

(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2010-500288

(P2010-500288A)

(43) 公表日 平成22年1月7日 (2010. 1. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 5 0
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 7 2
C07D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
A61P 25/28 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 253 頁) 最終頁に続く		

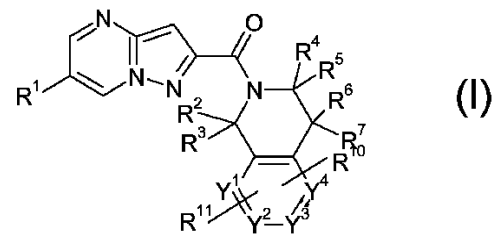
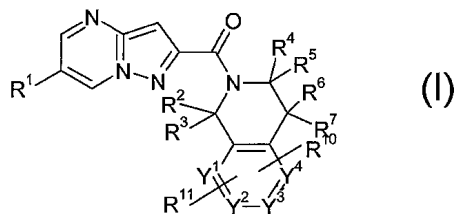
(21) 出願番号	特願2009-522284 (P2009-522284)	(71) 出願人	507409737
(86) (22) 出願日	平成19年8月3日 (2007. 8. 3)		メルツ・ファルマ・ゲーエムベーハー・ウ
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月1日 (2009. 4. 1)		ント・コー・カーゲーアーアー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/058060		ドイツ国 6 0 3 1 8 フランクフルト／
(87) 国際公開番号	W02008/015269		マイン エッケンハイマー・ラントシュト
(87) 国際公開日	平成20年2月7日 (2008. 2. 7)		ラーセ 1 0 0
(31) 優先権主張番号	60/835, 820	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成18年8月4日 (2006. 8. 4)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105290
(31) 優先権主張番号	60/877, 544		弁理士 三輪 昭次
(32) 優先日	平成18年12月28日 (2006. 12. 28)	(74) 代理人	100140132
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 竹林 則幸
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換ピラゾロピリミジン、それらの製造方法および医薬品としてのそれらの使用

(57) 【要約】

式 (I)

【化1】



(式中、

Y¹、Y²、Y³、Y⁴は、NまたはC - を表し、それによって基Y¹～Y⁴の少なくとも2つは、炭素原子を示し、R¹は、クロロまたはプロモを表し、R²～R⁷は、例えば水素、メチルまたはエチルを表し；そしてR¹⁰およびR¹¹は、独立して、例えば水素またはC₁-C₆アルキルを表す)

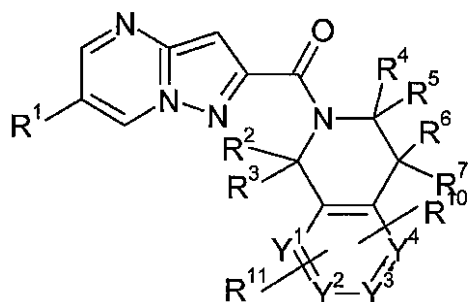
の置換ピラゾロピリミジン誘導体は、強力なmG1uR

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

I

(式中、

Y¹ は、N または C - を表し、Y² は、N または C - を表し、Y³ は、N または C - を表し、Y⁴ は、N または C - を表し、それによって基 Y¹ ~ Y⁴ の少なくとも 2 つは、炭素原子を示し、R¹ は、クロロまたはブromoを表し；R² および R³ は、それぞれ独立して水素、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；またはR² および R³ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して水素、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；またはR⁴ および R⁵ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；R⁶ および R⁷ は、独立して水素、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；またはR⁶ および R⁷ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；また、R² または R³ は、R⁶ および R⁷ と一緒になって基 CH₂ - CH₂ または CH₂ - O からの二価基を形成してもよく；

R¹⁰ および R¹¹ は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₃ - 7 - シクロアルキルオキシ、C₂ - 6 アルケニルオキシ、C₂ - 6 アルキニルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 6 アルキルアミノ、C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ジ - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、C₁ - 6 アルキル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、C₂ - 6 アルケニルアミノ、C₂ - 6 アルキニルアミノ、ジ - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ジ - C₂ - 6 アルキニルアミノ、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルケニルアミノ、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルキニルアミノ、C₂ - 6 アルケニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、C₂ - 6 アルキニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、C₂ - 6 アルケニル - C₂ - 6 - アルキニルアミノアリールアミノ、ジアアリールアミノ、アリール - C₁ - 6 アルキルアミノ、アリール - C₂ - 6 アルケニルアミノ、アリール - C₂ - 6 アルキニルアミノ、アリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール - C₁ - 6 アルキルア

20

30

40

50

ミノ、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルキニルアミノ、ヘテロアリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルキニルアミノ、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアリールアミノ、ヘテロシクリルヘテロ - アリールアミノ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₃ - 7 - シクロアルコキシ - カルボニル、C₂ - 6 アルケニルオキシカルボニル、C₂ - 6 アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - 6 アルキルアミノ - カルボニル、ジ - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ジ - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₂ - 6 アルケニル - アミノカルボニル、C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ジ - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、ジ - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルケニルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルキニル - アミノカルボニル、C₂ - 6 アルケニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₂ - 6 アルキニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₂ - 6 アルケニル - C₂ - 6 - アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリール - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、アリール - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、アリール - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、アリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ジヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ジヘテロシクリルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキル - アミノカルボニル、ヘテロシクリルアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリールアミノ - カルボニル、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₃ - 7 - シクロアルキルスルフィニル、C₂ - 6 アルケニルスルフィニル、C₂ - 6 アルキニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₃ - 7 - シクロアルキルスルホニル、C₂ - 6 アルケニルスルホニル、C₂ - 6 アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、またはアリールスルホニルアミノを表し；

10

20

30

40

またはR¹⁰およびR¹¹は、それらを保持している2個の炭素原子と一緒になって5もしくは6個の環員を有するヘテロアリールまたは5もしくは6個の環員を有するヘテロシクリル基を表し、これらは、以下の基：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 6 アルキルおよびC₁ - 6 アルコキシ；の1つによって置換されていてもよい）

で表わされるが、但し、式(I)の化合物が化合物(6 - プロモ - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンを表すことはない、ピラゾロピリミジン化合物、ならびにその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、および多形体。

【請求項2】

R¹⁰およびR¹¹は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキルオキシ、シクロヘキシル、フェニル；またはフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チア

50

ジアゾリル、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、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリニル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シノリニル、ナフチリジニルおよびイソキノリニルの群からの環系基を表す、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

R^{10} および R^{11} は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、シクロヘキシル、フェニル；またはチオフエン、ピロール、フラン、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジンおよびモルホリノの群からの環系を表す、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

10

【請求項 4】

R^2 および R^3 の一方は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し、そして R^2 および R^3 の他方は、水素を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立して水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；そして R^6 および R^7 は、水素またはメチルを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

20

【請求項 6】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して水素、メチルまたはエチルを表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

R^2 および R^3 は、独立して水素、メチルまたはエチルを表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

R^2 は、メチルまたはエチルを表し、そして R^3 は、水素を表し、そして少なくとも 1 個のキラル炭素原子を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 9】

R^2 は、メチルまたはエチルを表し、そして R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、水素を表し、そして R - 配置において少なくとも 1 個のキラル炭素原子を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

30

【請求項 10】

R^2 および R^3 は、メチルまたはエチルを表し、そして R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、水素を表し、そして S - 配置において少なくとも 1 個のキラル炭素原子を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 11】

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、すべて炭素原子を表わす、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

40

【請求項 12】

R^1 は、クロロを示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 13】

R^1 は、ブromoを示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 14】

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、水素を表す、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 15】

基 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの 3 つは炭素原子を示し、そして基 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの 1 つは、Nを示す、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

50

I) の化合物。

【請求項 16】

基 R^{10} は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、フェニルまたはチオフェン、ピロール、フラン、ピリジン、ピリミジン、もしくはモルホリン環を表し、そして基 R^{11} は、水素を表す、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載された、以下の化学名を有する式 (I) の化合物：

- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン 10
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン 20
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン 30
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン 40
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - [1, 7] ナフチリジン - 7 - イル) - メタノン
- (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - [1, 7] ナフチリジン - 7 - イル) - メタノン
- (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [2, 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン 50

[illegible]

50

[illegible]

50

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(7 - クロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - クロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(5 - クロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン	
N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド	10
N - [2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド	
N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド	
N - [2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド	
N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド	
2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド	20
2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド	
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 2 , 3 , 5 , 8 - テトラヒドロ - 6 H - 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - フェナントレン - 7 - イル) - メタノン	
2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリル	
2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボニトリル	
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	30
(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン	40
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	
(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン	50

[illegible]

50

50

[illegible]

- 2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリル
- 2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸メチルエステル
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - 3 - オキサ - 1 , 7 - ジアザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 7 - イル) - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [3 , 7] フェナントロリン - 3 - イル) - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン 10
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン 20
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (4 , 7 - ジメチル - 1 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - [3 , 7] フェナントロリン - 3 - イル) - メタノン
- 1 - [2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - エタノン
- 2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル
- 2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボン酸メチルエステル
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン 30
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - フロ [3 , 2 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン 40
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 6 - ジメチル - 3 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 2 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン
- (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - フロ [3 , 2 - g] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン
- 7 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン - 3 - オン
- 7 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン 50

- 1 - オン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジブromo - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジブromo - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

。

【請求項 18】

薬剤として使用するための式 (I) 化合物および化合物 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンならびにそれらのすべての光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒

和物または多形体。

【請求項 19】

薬剤を製造するための請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物もしくは化合物 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンまたはそれらの光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物もしくは多形体の使用。

【請求項 20】

グルタミン酸神経伝達異常と関連する状態もしくは疾患を治療するもしくは予防する薬剤を製造するための請求項 19 に記載の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物もしくは多形体の使用。

10

【請求項 21】

ヒトを含む動物において m G l u R 5 モジュレーターの負の調節効果によって影響を受けるもしくは促進される状態または疾患を予防および / または治療する薬剤を製造するための、請求項 19 に記載の化合物の使用。

【請求項 22】

アルツハイマー病、クロイツフェルト - ヤコブ症候群 / 病、ウシの海綿状脳症 (B S E)、プリオン関連の感染症、ミトコンドリア機能障害が関与する疾患、 β - アミロイドおよび / またはタウオパシーが関与する疾患、ダウン症候群、肝性脳症、ハンチントン病、運動ニューロン疾患、筋萎縮側索硬化症 (A L S)、オリブ橋小脳萎縮、術後認知機能障害 (P O C D)、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、シェーグレン症候群、神経セロイドリポフスチノーシス、神経変性小脳性運動失調、パーキンソン病、パーキンソン病の認知症、軽度認知障害、軽度認知障害の種々の形態の認知欠陥、認知症の種々の形態の認知欠陥、ボクサー認知症、血管性および前頭葉型認知症、認知障害、学習障害、眼の損傷、眼の疾患、眼の障害、緑内障、網膜症、黄斑変性、頭部もしくは脳または脊髄の損傷、頭部もしくは脳または脊髄の外傷、外傷、低血糖、低酸素症、周産期低酸素症、虚血、心停止もしくは脳卒中もしくはバイパス手術もしくは移植から生じる虚血、痙攣、てんかん様痙攣、てんかん、側頭葉てんかん、間代性筋痙攣、内耳傷害、耳鳴における内耳傷害、耳鳴、音 - または薬物 - 誘発性内耳傷害、音 - または薬物 - 誘発性耳鳴、L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病の治療における L - ドーパ誘発性ジスキネジア、ジスキネジア、ハンチントン病におけるジスキネジア、薬物誘発性ジスキネジア、神経遮断薬 - 誘発性ジスキネジア、ハロペリドール - 誘発性ジスキネジア、ドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、舞蹈病、ハンチントン舞蹈病、アテトーシス、ジストニア、常同症、バリズム、遅発性ジスキネジア、チック障害、痙攣性斜頸、眼瞼痙攣、局所性および全身性ジストニア、眼振、遺伝性小脳性運動失調、大脳皮質基底核変性症、振せん、本態性振せん、乱用、嗜癖、ニコチン嗜癖、ニコチン乱用、アルコール嗜癖、アルコール乱用、アヘン嗜癖、アヘン乱用、コカイン嗜癖、コカイン乱用、アンフェタミン嗜癖、アンフェタミン乱用、不安障害、パニック障害、不安およびパニック障害、社会不安障害 (S A D)、注意欠如多動性障害 (A D H D)、注意欠陥症候群 (A D S)、レストレスレッグ症候群 (R L S)、子供における多動、自閉症、認知症、アルツハイマー病における認知症、コルサコフ症候群における認知症、コルサコフ症候群、血管性認知症、H I V 感染症に関連する認知症、H I V - 1 脳障害、エイズ脳症、エイズ認知症複合、エイズ関連認知症、大うつ病性障害、大うつ病、うつ病、ボルナウイルス感染から生じるうつ病、ボルナウイルス感染から生じる大うつ病、双極性躁うつ病、薬物耐性、オピオイドに対する薬物耐性、運動障害、ぜい弱 X 症候群、過敏性腸症候群 (I B S)、片頭痛、多発性硬化症 (M S)、筋痙攣、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛 (D N P)、関節リウマチに関連する疼痛、アロディニア、痛覚過敏、侵害受容性疼痛、癌性疼痛、心的外傷後ストレス障害 (P T S D)、統合失調症、統合失調症の陽性もしくは認知または陰性症状、痙攣、ツレット症候群、尿失禁、嘔吐、そう痒状態、そう痒症、睡眠障害、排尿障害、下部尿路における神経筋障害、胃食道逆流性疾患 (G E R D)、胃腸障害、下部食道括約筋 (L E S) 疾患、機能性胃腸障害、消化不良、吐出、気道感

20

30

40

50

染症、神経性過食症、慢性喉頭炎、喘息、逆流関連の喘息、肺疾患、摂食障害、肥満、肥満関連の障害、肥満乱用、食品嗜癖、過食症、広場恐怖、全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖症、恐怖症、物質誘発性不安障害、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害、物質誘発性精神病性障害、または、せん妄；末梢組織、末梢神経系および CNS における腫瘍細胞成長、移動、侵入、付着および毒性の阻害；新形成、過形成、異形成、癌、癌腫、肉腫、口腔癌、扁平上皮癌（SCC）、口腔扁平上皮癌（SCC）、肺癌、肺腺癌、乳癌、前立腺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌、結腸直腸癌腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍、神経組織の腫瘍、神経膠腫、悪性神経膠腫、星細胞腫、神経膠腫、神経芽腫、グリア芽腫、髄芽腫、皮膚細胞の癌、黒色腫、悪性黒色腫、上皮新生物、リンパ腫、骨髄腫、ホジキン病、パーキットリンパ腫、白血病、胸腺腫および他の腫瘍から選ばれた状態もしくは疾患を予防および／または治療する薬剤の製造のための請求項 19 に記載の化合物の使用。

10

【請求項 23】

慢性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛（DNP）、癌性疼痛、関節リウマチに関連する疼痛、炎症性疼痛、L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、ドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療における L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療におけるドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、不安障害、パニック障害、不安およびパニック障害、社会不安障害（SAD）、全般性不安障害、物質誘発性不安障害、摂食障害、肥満、過食症、ハンチントン舞蹈病、てんかん、アルツハイマー病、統合失調症の陽性および陰性症状、認知障害、機能性胃腸障害、胃食道逆流性疾患（GERD）、片頭痛、過敏性腸症候群（IBS）から選ばれる状態もしくは疾患を治療もしくは予防するため、または認知強化および／または神経保護のための薬剤を製造するための、請求項 19 に記載の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物および多形体の使用。

20

【請求項 24】

慢性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛（DNP）、癌性疼痛、関節リウマチに関連する疼痛、炎症性疼痛、L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、ドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療における L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療におけるドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、不安障害、パニック障害、不安およびパニック障害、社会不安障害（SAD）、全般性不安障害、物質誘発性不安障害、摂食障害、肥満、過食症、片頭痛、過敏性腸症候群（IBS）、機能性胃腸障害、胃食道逆流性疾患（GERD）、ハンチントン舞蹈病および／またはてんかんから選ばれる状態もしくは疾患を治療または予防する薬剤を製造するための、請求項 19 に記載の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物および多形体の使用。

30

【請求項 25】

アルツハイマー病、統合失調症の陽性および／または陰性症状、認知障害から選ばれた状態もしくは疾患を治療もしくは予防するため、または認知強化および／または神経保護のための薬剤を製造するための、請求項 19 に記載の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物および多形体の使用。

40

【請求項 26】

過食症を予防および／または治療する薬剤を製造するための請求項 19 に記載の化合物の使用。

【請求項 27】

活性成分として請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に定義された少なくとも 1 つの式（I）の化合物もしくは化合物（6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル） - （3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル） - メタノンまたはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物もしくは多形体を、1 つもしくはそれ以上の医薬上許容しうる賦形剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 28】

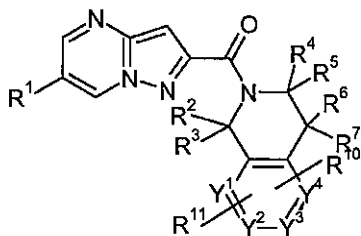
50

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に定義された少なくとも 1 つの式 (I) の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物もしくは多形体および少なくとも 1 つの NMDA 拮抗薬を、1 つまたはそれ以上の医薬上許容しうる賦形剤と共に含む、少なくとも 2 つの異なる活性成分を含む医薬組成物。

【請求項 29】

式 (I)

【化 2】



10

I

(式中、

Y^1 は、N または C - を表し、

Y^2 は、N または C - を表し、

Y^3 は、N または C - を表し、

Y^4 は、N または C - を表し、

それによって基 $Y^1 \sim Y^4$ のうちの少なくとも 2 つは炭素原子を示し、

R^1 は、クロロまたはブromoを表し；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R^2 および R^3 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R^4 および R^5 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R^6 および R^7 は、独立して水素、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R^6 および R^7 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

また、 R^2 または R^3 は、 R^6 および R^7 と一緒になって基 $CH_2 - CH_2$ または $CH_2 - O$ からの二価基を形成してもよく；

R^{10} および R^{11} は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} - シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、ジ - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、 C_{2-6} アルキニルアミノ、ジ - C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ - C_{2-6} アルキニルアミノ、 C_{1-6} アルキル - C_{2-6} - アルケニルアミノ、 C_{1-6} アルキル - C_{2-6} - アルキニルアミノ、 C_{2-6} アルケニル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルキニル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニル - C_{2-6} - アルキニルアミノアリールアミノ、ジアアリールアミノ、アリール - C_{1-6} アルキルアミノ、アリール - C_{2-6} アルケニルアミノ、アリール - C_{2-6} アルキニルアミノ、アリール - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、

20

30

40

50

ヘテロアリーールアミノ、ジヘテロアリーールアミノ、ヘテロアリーール - C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリーール - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ヘテロアリーール - C₂ - 6 アルキニルアミノ、ヘテロアリーール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリーールアリアルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルキニルアミノ、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアリアルアミノ、ヘテロシクリルヘテロ - アリアルアミノ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₃ - 7 - シクロアルコキシ - カルボニル、C₂ - 6 アルケニルオキシカルボニル、C₂ - 6 アルキニルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - 6 アルキルアミノ - カルボニル、ジ - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ジ - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₂ - 6 アルケニル - アミノカルボニル、C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ジ - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、ジ - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルケニルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルキニル - アミノカルボニル、C₂ - 6 アルケニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₂ - 6 アルキニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₂ - 6 アルケニル - C₂ - 6 - アルキニルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、ジアリアルアミノカルボニル、アリアル - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、アリアル - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、アリアル - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、アリアル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリーールアミノカルボニル、ジヘテロアリーールアミノカルボニル、ヘテロアリーール - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリーール - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリーール - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリーール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリーールアリアルアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ジヘテロシクリルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキル - アミノカルボニル、ヘテロシクリルアリアルアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリーールアミノ - カルボニル、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₃ - 7 - シクロアルキルスルフィニル、C₂ - 6 アルケニルスルフィニル、C₂ - 6 アルキニルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ヘテロアリーールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₃ - 7 - シクロアルキルスルホニル、C₂ - 6 アルケニルスルホニル、C₂ - 6 アルキニルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、またはアリアルスルホニルアミノを表し；

10

20

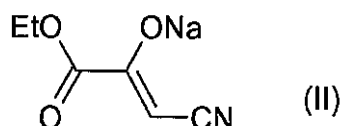
30

40

または R¹⁰ および R¹¹ は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒にあって 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロシクリル基を表し、これらは以下の基：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフル

ルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 アルコキシのうちの 1 つ、特にメチルによって置換されていてよい)

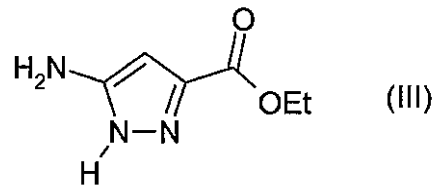
【化 3】



50

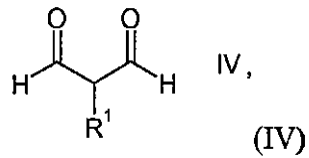
の化合物をエタノールおよび水の混合物中に懸濁し、そして塩酸で処理し、続いて $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{COOCH}_3$ と反応させて式 (III)

【化 4】



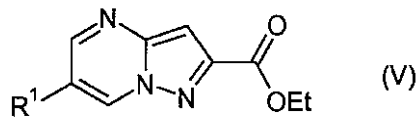
の化合物を得、これを式 (IV)

【化 5】



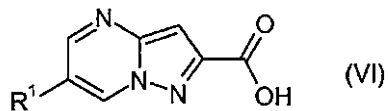
の化合物と反応させて式 (V)

【化 6】



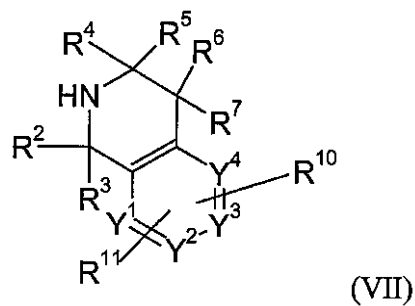
の化合物を得、これを酸性条件下で加水分解して式 (VI)

【化 7】



の化合物を得、これを縮合剤の存在下で、式 (VII)

【化 8】



のアミンで処理して式 (I) の化合物を得、所望により、これを医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、または多形体に変換する上記方法。

【請求項 30】

式 (VII)

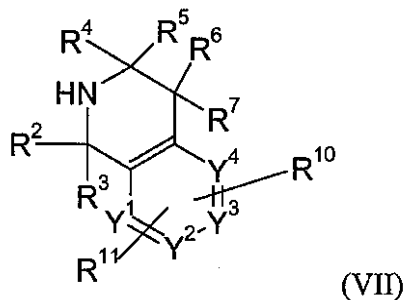
10

20

30

40

【化 9】



(VII)

10

(式中、

Y¹ は、NまたはC - を表し、Y² は、NまたはC - を表し、Y³ は、NまたはC - を表し、Y⁴ は、NまたはC - を表し、それによって基 Y¹ ~ Y⁴ のうちの少なくとも2つは、炭素原子を示し、R¹ は、クロロまたはブロモを表し；R² および R³ は、それぞれ独立して水素、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；またはR² および R³ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

20

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して水素、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；またはR⁴ および R⁵ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；R⁶ および R⁷ は、独立して水素、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；またはR⁶ および R⁷ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；また、R² または R³ は、R⁶ および R⁷ と一緒になって基 CH₂ - CH₂ または CH₂ - O から選ばれる二価基を形成してもよく；R¹⁰ および R¹¹ は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シア

30

ノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、C₁ - 6 アルキル、C₃ -7 シクロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルコキシ、C3 - 7 - シクロアルキルオキシ、C₂ - 6 アルケニルオキシ、C₂ - 6 アルキニルオキシ

、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシ

クリルオキシ、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 6 アルキルアミノ、C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ジ - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、C₁ - 6 アルキル - C₃ - 7- シクロアルキルアミノ、C₂ - 6 アルケニルアミノ、C₂ - 6 アルキニルアミノ、ジ -C₂ - 6 アルケニルアミノ、ジ - C₂ - 6 アルキニルアミノ、C₁ - 6 アルキル - C₂ -6 - アルケニルアミノ、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルキニルアミノ、C₂ - 6 アルケニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、C₂ - 6 アルキニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、C₂ - 6 アルケニル - C₂ - 6 - アルキニルアミノアリールアミノ、ジアリールアミノ、アリール - C₁ - 6 アルキルアミノ、アリール - C₂ - 6 アルケニルアミノ、アリール - C₂ - 6 アルキニルアミノ、アリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール - C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルキニルアミノ、ヘテロアリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6アルキニルアミノ、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル

アリールアミノ、ヘテロシクリルヘテロ - アリールアミノ、アシル、アシルオキシ、アシル

アミノ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₃ - 7 - シクロアルコキシ - カルボニル、

50

C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル、 C_{2-6} アルキニルオキシカルボニル、アリーール
 オキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル
 、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ - カルボニル、ジ - C_{1-6} アルキルアミ
 ノカルボニル、 C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル、ジ - C_{3-7} - シクロアル
 キルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル
 、 C_{2-6} アルケニル - アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、ジ -
 C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、ジ - C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、 C_{1-6}
 - C_{2-6} アルキル - C_{2-6} - アルケニルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル - C_{2-6} -
 アルキニル - アミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ
 カルボニル、 C_{2-6} アルキニル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-6}
 - C_{2-6} アルケニル - C_{2-6} - アルキニルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、ジ
 アリーールアミノカルボニル、アリーール - C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、アリーール -
 C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、アリーール - C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル
 、アリーール - C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリーールアミノカルボ
 ニル、ジヘテロアリーールアミノカルボニル、ヘテロアリーール - C_{1-6} アルキルアミノカ
 ルボニル、ヘテロアリーール - C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリーール - C_{2-6}
 - C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリーール - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ
 カルボニル、ヘテロアリーールアリーールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニ
 ル、ジヘテロシクリルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルアミノカ
 ルボニル、ヘテロシクリル - C_{2-6} アルケニルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル -
 C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C_{3-7} - シクロアルキル - ア
 ミノカルボニル、ヘテロシクリルアリーールアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリ
 ールアミノ - カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{3-7} - シクロアルキルス
 ルフィニル、 C_{2-6} アルケニルスルフィニル、 C_{2-6} アルキニルスルフィニル、アリ
 ールスルフィニル、ヘテロアリーールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、 C_{1-6}
 - C_{2-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} - シクロアルキルスルホニル、 C_{2-6} アルケニルスル
 ホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニ
 ル、ヘテロシクリルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、またはアリーールス
 ルホニルアミノを表し；

10

20

30

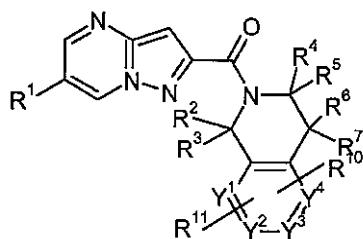
または R^{10} および R^{11} は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒に 5
 もしくは 6 個の環員を有するヘテロアリーールまたは 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロ
 シクリル基を表し、これらは以下の基：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフ
 ルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシの 1
 つによって置換されていてよい）

のアミン化合物。

【請求項 31】

式 (I)

【化 10】



40

I

(式中、

Y^1 は、N または C - を表し、

50

Y^2 は、N または C - を表し、
 Y^3 は、N または C - を表し、
 Y^4 は、N または C - を表し、
 それによって基 $Y^1 \sim Y^4$ のうちの少なくとも 2 つは、炭素原子を示し、
 R^1 は、クロロまたはブromoを表し；
 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または
 R^2 および R^3 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；
 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または
 R^4 および R^5 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；
 R^6 および R^7 は、独立して水素、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または
 R^6 および R^7 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；
 また、 R^2 または R^3 は、 R^6 および R^7 と一緒になって基 $CH_2 - CH_2$ または $CH_2 - O$ からの二価基を形成してもよく；
 R^{10} および R^{11} は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} - シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、ジ - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、 C_{2-6} アルキニルアミノ、ジ - C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ - C_{2-6} アルキニルアミノ、 C_{1-6} アルキル - C_{2-6} - アルケニルアミノ、 C_{2-6} アルケニル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルキニル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニル - C_{2-6} - アルキニルアミノアリールアミノ、ジアアリールアミノ、アリール - C_{1-6} アルキルアミノ、アリール - C_{2-6} アルケニルアミノ、アリール - C_{2-6} アルキニルアミノ、アリール - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール - C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール - C_{2-6} アルケニルアミノ、ヘテロアリール - C_{2-6} アルキニルアミノ、ヘテロアリール - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル - C_{2-6} アルケニルアミノ、ヘテロシクリル - C_{2-6} アルキニルアミノ、ヘテロシクリル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアリールアミノ、ヘテロシクリルヘテロ - アリールアミノ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} - シクロアルコキシ - カルボニル、 C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル、 C_{2-6} アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ - カルボニル、ジ - C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル、ジ - C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニル - アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、ジ - C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、ジ - C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル - C_{2-6} - アルケニルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル - C_{2-6} - アルキニル - アミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニル - C_{3-7} - シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニル - C_{2-6} - アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアアリールアミノカルボニル、アリール - C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、アリール -

10

20

30

40

50

C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、アリール - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、アリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ジヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ジヘテロシクリルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキル - アミノカルボニル、ヘテロシクリルアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリールアミノ - カルボニル、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₃ - 7 - シクロアルキルスルフィニル、C₂ - 6 アルケニルスルフィニル、C₂ - 6 アルキニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₃ - 7 - シクロアルキルスルホニル、C₂ - 6 アルケニルスルホニル、C₂ - 6 アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、またはアリールスルホニルアミノを表し；

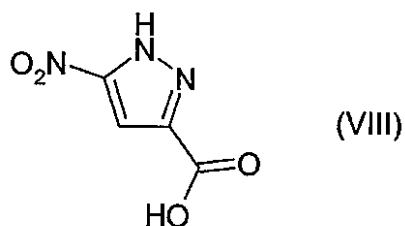
10

または R¹⁰ および R¹¹ は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒に 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロアリールまたは 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロシクリル基を表し、これらは以下の基：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 アルコキシの 1 つによって置換されていもよい)

20

で表わされるものから選ばれる化合物ならびにその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、および多形体の合成方法であって、式 (VII I)

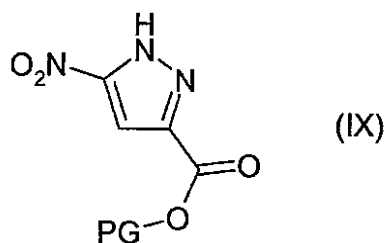
【化 1 1】



30

の化合物をアルコール性溶媒中に溶解し、そして塩化チオニルで処理して式 I X

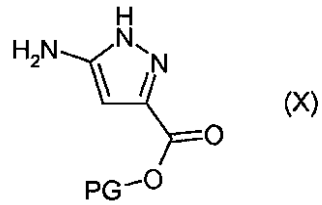
【化 1 2】



40

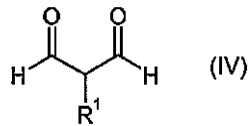
(式中、PG は、C₁ - 6 アルキルを表す) の化合物を得、これを標準条件下で還元して式 X

【化 1 3】



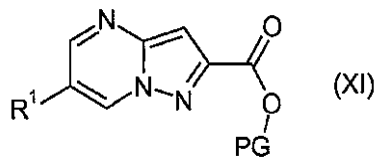
の化合物を得、これを式 (I V)

【化 1 4】



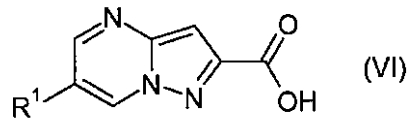
の化合物と反応させて式 (X I)

【化 1 5】



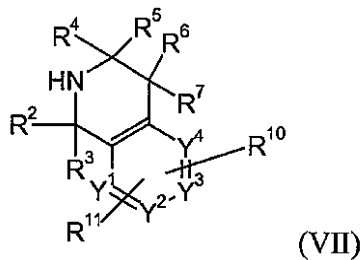
の化合物を得、これを酸性条件下で加水分解して式 (V I)

【化 1 6】



の化合物を得、これを縮合剤の存在下で式 (V I I)

【化 1 7】



のアミンで処理して式 (I) の化合物を得、所望により、これを医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、または多形体に変換する上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) モジュレーターとして作用することができるピラゾロピリミジン誘導体、それらの合成方法並びにこのような物質を投与することによる種々の疾患を治療するおよび / または障害、例えば神経障害を予防する薬剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ニューロンの刺激は、ニューロンにより放出された神経伝達物質の相互作用を通して中

10

20

30

40

50

中枢神経系（CNS）によって伝えられ、この神経伝達物質は、別のニューロンの神経性受容体に対して特異的な効果を有する。L-グルタミン酸は、哺乳動物のCNSにおける主要な興奮性神経伝達物質であり、そのため多くの生理学的プロセスで重要な役割を果たすと考えられている。グルタミン酸依存性刺激受容体は、2つの主要なグループに分けられる。第1のグループには、リガンド制御型イオンチャネルが含まれるのに対して、もう一方のものには代謝調節型グルタミン酸受容体（mGluR）が含まれる。代謝調節型グルタミン酸受容体は、Gタンパク質共役受容体（GPCR）のサブファミリーである。例えば慢性疼痛状態では、CNSの他に、イオンチャネル型および代謝調節型グルタミン酸受容体の両方が末梢で役割を果たしているという根拠が増えている。

【0003】

今のところ、これらのmGluRの8種の異なるメンバーが知られている。これらの8種の受容体は、配列相同性のような構造パラメーター、これらの受容体によって利用されるセカンドメッセンジャー系および低分子量化合物に対するそれらの異なる親和性に基づいて、3つのグループに分けることができる。mGluR1およびmGluR5は、グループIに属し、これらはホスホリパーゼCに正に共役し、そしてそれらが活性化されると細胞内カルシウムイオンが動員される。mGluR2およびmGluR3は、グループIIに属し、そしてmGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8は、グループIIIに属し、これら2つはいずれもアデニリルシクラーゼに負に共役し、すなわち、それらの活性化によって、セカンドメッセンジャーcAMPが減少し、そのためニューロンの活性が弱まる。

【0004】

mGluR5モジュレーターは、シナプス後機構を経て、シナプス前に放出された神経伝達物質グルタミン酸の効果を調整することが示されている。さらに、これらのモジュレーターは、ポジティブおよび/またはネガティブmGluR5モジュレーター（positive and/or negative mGluR5 modulators）の両方であることができるため、このようなモジュレーターは、これらの代謝調節型グルタミン酸受容体が介在する効果を高めるかまたは阻害することができる。

