMINOR INC (US)) 25 February 1999 (1999-02-25) cited in the application page 91 -page 96; claim 1	1-64
X	EP 0 903 343 A (SSP CO., LTD., JAPAN) 24 March 1999 (1999-03-24) examples 1B1,1B0,1B2 page 2, line 37 - line 38; claim 1; tables 17,18	1-64
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 May 2002		Date of mailing of the international search report 06/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, I

International Application No. PCT/IB 02/00342

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Due to the terms "derivatives" and "analogs" the present claims relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options that a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Furthermore, support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula (I) as defined in claim 1 without any derivatives or analogs.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. al Application No

PCT/IB 02/00342

Patent document disc in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9908501	A	25-02-1999	AU 1120599 A CN 1280571 T EP 1073643 A2 WO 9908501 A2 US 6369067 B1	08-03-1999 17-01-2001 07-02-2001 25-02-1999 09-04-2002
EP 0903343	A	24-03-1999	CN 1215051 A EP 0903343 A1 JP 11158144 A	28-04-1999 24-03-1999 15-06-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

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

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 サイバル、クマール・ダス

インド国、5 0 0 0 1 6 ハイドラバード、アメールペット 7 - 1 - 2 7、ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

(72)発明者 パーマ、パピ・レディー

インド国、5 0 0 0 1 6 ハイドラバード、アメールペット 7 - 1 - 2 7、ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

(72)発明者 アケッラ、ベンカテスワール

インド国、5 0 0 0 1 6 ハイドラバード、アメールペット 7 - 1 - 2 7、ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

(72)発明者 ラマヌジャム、ラジャゴパラン

インド国、5 0 0 0 1 6 ハイドラバード、アメールペット 7 - 1 - 2 7、ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

(72)発明者 ランジャン、チャクラバーティ

インド国、5 0 0 0 1 6 ハイドラバード、アメールペット 7 - 1 - 2 7、ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

(72)発明者 ローレイ、ブラジ・ブシャン

インド国、5 0 0 0 1 6 ハイドラバード、アメールペット 7 - 1 - 2 7、ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

(72)発明者 ローレイ、ビドヤ・ブシャン

インド国、5 0 0 0 1 6 ハイドラバード、アメールペット 7 - 1 - 2 7、ドクター・レディ

ーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

(72)発明者 パラセッリ、ビーマ・ラオ

インド国、500 016 ハイドラバード、アメールペット 7-1-27、ドクター・レディ

ーズ・ラボラトリーズ・リミテッド内

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

4C084 AA19 MA02 MA17 MA23 MA35 MA37 MA43 MA52 NA14 ZA15

ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZA81 ZA96 ZB26 ZC33 ZC35

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB06 MA01 MA02 MA04 MA17 MA23

MA35 MA37 MA43 MA52 NA14 ZA15 ZA42 ZA45 ZA66 ZA70

ZA81 ZA94 ZA96 ZB26 ZC20 ZC33 ZC35