【0005】

特に興味深いのは、ネガティブmGluR5モジュレーターであるそれらのモジュレーターである。このようなモジュレーターは、代謝調節型グルタミン酸受容体が介在する効果を低下させる。CNSに影響を及ぼす種々の病態生理学的プロセスおよび疾患状態は、異常なグルタミン酸神経伝達と関連があると考えられており、そしてmGluR5受容体は、CNSのいくつかの領域で発現されることが示されているため、これらの受容体のモジュレーターは、CNS疾患の治療において治療上有益であるはずである。

【0006】

本発明によれば、mGluR5ポジティブまたはネガティブモジュレーターは、以下の急性もしくは慢性病理学的状態において神経保護するおよび/または疾患改善するため、または以下の状態において症候学的効果を得るために投与することができる：アルツハイマー病、クロイツフェルト-ヤコブ症候群/病、ウシの海綿状脳症（BSE）、プリオン関連の感染症、ミトコンドリア機能障害が関与する疾患、β-アミロイドが関与する疾患および/またはタウオパシー、ダウン症候群、肝性脳症、ハンチントン病、運動ニューロン疾患、筋萎縮側索硬化症（ALS）、オリブ橋小脳萎縮、術後認知機能障害（POCD）、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、シェーグレン症候群、神経セロイドリポフスチノーシス、神経変性小脳性運動失調、パーキンソン病、パーキンソン病の認知症、軽度認知障害、軽度認知障害の種々の形態の認知欠陥（cognitive deficits）、認知症の種々の形態の認知欠陥、ボクサー認知症、血管性および前頭葉型認知症、認知障害、学習障害、眼の損傷、眼の疾患、眼の障害、緑内障、網膜症、黄斑変性、頭部もしくは脳または脊髄の損傷、頭部もしくは脳または脊髄の外傷、外傷、低血糖、低酸素症、周産期低酸素症、虚血、心停止もしくは脳卒中またはバイパス手術もしくは移植から生じる虚血、痙攣、てんかん様痙攣、てんかん、側頭葉てんかん、間代性筋痙攣、内耳傷害、耳鳴におけ

10

20

30

40

50

る内耳傷害、耳鳴、音 - または薬物 - 誘発性内耳傷害、音 - または薬物 - 誘発性耳鳴、L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病の治療におけるL - ドーパ誘発性ジスキネジア、ジスキネジア、ハンチントン病におけるジスキネジア、薬物誘発性ジスキネジア、神経遮断薬 - 誘発性ジスキネジア、ハロペリドール - 誘発性ジスキネジア、ドーパミン模倣薬 (dopaminomimetic) - 誘発性ジスキネジア、舞蹈病、ハンチントン舞蹈病、アテトーシス、ジストニア、常同症、パリズム、遅発性ジスキネジア、チック障害、痙性斜頸 (torticollis spasmodicus)、眼瞼痙攣、局所性および全身性ジストニア、眼振、遺伝性小脳性運動失調、大脳皮質基底核変性症、振せん、本態性振せん、乱用、嗜癖、ニコチン嗜癖、ニコチン乱用、アルコール嗜癖、アルコール乱用、アヘン嗜癖、アヘン乱用、コカイン嗜癖、コカイン乱用、アンフェタミン嗜癖、アンフェタミン乱用、不安障害、パニック障害、不安およびパニック障害、社会不安障害 (SAD)、注意欠如多動性障害 (ADHD)、注意欠陥症候群 (ADS)、レストレスレッグ症候群 (RLS)、子供における多動、自閉症、認知症、アルツハイマー病における認知症、コルサコフ症候群における認知症、コルサコフ症候群、血管性認知症、HIV感染症に関連する認知症、HIV - 1脳障害、エイズ脳症、エイズ認知症複合、エイズ関連認知症、大うつ病性障害、大うつ病、うつ病、ボルナウイルス感染から生じるうつ病、ボルナウイルス感染から生じる大うつ病、双極性躁うつ病、薬物耐性、オピオイドに対する薬物耐性、運動障害、ぜい弱X症候群、過敏性腸症候群 (IBS)、片頭痛、多発性硬化症 (MS)、筋痙攣、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛 (DNP)、関節リウマチに関連する疼痛、アロディニア、痛覚過敏、侵害受容性疼痛、癌性疼痛、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、統合失調症、統合失調症の陽性もしくは認知または陰性症状、痙性、ツレット症候群、尿失禁、嘔吐、そう痒状態、そう痒症、睡眠障害、排尿障害、下部尿路における神経筋障害、胃食道逆流性疾患 (GERD)、胃腸障害、下部食道括約筋 (LES) 疾患、機能性胃腸障害、消化不良、吐出、気道感染症、神経性過食症、慢性喉頭炎、喘息、逆流関連の喘息、肺疾患、摂食障害、肥満、肥満関連の障害、肥満乱用、食品嗜癖、過食症 (binge eating disorders)、広場恐怖、全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖症、恐怖症、物質誘発性不安障害、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害、物質誘発性精神病性障害、または、せん妄。

10

20

30

【0007】

また、mGluR5ネガティブまたはポジティブモジュレーターを投与して末梢組織、末梢神経系およびCNSにおける腫瘍細胞成長、移動、侵入、付着および毒性を阻害することができる。mGluR5モジュレーターを投与して新形成、過形成、異形成、癌、癌腫、肉腫、口腔癌、扁平上皮癌 (SCC)、口腔扁平上皮癌 (SCC)、肺癌、肺腺癌、乳癌、前立腺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌、結腸直腸癌腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍、神経組織の腫瘍、神経膠腫 (glioma)、悪性神経膠腫、星細胞腫、神経膠腫 (neuroglioma)、神経芽腫、グリア芽腫、髄芽腫、皮膚細胞の癌、黒色腫、悪性黒色腫、上皮新生物、リンパ腫、骨髄腫、ホジキン病、パーキットリンパ腫、白血病、胸腺腫および他の腫瘍において治療処置を施すことができる。

40

【0008】

mGluR5ネガティブまたはポジティブモジュレーターのさらなる適応症については、必ずしも特定の状態は存在しないが、本化合物の投与を通して特定の生理学的なパラメーターを改善することができるそれらの適応症、例えば認知強化、学習障害および/または神経保護が含まれる。

【0009】

ポジティブモジュレーターは、統合失調症における陽性および陰性症状ならびに種々の形態の認知症および軽度認知障害における認知欠陥の治療に特に有用である。

【0010】

文献には、幾つかのタイプのmGluR5のモジュレーターが、すでに記載されている

50

。

【 0 0 1 1 】

さらにまた、幾つかのタイプのピラゾロピリミジン化合物が、先行技術に記載されている。

【 0 0 1 2 】

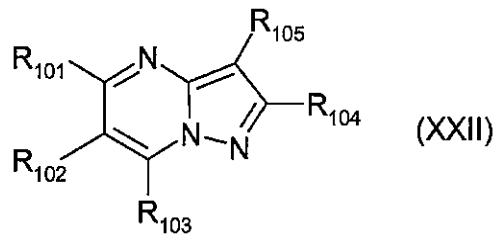
置換されたピラゾロピリミジン誘導体を製造する種々の方法は、例えば非特許文献 1 および非特許文献 2 に知られている。

【 0 0 1 3 】

特許文献 1 には、式 (X X I I) の種々のピラゾロピリミジンが記載されており、これは小分子免疫増強剤 (S M I P) として作用することができ、そして例えば癌治療に用いることができる。

10

【 化 1 】

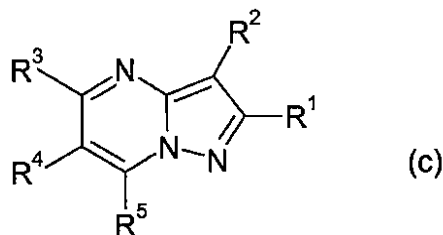


20

【 0 0 1 4 】

さらにまた、特許文献 2 には、酵素 1 1 β H S D 1 の活性を調整するまたは 1 1 β H S D 1 を阻害することが望ましい障害および疾患を治療する医薬組成物を製造するために、置換されたピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンまたはそのプロドラッグもしくは塩の使用が記載されている。特許文献 2 の文書には、以下の一般式 (C) のピラゾロ (1 , 5 - a) ピリミジン誘導体が記載されている：

【 化 2 】

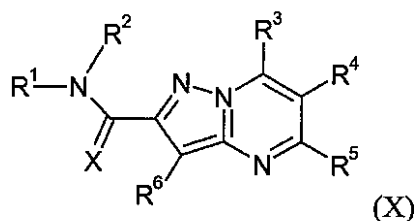


30

【 0 0 1 5 】

特許文献 3 には、ヒト細胞におけるイオンチャネルの阻害剤としてさらなる特異的なピラゾロピリミジン化合物が記載されている。この文書には、以下の一般式 (X) ：

【 化 3 】



40

(式中、

R¹ は、例えばアルキルであり； R² は、例えば水素またはアルキルであり；または R¹ および R² は、それらが場合により結合している窒素原子と一緒にあって 4 ~ 8 員ヘテロシクロアリアル環を形成し；

50

R³ は、例えば水素、アルキル、ハロ、アミノまたはアリールであり；

R⁴ は、例えば水素、ハロ、アルキルまたはアリールであり；そして

R⁵ は置換されたまたは非置換のアルキル、置換されたまたは非置換のアリール、置換されたまたは非置換のヘテロアリールおよび置換されたまたは非置換のヘテロシクロアルキルから選ばれたメンバーであり；

R⁶ は、例えば水素、ハロまたはアリールであり；そしてXは、OおよびSから選ばれたメンバーである）の化合物が、記載されている。

【0016】

しかしながら、この発明によるいくつかのピラゾロピリミジン化合物は試験されており、それらはヒト細胞におけるイオンチャネルの阻害剤としてあまり活性ではないことがわ

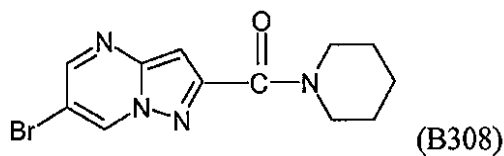
10

かっている。この特許文献3の文書には、実施例化合物（B308）および（B310）

として以下の2つの構造の化合物が記載されているが、それらは代謝調節型グルタミン酸

受容体（mGluR5）モジュレーターとして特に活性を有しないことがわかっている：

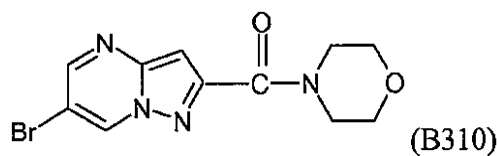
【化4】



20

（6 - ブロモピラゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル） - ピペリジン - 1 - イル - メ
タノン

【化5】



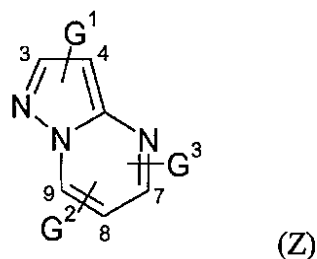
（6 - ブロモピラゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル） - モルホリン - 4 - イル - メ
タノン。

30

【0017】

特許文献4には、幾つかのタイプのピラゾロピリミジン化合物および肝炎感染症の治療
のためのそれらの使用が記載されている。特許文献4は、以下の一般式（Z）

【化6】



40

（式中：

G¹ は、例えば - OH、シアノ、- C(O) - OH、- C(O) - NR²R³ の群から
選ばれ、ここでR² およびR³ は、一緒になって5または6員の複素芳香族または飽和も
しくは部分的に不飽和の複素環式環を形成し、または

G² は、例えばアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、飽和もしくは
部分不飽和複素環式基、トリフルオロメチルからなる群より独立して選ばれ、

G³ は存在しなくてもよく、または、例えばアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘ

50

テロアリール、飽和もしくは部分不飽和複素環式基からなる群より独立して選ばれ、

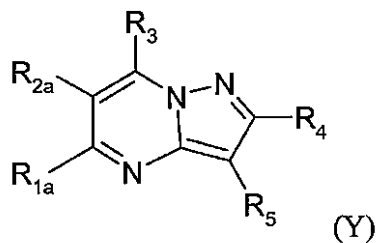
G² および G³ は、ピリミジン環の C 7、C 8 および C 9 のいずれか 2 つの位置で共に結合し、残りの位置は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシまたはシアノで場合により置換されており；

ここにおいて G¹、G² または G³ 中の前記シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは複素環式基のいずれかの環部分は、場合により置換されていてもよい) の化合物に関する。

【0018】

特許文献 5 の文書には、NADPH - オキシダーゼ阻害剤活性を有する特定のピラゾロピリミジン誘導体が記載されている。化合物は、以下の一般式 (Y)

【化 7】



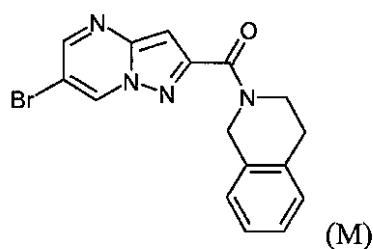
(式中、

R_{1a}、R_{2a}、R₃ - R₅ は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基、ヒドロキシル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換されたカルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換されたスルフィニル、置換されていてもよい一置換されたスルホニル、スルホ、または三置換されたシリルを表し、そして R_{1a}、R_{2a}、R₃ ~ R₅ のいずれかの組み合わせにより一緒になって環構造を形成してもよい) を有する。

【0019】

非特許文献 3 にすでに記載されたさらなるピラゾロピリミジン化合物は、以下の構造 (M) を有する：

【化 8】



(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - (1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - メタノン。

【0020】

この化合物は、しかしながら代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR5) モジュレーターとしてより制限された活性を有し、そして低下した選択性を有する。典型的な医学的適応症は、上に記載されたものである。

【 0 0 2 1 】

特許文献 6 には、カルボン酸アミド官能基を含むことができるさらなる複素環式化合物が記載されており、これはドーパミン受容体で活性を有し、そして CNS 疾患の治療に用いることができる。一例の構造として、ピラゾロピリミジンが記載されている。

【 0 0 2 2 】

特許文献 7 には、テトラヒドロイソキノリン化合物の合成が記載されており、それは医薬活性化合物を合成するための中間体として役立つことができる。

【 0 0 2 3 】

ここで、知られているピラゾロピリミジンとは構造が異なるある種のピラゾロピリミジン誘導体が、強力な m G l u R 5 モジュレーターであることが見出された。

10

【 0 0 2 4 】

従って、これらの物質は、グルタミン酸神経伝達異常 (abnormal glutamate neurotransmission) が関与する、または m G l u R 5 受容体の調整が治療上有益となる状態の治療において治療上有益となりうる。これらの物質は、医薬組成物の形態で投与するのが好ましく、その中で、それらは 1 つまたはそれ以上の医薬上許容しうる希釈剤、担体または賦形剤と共に存在する。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 2 5 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 7 1 5 3 号パンフレット

20

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 9 4 7 1 号パンフレット

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 0 3 / 0 3 7 9 0 0 号パンフレット

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 0 3 / 1 0 1 9 9 3 号パンフレット

【 特許文献 5 】 国際公開第 2 0 0 3 / 0 9 1 2 5 6 号パンフレット

【 特許文献 6 】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 5 7 3 7 号パンフレット

【 特許文献 7 】 国際公開第 2 0 0 2 / 0 8 8 0 8 8 号パンフレット

【 非特許文献 】

【 0 0 2 6 】

【 非特許文献 1 】 G. Hajos and Z. Riedl, Science of Synthesis 109, 613-678 (2002)

【 非特許文献 2 】 Laura Bettinetti (Ph. D. Thesis, University of Erlangen, Germany , 2004)

30

【 非特許文献 3 】 ChemBridge Corporation; Registry Nr. 833441-66-0 ; 2 0 0 5 年 2 月 1 8 日

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 2 7 】

本発明は、 m G l u R 5 モジュレーターである新規な医薬化合物およびその医薬組成物を提供することを目的とする。本発明のさらなる目的は、本発明の化合物またはそれを含む医薬組成物を使用することによって、グルタミン酸神経伝達異常が関与する望ましくない CNS 障害を治療する、排除する、緩和する、和らげる、または改善する新規な方法を提供することである。

40

【 0 0 2 8 】

本発明のさらなる目的は、ピラゾロピリミジン誘導体の製造方法を提供することである。

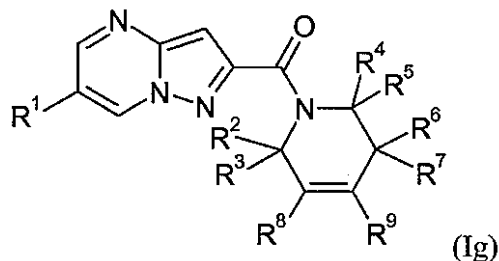
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 9 】

本発明は、一般に以下に関する：

式 (I g) のものから選ばれた化合物

【化 9】



[式中、

R^1 は、クロロまたはブロモを表し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 、これらは同一または異なってもよく、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表し；

R^8 は、水素、または C_{1-6} アルキルを表し；

R^9 は、アリールまたはヘテロアリールを表し、ここにおいてアリールまたはヘテロアリール基は、1つまたはそれ以上（例えば、1、2、または3個）の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なってもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- $N, N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれ；

または R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に5～7個（すなわち5、6または7個）の炭素原子を含む不飽和環式環系を形成してもよく、ここにおいて R^8 および R^9 によって形成された環系の0～4個（すなわち0、1、2、3または4個）の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選ばれたヘテロ原子によって置き換えられていてもよく、そしてここにおいて環系は、1つまたはそれ以上（例えば、1、2、または3個）の置換基によって場合によって置換されていてもよく、これらは同一または異なってもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- $N, N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれる]

ならびにその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、および多形体；式 Ig の化合物は、(6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノンを表さないことが理解される。

【0030】

さらに、

R^8 は、水素またはメチルを表し；

R^1 は、クロロまたはブロモを表し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 、これらは同一または異なってもよく、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表し；

R^9 は、アリーールまたはヘテロアリーールを表し、ここにおいてアリーールまたはヘテロアリーール基は、1つまたはそれ以上（例えば、1、2、または3個）の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なっている場合により置換されていてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N - C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ - N , $N - C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれ；

または R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に5～7個（すなわち5、6または7個）の炭素原子を含む不飽和環式環系を形成してもよく、ここにおいて R^8 および R^9 によって形成された環系の0～4個（すなわち0、1、2、3または4個）の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選ばれたヘテロ原子によって置き換えられていてもよく、そしてここにおいて環系は、1つまたはそれ以上（例えば、1、2、または3個）の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なっている場合により置換されていてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N - C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ - N , $N - C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれる、

このような式 (I g) の化合物。

【0031】

R^9 は、フェニルまたは単環式ヘテロアリーールを表し、ここにおいてヘテロアリーール環は、酸素、硫黄および窒素から独立して選ばれた1～4個（すなわち1、2、3または4個）のヘテロ原子を含み、そしてここにおいてフェニルまたはヘテロアリーール環は、1～3個の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なっている場合により置換されていてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N - C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ - N , $N - C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれ；

R^1 は、クロロまたはプロモを表し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 、これらは同一または異なっている場合により置換されていてもよく、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表し；そして

R^8 は、水素、またはメチルを表す、

このような式 (I g) の化合物。

【0032】

R^8 は、水素を表し；

R^9 は、フェニルを表し、1または2個の置換基によって場合により置換されており、これらは同一または異なっている場合により置換されており、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N - C_{1-6}$ アルキル - アミノカルボニル、ジ - N , $N - C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、および C_{1-6} アル

キルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

R^1 は、クロロまたはプロモを表し；そして

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 、これらは同一または異なっているもよく、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表す

このような式 (I g) の化合物。

【0033】

R^8 は、水素を表し；

R^9 は、フェニルを表し、1 または 2 個の置換基によって場合により置換されており、これらは同一または異なっているもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- N 、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、および C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

R^1 は、クロロまたはプロモを表し；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 、これらは同一または異なっているもよく、それぞれ独立して水素またはメチルを表し；そして

R^6 および R^7 は、水素を表す、

式 (I g) のこのような化合物。

【0034】

R^8 は、水素を表し；

R^9 は、フェニルを表し、1 または 2 個の置換基によって場合により置換されており、これらは同一または異なっているもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- N 、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、および C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

R^1 は、クロロまたはプロモを表し；

R^6 および R^7 は、水素を表し；そして

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の 1 つは、メチルを表し、そして R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りは、水素を表す、

このような式 (I g) の化合物。

【0035】

R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 6 個の炭素原子を含む不飽和環式環系を形成し、ここにおいて R^8 および R^9 によって形成された環系の 0 ~ 2 個 (すなわち 0、1 または 2 個) の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選ばれたヘテロ原子によって置き換えられていてもよく、そしてここにおいて環系は、1 つまたはそれ以上 (例えば、1、2、または 3 個) の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なっているもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- N 、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれ；

R^1 は、クロロまたはプロモを表し；そして

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 、これらは同一または異なっているもよく、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表す、

10

20

30

40

50

このような式 (I g) の化合物。

【 0 0 3 6 】

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 1 または 2 個の置換基によって場合により置換されたベンゼン環系を形成し、これらは同一または異なっているてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、ジ - N , N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルキルカルボニルオキシおよび C_{1 - 6} アルキルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；そして

10

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷、これらは同一または異なっているてもよく、それぞれ独立して水素、C_{1 - 6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表す、

このような式 (I g) の化合物。

【 0 0 3 7 】

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 1 または 2 個の置換基によって場合により置換されたベンゼン環系を形成し、これらは同一または異なっているてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、ジ - N , N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルキルカルボニルオキシおよび C_{1 - 6} アルキルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

20

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；

R²、R³、R⁴ および R⁵、これらは同一または異なっているてもよく、独立して水素またはメチルを表し；そして

R⁶ および R⁷ は、水素を表す、

このような式 (I g) の化合物。

【 0 0 3 8 】

さらに、

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 1 または 2 個の置換基によって場合により置換されたベンゼン環系を形成し、これらは同一または異なっているてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、ジ - N , N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルキルカルボニルオキシおよび C_{1 - 6} アルキルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

30

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；

R²、R³、R⁴ および R⁵、これらは同一または異なっているてもよく、独立して水素またはエチルもしくはトリフルオロメチルを表し；そして

R⁶ および R⁷ は、水素を表す、

40

式 (I g) の化合物。

【 0 0 3 9 】

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 1 または 2 個の置換基によって場合により置換されたベンゼン環系を形成し、これらは同一または異なっているてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、ジ - N , N - C_{1 - 6} アルキルアミノカルボニル、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルキルカルボニルオキシおよび C_{1 - 6} アルキルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；

50

R^6 および R^7 は、水素を表し；そして

R^2 および R^3 の 1 つは、メチルを表し、そして R^2 および R^3 の残り並びに R^4 および R^5 は、水素を表す、
このような式 (I g) の化合物。

【0040】

さらに、

R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 1 または 2 個の置換基によって場合により置換されたベンゼン環系を形成し、これらは同一または異なっているてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキル-アミノカルボニル、ジ- N , $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから独立して選ばれ；

R^1 は、クロロまたはプロモを表し；

R^6 および R^7 は、水素を表し；そして

R^2 および R^3 の 1 つは、エチルまたはトリフルオロメチルを表し、そして R^2 および R^3 の残りならびに R^4 および R^5 は、水素を表す、
式 (I g) の化合物。

【0041】

R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 5 個の炭素原子を含む不飽和環式環系を形成し、ここにおいて R^8 および R^9 によって形成された環の 0 ~ 3 個 (すなわち 0、1、2 または 3 個) の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選ばれたヘテロ原子によって置き換えられていてもよく、そしてここにおいて環系は、1 または 2 個の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なっているてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- N , $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれ；

R^1 は、クロロまたはプロモを表し；そして

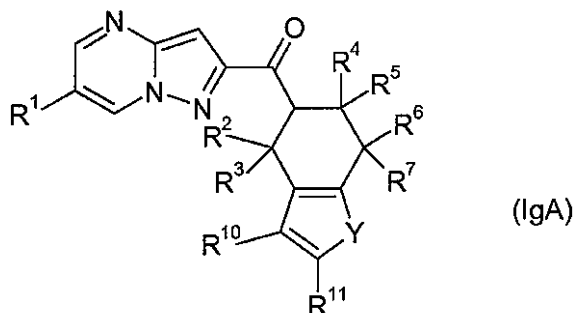
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 、これらは同一または異なっているてもよく、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表す、

このような式 (I g) の化合物。

【0042】

式 (I g A) のものから選ばれるこのような式 (I g) の化合物、

【化 10】



[式中、

10

20

30

40

50

Y は、NH、S、またはOを表し；

R¹⁰ および R¹¹、これらは同一または異なってもよく、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、N - C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ジ - N, N - C₁₋₆ アルキル - アミノカルボニル、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルカルボニルオキシ、または C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノを表し；

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；そして

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷、これらは同一または異なってもよく、それぞれ独立して水素、C₁₋₆ アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表す]。

10

【0043】

Y は、NH、S、またはOを表し；

R¹⁰ および R¹¹、これらは同一または異なってもよく、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、N - C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ジ - N, N - C₁₋₆ アルキル - アミノカルボニル、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルカルボニルオキシ、または C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノを表し；

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；

R²、R³、R⁴ および R⁵、これらは同一または異なってもよく、独立して水素またはメチルを表し；そして

20

R⁶ および R⁷ は、水素を表す、
このような式 I g A の化合物。

【0044】

Y は、NH、S、またはOを表し；

R¹⁰ および R¹¹、これらは同一または異なってもよく、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、N - C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ジ - N, N - C₁₋₆ アルキル - アミノカルボニル、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルカルボニルオキシ、または C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノを表し；

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；

30

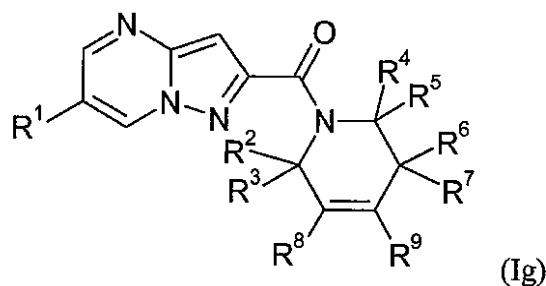
R⁶ および R⁷ は、水素を表し；そして

R² および R³ の1つは、メチルを表し、そして R² および R³ の残り、ならびに R⁴ および R⁵ は、水素を表す、
このような式 (I g A) の化合物。

【0045】

さらに、薬剤として使用するための、式 (I g) のものから選ばれる化合物

【化11】



40

[式中、

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷、これらは同一または異なってもよく、それぞれ独立して水素、C₁₋₆ アルキル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルを表し；

50

R^8 は、水素、または C_{1-6} アルキルを表し；

R^9 は、アリールまたはヘテロアリールを表し、ここにおいてアリールまたはヘテロアリール基は、1つまたはそれ以上（例えば、1、2、または3個）の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なっている場合により置換されていてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- N 、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれ；

または R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に5～7個（すなわち5、6または7個）の炭素原子を含む不飽和環式環系を形成してもよく、ここにおいて R^8 および R^9 によって形成された環系の0～4個（すなわち0、1、2、3または4個）の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選ばれたヘテロ原子によって置き換えられていてもよく、そしてここにおいて環系は、1つまたはそれ以上（例えば、1、2、または3個）の置換基によって場合により置換されていてもよく、これらは同一または異なっている場合により置換されていてもよく、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- N 、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびシクロ C_{3-12} アルキルから独立して選ばれる]

またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。

【0046】

本発明の化合物において、式(Ig)および式(IgA)によって定義された R^1 は、ブromoを表してもよい。または、式(Ig)および式(IgA)によって定義される R^1 は、クロロを表してもよい。また、本発明が、記載された化合物の光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物および多形体を含むことは当業者に明らかである。式(Ig)および式(IgA)の化合物は、本特許出願に優先する特許出願においてすでに詳述されている。

【0047】

さらに本発明は、1つまたはそれ以上の医薬上許容しうる賦形剤またはビヒクルと共に、式(Ig)または式(IgA)の少なくとも1つの化合物（式中、置換基は上記定義された通りである）、またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物および多形体を含む、医薬組成物に関する。

【0048】

さらに、グルタミン酸神経伝達異常に関連する状態もしくは疾患を治療もしくは予防する方法または治療上の利益を達成するためにmGluR5受容体を調整する方法、または認知を高めるための方法、このような方法は、ヒトを含む、生きている動物に、式(Ig)または式(IgA)のものから選ばれる化合物の治療上有効量を投与する工程を含む。

【0049】

さらにまた、式(Ig)もしくは式(IgA)の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物および多形体の製造および使用、または薬剤の生産または製造は、本発明の一部である。

【0050】

本発明は、特に式(I)のピラゾロピリミジンの化合物

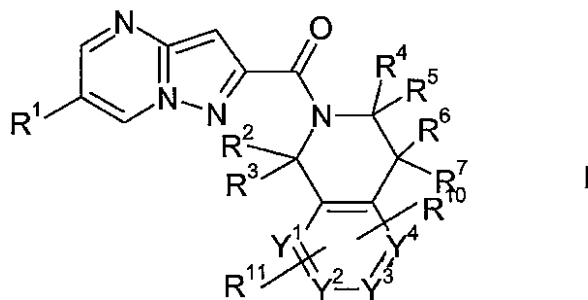
10

20

30

40

【化 1 2】



10

(式中、

Y¹ は、N または C - を表し、

Y² は、N または C - を表し、

Y³ は、N または C - を表し、

Y⁴ は、N または C - を表し、

それによって基 Y¹ ~ Y⁴ の少なくとも 2 つの基は、炭素原子を示し、

R¹ は、クロロまたはブロモを表し；

R² および R³ は、それぞれ独立して水素、C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₇ シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R² および R³ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

20

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して水素、C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₇ シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R⁴ および R⁵ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R⁶ および R⁷ は、独立して水素、C₁ - ₆ - アルキル、C₃ - ₇ シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R⁶ および R⁷ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R² または R³ は、R⁶ および R⁷ と一緒になって群 CH₂ - CH₂ または CH₂ - O からの二価基を形成してもよく；

【0051】

R¹⁰ および R¹¹ は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シア
 ノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、C₁ - ₆ アルキル、C₃ -
 ₇ シクロアルキル、C₂ - ₆ アルケニル、C₂ - ₆ アルキニル、C₁ - ₆ アルコキシ、C
 ₃ - ₇ - シクロアルキルオキシ、C₂ - ₆ アルケニルオキシ、C₂ - ₆ アルキニルオキシ
 、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシ
 クリルオキシ、C₁ - ₆ アルキルアミノ、ジ - C₁ - ₆ アルキルアミノ、C₃ - ₇ - シク
 ロアルキルアミノ、ジ - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、C₁ - ₆ アルキル - C₃ - ₇
 - シクロアルキルアミノ、C₂ - ₆ アルケニルアミノ、C₂ - ₆ アルキニルアミノ、ジ -
 C₂ - ₆ アルケニルアミノ、ジ - C₂ - ₆ アルキニルアミノ、C₁ - ₆ アルキル - C₂ -
 ₆ - アルケニルアミノ、C₁ - ₆ アルキル - C₂ - ₆ - アルキニルアミノ、C₂ - ₆ アル
 ケニル - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、C₂ - ₆ アルキニル - C₃ - ₇ - シクロアル
 キルアミノ、C₂ - ₆ アルケニル - C₂ - ₆ - アルキニルアミノアリールアミノ、ジアリ
 ールアミノ、アリール - C₁ - ₆ アルキルアミノ、アリール - C₂ - ₆ アルケニルアミノ
 、アリール - C₂ - ₆ アルキニルアミノ、アリール - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、
 ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール - C₁ - ₆ アルキルア
 ミノ、ヘテロアリール - C₂ - ₆ アルケニルアミノ、ヘテロアリール - C₂ - ₆ アルキニ
 ルアミノ、ヘテロアリール - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアリー
 ルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル - C₁ - ₆ ア
 ルキルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - ₆ アルケニルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - ₆
 アルキニルアミノ、ヘテロシクリル - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル
 アリールアミノ、ヘテロシクリルヘテロ - アリールアミノ、アシル、アシルオキシ、アシ

30

40

50

ルアミノ、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、 $C_3 - 7$ - シクロアルコキシ - カルボニル、 $C_2 - 6$ アルケニルオキシカルボニル、 $C_2 - 6$ アルキニルオキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ヘテロアリーロキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ - カルボニル、ジ - $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_3 - 7$ - シクロアルキルアミノカルボニル、ジ - $C_3 - 7$ - シクロアルキルアミノカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキル - $C_3 - 7$ - シクロアルキルアミノカルボニル、 $C_2 - 6$ アルケニル - アミノカルボニル、 $C_2 - 6$ アルキニルアミノカルボニル、ジ - $C_2 - 6$ アルケニルアミノカルボニル、ジ - $C_2 - 6$ アルキニルアミノカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキル - $C_2 - 6$ - アルケニルアミノカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキル - $C_2 - 6$ - アルキニル - アミノカルボニル、 $C_2 - 6$ アルケニル - $C_3 - 7$ - シクロアルキルアミノカルボニル、 $C_2 - 6$ アルキニル - $C_3 - 7$ - シクロアルキルアミノカルボニル、 $C_2 - 6$ アルケニル - $C_2 - 6$ - アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアアリールアミノカルボニル、アリール - $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル、アリール - $C_2 - 6$ アルケニルアミノカルボニル、アリール - $C_2 - 6$ アルキニルアミノカルボニル、アリール - $C_3 - 7$ - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ジヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリール - $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール - $C_2 - 6$ アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - $C_2 - 6$ アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - $C_3 - 7$ - シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ジヘテロシクリルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - $C_2 - 6$ アルケニルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - $C_2 - 6$ アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - $C_3 - 7$ - シクロアルキル - アミノカルボニル、ヘテロシクリルアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリールアミノ - カルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_3 - 7$ - シクロアルキルスルフィニル、 $C_2 - 6$ アルケニルスルフィニル、 $C_2 - 6$ アルキニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、 $C_3 - 7$ - シクロアルキルスルホニル、 $C_2 - 6$ アルケニルスルホニル、 $C_2 - 6$ アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルアミノ、またはアリールスルホニルアミノを表し；

10

20

30

または R^{10} および R^{11} は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒にあって 5 または 6 個の環員を有するヘテロアリールを表し、または以下の基の 1 つによって置換されうる 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロシクリル基：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルコキシ、特にメチル]

ならびにその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、および多形体に関するが、但し、式 (I) の化合物は、化合物 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンを表すことはない。

40

【0052】

また、本発明は、 R^{10} および R^{11} は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、シクロヘキシル、フェニル、または群：チオフェン、ピロール、フラン、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、モルホリノからの環系を表す、上に記載された式 (I) の化合物に関する。

【0053】

また、本発明は、 R^{10} および R^{11} は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒にあって群ピリジン、ピリミジン、チオフェン、ピロール、フラン、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、5 もしくは 6 個の環員を有する

50

ヘテロアリアルまたは群モルホリン、ピペラジンおよびピペリジンからの5もしくは6個の環員を有するヘテロシクリル基を表し、これらはメチルによって置換されていてもよい、上に記載された式(I)の化合物に関する。

【0054】

また、本発明は、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立して水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシルまたはトリフルオロメチルを表す、式(I)の化合物に関する。

【0055】

また、本発明は、 R^2 および R^3 の1つは、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し、そして R^2 および R^3 の残りは、水素を表す、式(I)の化合物に関する。

10

【0056】

また、本発明は、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立して水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；そして R^6 および R^7 は、水素またはメチルを表す、式(I)の化合物に関する。

【0057】

また、本発明は、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して水素、メチルまたはエチルを表す、式(I)の化合物に関する。

【0058】

また、本発明は、 R^2 および R^3 が、独立して水素、メチルまたはエチルを表す、式(I)の化合物に関する。

20

【0059】

また、本発明は、 R^2 は、メチルまたはエチルを表し、そして R^3 は、水素を表し、そして少なくとも1個のキラル炭素原子を有する式(I)の化合物に関する。

【0060】

また、本発明は、 R^2 および R^3 は、メチルまたはエチルを表し、そして R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、水素を表し、そしてR-配置で少なくとも1個のキラル炭素原子を有する、式(I)の化合物に関する。

【0061】

また、本発明は、 R^2 および R^3 は、メチルまたはエチルを表し、そして R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、水素を表し、そしてS-配置において少なくとも1個のキラル炭素原子を有する、式(I)の化合物に関する。

30

【0062】

本発明は、特に、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 が、すべて炭素原子を表す、式(I)の化合物に関する。

【0063】

また、本発明は、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 の3つが、炭素原子を表し、そして Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 の1つが、窒素原子を表す、式(I)の化合物に関する。

【0064】

また、本発明は、 R^1 が、クロロを示す、式(I)の化合物に関する。

【0065】

また、本発明は、 R^1 が、プロモを示す、式(I)の化合物に関する。

40

【0066】

また、本発明は、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、水素を表す、式(I)の化合物に関する。

【0067】

また、本発明は、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 の2つが炭素原子を示し、そして Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 の2つが窒素原子を示す、式(I)の化合物に関する。

【0068】

また、本発明は、 R^{10} および R^{11} が、独立して以下の基：水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニト

50

ロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_3 - 7$ シクロアルキルオキシ、 $C_2 - 6$ アルケニルオキシ、 $C_2 - 6$ アルキニルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - 6$ アルキルアミノ、 $C_3 - 7$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキル - $C_3 - 7$ シクロアルキルアミノ、 $C_2 - 6$ アルケニルアミノ、 $C_2 - 6$ アルキニルアミノ、アリール - $C_1 - 6$ アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール - $C_1 - 6$ アルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル - $C_1 - 6$ アルキルアミノ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、 $C_3 - 7$ - シクロアルコキシ - カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ - カルボニル、ジ - $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アリール - $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル、アリール - $C_2 - 6$ アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ - アルキルスルホニルアミノおよびアリールスルホニルアミノを表す、式 (I) の化合物に関する。

10

【0069】

また、本発明は、

R^{10} および R^{11} が、独立して以下の基：水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、アセチル、アセチルオキシ、アセチルアミノ、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、ヘテロアリール（そして特にフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラゾリル）：ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニルオキシ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - 6$ アルキルアミノからの1つまたは2つの基によって置換されたヘテロアリール（そして特にフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラゾリル）；ヘテロシクリル（そして特にピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）および群：ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニルオキシ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - 6$ アルキルアミノからの1つまたは2つの基によって置換されたヘテロシクリル（そして特にピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）を表す、式 (I) の化合物に関する。

20

30

40

【0070】

また、本発明は、基 R^{10} が、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、フェニルまたはチオフェン、ピロール、フラン、ピリジン、ピリミジン、もしくはモルホリン環を表し、そして基 R^{11} は、水素を表す、式 (I) の化合物に関する。

【0071】

また、本発明は、基 R^{10} および R^{11} の両方が、水素を表す、式 (I) の化合物に関する。

【0072】

また、本発明は、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 が、すべて炭素原子を表し、そして R^2

50

および R^3 が、独立して水素またはメチルを表し、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、水素を表し、そして R^{10} および R^{11} が、独立して水素またはメチルを表す、式 (I) の化合物に関する。

【0073】

また、本発明は、以下の化学名の1つを有する式 (I) の化合物：

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - [1, 7] ナフチリジン - 7 - イル) - メタノン

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - [1, 7] ナフチリジン - 7 - イル) - メタノン

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [2, 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン

【0074】

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [2, 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フルオロ - 1

- 50

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 7 - ジメチル

- 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1, 7 - ジメチル
 - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1, 5 - ジメチル
 - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (7 - クロロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - クロロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 0 0 8 0 】

10

(5 - クロロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン
 N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド
 N - [2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド
 N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド
 N - [2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド
 N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド
 2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド
 2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 2, 3, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザ - フェナントレン - 7 - イル) - メタノン

20

2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリル
 2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボニトリル
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

30

40

【 0 0 8 1 】

(6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 6 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - プロモ -

50

[illegible]

【 0 0 8 3 】

【 0 0 8 4 】

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2 - フルオ

50

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 -

50

50

- 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 -
 ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 -
 ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 -
 ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 8 -
 ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - 10
 ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン
 2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチ
 ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリル
 2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチ
 ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸メチルエステル
【 0 0 8 8 】
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル
 - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - 3 - オキサ - 1 , 7 - ジアザ - シクロペンタ [a] ナフタレ
 ン - 7 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (4 - メチル - 1 , 20
 4 - ジヒドロ - 2 H - [3 , 7] フェナントロリン - 3 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル
 - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタ
 ノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - メタンスルホ
 ニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メタンスルホ
 ニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - メタンスルホ
 ニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン 30
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メタンスルホ
 ニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (4 , 7 - ジメチル
 - 1 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - [3 , 7] フェナントロリン - 3 -
 イル) - メタノン
 1 - [2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1
 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - エタノン
 2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチ
 ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル
 2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチ 40
 ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボン酸メチルエステル
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 -
 (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル]
 - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 -
 (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル]
 - メタノン
【 0 0 8 9 】
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 -
 (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] 50

10

20

30

40

50

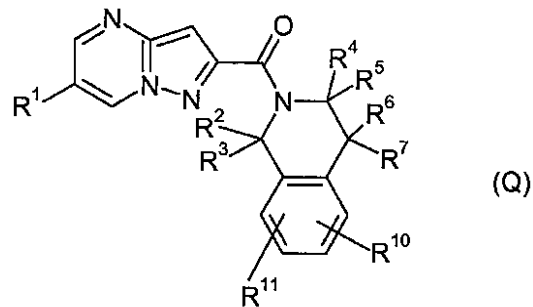
モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 -
 ピペリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 -
 ピペリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 -
 ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 -
 ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 ならびにそれらの光学異性体、塩、多形体、水和物および溶媒和物に関する。

10

【 0 0 9 1 】

また、本発明は、構造 (Q) を有する式 (I) の化合物

【 化 1 3 】



20

(式中、基 R¹ ~ R⁷、R¹⁰ および R¹¹ は、一般式 (I) について上に定義された通りである) に関する。

【 0 0 9 2 】

本発明は、特に基 R²、R³、R⁴ および R⁵ が、独立して水素またはメチルを表し、そして R⁶ および R⁷ が、水素を表す化合物に関する。

【 0 0 9 3 】

また、本発明は、放射性原子によって標識された式 (I) または式 (I a) の化合物に関する。典型的な化合物としては、1つまたはそれ以上の水素がトリチウムによって置換されたもの、ここで1つまたはそれ以上の C¹² が C¹⁴ によって置換されたもの、1つまたはそれ以上のフッ素原子が、F¹⁸ または他の同位体によって置換されたものが含まれる。これらは、疾患 (例えば癌) の治療だけでなく、診断目的にも用いることができる。分子内で交換される放射性原子は、多くの場合、炭素、水素、ハロゲン、硫黄またはリンの同位体である。

30

【 0 0 9 4 】

本発明は、一般に、薬剤を製造するための、およびヒトを含む哺乳動物において以下に記載された種々の疾患を治療するための代謝調節型グルタミン酸受容体モジュレーター (そして特に m G l u R 5 モジュレーター) の使用に関する。

【 0 0 9 5 】

特に、本発明は、薬剤を製造するためのおよびヒトを含む哺乳動物を治療するための、上に定義された式 (I) もしくは式 (I a) の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物もしくは多形体の使用に関する。

40

【 0 0 9 6 】

また、化学名 (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンを有する式 (I) の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物もしくは多形体は、薬剤の製造に使用することができる。

【 0 0 9 7 】

本発明は、特にグルタミン酸神経伝達異常と関連する状態または疾患を治療または予防

50

する薬剤を製造するための化合物の使用に関する。本発明は、特に、ヒトを含む動物において、m G l u R 5 モジュレーターの負の調節効果によって影響を受けるまたは促進される状態または疾患を予防および / または治療する薬剤を製造するための化合物の使用に関する。

【 0 0 9 8 】

本発明は、好ましくは明細書中に先に記載されたものから選ばれる状態または疾患の薬剤を製造するための m G l u R 5 モジュレーターおよび特に式 (I) の化合物の使用に関する。

【 0 0 9 9 】

本発明は、特に、グルタミン酸神経伝達異常に関連する状態が明細書中に先に記載されたものから選ばれる、m G l u R 5 モジュレーター、特に式 (I) の化合物の使用に関する。

10

【 0 1 0 0 】

本発明は、特にグルタミン酸神経伝達異常に関連する状態が神経因性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛 (D N P)、癌性疼痛、関節リウマチに関連する疼痛、炎症性疼痛、L - ドーパ - 誘発性および遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、不安障害、ハンチントン舞蹈病、てんかん、アルツハイマー病、統合失調症の陽性および陰性症状、認知障害、逆流、片頭痛から選ばれる、または認知強化および / または神経保護のための化合物の使用に関する。

【 0 1 0 1 】

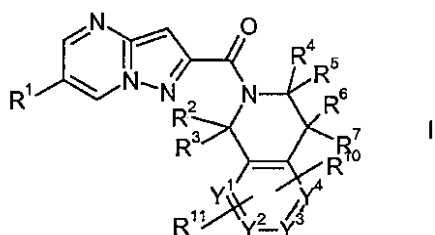
20

本発明は、特に、活性成分として上に定義された少なくとも 1 つの式 (I) の化合物またはその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物もしくは多形体を、1 つもしくはそれ以上の医薬上許容しうる賦形剤と共に含む医薬組成物に関する。

【 0 1 0 2 】

また、本発明は、式 (I) の化合物

【 化 1 4 】



30

(式中、

Y¹ は、N または C - を表し、

Y² は、N または C - を表し、

Y³ は、N または C - を表し、

Y⁴ は、N または C - を表し、

それによって基 Y¹ ~ Y⁴ の少なくとも 2 つは、炭素原子を意味し、

R¹ は、クロロまたはプロモを表し；

40

R² および R³ は、それぞれ独立して水素、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R² および R³ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して水素、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R⁴ および R⁵ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R⁶ および R⁷ は、独立して水素、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R⁶ および R⁷ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

また、R² または R³ は、R⁶ および R⁷ と一緒になって群 C H₂ - C H₂ または C H

50

₂ - Oからの二価基を形成してもよく；

【0103】

R¹⁰ および R¹¹ は、独立して：水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₇ シクロアルキルオキシ、C₂₋₆ アルケニルオキシ、C₂₋₆ アルキニルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ、C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、ジ-C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、C₂₋₆ アルケニルアミノ、C₂₋₆ アルキニルアミノ、ジ-C₂₋₆ アルケニルアミノ、ジ-C₂₋₆ アルキニルアミノ、C₁₋₆ アルキル-C₂₋₆ アルケニルアミノ、C₁₋₆ アルキル-C₂₋₆ アルキニルアミノ、C₂₋₆ アルケニル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、C₂₋₆ アルキニル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、C₂₋₆ アルケニル-C₂₋₆ アルキニルアミノアリールアミノ、ジアアリールアミノ、アリール-C₁₋₆ アルキルアミノ、アリール-C₂₋₆ アルケニルアミノ、アリール-C₂₋₆ アルキニルアミノ、アリール-C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール-C₁₋₆ アルキルアミノ、ヘテロアリール-C₂₋₆ アルケニルアミノ、ヘテロアリール-C₂₋₆ アルキニルアミノ、ヘテロアリール-C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル-C₁₋₆ アルキルアミノ、ヘテロシクリル-C₂₋₆ アルケニルアミノ、ヘテロシクリル-C₂₋₆ アルキニルアミノ、ヘテロシクリル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアリールアミノ、ヘテロシクリルヘテロアリールアミノ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₃₋₇ シクロアルコキシカルボニル、C₂₋₆ アルケニルオキシカルボニル、C₂₋₆ アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、ジ-C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、C₁₋₆ アルキル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、C₂₋₆ アルケニルアミノカルボニル、C₂₋₆ アルキニルアミノカルボニル、ジ-C₂₋₆ アルケニルアミノカルボニル、ジ-C₂₋₆ アルキニルアミノカルボニル、C₁₋₆ アルキル-C₂₋₆ アルケニルアミノカルボニル、C₁₋₆ アルキル-C₂₋₆ アルキニルアミノカルボニル、C₂₋₆ アルケニル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、C₂₋₆ アルキニル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、C₂₋₆ アルケニル-C₂₋₆ アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアアリールアミノカルボニル、アリール-C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、アリール-C₂₋₆ アルケニルアミノカルボニル、アリール-C₂₋₆ アルキニルアミノカルボニル、アリール-C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ジヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリール-C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール-C₂₋₆ アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリール-C₂₋₆ アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリール-C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ジヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロシクリル-C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリル-C₂₋₆ アルケニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル-C₂₋₆ アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル-C₃₋₇ シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリールアミノカルボニル、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、C₃₋₇ シクロアルキルスルフィニル、C₂₋₆ アルケニルスルフィニル、C₂₋₆ アルキニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル、C₂₋₆ アルケニルス

10

20

30

40

50

ルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、またはアリールスルホニルアミノを表し；

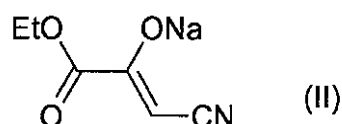
または R^{10} および R^{11} は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒に 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロアリールまたは 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロシクリル基を表し、これらは以下の基の 1 つ：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシ、特にメチルによって置換されていてもよい）

【0104】

ならびにその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、および多形体の合成方法であって、その際、式 (II) の化合物を

10

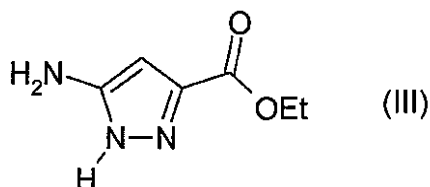
【化15】



溶媒、特にエタノールおよび水の混合物中に懸濁し、そして酸、特に塩酸で処理し、続いて $H_2NNHCOOCH_3$ と反応させて式 (III) の化合物を得、

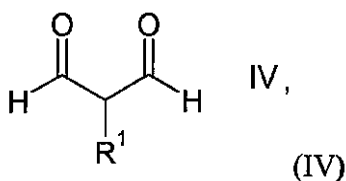
20

【化16】



の化合物を得、次いで、これを式 (IV) の化合物

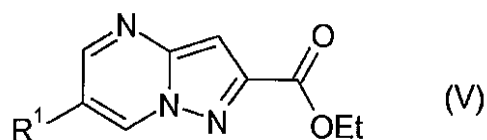
【化17】



30

と反応させて式 (V) の化合物

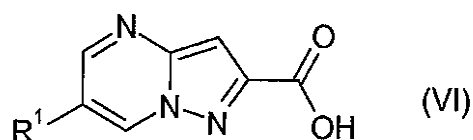
【化18】



40

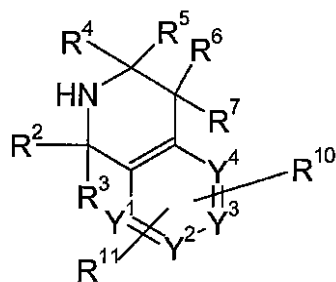
を得、これを酸性条件下で、加水分解して式 (VI) の化合物

【化19】



を得、次いでこれを、好ましくは縮合剤の存在下で、式 (VII) のアミン

【化 2 0】



(VII)

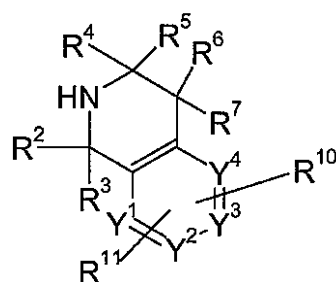
10

で処理して、式 (I) の化合物を得、所望によりこれを医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、または多形体に変換する、前記方法に関する。

【 0 1 0 5】

また、本発明は、式 (V I I) のアミン化合物

【化 2 1】



(VII)

20

(式中 :

Y^1 は、NまたはC - を表し、

Y^2 は、NまたはC - を表し、

Y^3 は、NまたはC - を表し、

Y^4 は、NまたはC - を表し、

それによって基 $Y^1 \sim Y^4$ の少なくとも2つは、炭素原子を示し、

R^1 は、クロロまたはブromoを表し；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R^2 および R^3 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R^4 および R^5 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R^6 および R^7 は、独立して水素、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R^6 および R^7 は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

また、 R^2 または R^3 は、 R^6 および R^7 と一緒になって群 $CH_2 - CH_2$ または $CH_2 - O$ からの二価基を形成してもよく；

【 0 1 0 6】

R^{10} および R^{11} は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} - シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、ジ - C_{3-7} - シクロアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル - C_{3-7}

50

- シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、 C_{2-6} アルキニルアミノ、ジ- C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ- C_{2-6} アルキニルアミノ、 C_{1-6} アルキル- C_{2-6} アルケニルアミノ、 C_{1-6} アルキル- C_{2-6} アルキニルアミノ、 C_{2-6} アルケニル- C_{3-7} シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルキニル- C_{3-7} シクロアルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニル- C_{2-6} アルキニルアミノアリールアミノ、ジアリールアミノ、アリール- C_{1-6} アルキルアミノ、アリール- C_{2-6} アルケニルアミノ、アリール- C_{2-6} アルキニルアミノ、アリール- C_{3-7} シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール- C_{2-6} アルケニルアミノ、ヘテロアリール- C_{2-6} アルキニルアミノ、ヘテロアリール- C_{3-7} シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル- C_{2-6} アルケニルアミノ、ヘテロシクリル- C_{2-6} アルキニルアミノ、ヘテロシクリル- C_{3-7} シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアリールアミノ、ヘテロシクリルヘテロアリールアミノ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル、 C_{2-6} アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、ジ- C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニル-アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、ジ- C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、ジ- C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル- C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキル- C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニル- C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニル- C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニル- C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリール- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、アリール- C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、アリール- C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、アリール- C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ジヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール- C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリール- C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリール- C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、ジヘテロシクリルアミノカルボニル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリル- C_{2-6} アルケニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル- C_{2-6} アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル- C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリールアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルフィニル、 C_{2-6} アルケニルスルフィニル、 C_{2-6} アルキニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、 C_{2-6} アルケニルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、またはアリールスルホニルアミノを表し；

または R^{10} および R^{11} は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒に 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロアリールまたは 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロシクリル基を表し、これらは以下の基の 1 つ：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシ、特にメチルによって置換されていてもよい) に関する。

【0107】

10

20

30

40

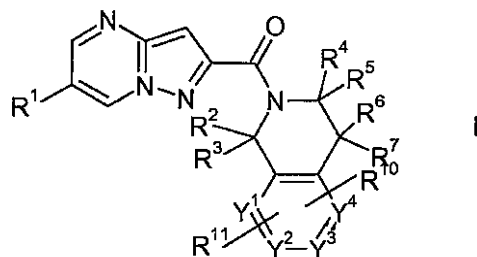
50

式 (V I I) の好ましい化合物は、式 (I) について上に定義された種々の基の定義を有する。

【 0 1 0 8 】

また、本発明は、式 (I) のものから選ばれる化合物

【 化 2 2 】



10

(式中、

Y¹ は、N または C - を表し、

Y² は、N または C - を表し、

Y³ は、N または C - を表し、

Y⁴ は、N または C - を表し、

それによって Y¹ ~ Y⁴ の少なくとも 2 つは、炭素原子を示し、

R¹ は、クロロまたはブromoを表し；

20

R² および R³ は、それぞれ独立して水素、C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₇ シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R² および R³ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して水素、C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₇ シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R⁴ および R⁵ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

R⁶ および R⁷ は、独立して水素、C₁ - ₆ - アルキル、C₃ - ₇ シクロアルキルまたはトリフルオロメチルを表し；または

R⁶ および R⁷ は、いずれも環の炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

また、R² または R³ は、R⁶ および R⁷ と一緒になって群 C H₂ - C H₂ または C H₂ - O からの二価基を形成してもよく；

30

【 0 1 0 9 】

R¹⁰ および R¹¹ は、独立して水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリール、C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₇ シクロアルキル、C₂ - ₆ アルケニル、C₂ - ₆ アルキニル、C₁ - ₆ アルコキシ、C₃ - ₇ - シクロアルキルオキシ、C₂ - ₆ アルケニルオキシ、C₂ - ₆ アルキニルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₁ - ₆ アルキルアミノ、ジ - C₁ - ₆ アルキルアミノ、C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、ジ - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、C₁ - ₆ アルキル - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、C₂ - ₆ アルケニルアミノ、C₂ - ₆ アルキニルアミノ、ジ - C₂ - ₆ アルケニルアミノ、ジ - C₂ - ₆ アルキニルアミノ、C₁ - ₆ アルキル - C₂ - ₆ - アルケニルアミノ、C₁ - ₆ アルキル - C₂ - ₆ - アルキニルアミノ、C₂ - ₆ アルケニル - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、C₂ - ₆ アルキニル - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、C₂ - ₆ アルケニル - C₂ - ₆ - アルキニルアミノアリールアミノ、ジアアリールアミノ、アリール - C₁ - ₆ アルキルアミノ、アリール - C₂ - ₆ アルケニルアミノ、アリール - C₂ - ₆ アルキニルアミノ、アリール - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール - C₁ - ₆ アルキルアミノ、ヘテロアリール - C₂ - ₆ アルケニルアミノ、ヘテロアリール - C₂ - ₆ アルキニルアミノ、ヘテロアリール - C₃ - ₇ - シクロアルキルアミノ、ヘテロアリールアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ジヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル - C₁ - ₆ ア

40

50

ルキルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ、ヘテロシクリル - C₂ - 6
 アルキニルアミノ、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル
 アリールアミノ、ヘテロシクリルヘテロ - アリールアミノ、アシル、アシルオキシ、アシル
 アミノ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₃ - 7 - シクロアルコキシ - カルボニル、
 C₂ - 6 アルケニルオキシカルボニル、C₂ - 6 アルキニルオキシカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル
 、アミノカルボニル、C₁ - 6 アルキルアミノ - カルボニル、ジ - C₁ - 6 アルキルアミ
 ノカルボニル、C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、ジ - C₃ - 7 - シクロアル
 キルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル
 、C₂ - 6 アルケニル - アミノカルボニル、C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ジ - 10
 C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、ジ - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、C₁
 - 6 アルキル - C₂ - 6 - アルケニルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキル - C₂ - 6 -
 アルキニル - アミノカルボニル、C₂ - 6 アルケニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ
 カルボニル、C₂ - 6 アルキニル - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル、C₂ -
 6 アルケニル - C₂ - 6 - アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジ
 アリールアミノカルボニル、アリール - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、アリール -
 C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、アリール - C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル
 、アリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノカルボニル ヘテロアリールアミノカルボ
 ニル、ジヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₁ - 6 アルキルアミノカ
 ルボニル、ヘテロアリール - C₂ - 6 アルケニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C
 2 - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロアリール - C₃ - 7 - シクロアルキルアミノ
 カルボニル、ヘテロアリールアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニ
 ル、ジヘテロシクリルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルアミノカ
 ルボニル、ヘテロシクリル - C₂ - 6 アルケニルアミノ - カルボニル、ヘテロシクリル -
 C₂ - 6 アルキニルアミノカルボニル、ヘテロシクリル - C₃ - 7 - シクロアルキル - ア
 ミノカルボニル、ヘテロシクリルアリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルヘテロアリ
 ールアミノ - カルボニル、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₃ - 7 - シクロアルキルス
 ルフィニル、C₂ - 6 アルケニルスルフィニル、C₂ - 6 アルキニルスルフィニル、アリ
 ールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロシクリルスルフィニル、C₁ -
 6 アルキルスルホニル、C₃ - 7 - シクロアルキルスルホニル、C₂ - 6 アルケニルスル
 ホニル、C₂ - 6 アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニ
 ル、ヘテロシクリルスルホニル、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、またはアリールス
 ルホニルアミノを表し；

10

20

30

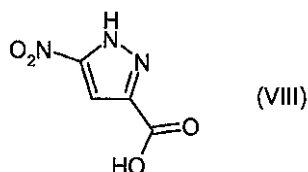
または R¹⁰ および R¹¹ は、それらを保持している 2 個の炭素原子と一緒に 5
 もしくは 6 個の環員を有するヘテロアリールまたは 5 もしくは 6 個の環員を有するヘテロ
 シクリル基を表し、これらは、以下の基の 1 つ：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ
 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 アルコ
 キシ、特にメチルによって置換されていてもよい)

【0110】

ならびにその光学異性体、医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、および多形体の合成
 方法であって、その際、式 (VII) の化合物

40

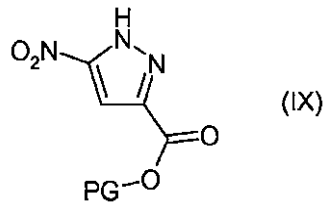
【化 23】



を、溶媒、好ましくはアルコール性溶媒（例えば、エタノール）中に溶解し、そしてエス
 テル化剤（例えば塩化チオニル）で処理して式 IX の化合物

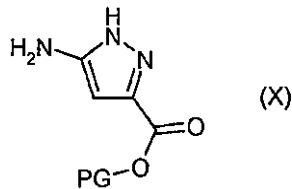
50

【化 2 4】



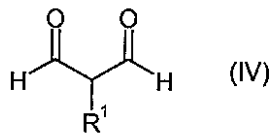
(式中、PGは、保護基、そして好ましくはC₁ - 6アルキルを表す)を得、これを標準条件下で還元して式Xの化合物

【化 2 5】



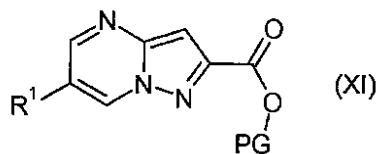
を得、次いでこれを式(IV)の化合物

【化 2 6】



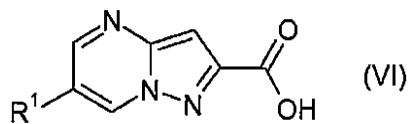
と反応させて式(XI)の化合物

【化 2 7】



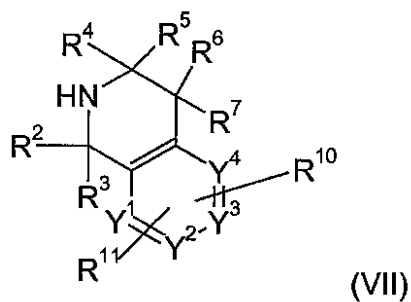
を得、これを好ましくは酸性条件下で加水分解して式(VI)の化合物

【化 2 8】



を得、これを好ましくは縮合剤の存在下で式(VII)のアミン

【化 2 9】



で処理して式(I)の化合物を得、所望により、これを医薬上許容しうる塩、水和物、溶媒和物、または多形体に変換する、前記方法に関する。

10

20

30

40

50

【0111】

また、本発明は、式(I)の化合物をエナンチオ選択性反応で製造する方法に関する。

【0112】

さらに、上に記載された式(I)のmGluRモジュレーターは、異なる機構を経て神経学的効果を示す他の物質と組み合わせて投与したときに、高い活性を有することが期待される。

【0113】

また、本発明は、上に定義された少なくとも1つの式(I)の化合物を含み、そしてさらに少なくとも1つのNMDA-アンタゴニストを、1つまたはそれ以上の医薬上許容しうる賦形剤と共に含む、少なくとも2つの異なる活性成分を含む医薬組成物に関する。これらの組成物は、CNS関連の疾患、認知強化の治療および神経保護に用いることができる。

10

【0114】

また、グループIのmGluRモジュレーターおよびNMDA受容体アンタゴニストの同時投与は、動物モデルにおいて神経保護をもたらすことが示されている(例えば、Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2006, 66, 301-309; Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2003, 43, 481-492; Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2006, 48, 491-497参照)。

【0115】

前記の特定の化合物に関して、併用療法は、mGluRモジュレーターまたはNMDA受容体アンタゴニストによる単独療法よりも大きな神経保護効果を示す。特に活性NMDA受容体アンタゴニストとして、化合物メマンチンを挙げることができ、これは1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタンとしても知られている(US 4,122,193; US 4,273,774; およびUS 5,061,703参照)。

20

【0116】

さらにまた、化合物ネラメキサンは、1-アミノ-1,3,3,5,5-ペンタメチルシクロヘキサンとしても知られており、さらなる活性NMDA受容体アンタゴニストであり、そしてUS 6,034,134およびUS 6,071,966に詳細に記載されている。メマンチンおよびネラメキサンは、受容体に対して中程度の親和性を有する全身活性な非競合的NMDA受容体アンタゴニストである。

30

【0117】

それらは、強い電位差依存特性(voltage dependent characteristics)および速い遮断/脱遮断動態(blocking/unblocking kinetics)を示す(例えばGortelmeyer et al., *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1992, 42:904-913; Winblad et al., *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Rogawski, *Amino Acids*, 2000, 19: 133-49; Danysz et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-43; Jirgensons et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35: 555-565参照)。

【0118】

mGluR5モジュレーターとNMDAアンタゴニストとの組み合わせは、1つの医薬組成物中に本発明のmGluR5モジュレーターおよびNMDA受容体アンタゴニストを含む、単一の医薬組成物(主に先行技術に記載されたように)で、または、医薬製剤において1つは本発明のmGluR5モジュレーターを含み、そして1つはNMDA受容体アンタゴニストを含む、共同で(同時または逐次)投与すべき2つの別々の医薬組成物もしくは製剤で実現することができる。しかしながら、「共同」とみなされる逐次投与について、本発明のmGluR5モジュレーターおよびNMDA受容体アンタゴニストは、哺乳動物において生じる有益効果が依然として可能な時間間隔において別々に投与しなければならない。例えば、本発明のmGluR5モジュレーターおよびNMDA受容体アンタゴニストは、同じ日に(例えば、それぞれ-1日に1回または2回)、好ましくは相互に1時間以内に、そして最も好ましくは同時に投与しなければならない。

40

【0119】

50

また、本発明は、上記の式 (I) の化合物および NMDA 受容体アンタゴニストの併用を含む医薬組成物に関する。特に興味深いのは、NMDA 受容体アンタゴニストが、メマンチンおよびネラメキサン（または、その組み合わせ）ならびにその医薬上許容しうる塩、多形体、水和物および溶媒和物から選ばれる組成物である。

【0120】

また、本発明は、上に定義された少なくとも1つの式 (I) の化合物を含み、そしてさらに少なくとも1つの L - ドーパ、別のドーパミン模倣薬（特に抗パーキンソン症候群ドーパミン模倣薬、例えばプロモクリプチン、カベルゴリン、ロピニロール、プラミペロール (pramipexole)、ペルゴリド、ロチゴチン）、および神経遮断薬（特に従来の神経遮断薬、例えばハロペリドール、ペルフェナジン、クロルプロマジン、メトクロプラミド）を含む、少なくとも2つの異なる活性成分を含む医薬組成物に関する。

10

【0121】

これらの組み合わせ生成物は、例えば CNS 関連の障害および疾患の治療に用いることができる。式 (I) の化合物の抗運動障害効果 (antidyskinetic effect) のため、L - ドーパ、ドーパミン模倣薬または神経遮断薬で典型的に治療される状態に加えて、薬物誘発性ジスキネジア、神経遮断薬 - 誘発性ジスキネジア、ハロペリドール - 誘発性ジスキネジア、ドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジアを治療することができる。

【0122】

また、本発明は、ヒトを含む、生きている動物に、記載された組成物の治療上有効量を投与する工程を含む、ヒトを含む、生きている動物に対して神経保護をもたらす方法に関する。

20

【0123】

本発明は、薬剤として使用するための式 (I) の化合物に関する。さらにまた、本発明は、上に記載された疾患および状態を治療する薬剤を製造するための式 (I) の化合物の使用に関する。

【0124】

また、本発明は、医薬として使用するための式 (I) の化合物および化合物 (6 - プロモ - ピラゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンならびにそれらの全ての光学異性体、医薬上許容しうる円、水和物、溶媒和物または多形体に関する。

30

【0125】

さらにまた、本発明は、ヒトを含む動物において神経保護をもたらす薬剤を製造するための記載された組成物の使用に関する。

【0126】

さらにまた、本発明は、グルタミン酸神経伝達異常に関連する状態を、または mGluR5 受容体の調整が治療上利益となる状態を治療する薬剤の製造における式 (I) の化合物の使用に関する。治療することができる障害は、すでに上に記載されている。好ましい状態および適応症は、以下の通りである：

a) mGluR5 モジュレーターについて：慢性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛 (DNP)、癌性疼痛、関節リウマチに関連する疼痛、炎症性疼痛、L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、ドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療における L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療におけるドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、不安障害、パニック障害、不安およびパニック障害、社会不安障害 (SAD)、全般性不安障害、物質誘発性不安障害、摂食障害、肥満、過食症、ハンチントン舞蹈病、てんかん、アルツハイマー病、統合失調症の陽性および陰性症状、認知障害、機能性胃腸障害、胃食道逆流性疾患 (GERD)、片頭痛、過敏性腸症候群 (IBS)、または認知強化および/または神経保護のため。

b) mGluR5 の負の調整について：慢性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛 (DNP)、癌性疼痛、関節リウマチに関連する疼痛、炎症性疼痛、L - ドーパ - 誘発性

40

50

ジスキネジア、ドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療における L - ドーパ - 誘発性ジスキネジア、パーキンソン病治療におけるドーパミン模倣薬 - 誘発性ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、不安障害、パニック障害、不安およびパニック障害、社会不安障害 (SAD)、全般性不安障害、物質誘発性不安障害、摂食障害、肥満、過食症、片頭痛、過敏性腸症候群 (IBS)、機能性胃腸障害、胃食道逆流性疾患 (GERD)、ハンチントン舞蹈病および / またはてんかん。

c) mGluR5 の正の調整について: アルツハイマー病、統合失調症の陽性および / または陰性症状、認知障害、または認知強化および / または神経保護のため。

【0127】

一般に、mGluR5 ネガティブモジュレーターおよび特に本発明の式 (I) の化合物は、特に過食症の治療に用いることができる。

10

【0128】

本発明の目的では、式 (I) の化合物において種々の炭化水素を含む部分の炭素原子含量は、部分中の最小および最大炭素原子数を明記した接頭辞によって示され、すなわち、接頭辞 C_{i-j} は、整数「i」~ 整数「j」個の炭素原子を含む部分を示す。従って、例えば、 (C_{1-3}) アルキルは、1 ~ 3 個の炭素原子 (すなわち 1、2 または 3 個の炭素原子) を含むアルキル (メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル)、その直鎖および分枝鎖形態のことであり、 (C_{1-6}) は、例えば 1 ~ 6 個の炭素原子 (すなわち 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子) の基のことである。

【0129】

20

本明細書に使用されるように、特記しない限り、以下の定義を適用することができ、用語「 C_{1-6} アルキル」は、直鎖または分枝鎖アルキル基を表し、これはハロゲン、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルアミノおよびジ - $(C_{1-6}$ アルキル) アミノから選ばれた 1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されてもよい。このようなアルキル基の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、tert - ブチル、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-CBr_3$ および $-CCl_3$ が含まれる。

【0130】

用語「 C_{2-6} アルケニル」は、直鎖または分枝鎖アルケニル基を表す。用語「 C_{1-6} アルコキシ」は、直鎖または分枝鎖 - O - C_{1-6} アルキル基を表し、これはハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルアミノおよびジ - $(C_{1-6}$ アルキル) アミノから選ばれた 1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい。このようなアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、 $-OCF_3$ および $-OC_2F_5$ が含まれる。

30

【0131】

用語「シクロ C_{3-12} アルキル」は、単環式もしくは二環式または三環式アルキル基を表し、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、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチルおよびアダマンタニルが含まれ、それらは 1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されてもよく、それらは同一または異なってもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シアノメチル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノおよびジ - $(C_{1-6}$ アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノおよび C_{1-6} アルキレンジオキシから独立して選ばれる。

40

【0132】

用語「アリール」は、フェニルまたはナフチルを表し、ここにおいてフェニルまたはナフチル基は、1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換され、それらは同一または異なってもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シアノメチル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、

50

C₁ - 6 アルキルカルボニルオキシ、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ - (C₁ - 6 アルキル) アミノ、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、N - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ジ - N, N - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニル、シクロ C₃ - 1₂ アルキルまたは場合により C₁ - 6 アルキレンジオキシから独立して選ばれる。アリーの典型的な例は、フェニルおよび上記の置換基の 1 つまたは 2 つによって置換されたフェニルである。

【0133】

用語「アシル」は、好ましくは - (C = O) - アルキル； - (C = O) アリール； - (C = O) - アラルキル、 - (C = O) - ヘテロシクリル、C₁ - 6 - アルキルカルボニル、C₃ - 7 シクロアルキルカルボニル、C₂ - 6 アルケニルカルボニル、C₂ - 6 アルキニルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルまたはヘテロシクリルカルボニルを表し、ここにおいて、用語アルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、上に定義された通りである。例は、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルまたはピバロイルである。

10

【0134】

用語「ヘテロアリール」は、酸素、硫黄および窒素から選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む芳香族 5 ~ 6 員環、またはベンゼン環もしくは酸素、硫黄および窒素から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員環と縮合した、酸素、硫黄および窒素から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員環を含む二環式基を表し、ここにおいて、ヘテロアリール基は、1 つまたはそれ以上（特に 1 つまたは 2 つ）の置換基によって場合により置換されてもよく、それらは同一または異なってもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニルオキシ、C₁ - 6 アルキルアミノおよびジ - (C₁ - 6 アルキル) アミノ、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、N - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ジ - N, N - C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、シクロ C₃ - 1₂ アルキル、C₁ - 6 アルキレンジオキシおよびアリールから独立して選ばれる。代表的なヘテロアリール基としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、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、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シノリニル、ナフチリジニルおよびイソキノリニルが含まれる。例は、ピリジル、ピリミジル、チエニル、フリルなどである。

20

30

【0135】

用語「ヘテロシクリル」は、酸素、硫黄および窒素から選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和非芳香族の 3 ~ 12 員環、ならびに酸素、硫黄および窒素から選ばれた 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 12 員を有する飽和または不飽和非芳香族の二環式環系を表し、ここにおいて複素環式環または環系は、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 6 アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニルおよびアリールから独立して選ばれた 1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されており；このようなヘテロシクリル基の例としては、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリジニルまたはピペラジニルが含まれ、その際、複素環式環または環系は、それが結合している基に対して窒素または炭素原子を介して場合により結合している。

40

【0136】

50

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

【0137】

本発明の化合物は、通常 IUPAC または CAS 命名系に従って命名した。当業者に周知の略語を使用することができる（例えば、フェニルについて「Ph」、メチルについて「Me」、エチルについて「Et」、時間について「h」、そして室温について「rt」）。

【0138】

用語「類似体」または「誘導体」は、本明細書では慣用の医薬の感覚で使用され、関連分子と構造的に似ているが、標的設定して制御されたやり方で修飾して関連分子の1つまたはそれ以上の特定の置換基を代替の置換基で置き換え、それによって関連分子と構造的に類似した分子を生成させた分子のことである。改善されたまたは偏った特性（例えば特異的に標的設定された受容体タイプにおけるより高い効力および/または選択性、血液脳関門を透過するより高い能力、より少ない副作用、など）を有することができる、公知の化合物のわずかに改質されたバージョンを確認するための類似体の合成およびスクリーニング（例えば、構造および/または生化学的分析を用いる）は、製薬化学において周知の薬物設計のアプローチである。

10

【0139】

さらに、当業者に公知の方法を用いて、改善された治療有効性、すなわち、特異的に標的設定された受容体タイプでのより高い効力および/または選択性、哺乳動物の血液脳関門を透過するより高いまたは低い能力（例えばより高いまたは低い血液脳関門透過速度）、より少ない副作用、などを有する本発明の化合物の類似体および誘導体をつくることができる。

20

【0140】

本発明の組成物と関連して用いられる「医薬上許容しうる」なる成句は、生理学上許容され、そして哺乳動物（例えば、ヒト）に投与したときに典型的に有害反応を生じることがないこのような組成物の分子単位および他の成分のことである。好ましくは、本明細書に使用されるように、用語「医薬上許容しうる」は、哺乳動物、そしてより詳しくはヒトに使用するために、連邦政府もしくは州政府の監督官庁によって認可されたまたは米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

【0141】

本発明の化合物は、医薬上許容しうる塩の形態であってもよい。「医薬上許容しうる塩」は、親化合物の生物学的効果および性質を有し、そして生物学上またはその他の点で望ましいそれらの塩のことである。塩の性質は、重要ではないが、但し、それは非毒性であり、そして所望の薬理活性を実質的に妨げない。

30

【0142】

キラル中心を有する本発明の化合物は、光学活性なおよびラセミ体の形態で存在し、単離することができることは当業者に知られている。いくつかの化合物は、多形性を示すことがある。本発明が本明細書に記載された有用な性質を有する本発明の化合物のすべてのラセミ体の、光学活性な、多形性の、互変異性体の、または立体異性体の形態またはそれらの混合物を包含することを理解すべきである。

40

【0143】

本出願に引用される全ての特許、出願、刊行物、試験方法、文献および他の物質は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0144】

以下のスキーム1～3は、本発明の式(I)の化合物の製造を記載する。全ての出発物質は、有機化学の当業者に周知の手法によって、これらのスキームに記載された手法によって製造することができるか、または商業的に入手することができる。本発明の最終化合物の全ては、これらのチャートに記載された手法によってまたはそれに類似の手法によって製造することができ、それらは有機化学の当業者に周知である。スキームに用いた全ての変数は、下の定義された通りであるか、または特許請求の範囲の通りである。1つまた

50

はそれ以上のキラル中心を含む化合物は、ラセミ体または種々の立体異性体の混合物として製造し、それから分離することができる。しかしながら、それらは、特定のエナンチオ選択合成によって製造することもできる。いくつかのキラル化合物について、鏡像異性体は、薬理活性において異なる。

【 0 1 4 5 】

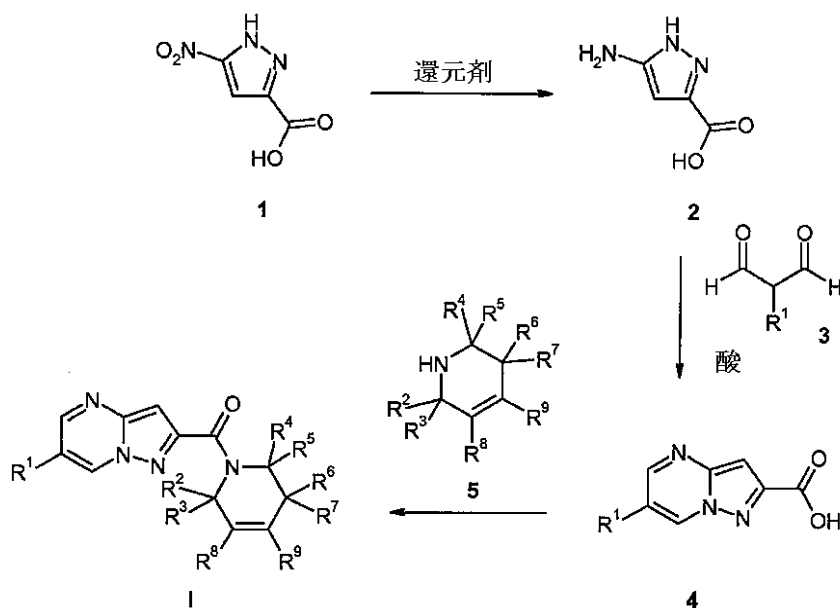
本発明の化合物は、スキーム 1 に従って合成することができる。

5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 1 を溶媒、例えばメタノール中、炭素上のパラジウム (0) の存在下、水素で処理するような標準条件下で還元して 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 2 を得る。化合物 2 を、酸性条件、例えば酢酸の下、高められた温度で、R 1 位置にプロモまたはクロロ置換基を有するジアルデヒド 3 と反応させて、6 - プロモ - または 6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 (4) を得る。式 I の化合物は、例えば O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (「 T B T U 」) または N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド (E D C) を含む縮合剤の存在下で、適当な第二級アミン 5 との反応を経て 4 から製造される。

10

【 0 1 4 6 】

【 化 3 0 】



20

30

スキーム 1 : 式 I の化合物への一般的な手法。

【 0 1 4 7 】

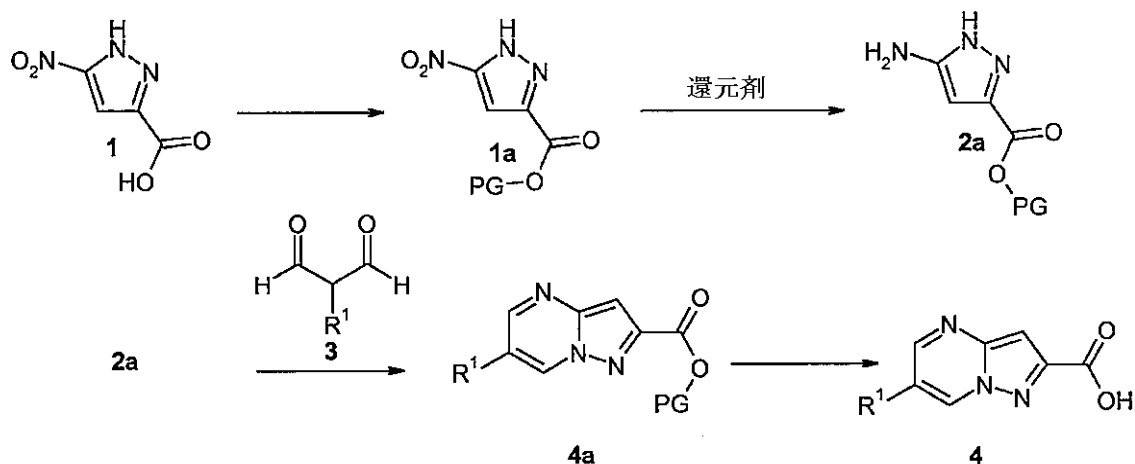
アミン (5) は商業的に入手可能であるか、または文献の手法に従って製造することができる (例えば Bull. Soc. Chim. Belg., v.71, 1962; p. 592; US 2002/049223 A1 (2002/04/25); Chem. Ber., 84, 1951, p. 795-798; Bull. Soc. Chim. Fr.5, 4, 1937, p. 1265-1269; Zh. Obshch. Khim., 7, 1937, p. 1999-2004; Chem. Pharm. Bull., EN, 31, 8, 1983, p. 2583-2592; Tetrahedron, 28, 1972, p. 5999-6004; J. Org. Chem., 34, 8, 1969, p. 2478; Pharm. Chem. J. (Engl. Tran.), 5; 5; 1971, p. 260; Khfzan; Khim. Farm. Zh., 5, 5, 1971, p. 13 参照) 。

40

【 0 1 4 8 】

化合物 4 は、スキーム 2 に従って製造することができる。

【化 3 1】



10

スキーム 2：化合物 4 への一般的な手法

【0149】

5 - ニトロ - 3 - ピラゾールカルボン酸 1 をアルコール性溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中に溶解し、そして塩化チオニルと反応させてアルキルエステル基を有する化合物 1 a を得る。用語「PG」は、分枝アルキル鎖、例えばメチルおよびエチル基を含むすべての C₁ - 6 アルキル鎖を表す。5 - ニトロ - 3 - ピラゾール - カルボン酸アルキルエステル 1 a を、メタノールのような溶媒中、炭素上のパラジウム (0) の存在下、水素で処理するような標準条件下で還元して 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アルキルエステル 2 a を得る。化合物 2 a を、高められた温度で酢酸のような酸性条件下で、R¹ 位置にブromoまたはクロロ置換基を有するジアルデヒド 3 と反応させて 6 - ブromo - または 6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸アルキルエステル (4 a) を得る。エステル 4 a を硫酸 (30%) のような酸性条件下で加水分解して 6 - ブromo - または 6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 4 を得る。式 I の化合物は、スキーム 1 に示すように 4 から適当な第二級アミン 5 との反応を経て製造される。

20

30

【0150】

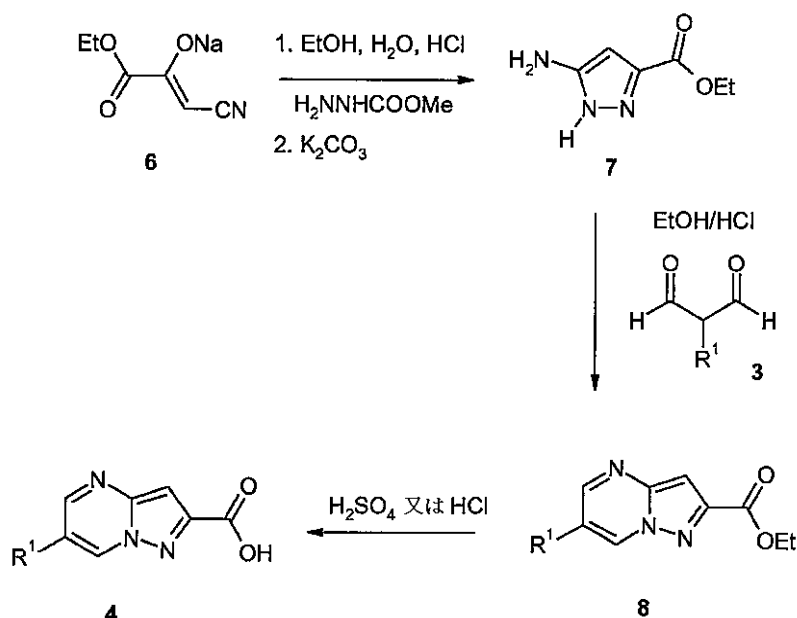
また、化合物 4 は、スキーム 3 に従って製造することができる。

エチル 3 - シアノ - 2 - オキソプロピオネートナトリウム塩 (「NaCOPE」) 6 をメチルヒドラジノホルミエートで処理してエチル 5 - アミノピラゾール - 3 - カルボキシレート 7 を得る。化合物 7 を、酸性条件下で、R¹ 位置でブromoまたはクロロ置換基を有するジアルデヒド 3 と反応させてエチル 6 - ブromo - または 6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボキシレート 8 を得る。エステル 8 を酸性条件下で加水分解して 6 - ブromo - または 6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 4 を得る。式 I の化合物は、スキーム 1 に示すように 4 から適当な第二級アミン 5 との反応を経て製造される。

40

【0151】

【化 3 2】



10

スキーム 3：化合物 4 への一般的な手法

【0152】

20

上記の変換において、望ましくない副反応を回避するために当該化合物の分子中のすべての反応性の基を保護する必要があるかまたは望ましいことは、明らかである。

【0153】

以下、「DMF」は N,N - ジメチルホルムアミドとして、「HCl」は塩酸として、「DMSO」はジメチルスルホキシドとしてそして「TBTU」O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートとして定義される。

【0154】

製造 1

5 - ニトロ - 3 - ピラゾール - カルボン酸メチルエステル

30

5 - ニトロ - 3 - ピラゾールカルボン酸 (21.44 g, 136.5 mmol) を乾燥メタノール (200 mL) 中に溶解した。次いで、塩化チオニル (9.9 mL, 136.5 mmol) を室温で滴下するやり方でゆっくりと加えた。反応混合物を、還流下およびアルゴン雰囲気下で一夜加熱した。放冷した後、溶媒を真空下で蒸発させ、そして粗物質を、沸騰ヘキサン (200 mL) で加熱した。放冷してヘキサンを除去した後、物質をペンタン 200 mL で 2 回洗浄した。次いで、溶媒を除去し、そして生成物を真空下で乾燥させて 5 - ニトロ - 3 - ピラゾール - カルボン酸メチルエステル (22.35 g, 95.7%) を得た。

【0155】

製造 2

40

5 - アミノ - 3 - ピラゾール - カルボン酸メチルエステル

5 - ニトロ - 3 - ピラゾール - カルボン酸メチルエステル (22.35 g, 130.6 mmol) を THF および氷酢酸、各 160 mL 中に溶解した。次いで、Pd - C (10%, 4.36 g) を加え、そして反応液を水素雰囲気下、室温で 6 日間撹拌した。次いで、混合物をセライトで濾過し、そして溶媒を真空下で除去した。粗物質を塩化メチレン (800 mL) 中に溶解し、そして炭酸水素ナトリウム (200 g) を加え、濾過し、そして溶媒を真空下で再び除去した。酢酸臭がなくなるまでこの手法を繰り返した。5 - アミノ - 3 - ピラゾール - カルボン酸メチルエステルを高収率で単離した (16.91 g, 91.7%)。

【0156】

50

製造 3

6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

5 - アミノ - 3 - ピラゾールカルボン酸メチルエステル (16 . 91 g , 119 . 8 mmol) をエタノール (2 . 4 L) 中に溶解し、そして塩酸 (37 % , 12 . 5 mL , 150 mmol) を加えた。次いで、2 - ブロモ - マロンアルデヒド (18 . 9 g , 125 . 2 mmol) の溶液をエタノール (1 . 4 L) 中に溶解し、そして室温で滴下するやり方で素早く加えた。30分後、沈殿が観察された；6時間後、沈殿を除去し、そしてエタノール 50 mL , そしてその後ジエチルエーテル 50 mL で洗浄した。ここで、きれいな生成物 4 . 19 g を単離した。濾液を蒸発させて結晶化させた後、さらに生成物 1 . 43 g を得て 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た (5 . 62 g , 18 . 3 % d . Th) 。出発アミン 5 - アミノ - 3 - ピラゾールカルボン酸メチルエステル 1 g のみのより小さなスケールでの反応の場合、収率はより良好で、例えば 68 % であった。

【 0157 】

製造 4

6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 2 - カルボン酸

6 - ブロモピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (3 . 76 g , 14 . 68 mmol) を水 600 mL 中で加熱し、硫酸 (30 %) 190 mL およびメタノール / 水混合物 50 mL を蒸留により反応混合物から除去した。放冷した後、水 50 mL を加え、混合物を再び加熱し、そしてアルコール - 水混合物 50 mL を除去した。このサイクルを 6 回繰り返し、反応混合物を室温に冷却し、そしてガラスフィルターで濾過した。粗物質を水 (100 mL) 、アセトン (20 mL) およびエーテル (20 mL) で洗浄し、そして真空下で乾燥させて 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を得た (2 . 61 g , 10 . 78 mmol ; 73 . 5 %) 。

物理的特性は以下の通りである：¹H NMR (DMSO) : δ (ppm) 13 . 4 , 9 . 7 , 8 . 7 , 7 . 2 .

【 0158 】

6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 2 - カルボン酸

メチル 6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 2 - カルボキシレートの加水分解は、メチル 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 a] ピリミジン - 2 - カルボキシレートについて上に記載された同様の条件下で実施した。

【 0159 】

製造 5

エチル 5 - アミノピラゾール - 3 - カルボキシレート

10 L 三口フラスコは、機械的スターラー、還流冷却器および窒素入口を備えていた。エチル 3 - シアノ - 2 - オキソプロピオネートナトリウム塩 (「 NaC O P E 」) (653 . 18 g ; 4 . 0 mol) に、水 585 mL , エタノール 3 . 6 L および塩酸 (12 N ; 4 . 2 mol) 350 mL を加えた。生成した懸濁液を室温で 15 分間撹拌した。次いで、メチルヒドラジノホルミエート (356 . 0 g ; 3 . 95 mol) を固形物質として加えた。わずかに発熱反応が生じた。混合物を室温で 6 時間撹拌した後、さらにメチルヒドラジノホルミエート (12 . 0 g ; 133 . 7 mmol) を加え、そして橙色懸濁液を室温で一夜撹拌した。次いで炭酸カリウム (K_2CO_3 , 300 . 0 g ; 2 . 17 mol) 、続いて水 250 mL を加えた。内部温度は 60 に上昇し、そしてガスが激しく発生し始めた。混合物を還流で 4 時間加熱した。室温に冷却した後、アルコールを蒸発させて赤色ペーストを得、それを水 1 L および酢酸エチル 3 L 中に溶かした。水相をさらに酢酸エチル 500 mL で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥させた。濾過した後、溶媒を蒸発させて褐色ペースト 330 g を得た。この粗生成物を、エーテル 1 L と混合して薄茶色の固形物を得、それを濾過によって橙色の液相から分離した。固形物を真空下で乾燥させて (7) 229 . 12 g を得た。液相を蒸発させた；残留物をエーテル 250 mL 中に溶かし、そして - 30 に冷却して

10

20

30

40

50

さらなる7を15.09 g得た。7の全収率は、244.21 g (1.57 mol; 39.3%)であった。物理的特性は以下の通りである：¹H-NMR (DMSO)：δ (ppm) 1.26, 4.21, 5.0, 5.76, 12.12.

【0160】

製造6

エチル6-ブロモ-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボキシレート

2 L丸底フラスコに、エチル5-アミノピラゾール-3-カルボキシレート(7)(44.92 g; 289.50 mmol)、エタノール1.2 Lおよび塩酸27 mL(12 N; 324.0 mmol)を入れた。生成した黄色溶液に2-ブロモマロンアルデヒド(43.71 g; 289.54 mmol)を固形物として加えた。薄茶色の溶液が形成され、これから15分後に黄褐色固形物が沈殿し始めた。懸濁液を室温で一夜攪拌し、その後、吸引濾過した。固形物をエーテル200 mLで洗浄して40 / 1 torrで乾燥させた後、(8a)62.50 gを得た。濃縮して-30 に冷却することによって濾液からさらなる結晶を単離した。8aの全収量74.12 g(274.4 mmol; 94.8%)をHPLC-純度>97%で得た。

10

物理的特性は以下の通りである：¹H-NMR (DMSO)：δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.24, 8.74, 9.68.

【0161】

製造7

クロロマロンアルデヒドのナトリウム塩

20

500 mL添加漏斗を備えた2 Lシュレンクフラスコにエタノール400 mL中に溶解したムコクロル酸(100.0 g; 592.0 mmol)を入れた。次いで、エタノール400 mL中のアニリン(108 mL; 1.18 mmol)の溶液を5分かけて加えた。大量の二酸化炭素が生成し、発熱して反応は進行した。その後、橙色溶液を5分間還流下に加熱し、それから室温に放冷した。一夜で黄色沈殿が形成された。HCl(1 N)500 mLを加え、そして懸濁液を吸引濾過した。残留物をエタノール200 mLおよびエーテル500 mLで洗浄した。それを40 / 1 torrで乾燥させて黄色固形物としてジアニリドの塩酸塩(A)(107.8 g; 313.8 mmol; 53.7%)を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。10 L三口フラスコ中で、水5 Lを還流下に加熱し、そして粗ジアニリド(A)(81.2 g; 239.3 mmol)を、6つの部分に分けて15分かけて加えた。泡立った懸濁液を、さらに15分間加熱した。次いで、混合物を室温に一夜冷却した。吸引濾過した後、残留物をエタノール150 mL中に懸濁し、そして超音波浴中で2分間処理した。混合物を再び吸引濾過し、そしてエーテル200 mLで洗浄した。淡黄色の残留物を40 / 1 torrで乾燥させてクロロマロンアルデヒド(B)のモノアニリド39.68 g(218.5 mmol; 91.2%)をHPLC-純度>97%で得た。1 L丸底フラスコに(B)39.68 g(218.5 mmol)およびNaOH(2 N溶液)200 mLを入れた。固形物が溶解するまで、それを約5分間還流下に加熱した。内部温度45 で、酢酸エチル(40 mL)を加えた。アルカリ性水層を酢酸エチル部分40 mLで洗浄し、そして5 に冷却した。12時間後、無色の針晶を濾過し、そしてエタノール50 mLおよびエーテル200 mLで洗浄した。母液を濃縮して冷却し、結晶物であるさらなる生成物を得た。40 / 1 torrで乾燥させた後、全体でクロロマロンアルデヒドのナトリウム塩の三水和物(C)29.16 g(159.7 mmol; 73.1%)を単離した。

30

40

【0162】

製造8

エチル6-クロロ-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボキシレート

100 mL丸底フラスコにエチル5-アミノピラゾール-3-カルボキシレート(7)(2.0 g; 12.89 mmol)およびエタノール50 mLを入れた。この溶液に塩化水素(12 N; 1.2 mL; 14.4 mmol)を加えた。次いで、クロロマロンアルデヒドのナトリウム塩(C)(2.35 g; 12.89 mmol)を固形物として一度に加

50

えた。生成した懸濁液を室温で一夜撈拌した。その後、それを吸引濾過し、そしてエーテル 50 mL で洗浄した。残留物を、soxhlet 装置中クロロホルム 120 mL を用いて 5 時間抽出した。次いで、有機抽出物から溶媒を蒸発させて、HPLC により > 97% で 8b を 2.44 g (10.8 mmol; 83.9%) 得た。

物理的特性は以下の通りである：¹H-NMR (DMSO)：δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.25, 8.72, 9.63.

【0163】

製造 9

6-ハロゲノ-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボン酸

エチル 6-ハロゲノ-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボキシレート(8)を水性酸で加水分解して良好な収率(>80%)でカルボン酸(4)を得た。塩酸を用いて 6-クロロ-エステルを加水分解した。6-ブromo-誘導体は、硫酸を用いて加水分解した。典型的な加水分解では、化合物(8)を水中に懸濁し、そして酸を加えた。次いで、TLC (MeCN + H₂O = 10 + 2, プレートタイプ: Alugram SIL G/UV254)によってエステルが検出されなくなるまで、少量のアルコール-水-共沸混合物を留去した。懸濁液は氷水浴によって冷却し、そして吸引濾過した。残留物を水、アセトンおよびエーテルで洗浄した。40 / 1 torr で乾燥させた後、6-ハロゲノピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボン酸(6)を HPLC によって試験した。

【0164】

6-ブromo-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボン酸

500 mL 丸底フラスコにエチル 6-ブromo-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボキシレート(2.0 g; 7.41 mmol)および水 240 mL を入れた。希硫酸(30 容量%; 62 mL)を添加した後、懸濁液を還流下に加熱し、そしてエタノール-水共沸混合物 20 mL を留去した。水 20 mL を懸濁液に加え、そしてさらに 20 mL を留去した。これらのサイクル 8 回後、エステルは TLC によって検出されなかった。混合物を氷浴によって 10 に冷却した。それを吸引濾過し、そして水 100 mL, 続いてアセトン 20 mL およびエーテル 100 mL によって洗浄した。残留物を 40 / 1 torr で乾燥させて淡褐色粉末として(6a) 1.54 g (6.36 mmol; 83.5%)を得た。

物理的特性は以下の通りである：¹H-NMR (DMSO)：δ (ppm) 7.21, 8.75, 9.70, 13.44.

【0165】

6-クロロ-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボン酸

エチル 6-クロロ-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボキシレートの加水分解を、エチル 6-ブromo-ピラゾロ[1,5a]ピリミジン-2-カルボキシレートについて上に記載された同様の条件下で実施した。

【0166】

一般的なスキーム 1

【化 33】



【0167】

一般的なスキーム 2

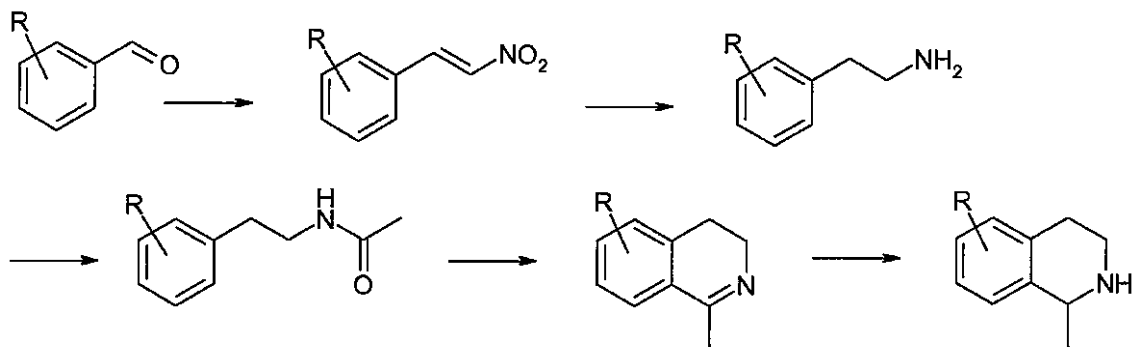
10

20

30

40

【化 3 4】

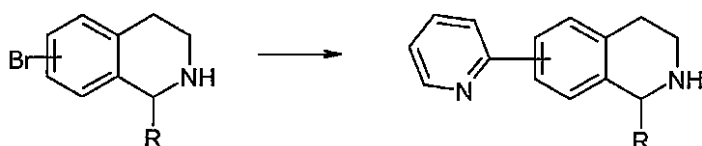


10

【0168】

一般的なスキーム 3

【化 3 5】

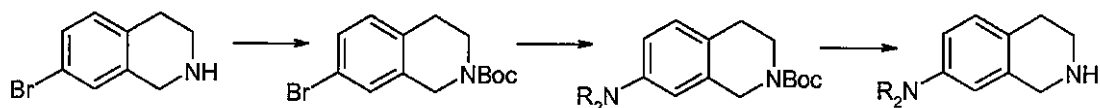


20

【0169】

一般的なスキーム 4

【化 3 6】



【0170】

以下に説明するキラルピラゾロピリミジンの合成については、いくつかの経路がある：

A) キラル還元剤を用いたアミン構成要素の還元による鏡像異性体合成：

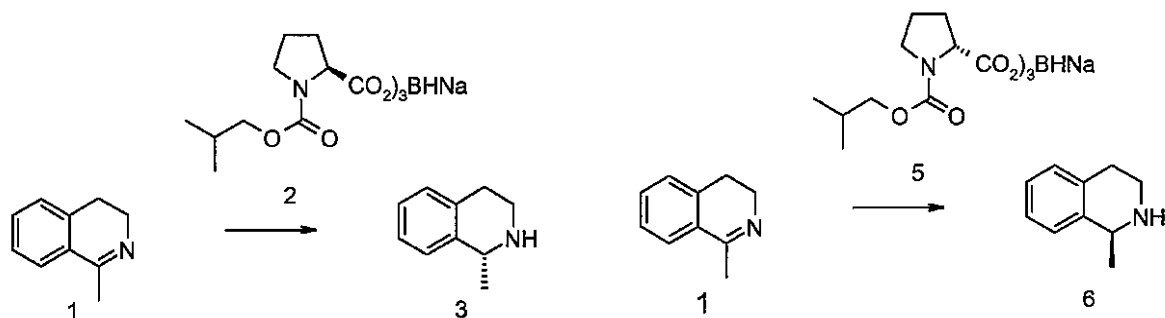
キラル 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンは、アミノ酸由来のキラル還元剤を用いた 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリンの還元によって製造される (スキーム X)。このような還元剤の 1 つの例は、キラル N - イソブトキシカルボニルプロリンを水素化ホウ素ナトリウムと混合することによって製造されるトリアシルオキシナトリウムボロヒドリド 2 および 5 である。これらの還元剤を用いた 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン 1 の低温還元により 74 % 鏡像体過剰で 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンを得た。L - プロリン由来の還元剤 5 により 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン 6 の S - 異性体を得、一方 D - プロリン 2 から誘導された試薬により、生成物 3 の R - 異性体を得た。鏡像異性体純度は、アミン段階でまたはアミンを対応する酸とカップリングさせた後に再結晶することによってさらに高まる。

30

40

【0171】

【化 3 7】



10

【0172】

還元剤 2 および 5 の製造

アセトン中のイソブチルクロロホルメート (4.4 mL, 34.04 mmol) の溶液を水 (50 mL) 中の L-または D-プロリン (4.0 g, 34.74 mmol) および炭酸水素ナトリウム (10 g, 125 mmol) の溶液に滴加した。混合物を一夜撹拌した。アセトン除去した後、温度を 20℃より下に維持しながら水溶液を塩酸で pH 2 に酸性化し、それから酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして真空中で蒸発させてそれぞれ無色の油として (S)-N-イソプトキシカルボニルプロリン (L-プロリンから) または (R)-N-イソプトキシカルボニルプロリン (D-プロリンから) を得た。

20

THF (1.5 mL) 中の (R)-N-イソプトキシカルボニルプロリン (502 mg, 2.33 mmol) の溶液を、0℃で THF (1.5 mL) 中に撹拌された水素化ホウ素ナトリウム (29 mg, 0.77 mmol) の溶液に 10 分かけて滴加した。混合物を一夜撹拌し、それから真空中で濃縮して還元剤 1 を得た。同様に、(S)-N-イソプトキシカルボニルプロリンから還元剤 2 を製造した。

【0173】

還元剤 2 および 5 を用いた 1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリンの還元

ジクロロメタン (3 mL) 中の還元剤 1 (526 mg, 0.78 mmol) の冷却 (-35℃) 溶液にジクロロメタン (3 mL) 中の 1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン (32 mg, 0.22 mmol) の溶液を 15 分かけて滴加した。混合物を 1 時間かけて -10℃になるまで放置し、それから 0℃で 4 時間保持した。溶媒を真空中で除去し、そして残留物をメタノール (10 mL) 中に溶解した。0℃に冷却した後、アンバーリス T15 (1 g) を加え、そして混合物を室温で 1 時間振盪した。樹脂を濾別し、そしてジクロロメタンおよびメタノールで洗浄し、次いでメタノール中のアンモニアの溶液 (2 M, 3 mL) を加え、そして混合物を一夜振盪し、次いで濾過した。濾液を真空中で蒸発させて (R)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを得た (26 mg, 82%, e.e. = 74%, キラル HPLC で測定)。

30

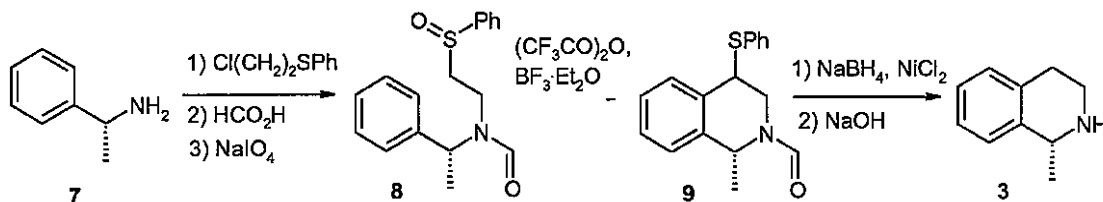
同様に、(S)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンは、L-プロリンから誘導された還元剤 5 を用いて製造した。

【0174】

40

B) キラル合成による鏡像異性体合成

【化 3 8】



別法として、キラル α-フェネチルアミン 7 から出発して 6-工程の合成を用いてキラ

50

ル 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン 3 および 6 を製造した (Shinohara et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1998), 46 (3), 430-433 によって開発された)。この順序は、鍵工程としてスルホキシド 8 の Pummerer 転位を利用する。ラセミ化は、全工程の際に生じることはなく、商業的に入手可能な鏡像異性体純度 99.5% の R および S - α - フェネチルアミンにより同じ鏡像異性体純度でキラル 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンを得た。

【 0 1 7 5 】

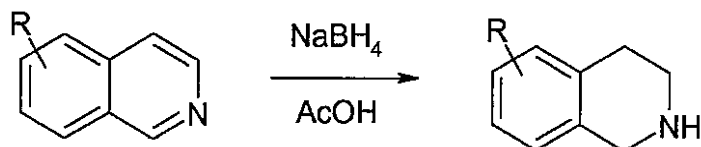
C) キラルカラムクロマトグラフィによる分離

以下に、本発明による特定の化合物を、更に詳細に記載する：

構成要素の合成：

10

【 化 3 9 】



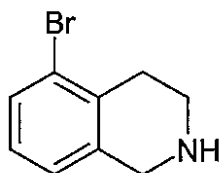
置換イソキノリン 1 mmol を酢酸 (5 mL) 中に溶解し、そして NaBH_4 3.5 当量を少しずつ加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで氷に注ぎ、そして NH_4OH を加えて pH 9 にした。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、そして有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製して表題化合物を得た。

20

【 0 1 7 6 】

5 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 4 0 】



30

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - ブロモ - イソキノリンを、水素化ホウ素ナトリウムと反応させて表題化合物を得た。

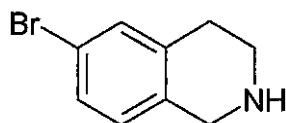
LC / MS : $m/z = 212$ (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73, 3.16, 3.98, 7.00, 7.37 - 7.42.

【 0 1 7 7 】

6 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 4 1 】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - イソキノリンを、水素化ホウ素ナトリウムと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 212$ (MH^+)

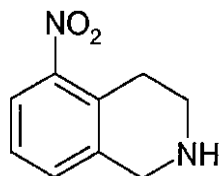
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.76, 3.11, 3.94, 6.86, 7.22, 7.55 - 7.99.

【 0 1 7 8 】

5 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

50

【化 4 2】



上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - ニトロ - イソキノリンを、水素化ホウ素ナトリウムと反応させて表題化合物を得た。

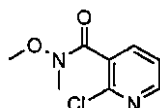
LC / MS : $m/z = 178$ (MH^+)

10

【0179】

2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチル - ニコチンアミド

【化 4 3】



2 - クロロ - ニコチン酸 (10.0 g, 63.5 mmol, 1.0 当量) をジクロロメタン (400 mL) および THF (100 mL) 中に懸濁した。N,O - ジメチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.81 g, 69.8 mmol, 1.1 当量) およびトリエチルアミン (9.70 mL, 69.8 mmol, 1.1 当量) を加え、そして透明な溶液を生成した。混合物を氷浴中で冷却し、そして EDCI (13.4 g, 69.8 mmol, 1.1 当量) および HOAt (0.86 g, 6.35 mmol, 0.1 当量) を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) 中に再溶解し、そして 1 N NaOH 溶液、飽和 NaHCO₃ 溶液で 2 回およびブラインで洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濾過し、そして真空中で濃縮した。これにより白色固形物として表題化合物 7.53 g を得た。収率 : 59 %

20

LC / MS : $m/z = 142$ (MH^+)

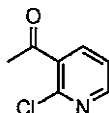
¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.08, 3.31, 3.46, 3.78, 7.53, 8.01, 8.49.

30

【0180】

1 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - エタノン

【化 4 4】



2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチル - ニコチンアミド (3.90 g, 19.4 mmol, 1.0 当量) を窒素下で THF (200 mL) 中に溶解し、そして混合物を氷浴中で冷却した。メチルマグネシウムクロリド (17.0 mL, 48.6 mmol, 2.5 当量) を 2 分以内に加えた。15 分後、灰色の沈殿が形成された。攪拌を 2 時間続け、混合物を氷浴中で冷却し、そして飽和 NH₄Cl (150 mL) を加えた。溶液を 1 N HCl 溶液 (60 mL) で酸性化し、続いて飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) を添加した。有機層を分離し、そして真空中で濃縮した。残留物を残りの水層と合わせ、そしてジエチルエーテル (200 mL) で抽出した。合わせたエーテル層をブライン (50 mL) で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。これにより黄色油として表題化合物 2.57 g を得た。

40

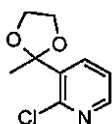
収率 : 85 %

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.71, 7.35, 7.92, 8.50.

【0181】

50

2 - クロロ - 3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - ピリジン
【化 4 5】



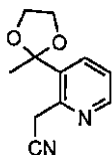
1 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - エタノン (2 . 2 1 g , 1 4 . 2 m m o l , 1 . 0 当量) 、 エチレングリコール (4 . 4 1 g , 7 1 . 0 m m o l , 5 . 0 当量) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 . 3 5 g , 7 . 1 m m o l , 0 . 5 当量) をトルエン (1 0 0 m L) 中に溶解した。生成した混合物を、ディーンスターク条件下で一夜加熱した。室温にさました後、混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で 2 回、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 1 0 % ~ 5 0 % の酢酸エチル) によって精製して表題化合物 2 . 1 9 g を得た。

収率 : 7 7 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 8 2 , 3 . 7 9 , 4 . 0 9 , 7 . 2 4 , 7 . 9 8 , 8 . 3 5 .

【 0 1 8 2 】

[3 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] メチルシアニド
【化 4 6】



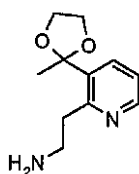
T H F (7 5 m L) 中の 2 - クロロ - 3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - ピリジン (2 . 1 9 g , 1 1 . 0 m m o l , 1 . 0 当量) およびアセトニトリル (5 7 7 μL , 1 1 . 0 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液を窒素雰囲気下で 5 に冷却した。T H F 中の 2 M ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド溶液 (1 1 . 0 m L , 2 1 . 9 m m o l , 2 . 0 当量) を 1 分以内に加えた。これにより明るい黄色溶液が生成し、これは時間が経つにつれ橙色になった。正確に 1 時間 0 で撹拌を続けた。T L C によれば、転換が完了した。飽和 NH_4Cl 溶液 (5 0 m L) を加えた。有機層を分離し、そして真空中で濃縮した。残留物を水層と合わせ、そして酢酸エチル (7 5 m L) で抽出した。有機層を飽和 NH_4Cl 溶液で 3 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして真空中で蒸発させた。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 1 0 % ~ 5 0 % の酢酸エチル) によって精製し、そして油として表題化合物 5 4 0 m g を得た。

収率 : 2 4 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 8 2 , 3 . 7 9 , 4 . 1 0 , 7 . 2 4 , 7 . 9 8 , 8 . 3 5 .

【 0 1 8 3 】

2 - [3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - エチルアミン
【化 4 7】



[3 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] メチルシアニド

10

20

30

40

50

ド (5 4 0 m g , 2 . 6 4 m m o l , 1 . 0 当量) をエタノール中に溶解した。触媒量のラネーニッケルを加え、そして生成した混合物を水素雰囲気下に置いた。湯浴を用いて混合物を 7 時間攪拌して反応混合物を暖めた。窒素でフラッシュした後、混合物を珪藻土で濾過し、そして酢酸エチルですすいだ。濾液を真空で濃縮し、ジクロロメタンを補充した。これにより黄色油として表題化合物 4 9 0 m g を得た。

収率 : 9 9 %

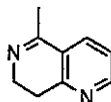
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 7 1 , 3 . 1 6 , 3 . 7 5 , 4 . 0 6 , 7 . 1 1 , 7 . 8 6 , 8 . 4 8 .

【 0 1 8 4 】

5 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ [1 , 6] ナフチリジン

10

【 化 4 8 】



2 - [3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキサラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - エチルアミン (4 9 0 m g , 2 . 3 5 m m o l , 1 . 0 当量) を 1 N H C l 溶液 (4 7 m L , 4 7 . 0 m m o l , 2 0 . 0 当量) 中に溶解し、そして 1 0 0 で 2 時間加熱した。T L C 分析により、反応は完了した。混合物を冷却し、そして 1 N N a O H 溶液を加えた。混合物をジクロロメタンで 2 回抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮した。これにより表題化合物を得た。

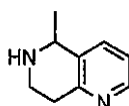
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2 . 3 9 , 2 . 9 3 , 3 . 8 4 , 7 . 2 6 , 7 . 7 3 , 8 . 5 3 .

【 0 1 8 5 】

5 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 6] ナフチリジン

【 化 4 9 】



30

5 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ [1 , 6] ナフチリジン (1 . 0 当量) をエタノール (5 0 m L) 中に溶解し、そして PtO_2 (1 0 0 m g) を加えた。混合物を水素雰囲気下に置き、そして 2 時間攪拌した。触媒を珪藻土で濾別し、そしてフィルタを酢酸エチルですすいだ。濾液を真空で蒸発させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 0 % (メタノール中の 7 N NH_3) CH_2Cl_2 中 / CH_2Cl_2 = 5 ~ 4 0 %) によって精製した。これにより黄色油として表題化合物 1 7 8 m g を得た。

収率 : 2 工程で 5 1 %

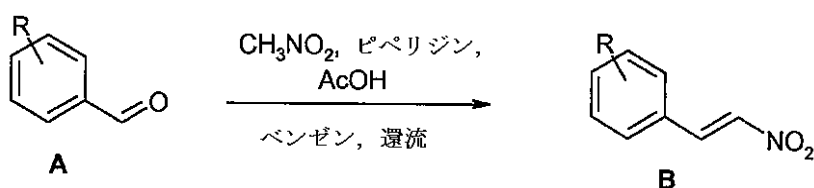
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 4 6 , 1 . 6 1 , 2 . 9 3 , 3 . 0 9 - 3 . 1 3 , 3 . 3 6 , 4 . 1 2 , 7 . 1 0 , 7 . 4 4 , 8 . 4 0 .

【 0 1 8 6 】

40

一般的なスキーム :

【 化 5 0 】



ベンゼン (出発化合物 1 g 当たり約 2 0 m l) 中のアルデヒド A (1 m o l) の溶液にニトロメタン (1 . 2 m o l) 、ピペリジン (0 . 1 m o l) および酢酸 (0 . 1 m o l

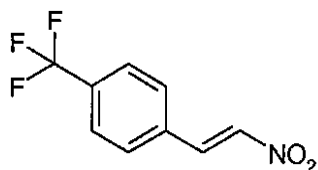
50

）を加えた。反応混合物を共沸混合により 2 . 5 時間還流させて水を除去した。次いで、溶媒を真空で蒸発させた。残留物を冷メタノールで磨砕し、濾過し、冷メタノールで洗浄し、それにより生成物の結晶を良好～適度な収率で得た。

【 0 1 8 7 】

1 - (2 - ニトロ - ビニル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン

【 化 5 1 】



10

上に記載された方法とほぼ同様にして、4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒドを、ニトロメタンと反応させて表題化合物を得た。

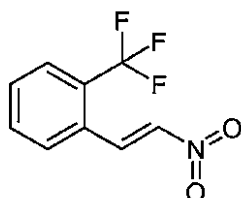
収率：98%

LC / MS : m / z = 218 (MH⁺)

【 0 1 8 8 】

1 - (2 - ニトロ - ビニル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン

【 化 5 2 】



20

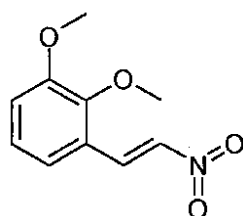
上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒドを、ニトロメタンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 217 (MH⁺)

【 0 1 8 9 】

1 , 2 - ジメトキシ - 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼン

【 化 5 3 】



30

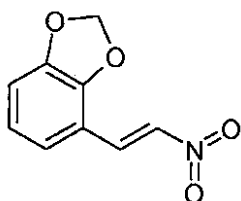
上に記載された方法とほぼ同様にして、2 , 3 - ジメトキシ - ベンズアルデヒドを、ニトロメタンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 209 (MH⁺)

【 0 1 9 0 】

4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール

【 化 5 4 】



40

50

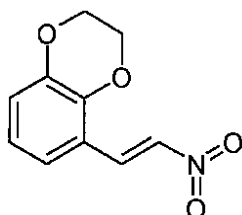
上に記載された方法とほぼ同様にして、ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-カルバルデヒドを、ニトロメタンと反応させて表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.12, 6.91, 7.87.

【0191】

5-(2-ニトロ-ビニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン

【化55】



10

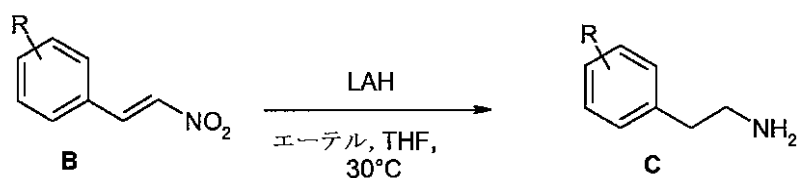
上に記載された方法とほぼ同様にして、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-カルバルデヒドを、ニトロメタンと反応させて表題化合物を得た。

LC/MS: $m/z = 207$ (MH^+)

【0192】

一般的なスキーム:

【化56】



20

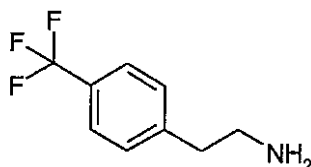
乾燥THF中の対応するニトロ誘導体B(1mol)の溶液を、ジエチルエーテル(LAH 1gあたり約20ml)中の水素化アルミニウムリチウム(2mol)の懸濁液に攪拌しながら30分以内に滴加した。反応混合物を35で2時間攪拌し、次いで氷水で冷却した。次いで、20%水性NaOHおよび水(nml, nml, LAHngあたり3nml)を注意深く段階的に加えた。生成した混合物を30分間攪拌し、濾過し、そしてロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離剤:クロロホルム/メタノール-0→20%)によって精製し、それにより良好~適度な収率で生成物を得た。

30

【0193】

2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミン

【化57】



40

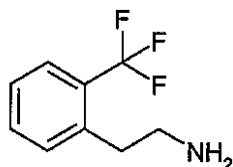
上に記載された方法とほぼ同様にして、1-(2-ニトロ-ビニル)-4-トリフルオロメチル-ベンゼンを、水素化アルミニウムリチウムと反応させて表題化合物を得た。

LC/MS: $m/z = 190$ (MH^+)

【0194】

2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチルアミン

【化 5 8】



上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - (2 - ニトロ - ビニル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンを、水素化アルミニウムリチウムと反応させて表題化合物を得た。

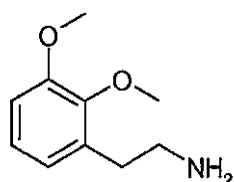
LC / MS : $m/z = 189$ (MH^+)

10

【 0 1 9 5】

2 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - エチルアミン

【化 5 9】



上に記載された方法とほぼ同様にして、1 , 2 - ジメトキシ - 3 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゼンを、水素化アルミニウムリチウムと反応させて表題化合物を得た。

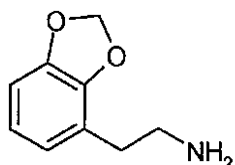
20

LC / MS : $m/z = 181$ (MH^+)

【 0 1 9 6】

2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - エチルアミン

【化 6 0】



30

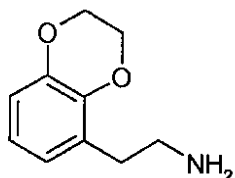
上に記載された方法とほぼ同様にして、4 - (2 - ニトロ - ビニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソールを、水素化アルミニウムリチウムと反応させて表題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 3 6 , 2 . 7 1 , 5 . 9 1 , 6 . 6 8 .

【 0 1 9 7】

2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 5 - イル) - エチルアミン

【化 6 1】



40

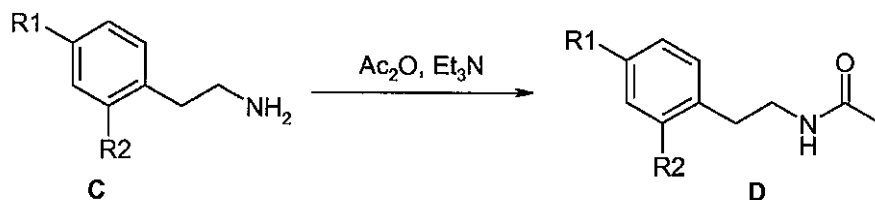
上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - (2 - ニトロ - ビニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシンを、水素化アルミニウムリチウムと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 180$ (MH^+)

【 0 1 9 8】

一般的なスキーム :

【化 6 2】



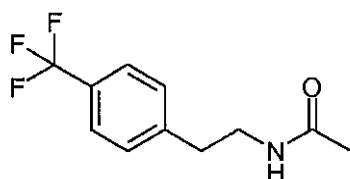
CH₂Cl₂（出発化合物 1 g 当たり約 10 ml）中のアミン C（1 mol）の溶液にトリエチルアミン（1.1 mol）および無水酢酸（1.2 mol）を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、そしてロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をヘキサンで磨砕し、濾過し、ヘキサンで洗浄して良好な収率で結晶性化合物を得た。

10

【0199】

N - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化 6 3】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

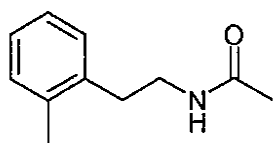
収率：2 工程で 29 %

LC / MS : m / z = 232 (MH⁺)

【0200】

N - (2 - o - トリル - エチル) - アセトアミド

【化 6 4】



30

上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - o - トリル - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

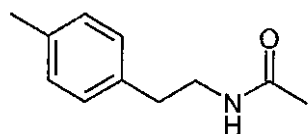
収率：88 %

LC / MS : m / z = 178 (MH⁺)

【0201】

N - (2 - p - トリル - エチル) - アセトアミド

【化 6 5】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - p - トリル - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

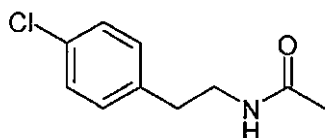
LC / MS : m / z = 178 (MH⁺)

【0202】

N - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

50

【化 6 6】



上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

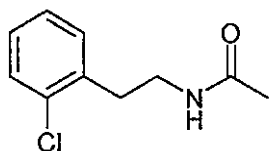
LC / MS : $m/z = 198$ (MH^+)

【 0 2 0 3】

N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

10

【化 6 7】



上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

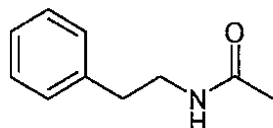
LC / MS : $m/z = 198$ (MH^+)

20

【 0 2 0 4】

N - フェネチル - アセトアミド

【化 6 8】



上に記載された方法とほぼ同様にして、フェネチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

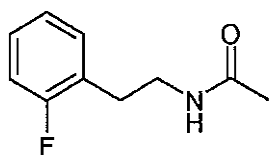
LC / MS : $m/z = 164$ (MH^+)

30

【 0 2 0 5】

N - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化 6 9】



上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

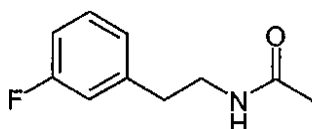
LC / MS : $m/z = 181$ (MH^+)

40

【 0 2 0 6】

N - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化 7 0】



上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

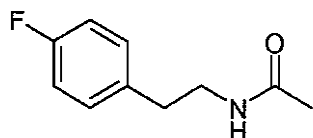
50

LC / MS : $m/z = 181$ (MH^+)

【0207】

N - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化71】



上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

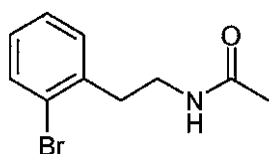
10

LC / MS : $m/z = 181$ (MH^+)

【0208】

N - [2 - (2 - ブロモ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化72】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (2 - ブロモ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

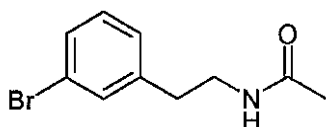
LC / MS : $m/z = 184$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94, 2.95, 3.49, 7.07, 7.22 - 7.53.

【0209】

N - [2 - (3 - ブロモ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化73】



30

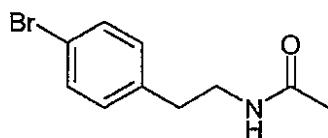
上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (3 - ブロモ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

【0210】

N - [2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化74】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

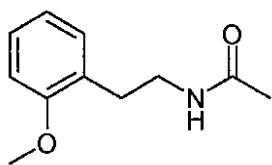
LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.38, 2.76, 3.47, 5.41, 7.06, 7.42.

【0211】

50

N - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミド
【化 7 5】



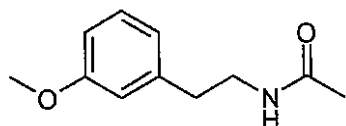
上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 193$ (MH^+)

【 0 2 1 2 】

N - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミド
【化 7 6】



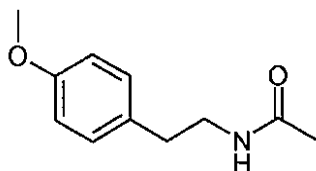
上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

20

LC / MS : $m/z = 193$ (MH^+)

【 0 2 1 3 】

N - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミド
【化 7 7】



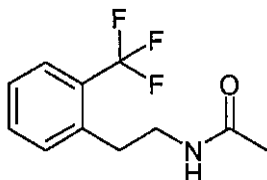
30

上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 193$ (MH^+)

【 0 2 1 4 】

N - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アセトアミド
【化 7 8】



40

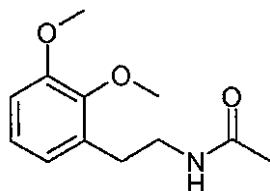
上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 223$ (MH^+)

【 0 2 1 5 】

N - [2 - (2 , 3 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミド

【化 79】



上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (2 , 3 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

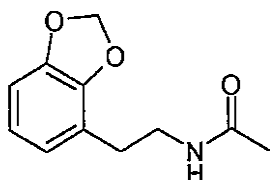
LC / MS : $m/z = 231$ (MH^+)

10

【 0216】

N - (2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - エチル) - アセトアミド

【化 80】



上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

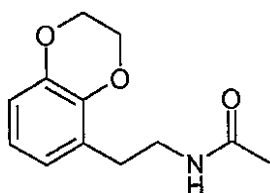
20

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.77, 2.65, 3.24, 5.98, 7.74, 7.93.

【 0217】

N - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - エチル] - アセトアミド

【化 81】



30

上に記載された方法とほぼ同様にして、2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - エチルアミンを、無水酢酸と反応させて表題化合物を得た。

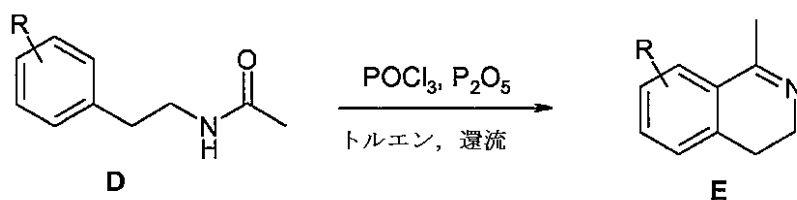
LC / MS : $m/z = 221$ (MH^+)

【 0218】

一般的なスキーム :

【化 82】

40



トルエン (出発化合物 1 g 当たり約 10 ml) 中のアミド D (1 mol) の溶液に、五酸化リン (出発化合物 1 g 当たり約 1.5 g) およびオキシ塩化リン (2 ~ 3 mol) を加えた。反応混合物を 3 時間還流させ、そして 0 に冷却した。反応混合物にいくつかの氷を注意深く加え、そしてそれを 1 時間撹拌した。次いで、混合物を濾過した。有機層を

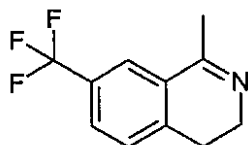
50

分離し、そして水で洗浄した。合わせた水層をベンゼンで洗浄し、次いで 25% 水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、ベンゼンで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてロータリーエバポレータで濃縮した。生成した油を精製することなく次の工程に用いた。

【0219】

1 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化83】



10

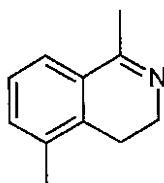
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 214$ (MH^+)

【0220】

1 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化84】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、N - (2 - o - トリル - エチル) - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

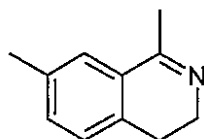
収率 : 59%

LC / MS : $m/z = 160$ (MH^+)

【0221】

1 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化85】



30

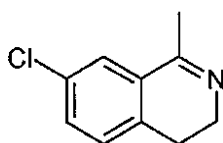
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - (2 - p - トリル - エチル) - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 160$ (MH^+)

【0222】

7 - クロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化86】



40

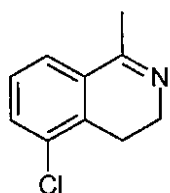
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 180$ (MH^+)

【0223】

50

5 - クロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン
【化 8 7】



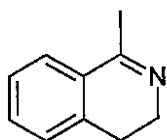
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 180$ (MH^+)

【 0 2 2 4 】

1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン
【化 8 8】



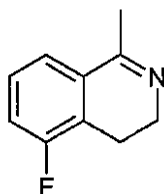
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - フェネチル - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

20

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2 . 3 8 , 2 . 6 9 , 3 . 6 5 , 7 . 1 5 - 7 . 4 9 .

【 0 2 2 5 】

5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン
【化 8 9】



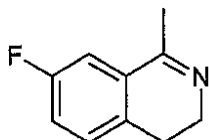
30

上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 163$ (MH^+)

【 0 2 2 6 】

7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン
【化 9 0】



40

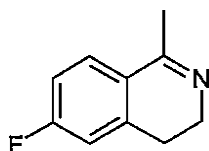
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 163$ (MH^+)

【 0 2 2 7 】

6 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 1】



上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

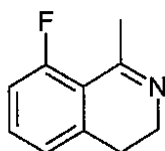
LC / MS : $m/z = 163$ (MH^+)

【 0 2 2 8 】

10

8 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 2】



上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

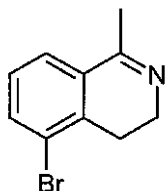
LC / MS : $m/z = 163$ (MH^+)

20

【 0 2 2 9 】

5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 3】



上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (2 - ブロモ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

30

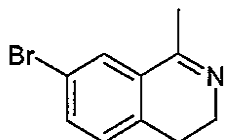
LC / MS : $m/z = 224$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2 . 3 7 , 2 . 7 9 , 3 . 6 8 , 7 . 1 7 , 7 . 4 4 , 7 . 5 2 .

【 0 2 3 0 】

7 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 4】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

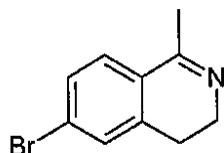
LC / MS : $m/z = 224$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2 . 2 5 , 2 . 6 4 , 3 . 6 6 , 7 . 0 6 , 7 . 4 7 , 7 . 5 8 .

【 0 2 3 1 】

6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 5】



上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (3 - プロモ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 224$ (MH^+)

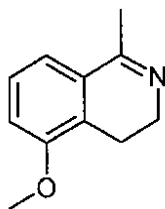
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35 , 2.67 , 3.64 , 7.32 - 7.44 .

10

【 0 2 3 2 】

5 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 6】



20

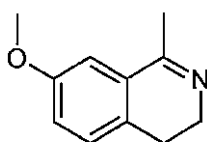
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 175$ (MH^+)

【 0 2 3 3 】

7 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 7】



30

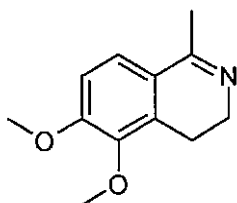
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 175$ (MH^+)

【 0 2 3 4 】

5 , 6 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 8】



40

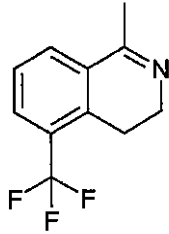
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (2 , 3 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 205$ (MH^+)

【 0 2 3 5 】

1 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 9 9】



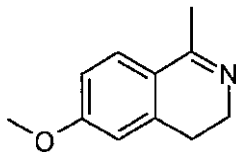
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。 10

LC / MS : $m/z = 213$ (MH^+)

【 0 2 3 6 】

6 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン

【化 1 0 0】



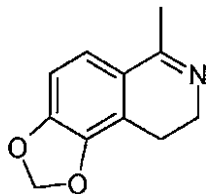
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。 20

LC / MS : $m/z = 175$ (MH^+)

【 0 2 3 7 】

6 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキサ - 7 - アザ - シクロペンタ [a] ナフトレン

【化 1 0 1】



上に記載された方法とほぼ同様にして、N - (2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - エチル) - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。 30

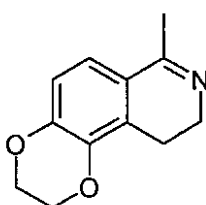
LC / MS : $m/z = 189$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2 . 3 4 , 2 . 6 5 , 3 . 6 5 , 6 . 0 1 , 6 . 7 2 , 7 . 0 6 .

【 0 2 3 8 】

8 - メチル - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - フェナントレン 40

【化 1 0 2】



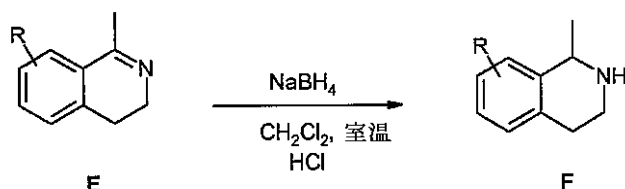
上に記載された方法とほぼ同様にして、N - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1 , 4]ジオキシン - 5 - イル) - エチル] - アセトアミドを、五酸化リンと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 203$ (MH^+)

【 0 2 3 9 】

一般的なスキーム :

【 化 1 0 3 】



10

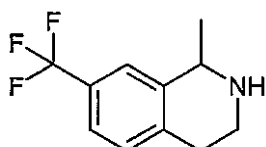
CH_2Cl_2 (出発化合物 1 g 当たり約 20 ml) 中の化合物 E (1 mol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.5 mol) を加えた。反応混合物を、室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液へ注ぎ、そして 30 分間撹拌した。有機層を分離し、そして水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を、シリカゲル上でフラッシュユカラムクロマトグラフィ (溶離剤: クロロホルム / メタノール - 0 → 20 %) によって精製して黄色がかった油を得た。次いで、6 N イソプロパノール性 HCl を油に加え、5 分間撹拌し、ロータリーエバポレータで濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕し、濾別し、エーテルで洗浄し、そして真空中で乾燥させて 2 工程で許容しうる収率で結晶性化合物を得た。

20

【 0 2 4 0 】

1 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 0 4 】



30

上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

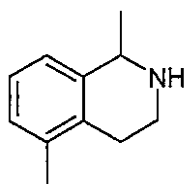
収率 : 2 工程で 44 %

LC / MS : $m/z = 216$ (MH^+)

【 0 2 4 1 】

1 , 5 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 0 5 】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、1 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

収率 : 12 %

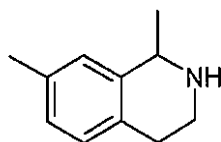
LC / MS : $m/z = 162$ (MH^+)

50

【 0 2 4 2 】

1, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 0 6 】



上に記載された方法とほぼ同様にして、1, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

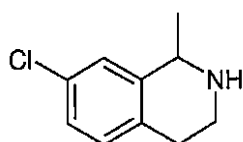
10

LC / MS : $m/z = 162$ (MH^+)

【 0 2 4 3 】

7 - クロロ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 0 7 】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - クロロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

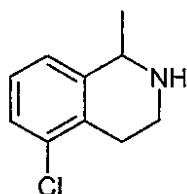
20

LC / MS : $m/z = 182$ (MH^+)

【 0 2 4 4 】

5 - クロロ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 0 8 】



30

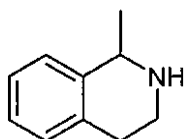
上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - クロロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 182$ (MH^+)

【 0 2 4 5 】

1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 0 9 】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

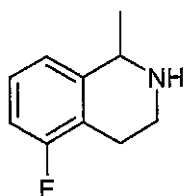
LC / MS : $m/z = 147$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45, 2.67 - 3.05, 3.21 - 3.29, 4.12, 7.09 - 7.14.

【 0 2 4 6 】

50

5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 1 0】



上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

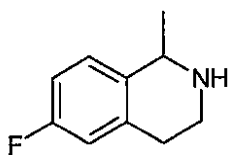
10

LC / MS : $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 5 0 , 2 . 7 9 - 3 . 3 5 , 4 . 1 5 , 6 . 8 2 - 7 . 1 4 .

【 0 2 4 7 】

7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 1 1】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

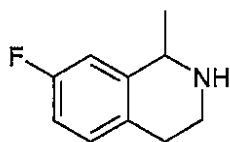
LC / MS : $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 4 4 , 2 . 5 8 - 2 . 8 3 , 2 . 9 8 , 3 . 2 5 , 4 . 0 4 , 6 . 7 9 - 7 . 0 6 .

【 0 2 4 8 】

6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 1 2】

30



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

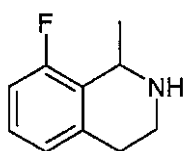
40

LC / MS : $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 4 4 , 2 . 7 2 - 2 . 9 2 , 3 . 0 4 , 3 . 2 5 , 4 . 0 5 , 6 . 7 4 , 6 . 8 3 - 6 . 8 8 , 7 . 0 4 - 7 . 1 1 .

【 0 2 4 9 】

8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 1 3】



50

上に記載された方法とほぼ同様にして、8 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

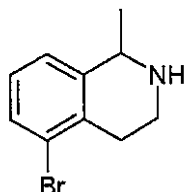
LC / MS : $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 48 , 2 . 75 - 3 . 35 , 4 . 34 , 6 . 79 - 6 . 89 , 7 . 04 - 7 . 15 .

【 0 2 5 0 】

5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 1 4 】



10

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 226$ (MH^+)

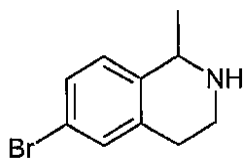
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 44 , 1 . 56 , 2 . 72 - 2 . 78 , 2 . 96 - 3 . 05 , 3 . 23 - 3 . 33 , 4 . 08 , 7 . 01 - 7 . 11 , 7 . 39 .

20

【 0 2 5 1 】

6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 1 5 】



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

30

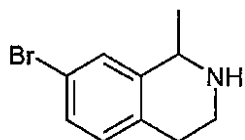
LC / MS : $m/z = 226$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 42 , 1 . 55 , 2 . 62 - 2 . 83 , 2 . 92 - 3 . 04 , 3 . 18 - 3 . 29 , 4 . 02 , 6 . 99 , 7 . 25 , 7 . 22 .

【 0 2 5 2 】

7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【 化 1 1 6 】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

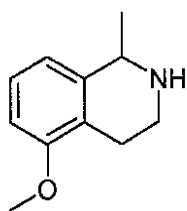
LC / MS : $m/z = 226$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 43 , 2 . 66 - 2 . 75 , 2 . 91 - 3 . 01 , 3 . 19 - 3 . 27 , 4 . 05 , 6 . 92 - 7 . 25 .

【 0 2 5 3 】

50

1 - メチル - 5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 1 7】



上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - メチル - 5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

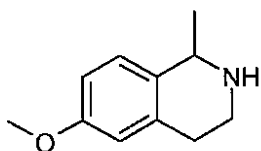
10

LC / MS : $m/z = 177$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 4 5 , 1 . 9 8 , 2 . 6 7 - 2 . 6 9 , 2 . 9 5 - 3 . 0 5 , 3 . 2 1 - 3 . 3 2 , 3 . 8 1 , 4 . 0 3 - 4 . 1 3 , 6 . 6 8 , 6 . 7 6 , 7 . 1 3 .

【 0 2 5 4 】

1 - メチル - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 1 8】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - メチル - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

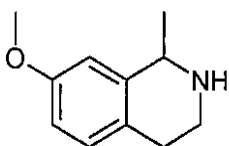
LC / MS : $m/z = 177$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 4 3 , 2 . 6 2 - 3 . 2 8 , 3 . 7 7 , 4 . 0 4 , 6 . 6 0 , 6 . 6 9 - 6 . 7 4 , 7 . 0 5 .

30

【 0 2 5 5 】

1 - メチル - 7 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 1 9】



上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - メチル - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

40

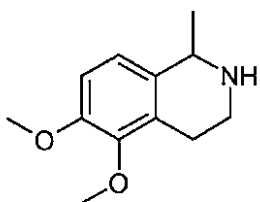
LC / MS : $m/z = 177$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 4 5 , 1 . 6 , 2 . 5 8 - 3 . 0 0 , 3 . 1 9 - 3 . 3 0 , 3 . 7 7 , 4 . 0 1 - 4 . 1 1 , 6 . 6 8 , 6 . 7 0 , 6 . 9 9 .

【 0 2 5 6 】

1 - メチル - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 2 0】



上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - メチル - 5 , 6 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

10

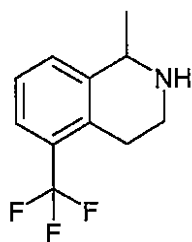
LC / MS : $m/z = 207$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 , 1.64 , 2.73 - 3.02 , 3.20 - 3.31 , 3.79 , 3.83 , 4.02 , 6.73 - 6.88 .

【 0 2 5 7】

1 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 2 1】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、1 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 215$ (MH^+)

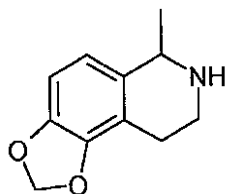
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 , 1.64 , 2.96 , 3.02 - 3.07 , 3.22 - 3.32 , 4.16 , 7.18 - 7.34 , 7.47 .

30

【 0 2 5 8】

6 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ジオキサ - 7 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレン

【化 1 2 2】



40

上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキサ - 7 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 191$ (MH^+)

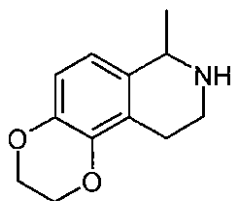
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 , 1.62 , 2.68 , 2.98 , 3.27 , 4.02 , 5.92 , 6.64 .

【 0 2 5 9】

8 - メチル - 2 , 3 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - フェナントレン

50

【化 1 2 3】



上に記載された方法とほぼ同様にして、8 - メチル - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - フェナントレンを、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリ

10

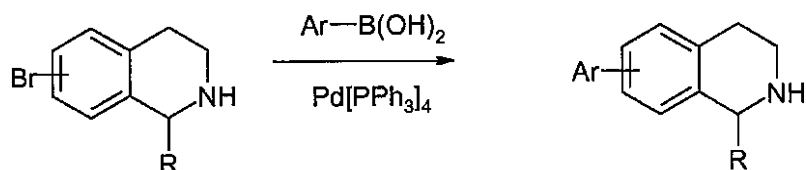
ドと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 205$ (MH^+)
 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 43 , 2 . 49 , 2 . 66 , 2 . 99 , 3 . 25 , 4 . 05 , 4 . 24 , 6 . 63 , 6 . 71 .

【 0 2 6 0 】

一般的なスキーム :

【化 1 2 4】



20

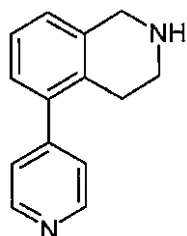
ブromo - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンのいずれかの異性体 1 mmol , 対応するボロン酸 2 当量、および $Pd(PPh_3)_4$ 12.5 mol % をマイクロ波反応器バイアル(Personal Chemistry)に入れた。THF 3 ml および H_2O 1 ml 中 2 当量の K_2CO_3 をシリンジにより加え、そしてバイアルをアルゴンでパージした。バイアルを 120 で 40 分間マイクロ波によって加熱した。冷却した後、混合物を CH_2Cl_2 と水 (それぞれ 30 ml) との間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧で蒸発させた。残留物をジエチルエーテル (2 ml) 中に溶解し、そして過剰の塩化水素のエーテル溶液で処理した。沈殿を濾過によって集め、洗浄し、そして乾燥させて塩酸塩として十分に純粋な表題化合物を得た。

30

【 0 2 6 1 】

5 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 2 5】



40

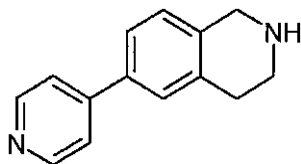
上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

【 0 2 6 2 】

6 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 2 6】



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

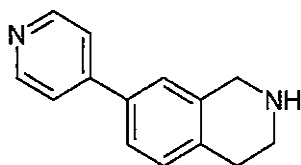
LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

10

【 0 2 6 3】

7 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 2 7】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

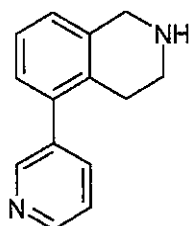
20

LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

【 0 2 6 4】

5 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 2 8】



30

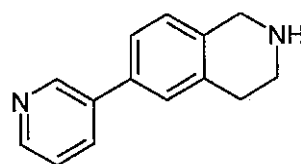
上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

【 0 2 6 5】

6 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 2 9】



40

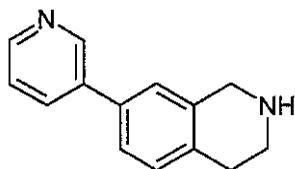
上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

【 0 2 6 6】

7 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 3 0】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

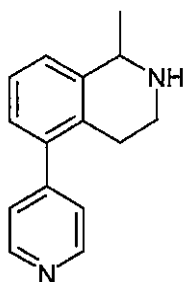
LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

10

【 0 2 6 7】

1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 3 1】



20

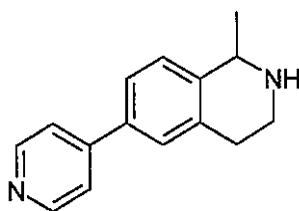
上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【 0 2 6 8】

1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 3 2】



30

上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

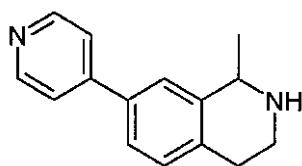
LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【 0 2 6 9】

1 - メチル - 7 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 3 3】

40



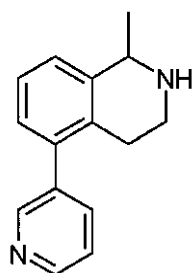
上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【 0 2 7 0】

50

1 - メチル - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 3 4】



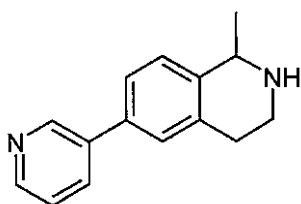
10

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【 0 2 7 1 】

1 - メチル - 6 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 3 5】



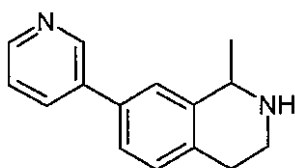
20

上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【 0 2 7 2 】

1 - メチル - 7 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 3 6】



30

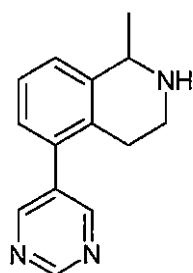
上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【 0 2 7 3 】

1 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化 1 3 7】

40



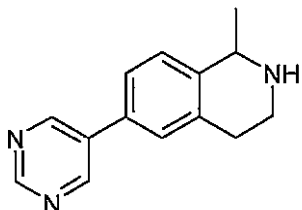
50

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 226$ (MH^+)

【0274】

1 - メチル - 6 - ピリミジン - 5 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化138】



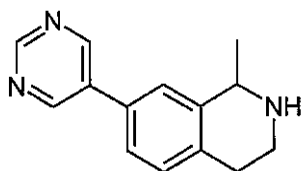
10

上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 226$ (MH^+)

【0275】

1 - メチル - 7 - ピリミジン - 5 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
【化139】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

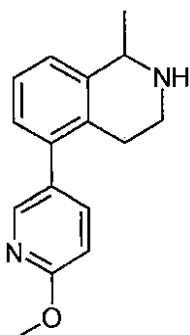
LC / MS : $m/z = 226$ (MH^+)

【0276】

5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

30

【化140】



40

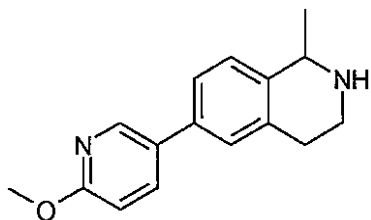
上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 255$ (MH^+)

【0277】

6 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 4 1】



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

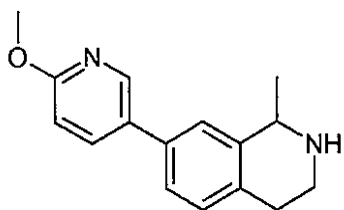
10

LC / MS : $m/z = 255$ (MH^+)

【 0 2 7 8 】

7 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 4 2】



20

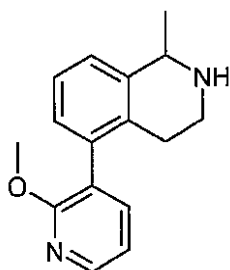
上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 255$ (MH^+)

【 0 2 7 9 】

5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 4 3】



30

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

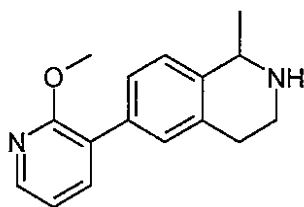
LC / MS : $m/z = 255$ (MH^+)

40

【 0 2 8 0 】

6 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 4 4】



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

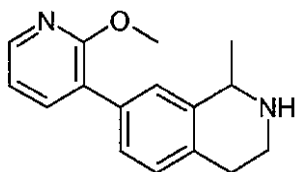
10

LC / MS : $m/z = 255$ (MH^+)

【0 2 8 1】

7 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 4 5】



20

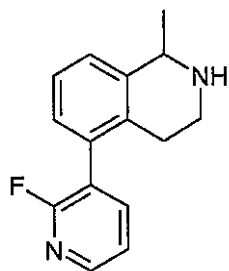
上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 255$ (MH^+)

【0 2 8 2】

5 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 4 6】



30

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

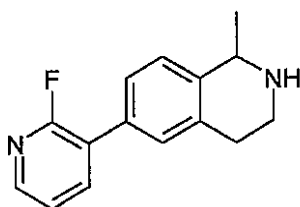
LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

【0 2 8 3】

40

6 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 4 7】



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テ

50

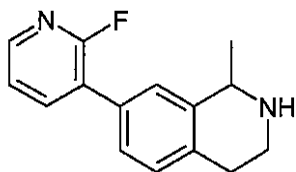
トラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

【0284】

7 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化148】



10

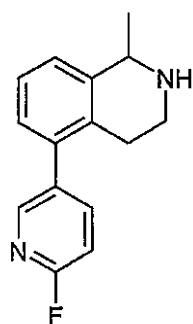
上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

【0285】

5 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化149】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

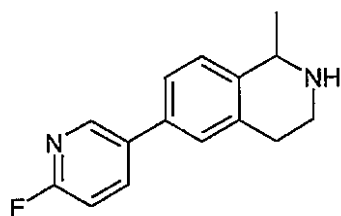
30

LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

【0286】

6 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化150】



40

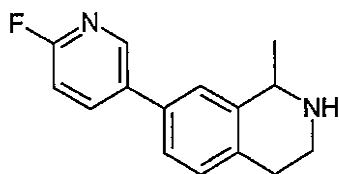
上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

【0287】

7 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 5 1】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

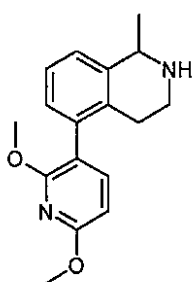
LC / MS : $m/z = 243$ (MH^+)

10

【 0 2 8 8】

5 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 5 2】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

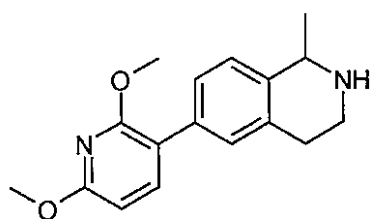
LC / MS : $m/z = 285$ (MH^+)

【 0 2 8 9】

6 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 5 3】

30



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

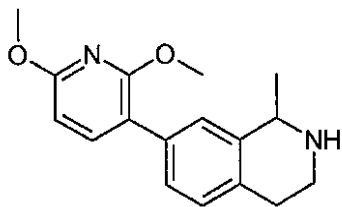
LC / MS : $m/z = 285$ (MH^+)

40

【 0 2 9 0】

7 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 5 4】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

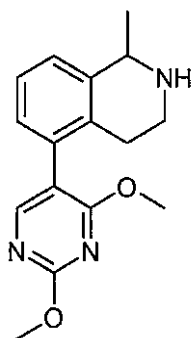
10

LC / MS : $m/z = 285$ (MH^+)

【0 2 9 1】

5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 5 5】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

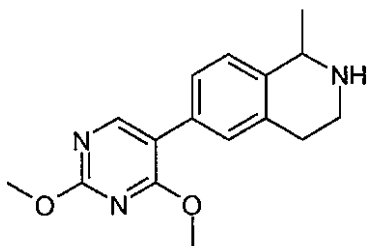
LC / MS : $m/z = 286$ (MH^+)

【0 2 9 2】

6 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

30

【化 1 5 6】



40

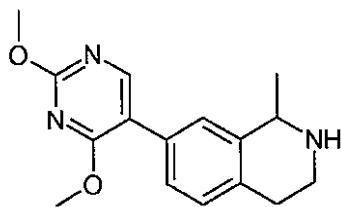
上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 286$ (MH^+)

【0 2 9 3】

7 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 5 7】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、対応するボロン酸と反応させて表題化合物を得た。

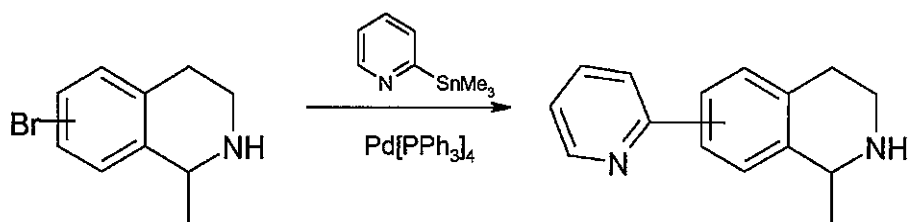
10

LC / MS : $m/z = 286$ (MH^+)

【 0 2 9 4 】

一般的なスキーム :

【化 1 5 8】



20

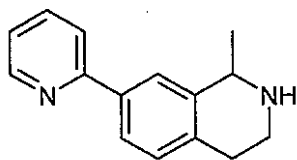
トルエン 7 m l 中のブロモ - テトラヒドロイソキノリンのいずれかの異性体 1 m m o l , 2 - トリメチルスタニル - ピリジン 1 . 5 m m o l , 5 m o l . % の $Pd(PPh_3)_4$ 、および 5 m o l . % の $AsPh_3$ を 120 で 48 時間加熱した。反応混合物を冷却し、そして水性 2 M K_2CO_3 溶液 (5 m L) を加えた。混合物を Et O A c と水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、セライトを通して濾過し、そして蒸発させた。残留物をエーテル (2 m L) 中に溶解し、そして過剰エーテル性塩化水素溶液で処理した。沈殿を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて塩酸塩として十分に純粋な表題化合物を得た。

30

【 0 2 9 5 】

1 - メチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 5 9】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、2 - トリメチルスタニル - ピリジンと反応させて表題化合物を得た。

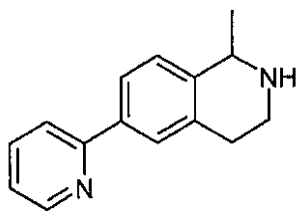
40

LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【 0 2 9 6 】

1 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 6 0】



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、2 - トリメチルスタニル - ピリジンと反応させて表題化合物を得た。

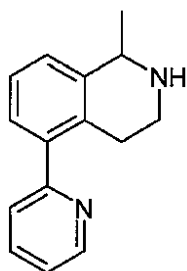
10

LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【0297】

1 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 6 1】



20

上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンを、2 - トリメチルスタニル - ピリジンと反応させて表題化合物を得た。

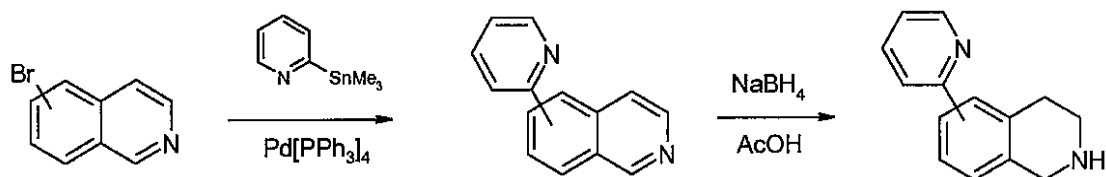
LC / MS : $m/z = 225$ (MH^+)

【0298】

一般的なスキーム：

【化 1 6 2】

30



トルエン 7 ml 中のプロモイソキノリンのいずれかの異性体 1 mmol、2 - トリメチルスタニル - ピリジン 1 . 5 mmol、5 mol . % の $Pd(PPh_3)_4$ および 5 mol . % の $AsPh_3$ を 120 で 48 時間加熱した。反応混合物を冷却し、そして水性 2 M K_2CO_3 溶液 (5 mL) を加えた。混合物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、セライトを通して濾過し、そして蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (溶離剤ヘキサン / EtOAc = 1 : 1 ~ 1 : 3) によって精製した。

40

【0299】

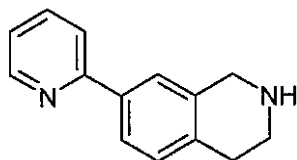
精製した生成物を酢酸中に溶解し、そして 3 . 5 当量の $NaBH_4$ を少しずつ加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで氷に注ぎ、そして NH_4OH を加えて pH 9 にした。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、そして有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させて十分に純粋な表題化合物を得た。

【0300】

7 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

50

【化 1 6 3】



上に記載された方法とほぼ同様にして、7 - プロモ - イソキノリンを、2 - トリメチルスタニル - ピリジンおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させて表題化合物を得た。

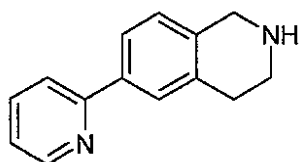
LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

【0301】

10

6 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 6 4】



上に記載された方法とほぼ同様にして、6 - プロモ - イソキノリンを、2 - トリメチルスタニル - ピリジンおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させて表題化合物を得た。

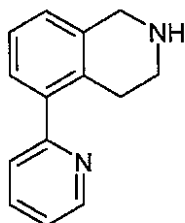
20

LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

【0302】

5 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

【化 1 6 5】



30

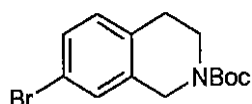
上に記載された方法とほぼ同様にして、5 - プロモ - イソキノリンを、2 - トリメチルスタニル - ピリジンおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させて表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 211$ (MH^+)

【0303】

7 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化 1 6 6】



40

7 - プロモテトラヒドロイソキノリン (1 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) 中に溶解し、そして DMAP 0.1 当量の存在下、 Boc_2O 1.2 当量で処理した。反応混合物を攪拌しながら一夜放置した。溶液を 1 M HCl , 水性 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (溶離剤ヘキサン : $EtOAc = 5:1$) によって精製した。

LC / MS : $m/z = 313$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48, 2.77, 3.62, 4.53, 7.02, 7.25

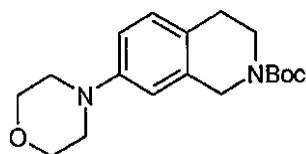
50

, 7 . 2 9 .

【 0 3 0 4 】

7 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 6 7 】



10

精製された N - B o c 保護された 7 - プロモテトラヒドロイソキノリン、P d ₂ (d b a) ₃ 0 . 1 当量、B I N A P 0 . 1 5 当量、C s ₂ C O ₃ 2 . 0 当量、モルホリン 1 . 5 当量をトルエン (3 m L) 中に溶解し、そして混合物を 1 2 0 ° で 4 8 時間加熱し、冷却し、そして減圧で蒸発させた。残留物を E t O A c 中に溶解し、そして水およびブラインで洗浄した。有機層を水およびブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (溶離剤ヘキサン : E t O A c = 3 : 1) によって精製した。

L C / M S : m / z = 3 1 9 (M H ⁺)

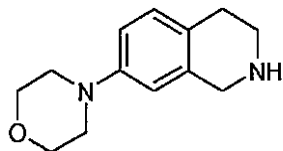
¹ H NMR (C D C l ₃) δ : 1 . 4 8 , 2 . 7 5 , 3 . 1 1 , 3 . 6 2 , 3 . 8 5 , 4 . 5 3 , 6 . 6 4 , 6 . 7 6 , 7 . 0 4 .

20

【 0 3 0 5 】

7 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン

【 化 1 6 8 】



得られた化合物を、20% T F A を含む C H ₂ C l ₂ 中に溶解し、そして 1 時間撹拌したままにした。反応混合物を水性 N a H C O ₃ 、水およびブラインで洗浄し、有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させて無色の油として十分に純粋な表題化合物を得た。

30

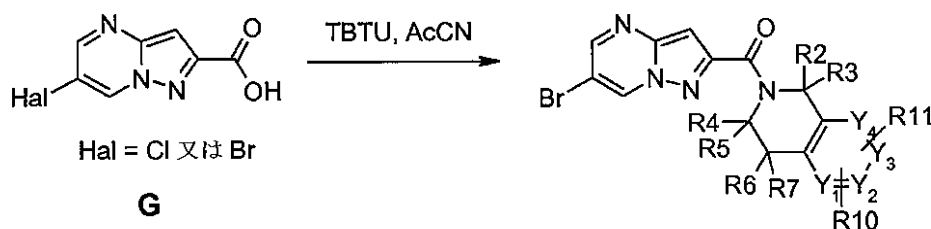
L C / M S : m / z = 2 2 0 (M H ⁺)

¹ H NMR (C D C l ₃) δ : 2 . 7 1 , 3 . 1 0 , 3 . 8 5 , 3 . 9 7 , 6 . 5 5 , 6 . 7 4 , 7 . 0 0 .

【 0 3 0 6 】

最終的なカップリングのための一般的なスキーム :

【 化 1 6 9 】



40

酸 G (1 当量 , 0 . 4 m m o l) を乾燥 C H ₃ C N 中の T B T U (1 . 1 当量 , 0 . 1 4 5 g , 0 . 4 5 m m o l) と混合した。次いで、E t ₃ N (2 . 5 当量 , 0 . 1 4 m L , 1 m m o l) を加えた。対応するアミン (1 当量 , 0 . 4 m m o l) を加えた。反応液を 5 0 ° で 2 時間撹拌して酸の完全な溶解を調整した。次いで、反応を室温で実施した。

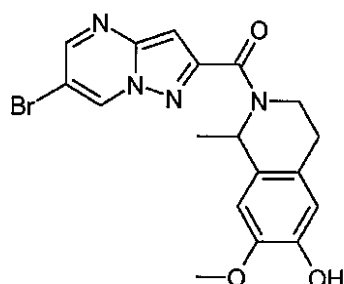
50

反応をＴＬＣでモニターした。反応が終了したとき、反応混合物にいくらかの水を加えた。沈殿が形成されたら、それを濾別し、５％アンモニア水およびエーテルで洗浄した（is hed）。油が形成されたら、それを塩化メチレンで抽出し、そしてカラム（異なる系）上で分離して良好～適度な収率で最終的な化合物を得た。

【０３０７】

実施例 1

（６－ブromo－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン－２－イル）－（６－ヒドロキシ７－メトキシ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１H－イソキノリン－２イル）－メタノン
【化１７０】



10

乾燥アセトニトリル（３０mL）中の６－ブromo－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン－２－カルボン酸（１．４g，５．８mmol，１．０当量）およびＴＢＴＵ（２．０g，６．２mmol，１．１当量）の溶液にトリエチルアミン（２mL，１４．５mmol，２．５当量）を加えた。次いで、７－メトキシ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－オール（１．４g，７．２５mmol，１．２５当量）を加えた。反応混合物を５０℃で２時間、次いで室温で８時間攪拌し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を水（２０mL）で洗浄し、二硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィ（溶離剤：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１， R_f ０．３）によって精製して油として表題化合物 0．５１１gを得た。

20

収率：２１％

LC/MS： m/z ＝４１７（ MH^+ ）

30

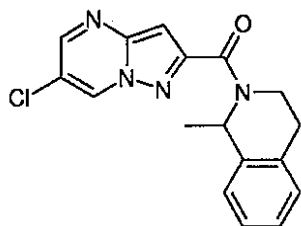
1H NMR（ $CDCl_3$ ） δ ：１．６２，２．７０，３．０２，３．５５，３．９０，４．４５，５．７３，６．７０，７．０８，８．５３，８．８５。

この化合物の立体異性体を分離した。S－配置の化合物は、R－配置の化合物とは異なる活性を有する。

【０３０８】

実施例 2

（６－クロロ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン－２－イル）－（１－メチル－３，４－ジヒドロ－１H－イソキノリン－２－イル）－メタノン
【化１７１】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、６－クロロ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン－２－カルボン酸を、１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率：６４％

50

LC / MS : $m/z = 328$ (MH^+)

1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.63, 1.69, 3.02, 3.30, 3.63, 4.71, 4.98, 5.69, 5.85, 7.12, 7.19, 7.32, 8.46, 8.51, 8.75.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

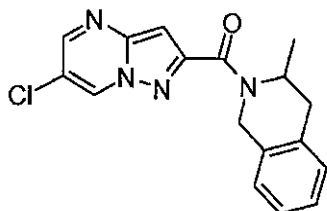
【0309】

実施例 3

(6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

10

【化172】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : $m/z = 327$ (MH^+)

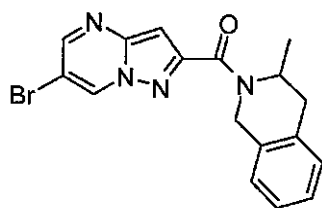
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0310】

実施例 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化173】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : $m/z = 372$ (MH^+)

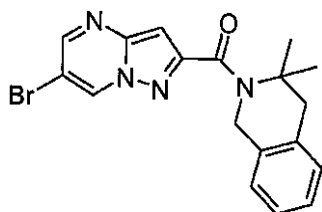
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0311】

実施例 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (3,3 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 7 4】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 , 3 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 386 (MH⁺)

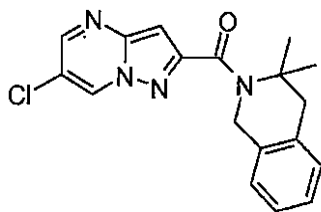
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 96 , 2 . 94 , 3 . 72 , 6 . 98 , 7 . 08 - 7 . 38 , 8 . 52 , 8 . 84 .

【 0 3 1 2 】

実施例 6

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 7 5】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 , 3 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

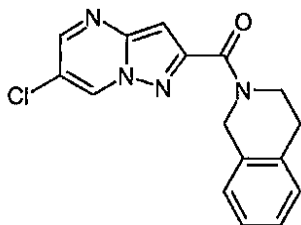
LC / MS : m / z = 341 (MH⁺)

【 0 3 1 3 】

実施例 7

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 7 6】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 392 (MH⁺)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ : 9 . 6 , 8 . 7 , 7 . 0 - 7 . 4 , 4 . 9 , 3 . 9 , 2 . 9 .

【 0 3 1 4 】

実施例 8

10

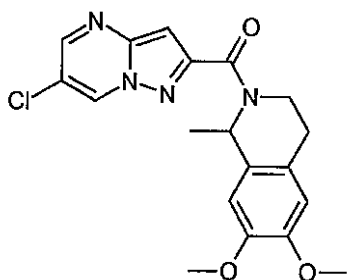
20

30

40

50

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【化 1 7 7】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 387$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

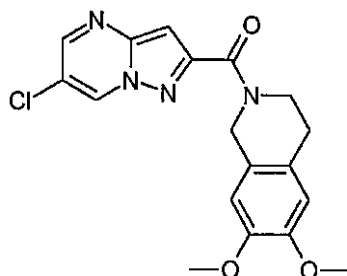
【 0 3 1 5 】

実施例 9

20

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 7 8】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 373$ (MH^+)

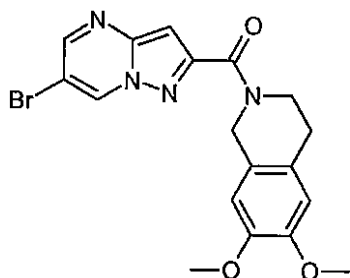
【 0 3 1 6 】

実施例 10

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 7 9】

40



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イ

50

ソキノリンと反応させて固形物として表題化合物を得た。

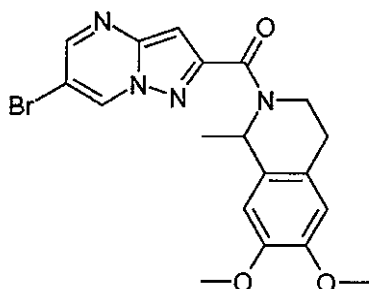
LC / MS : $m/z = 418$ (MH^+)

【0317】

実施例 1 1

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 8 0】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジメトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて固形物として表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 432$ (MH^+)

20

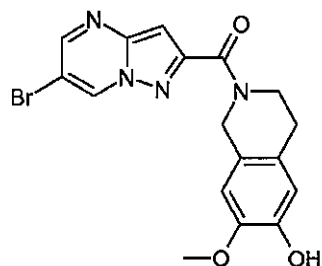
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0318】

実施例 1 2

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 8 1】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - オールと反応させて固形物として表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 404$ (MH^+)

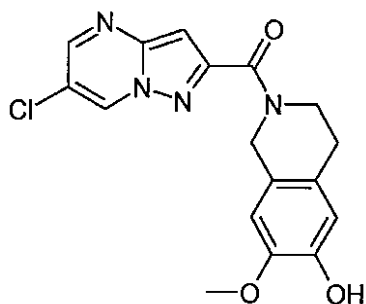
【0319】

40

実施例 1 3

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 8 2】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - オールと反応させて固形物として表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 359 (MH⁺)

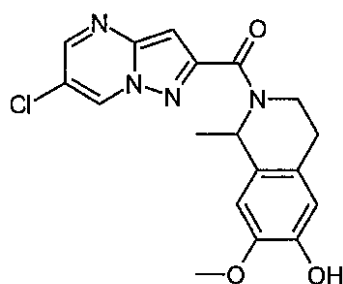
【 0 3 2 0 】

実施例 1 4

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 8 3】

20



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - オールと反応させて無色の固形物として表題化合物を得た。

30

LC / MS : m / z = 373 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

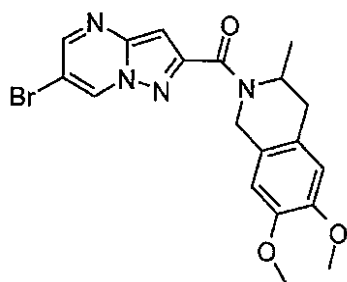
【 0 3 2 1 】

実施例 1 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 8 4】

40



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

50

リミジン - 2 - カルボン酸を、6, 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて無色の固形物として表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 432$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

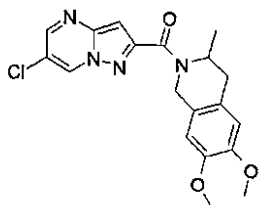
【0322】

実施例 16

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化185】

10



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6, 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて無色の固形物として表題化合物を得た。

20

LC / MS : $m/z = 387$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

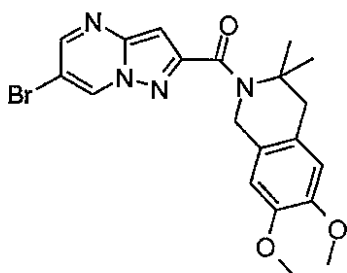
【0323】

実施例 17

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化186】

30



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6, 7 - ジメトキシ - 3, 3 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて無色の固形物として表題化合物を得た。

40

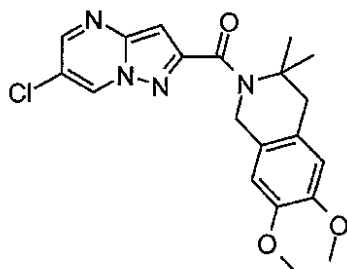
LC / MS : $m/z = 446$ (MH^+)

【0324】

実施例 18

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 8 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて固形物として表題化合物を得た。

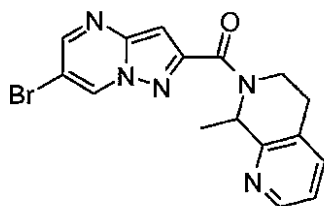
LC / MS : m / z = 401 (MH⁺)

【 0 3 2 5 】

実施例 1 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - [1 , 7] ナフチリジン - 7 - イル) - メタノン

【化 1 8 8】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 7] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 373 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

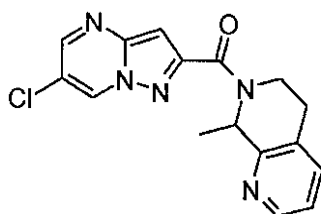
30

【 0 3 2 6 】

実施例 2 0

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - [1 , 7] ナフチリジン - 7 - イル) - メタノン

【化 1 8 9】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 7] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 328 (MH⁺)

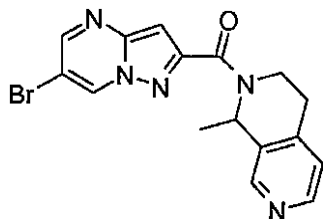
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 2 7 】

50

実施例 2 1

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン
【化 1 9 0】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [2 , 7] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

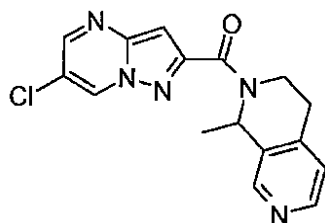
LC / MS : $m/z = 373$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0328】

実施例 2 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン
【化 1 9 1】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [2 , 7] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

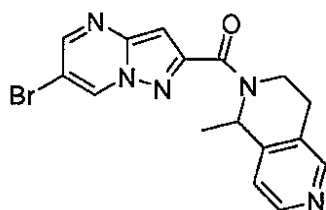
LC / MS : $m/z = 328$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0329】

実施例 2 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 6] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン
【化 1 9 2】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [2 , 6] ナフチリジンと反応させて表題化合物を得た。

50

収率：54%

LC/MS: $m/z = 374$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63, 1.68, 3.02, 3.19 - 3.39, 3.62, 4.71, 4.98, 5.69, 5.85, 7.11, 7.19, 7.33, 7.52, 8.46, 8.55, 8.85.

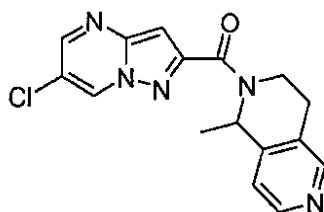
この化合物の立体異性体を分離した。S-配置の化合物は、R-配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0330】

実施例 24

(6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-[2,6]ナフチリジン-2-イル)-メタノン 10

【化193】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸を、1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[2,6]ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。 20

LC/MS: $m/z = 328$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S-配置の化合物は、R-配置の化合物とは異なる活性を有した。

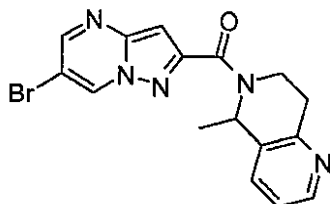
【0331】

実施例 25

(6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(5-メチル-7,8-ジヒドロ-5H-[1,6]ナフチリジン-6-イル)-メタノン

【化194】

30



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸を、5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,6]ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。 40

LC/MS: $m/z = 373$ (MH^+)

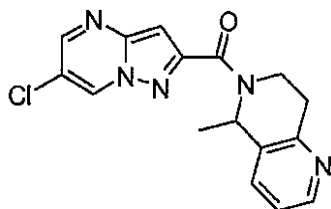
この化合物の立体異性体を分離した。S-配置の化合物は、R-配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0332】

実施例 26

(6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(5-メチル-7,8-ジヒドロ-5H-[1,6]ナフチリジン-6-イル)-メタノン

【化 1 9 5】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 6]

10

ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 328$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

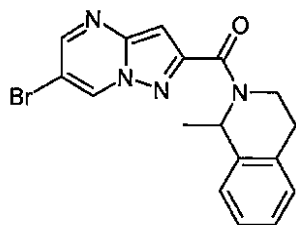
【 0 3 3 3 】

実施例 2 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 9 6】

20



DMF 2 mL 中の 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 28 mg (0 . 12 mmol)、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン 19 mg (0 . 13 mmol)、EDC 23 mg (0 . 12 mmol) および HOBt 19 mg (0 . 12 mmol) の溶液を室温で 24 時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、そして固形残留物を塩化メチレン (3 mL) と飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液 (3 mL) との間で分配した。有機層を分離し、0 . 5 N HCl、水およびブラインで洗浄し、そして真空で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール 99 : 1) によって精製して結晶性固形物として表題化合物 26 mg (58%) を得た。物理的特性は以下の通りである：

30

融点 121 ~ 123 $^{\circ}C$ 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 65 , 2 . 74 - 3 . 62 , 4 . 47 および 4 . 82 , 5 . 55 および 5 . 80 , 6 . 97 - 7 . 23 , 8 . 52 , 8 . 82 .)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有する。

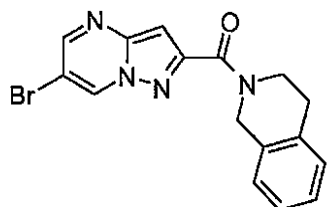
40

【 0 3 3 4 】

実施例 2 8 (比較実施例化合物)

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 9 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、2 , 4 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエ
ノ [3 , 2 - c] ピリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

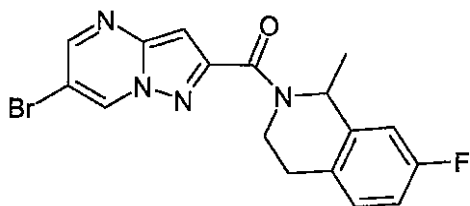
LC / MS : $m/z = 358$ (MH^+)

【 0 3 3 5 】

実施例 2 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 -
メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 9 8】



20

DMF 2 mL 中の 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 8
0 mg (0 . 3 3 mmol) 、 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
ロイソキノリン 6 6 mg (0 . 4 0 mmol) 、 EDC 6 3 mg (0 . 3 3 mmol) お
よび HOBt 5 0 mg (0 . 1 2 mmol) の溶液を室温で 2 4 時間撹拌した。混合物を
真空で濃縮し、および、固形残留物を塩化メチレン (3 mL) と飽和水性炭酸水素ナトリ
ウム溶液 (3 mL) との間で分配し、有機層を分離し、0 . 5 N HCl , 水およびブラ
インで洗浄し、そして真空で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (塩
化メチレン : エーテル 9 2 : 8) によって精製して結晶性固形物として表題化合物 2 0 m
g (1 6 %) を得た。

30

物理的特性は以下の通りである :

融点 1 7 4 ~ 1 7 6

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 3 , 2 . 5 8 - 3 . 5 9 , 4 . 5 0 および 4 . 8 3 , 5 .
5 8 および 5 . 7 8 , 6 . 6 7 - 7 . 1 3 , 8 . 5 3 , 8 . 8 3 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる
活性を有する。

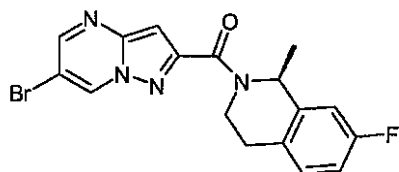
【 0 3 3 6 】

40

実施例 3 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 -
メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン ; S - 配置の化
合物は + 4 4 , 4 ° の旋光度値を有した。

【化 1 9 9】



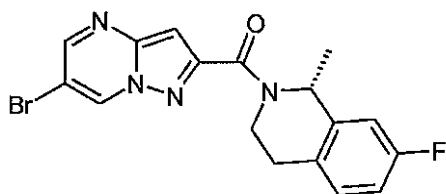
【0 3 3 7】

実施例 3 1

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 -
メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン; R - 配置の化
合物は - 4 4 , 4 ° の旋光度値を有した。

10

【化 2 0 0】



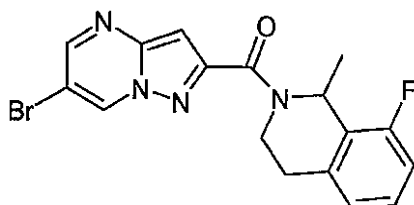
20

【0 3 3 8】

実施例 3 2

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フルオロ - 1 -
メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 0 1】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ
リミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
ロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 390 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異な
る活性を有した。

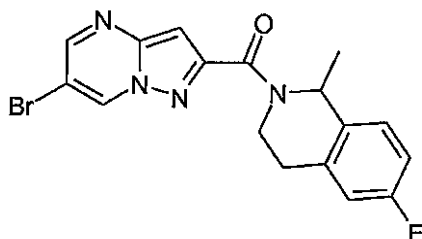
【0 3 3 9】

実施例 3 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フルオロ - 1 -
メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

40

【化 2 0 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 390$ (MH^+)

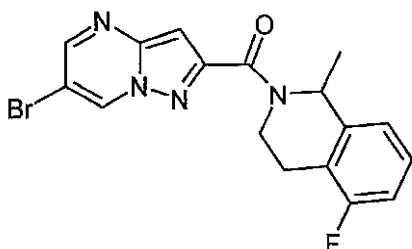
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 4 0 】

実施例 3 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 0 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 390$ (MH^+)

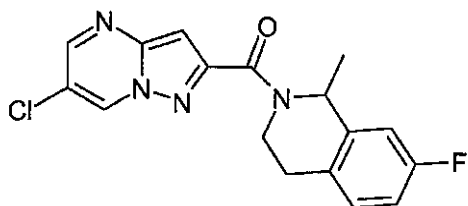
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 4 1 】

実施例 3 5

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 0 4】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

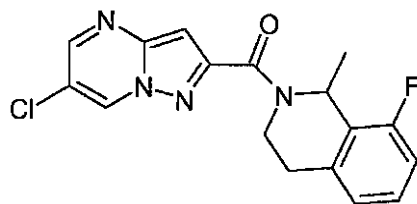
LC / MS : $m/z = 345$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 4 2 】

実施例 3 6

【 化 2 0 5 】



10

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 345$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

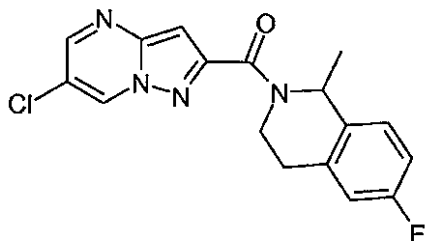
20

【 0 3 4 3 】

実施例 3 7

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 0 6 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 345$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

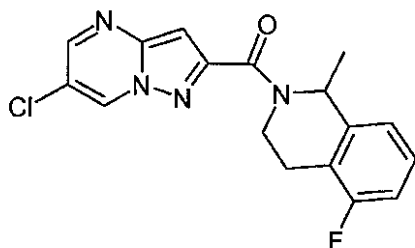
40

【 0 3 4 4 】

実施例 3 8

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 0 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 345$ (MH^+)

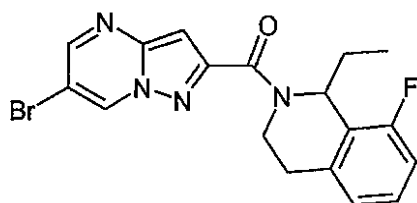
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 4 5 】

実施例 3 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 0 8】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 404$ (MH^+)

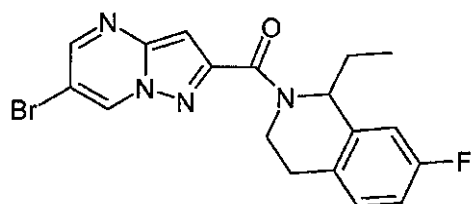
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 4 6 】

実施例 4 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 0 9】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 404$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

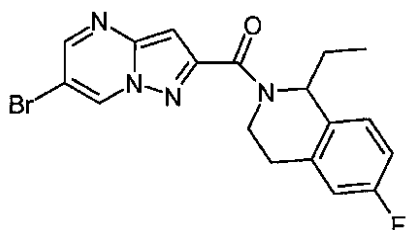
る活性を有した。

【 0 3 4 7 】

実施例 4 1

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 1 0 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 404$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

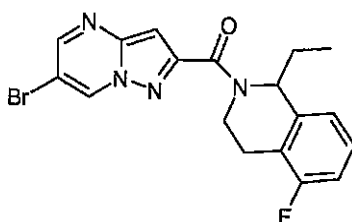
【 0 3 4 8 】

20

実施例 4 2

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 1 1 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 404$ (MH^+)

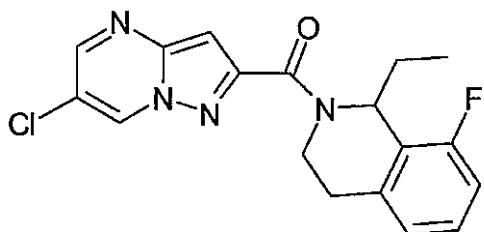
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 4 9 】

実施例 4 3

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 1 2 】



50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 359 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

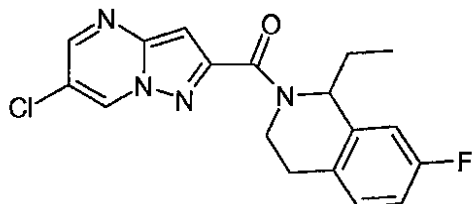
【 0350 】

実施例 44

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

10

【 化 213 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : m / z = 359 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

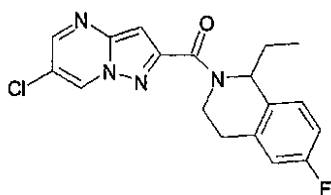
【 0351 】

実施例 45

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 214 】

30



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : m / z = 359 (MH⁺)

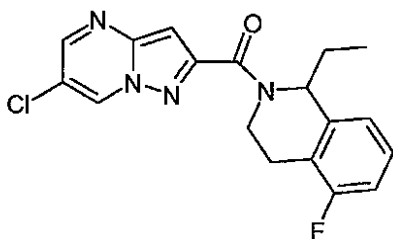
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0352 】

実施例 46

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フルオロ - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 1 5】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フルオロ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 359$ (MH^+)

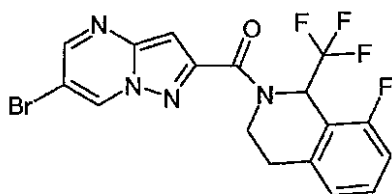
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 5 3 】

実施例 4 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 1 6】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 444$ (MH^+)

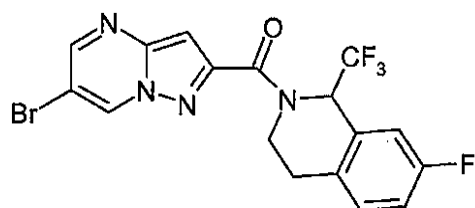
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 5 4 】

実施例 4 8

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 1 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

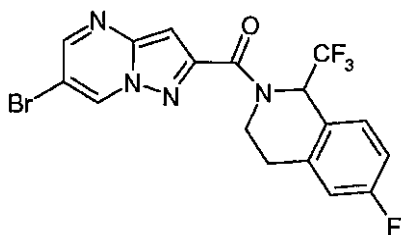
LC / MS : $m/z = 444$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 5 5 】

実施例 4 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フルオロ - 1 -
トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【 化 2 1 8 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

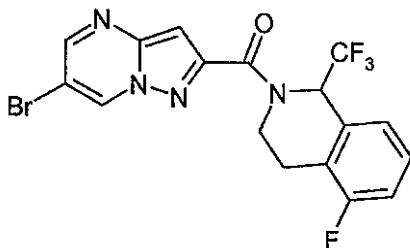
LC / MS : m / z = 444 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 5 6 】

実施例 5 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フルオロ - 1 -
トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【 化 2 1 9 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

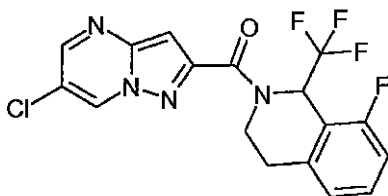
LC / MS : m / z = 444 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 5 7 】

実施例 5 1

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フルオロ - 1 -
トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【 化 2 2 0 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

50

リミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 399$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

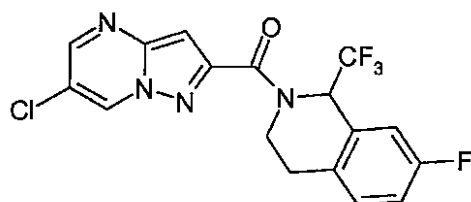
【0358】

実施例 5 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 2 1】

10



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : $m/z = 399$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

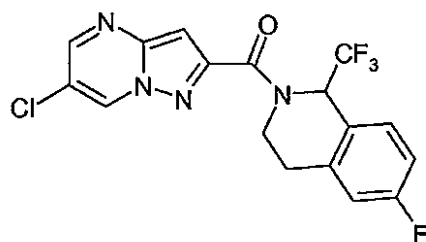
【0359】

実施例 5 3

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 2 2】

30



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : $m/z = 399$ (MH^+)

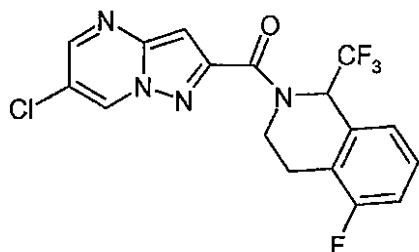
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0360】

実施例 5 4

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 2 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フルオロ - 1 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 399 (MH⁺)

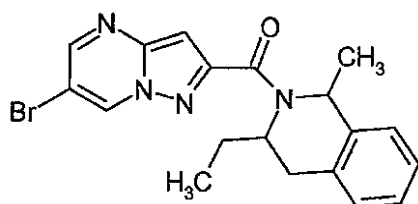
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 6 1 】

実施例 5 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 イル) - (3 - エチル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) メタノン

【化 2 2 4】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 - エチル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 400 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 , 5 8 ; 1 , 7 2 ; 2 , 7 2 ; 3 , 1 3 ; 4 , 5 4 ; 4 , 9 1 ; 5 , 4 5 ; 5 , 7 0 ; 6 , 9 8 ; 7 , 0 1 - 7 , 2 2 ; 8 , 5 2 ; 8 , 8 2 .

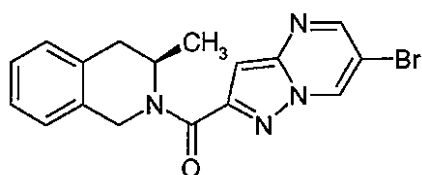
4 つの異なるジアステレオマーを分離することができた。それらは異なる活性を有した。

【 0 3 6 2 】

実施例 5 6

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 イル) - ((R) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 2 5】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 372 (MH⁺)

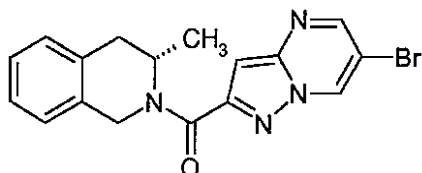
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,18 - 1,25 ; 2,65 ; 3,24 ; 4,56 ; 4,97 ; 5,28 ; 7,05 ; 7,16 - 7,22 ; 8,53 ; 8,84 .

【0363】

実施例 57

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - ((S) - 3 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化226】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 372$ (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,18 - 1,25 ; 2,65 ; 3,24 ; 4,56 ; 4,97 ; 5,28 ; 7,05 ; 7,16 - 7,22 ; 8,53 ; 8,84 .

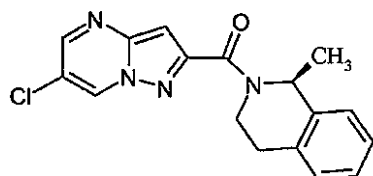
【0364】

20

実施例 58

(6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (1 - (S) - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化227】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題の配置の化合物を得た。

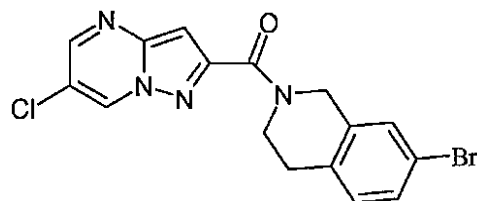
LC / MS : $m/z = 327$ (MH^+) .

【0365】

実施例 59

(7 - ブロモ - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【化228】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 392$ (MH^+)

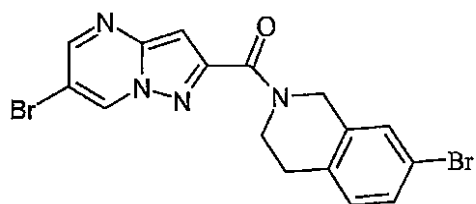
50

【 0 3 6 6 】

実施例 6 0

(7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 2 9 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

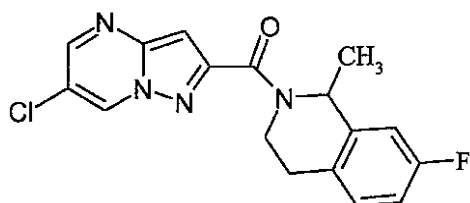
LC / MS : m / z = 437 (MH⁺)
¹ H NMR (CDCl₃) δ : 2 . 93 ; 4 . 04 ; 4 . 91 ; 5 . 05 ; 7 . 04 ; 7 . 11 ; 7 . 32 ; 7 . 54 ; 8 . 83 .

【 0 3 6 7 】

実施例 6 1

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 3 0 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 445 (MH⁺)

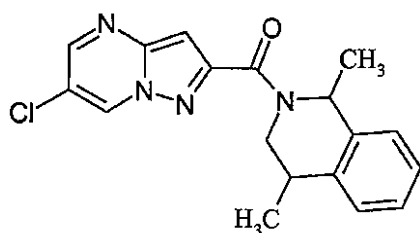
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 6 8 】

実施例 6 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 3 1 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソ

50

キノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 341$ (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.34, 1.65, 2.91, 3.11 - 3.21, 4.41, 4.81, 5.54, 5.82, 6.95 - 7.36, 8.49, 8.73.

この化合物のジアステレオマーを分離した。異なる配置の化合物 (R, R)、(R, S)、(S, R) および (S, S) は、異なる活性を有した。

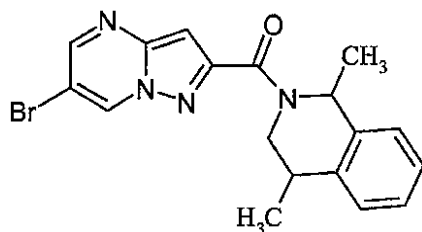
【0369】

実施例 6 3

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

10

【化 2 3 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : $m/z = 386$ (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.29, 1.40, 1.64, 2.85 - 3.21, 4.37, 4.77, 5.50, 5.78, 6.95 - 7.37, 8.53, 8.84.

この化合物のジアステレオマーを分離した。異なる配置の化合物は、異なる活性を有した。

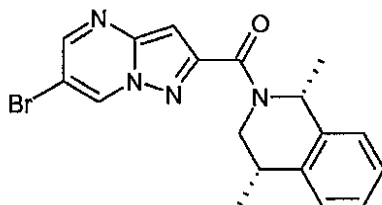
【0370】

実施例 6 4

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

30

【化 2 3 3】



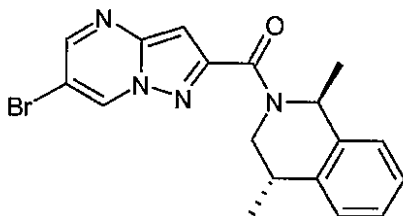
40

【0371】

実施例 6 5

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 3 4】



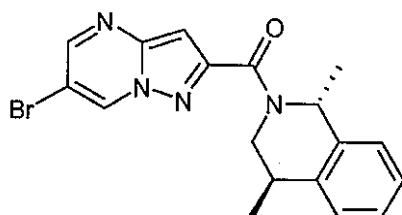
【 0 3 7 2 】

10

実施例 6 6

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 3 5】



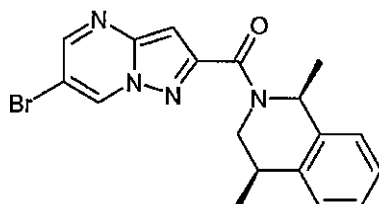
20

【 0 3 7 3 】

実施例 6 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 3 6】



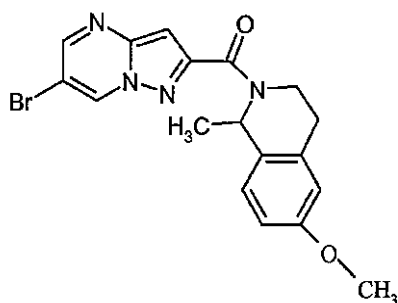
30

【 0 3 7 4 】

実施例 6 8

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 3 7】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

50

LC / MS : $m/z = 402$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60, 2.77, 2.88 - 3.61, 3.78, 4.45, 4.82, 5.47, 5.75, 6.66 - 7.09, 7.14, 8.67, 8.83.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

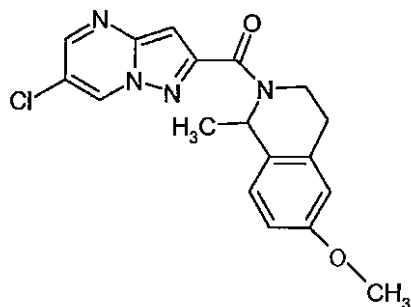
【0375】

実施例 69

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

10

【化238】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 357$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60, 2.70 - 3.61, 3.78, 4.45, 4.80, 5.47, 5.75, 6.66 - 7.13, 8.48, 8.72.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

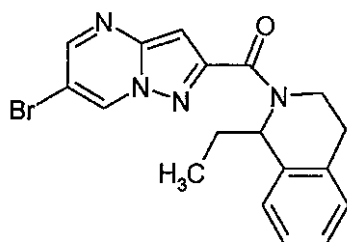
【0376】

実施例 70

(6 - ブロモピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 イル) - (1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) メタノン

30

【化239】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 385$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94; 1.09; 1.83 - 2.04; 2.82 - 3.67; 4.39 - 4.47; 4.68 - 4.81; 5.47 - 5.55; 5.74; 7.04; 7.13 - 7.21; 8.53; 8.83.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

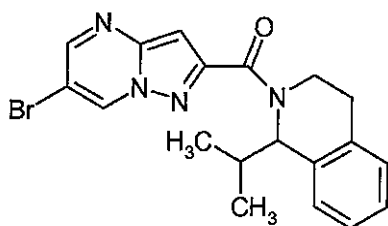
50

【 0 3 7 7 】

実施例 7 1

(6 - ブロモピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 イル) - (1 - イソプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) メタノン

【 化 2 4 0 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 399 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0 . 89 ; 1 . 00 ; 1 . 08 - 1 . 13 ; 2 . 04 - 2 . 25 ; 2 . 90 - 3 . 15 ; 3 . 49 - 3 . 87 ; 4 . 25 - 4 . 38 ; 4 . 56 - 4 . 69 ; 5 . 17 ; 5 . 50 ; 6 . 99 ; 7 . 11 - 7 . 23 ; 8 . 51 ; 8 . 81 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

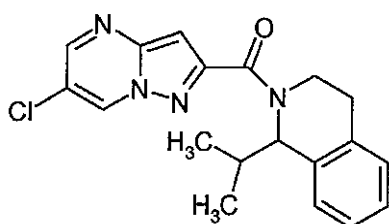
20

【 0 3 7 8 】

実施例 7 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - イソプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 4 1 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 355 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0 . 89 ; 1 . 00 ; 1 . 08 - 1 . 13 ; 2 . 04 - 2 . 23 ; 2 . 90 - 3 . 14 ; 3 . 49 - 3 . 87 ; 4 . 25 - 4 . 37 ; 4 . 55 - 4 . 69 ; 5 . 17 ; 5 . 50 ; 6 . 99 ; 7 . 11 - 7 . 23 ; 8 . 51 ; 8 . 81 .

40

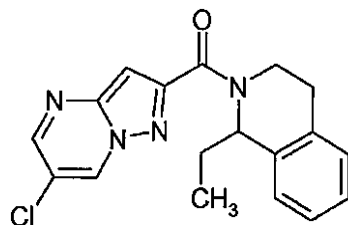
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 3 7 9 】

実施例 7 3

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 4 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 341$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0 . 9 4 ; 1 . 0 9 ; 1 . 9 0 - 2 . 0 1 ; 2 . 6 0 - 3 . 6 8 ; 4 . 3 7 - 4 . 4 7 - ; 4 . 7 0 - 4 . 8 1 ; 5 . 4 7 - 5 . 5 5 ; 5 . 7 4 ; 7 . 0 6 ; 7 . 1 3 - 7 . 2 2 ; 8 . 4 8 ; 8 . 7 2 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

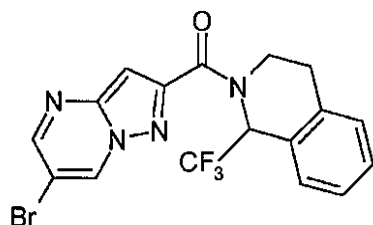
【 0 3 8 0 】

実施例 7 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

20

【化 2 4 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : $m/z = 425$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2 . 8 4 - 3 . 9 1 ; 4 . 7 2 - 4 . 9 8 ; 7 . 1 4 ; 7 . 2 2 - 7 . 4 7 ; 8 . 5 5 ; 8 . 8 3 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

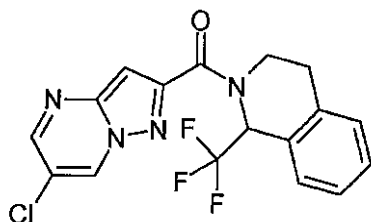
【 0 3 8 1 】

実施例 7 5

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

40

【化 2 4 4】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

50

リミジン - 2 - カルボン酸を、1 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 381$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.83 - 3.91 ; 4.69 - 4.97 ; 7.15 ; 7.23 - 7.47 ; 8.50 ; 8.73 .

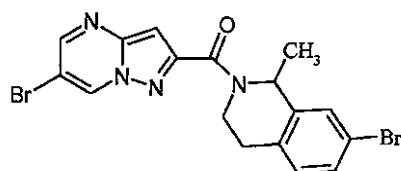
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0382】

実施例 7 6

(7 - ブロモ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン 10

【化 2 4 5】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。 20

LC / MS : $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.62 , 2.685 - 3.425 , 3.50 , 5.61 , 5.76 , 6.98 - 7.33 , 8.53 , 8.82 .

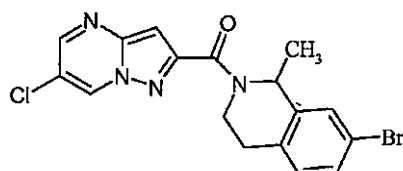
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0383】

実施例 7 7

(7 - ブロモ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン 30

【化 2 4 6】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。 40

LC / MS : $m/z = 406$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63 , 2.77 , 2.95 - 3.33 , 3.51 , 4.53 , 4.83 , 5.77 , 6.99 - 7.34 , 8.49 , 8.73 .

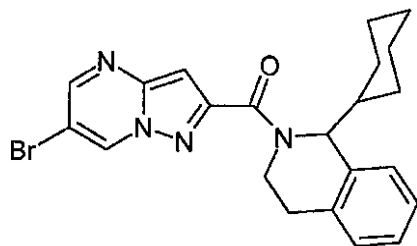
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0384】

実施例 7 8

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - シクロヘキシル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 4 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - シクロヘキシル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 439$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0 . 91 - 1 . 26 ; 1 . 55 - 1 . 92 ; 2 . 85 - 3 . 14 ; 3 . 48 - 3 . 87 ; 4 . 23 - 4 . 36 ; 4 . 53 - 4 . 68 ; 5 . 15 ; 5 . 50 ; 6 . 99 ; 7 . 15 - 7 . 19 ; 8 . 51 ; 8 . 81 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

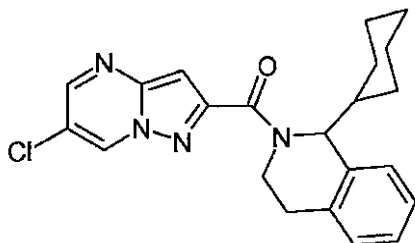
【 0 3 8 5 】

実施例 7 9

20

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - シクロヘキシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 4 8】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - シクロヘキシル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 395$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 08 - 1 . 26 ; 1 . 51 - 1 . 93 ; 2 . 86 - 3 . 15 ; 3 . 48 - 3 . 87 ; 4 . 24 - 4 . 36 ; 4 . 54 - 4 . 64 ; 5 . 18 ; 5 . 50 ; 6 . 98 ; 7 . 01 - 7 . 20 ; 8 . 51 ; 8 . 82 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

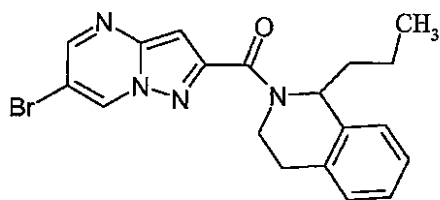
40

【 0 3 8 6 】

実施例 8 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - プロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 イル) - メタノン

【化 2 4 9】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 400$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0 . 8 5 , 0 . 9 9 , 1 . 2 1 - 2 . 0 4 , 2 . 7 2 - 3 . 4 6 , 3 . 6 2 , 4 . 4 4 , 5 . 7 5 , 5 . 6 4 , 5 . 8 1 , 6 . 9 9 - 7 . 2 0 , 8 . 5 2 , 8 . 8 2 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

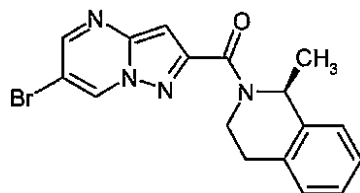
【 0 3 8 7 】

実施例 8 1

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - ((S) 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 イル) - メタノン ; S - 配置の化合物は、+ 8 1 , 1 ° の旋光度値を有した。

20

【化 2 5 0】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - (S) - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : $m/z = 372$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 3 ; 2 . 7 4 - 2 . 8 9 ; 3 . 0 6 - 3 . 3 2 ; 3 . 5 5 ; 4 . 4 7 ; 4 . 8 3 ; 5 . 5 5 ; 5 . 8 1 ; 7 . 0 7 ; 7 . 1 5 - 7 . 2 2 ; 8 . 5 4 ; 8 . 8 4 .

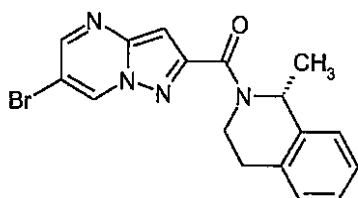
【 0 3 8 8 】

実施例 8 2

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - ((R) 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 イル) - メタノン ; R - 配置の化合物は、- 8 1 , 1 ° の旋光度値を有した。

40

【化 2 5 1】



50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - (R) - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 372 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 63 ; 2 . 74 - 89 ; 3 . 06 - 3 . 32 ; 3 . 55 ;

4 . 47 ; 4 . 83 ; 5 . 55 ; 5 . 81 ; 7 . 07 ; 7 . 15 - 7 . 22 ; 8 . 54 ; 8 . 84 .

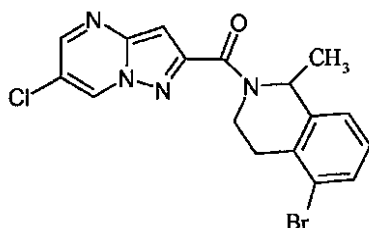
【 0389 】

実施例 83

10

(5 - プロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 イル) - メタノン

【 化 252 】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 406 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 63 , 2 . 98 , 3 . 25 - 3 . 59 , 4 . 61 , 4 . 75 , 5 . 63 , 5 . 77 , 6 . 97 - 7 . 16 , 7 . 46 , 8 . 49 , 8 . 73 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

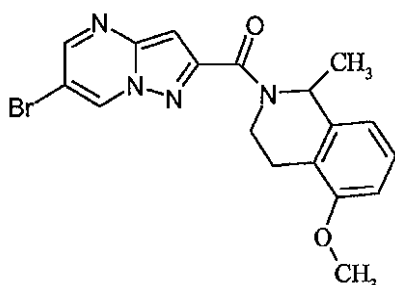
【 0390 】

実施例 84

30

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 253 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 402 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 63 ; 2 . 77 - 2 . 89 ; 3 . 15 - 3 . 55 ; 4 . 48 ; 4 . 89 ; 5 . 52 ; 5 . 59 ; 6 . 61 - 6 . 84 ; 7 . 05 ; 7 . 06 - 7 . 20 ; 8 . 53 ; 8 . 83 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

50

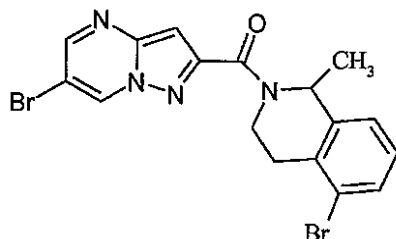
る活性を有した。

【0391】

実施例 8 5

(5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 5 4】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 449 (MH⁺)

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 6 5 , 2 . 9 6 - 3 . 0 3 , 3 . 1 9 - 3 . 3 4 , 3 . 4 4 - 3 . 5 9 , 4 . 6 1 , 4 . 9 1 , 5 . 6 2 , 5 . 8 , 6 . 9 4 - 7 . 1 9 , 7 . 4 5 , 8 . 5 4 , 8 . 8 4 .

20

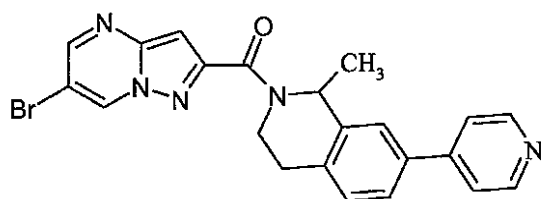
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0392】

実施例 8 6

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 5 5】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 434 (MH⁺)

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3 . 0 5 , 4 . 1 0 , 5 . 0 2 , 5 . 1 6 , 7 . 1 2 , 7 . 3 0 , 7 . 4 8 , 8 . 5 4 , 8 . 6 6 , 8 . 8 4 .

40

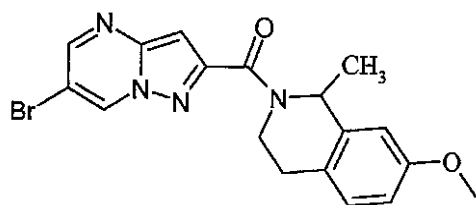
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0393】

実施例 8 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 5 6】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 401$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 2 , 1 . 6 5 , 2 . 6 4 - 2 . 8 4 , 2 . 9 4 - 3 . 1 6 , 3 . 2 0 - 3 . 3 7 , 3 . 4 5 - 3 . 6 1 , 3 . 7 5 , 3 . 8 1 , 4 . 3 9 - 4 . 4 9 , 4 . 7 5 - 4 . 8 7 , 5 . 5 1 , 5 . 7 7 , 6 . 5 0 , 6 . 7 3 , 6 . 7 4 - 6 . 7 9 , 7 . 0 1 - 7 . 1 0 , 8 . 5 3 , 8 . 8 2 - 8 . 8 5 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

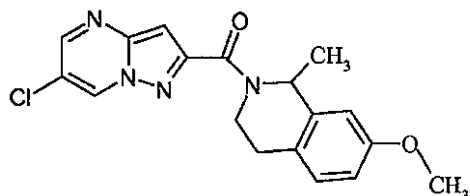
【 0 3 9 4 】

実施例 8 8

20

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 5 7】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 357$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 2 , 1 . 6 5 , 2 . 6 5 - 2 . 8 5 , 2 . 9 5 - 3 . 1 6 , 3 . 2 1 - 3 . 3 7 , 3 . 4 5 - 3 . 6 1 , 3 . 7 5 , 3 . 8 1 , 4 . 3 9 - 4 . 4 9 , 4 . 7 6 - 4 . 8 7 , 5 . 5 1 , 5 . 7 7 , 6 . 5 1 , 6 . 7 3 , 6 . 7 5 - 6 . 7 9 , 7 . 0 2 - 7 . 1 0 , 8 . 4 9 , 8 . 7 0 - 8 . 7 5 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

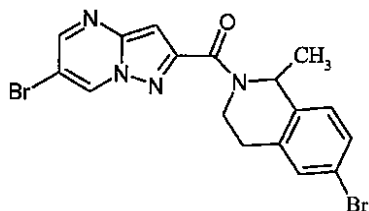
40

【 0 3 9 5 】

実施例 8 9

(6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 5 8】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 1 , 2 . 7 7 , 3 . 0 3 - 3 . 3 3 , 3 . 5 2 , 4 . 5 2 , 4 . 8 1 , 5 . 5 7 , 5 . 7 2 , 7 . 0 5 - 7 . 0 9 , 7 . 2 9 - 7 . 3 7 , 8 . 5 3 , 8 . 8 3 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

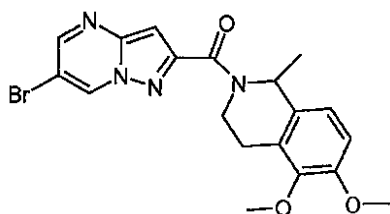
【 0 3 9 6 】

実施例 9 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 , 6 - ジメトキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

20

【化 2 5 9】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 , 6 - ジメトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : $m/z = 432$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 0 , 2 . 9 3 - 3 . 0 1 , 3 . 1 5 - 3 . 2 7 , 3 . 3 9 - 3 . 5 4 , 3 . 8 2 , 4 . 4 7 , 4 . 8 4 , 5 . 4 8 , 5 . 7 5 , 6 . 6 8 - 6 . 9 9 , 7 . 0 6 , 8 . 5 3 , 8 . 8 3 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

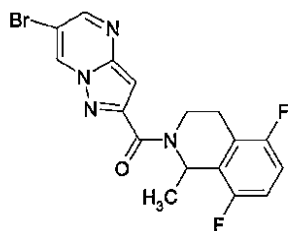
【 0 3 9 7 】

実施例 9 1

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 , 8 - ジフルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

40

【化 2 6 0】



50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 , 8 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 408 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 59 , 1 . 65 , 2 . 93 , 3 . 26 , 3 . 49 , 4 . 62 , 4 . 91 , 5 . 84 , 5 . 99 , 6 . 80 - 6 . 93 , 7 . 09 , 8 . 54 , 8 . 85 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

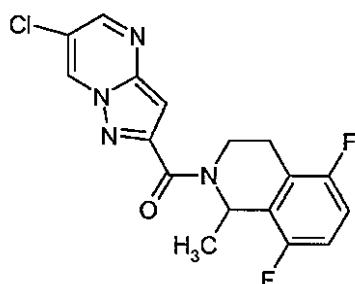
【 0398 】

10

実施例 9 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 , 8 - ジフルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 261 】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 , 8 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 363 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 60 , 1 . 65 , 2 . 87 - 2 . 98 , 3 . 24 , 3 . 50 , 4 . 64 , 4 . 91 , 5 . 84 , 6 . 00 , 6 . 80 - 6 . 93 , 7 . 10 , 8 . 49 , 8 . 74 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

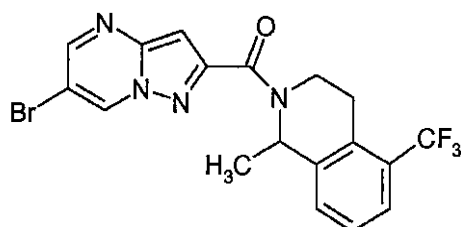
【 0399 】

30

実施例 9 3

(6 - プロモピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 262 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 5 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 439 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 58 - 1 . 71 ; 3 . 02 - 3 . 63 ; 4 . 58 - 4 . 65 ; 4 . 81 - 4 . 89 ; 5 . 66 - 5 . 88 ; 7 . 11 ; 7 . 20 - 7 . 56 ; 8 . 54 ; 8 . 84 .

50

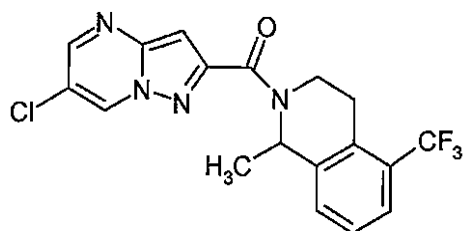
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0400】

実施例 9 4

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 6 3】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 5 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 395 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.57 - 1.71; 3.11 - 3.64; 4.57 - 4.65; 4.82 - 4.87; 5.66 - 5.88; 7.09; 7.21 - 7.56; 8.48; 8.73

20

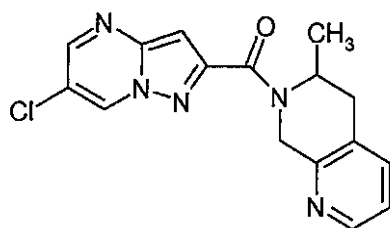
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0401】

実施例 9 5

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 6] ナフチリジン - 6 - イル) - メタノン

【化 2 6 4】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 6] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 328 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

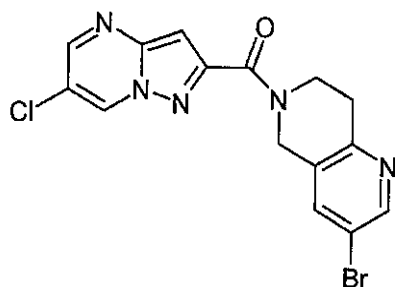
40

【0402】

実施例 9 6

(3 - ブロモ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 6] ナフチリジン - 6 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 6 5】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 6] ナフチリジンと反応させて表題化合物を得た。

収率 : 6 6 %

LC / MS : $m/z = 394$ (MH^+)

1H NMR (d_6 - DMSO) δ : 2 . 9 7 , 4 . 0 2 , 4 . 8 9 , 4 . 9 6 , 7 . 0 7 , 7 . 1 2 , 7 . 7 9 , 8 . 0 7 , 8 . 5 3 , 8 . 7 2 , 9 . 6 5 .

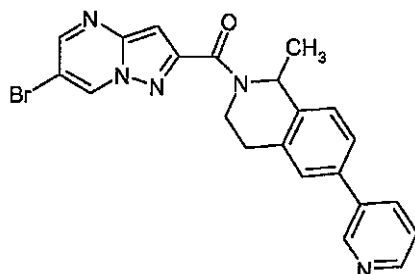
【 0 4 0 3 】

実施例 9 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

20

【化 2 6 6】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR (DMSO - d_6) δ : 1 . 6 0 , 2 . 8 2 - 2 . 9 8 , 4 . 2 9 , 4 . 6 3 , 5 . 3 4 , 5 . 7 0 , 7 . 0 5 , 7 . 5 0 - 7 . 7 4 , 7 . 9 8 - 8 . 0 5 , 8 . 7 0 - 8 . 8 3 , 9 . 1 9 , 9 . 6 5 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

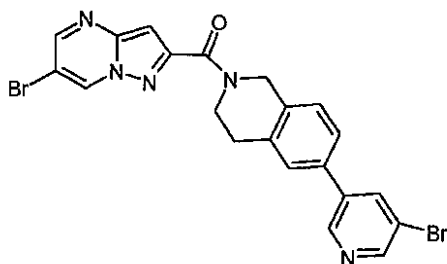
【 0 4 0 4 】

40

実施例 9 8

(3 - ブロモ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 6] ナフチリジン - 6 - イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 6 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

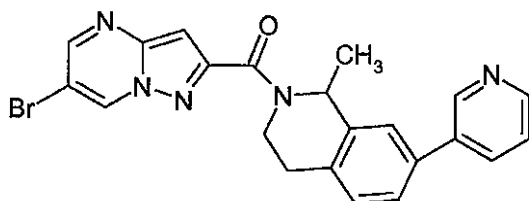
LC / MS : m / z = 514 (MH⁺)

【 0 4 0 5 】

実施例 9 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 6 8】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 449 (MH⁺)

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 7 0 , 2 . 8 8 , 3 . 1 1 - 3 . 4 1 , 3 . 5 9 , 4 . 5 2 , 5 . 3 7 , 5 . 6 6 , 5 . 9 0 , 7 . 0 9 , 7 . 2 0 - 7 . 3 9 , 7 . 8 3 , 8 . 5 4 , 8 . 5 8 , 8 . 7 7 , 8 . 8 4 .

30

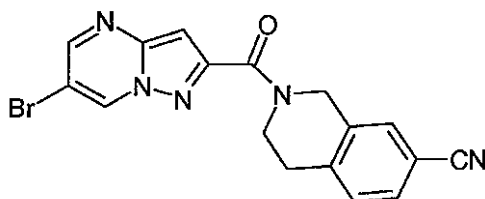
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 0 6 】

実施例 1 0 0

2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル -) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボニトリル

【化 2 6 9】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボニトリルと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 383 (MH⁺)

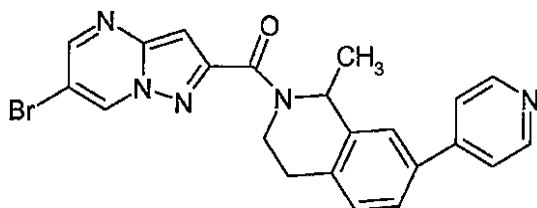
50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05, 4.05, 4.13, 4.96, 5.15, 7.13, 7.32, 7.48, 8.55, 8.84.

【0407】

実施例 101

(6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(1-メチル-7-ピリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン
【化270】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸を、1-メチル-7-ピリジン-4-イル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC/MS: $m/z = 449$ (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70, 2.81-2.96, 3.08-3.41, 3.59, 4.57, 4.88, 5.71, 5.91, 7.10, 7.29, 7.42-7.51, 8.54, 8.66, 8.85.

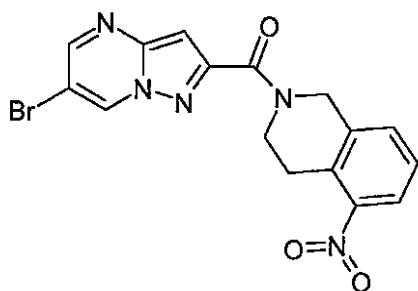
20

この化合物の立体異性体を分離した。S-配置の化合物は、R-配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0408】

実施例 102

(6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン
【化271】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸を、5-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC/MS: $m/z = 402$ (MH^+)

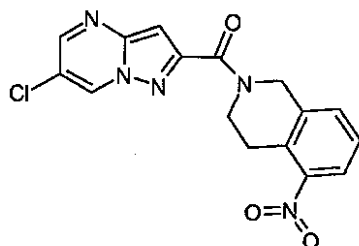
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.29, 4.04, 4.15, 5.03, 5.22, 7.16, 7.29-7.53, 7.89, 8.55, 8.86.

【0409】

実施例 103

(6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン

【化 2 7 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 358 (MH⁺)

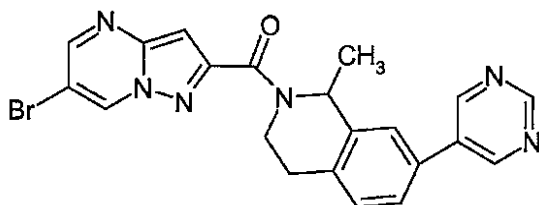
¹H NMR (CDCl₃) δ : 3 . 29 , 4 . 04 , 4 . 15 , 5 . 03 , 5 . 22 , 7 . 16 , 7 . 29 - 7 . 53 , 7 . 89 , 8 . 50 , 8 . 75 .

【 0 4 1 0 】

実施例 1 0 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピリミジン - 5 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 7 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピリミジン - 5 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 450 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1 . 70 , 2 . 90 , 2 . 97 - 3 . 41 , 3 . 33 , 4 . 59 , 4 . 88 , 5 . 73 , 5 . 91 , 7 . 10 , 7 . 20 - 7 . 42 , 8 . 54 , 8 . 84 - 8 . 88 , 8 . 94 , 9 . 19

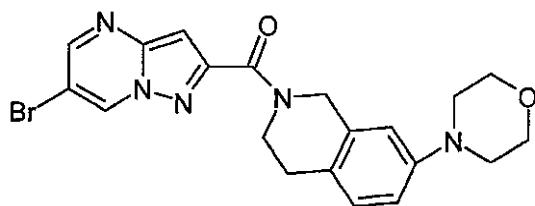
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 1 1 】

実施例 1 0 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 7 4】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド

ロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

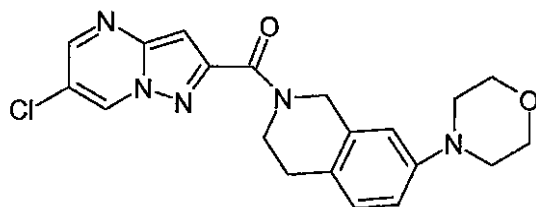
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89, 3.11, 3.85, 4.02, 4.90, 4.97, 6.25, 6.77, 7.09, 8.53, 8.82.

【0412】

実施例 106

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - モルホリン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 275】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - モルホリン - 4 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 398$ (MH^+)

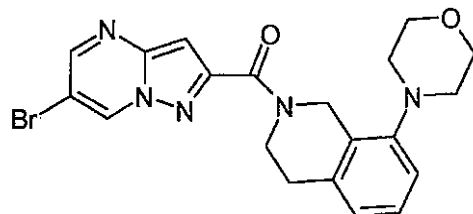
20

【0413】

実施例 107

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - モルホリン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 276】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - モルホリン - 4 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

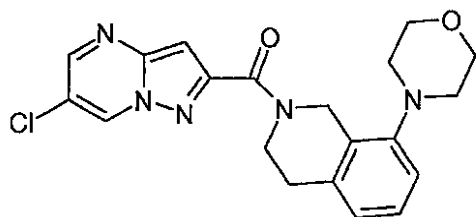
LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

【0414】

実施例 108

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - モルホリン - 4 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 277】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - モルホリン - 4 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒド

50

ロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

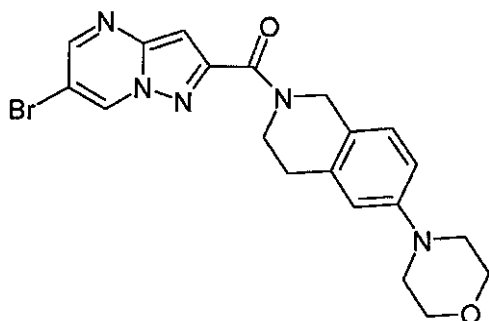
LC / MS : $m/z = 398$ (MH^+)

【 0 4 1 5 】

実施例 1 0 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 7 8 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

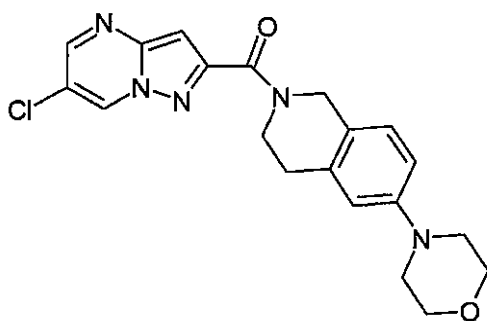
LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

【 0 4 1 6 】

実施例 1 1 0

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 2 7 9 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

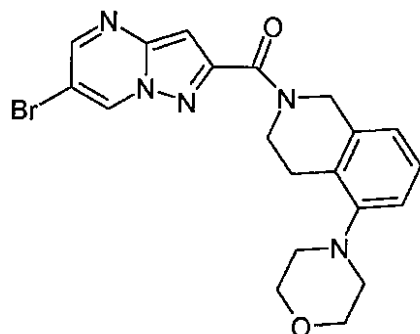
LC / MS : $m/z = 398$ (MH^+)

【 0 4 1 7 】

実施例 1 1 1

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 8 0】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

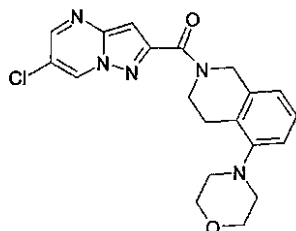
【 0 4 1 8 】

実施例 1 1 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 8 1】

20



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

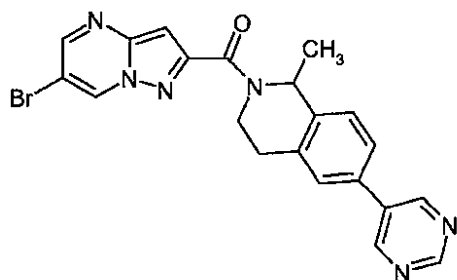
LC / MS : $m/z = 398$ (MH^+)

【 0 4 1 9 】

実施例 1 1 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリミジン - 5 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 8 2】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - ピリミジン - 5 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 450$ (MH^+)

1H NMR (DMSO - d_6) δ : 1 . 55 , 2 . 81 - 3 . 59 , 4 . 27 , 4 . 62 , 5 . 35 , 5 . 69 , 7 . 04 , 7 . 23 , 7 . 51 , 7 . 64 , 8 . 70 , 9 . 13

50

, 9.67.

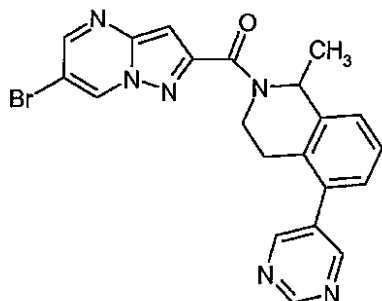
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0420】

実施例 114

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化283】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : m / z = 450 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.68, 2.57, 2.95 - 3.54, 4.53, 4.78, 5.72, 5.86, 7.086 - 7.15, 7.29 - 7.41, 8.52, 8.72, 8.85, 9.21.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

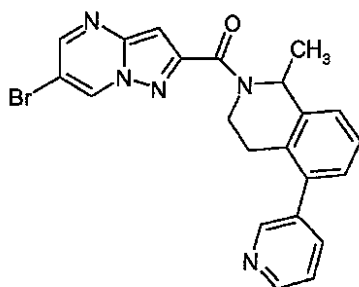
【0421】

実施例 115

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリミジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

30

【化284】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - ピリミジン - 3 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 450 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO - d₆) δ : 1.57, 2.92 - 3.47, 4.35, 4.49, 5.43, 5.72, 7.05, 7.27 - 7.54, 8.08 - 8.14, 8.63, 8.69, 8.97, 9.65.

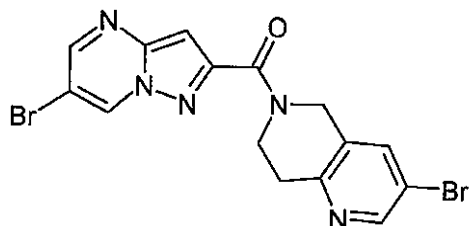
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0422】

50

実施例 1 1 6

(3 - ブロモ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 6] ナフチリジン - 6 - イル) - (6 -
 ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン
 【化 2 8 5】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 6] ナフチリジンと反応させて表題化合物を得た。

収率 : 6 2 %

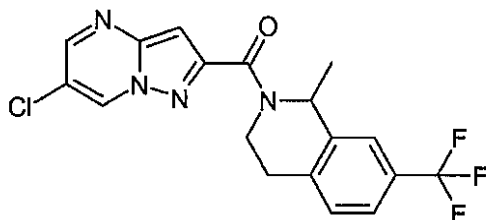
LC / MS : m / z = 4 4 0 (M H ⁺)

¹ H NMR (CDCl ₃) δ : 3 . 1 2 , 4 . 1 4 , 4 . 2 3 , 4 . 9 5 , 5 . 1 5 , 7 . 1 5 , 7 . 5 1 , 7 . 6 7 , 8 . 5 2 , 8 . 5 6 , 8 . 8 4 .

【 0 4 2 3 】

実施例 1 1 7

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 【化 2 8 6】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率 : 1 6 %

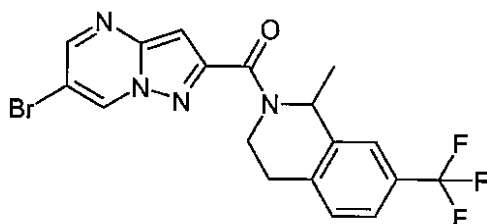
LC / MS : m / z = 3 9 6 (M H ⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 2 4 】

実施例 1 1 8

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
 【化 2 8 7】



50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

リミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率：18%

LC/MS: $m/z = 440$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

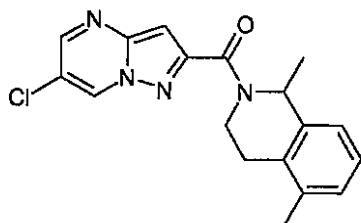
【0425】

実施例 119

(6 - クロロ - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - (1, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

10

【化288】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1, 5 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

20

収率：60%

LC/MS: $m/z = 341$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

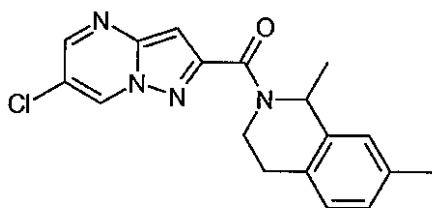
【0426】

実施例 120

(6 - クロロ - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - (1, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

30

【化289】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

40

収率：58%

LC/MS: $m/z = 341$ (MH^+)

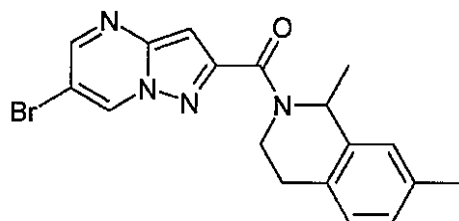
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0427】

実施例 121

(6 - プロモ - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - (1, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 9 0】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率 : 5 5 %

LC / MS : $m/z = 386$ (MH^+)

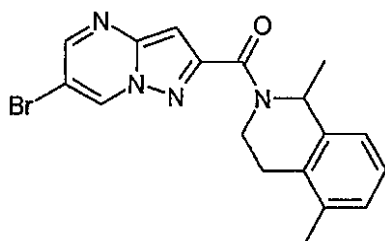
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 2 8 】

実施例 1 2 2

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 9 1】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 5 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率 : 1 9 %

LC / MS : $m/z = 385$ (MH^+)

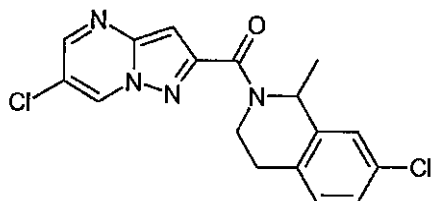
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 2 9 】

実施例 1 2 3

(7 - クロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【化 2 9 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - クロロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率：54%

LC/MS: $m/z = 363$ (MH⁺)

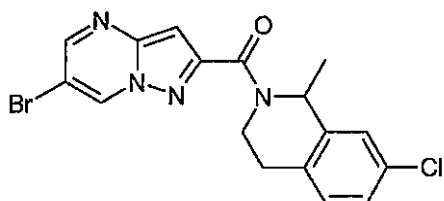
この化合物の立体異性体を分離した。S-配置の化合物は、R-配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0430】

実施例124

(6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(7-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン

【化293】



10

実施例1に記載された手法とほぼ同様にして、6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸を、7-クロロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率：46%

20

LC/MS: $m/z = 407$ (MH⁺)

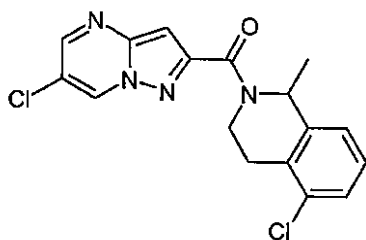
この化合物の立体異性体を分離した。S-配置の化合物は、R-配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0431】

実施例125

(5-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-(6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-メタノン

【化294】



30

実施例1に記載された手法とほぼ同様にして、6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸を、5-クロロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンと反応させて表題化合物を得た。

収率：61%

40

LC/MS: $m/z = 363$ (MH⁺)

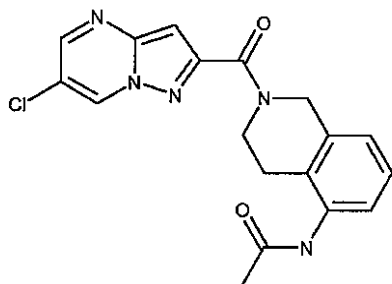
この化合物の立体異性体を分離した。S-配置の化合物は、R-配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0432】

実施例126

N-[2-(6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-イル]-アセトアミド

【化 2 9 5】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミドと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 370 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2 . 17 - 2 . 22 , 2 . 83 - 2 . 88 , 4 . 03 - 4 . 14 , 4 . 96 , 5 . 08 , 6 . 83 - 6 . 93 , 7 . 08 - 7 . 23 , 7 . 43 - 7 . 61 , 8 . 49 , 8 . 73 .

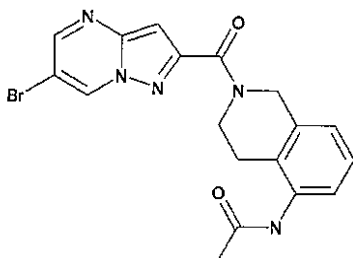
【 0 4 3 3 】

実施例 1 2 7

N - [2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド

20

【化 2 9 6】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミドと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 414 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2 . 17 - 2 . 27 , 2 . 82 - 2 . 92 , 4 . 00 - 4 . 15 , 4 . 95 , 5 . 07 , 6 . 83 - 6 . 99 , 7 . 05 - 7 . 23 , 7 . 44 - 7 . 64 , 8 . 54 , 8 . 83 .

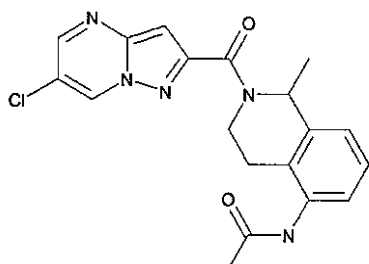
【 0 4 3 4 】

実施例 1 2 8

N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド

40

【化 2 9 7】



50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、N - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミドと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 384 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

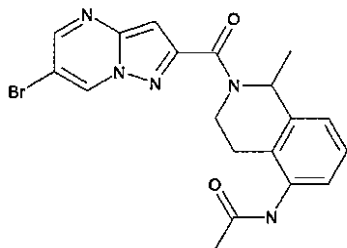
【 0 4 3 5 】

実施例 1 2 9

N - [2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド

10

【 化 2 9 8 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、N - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミドと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : m / z = 429 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

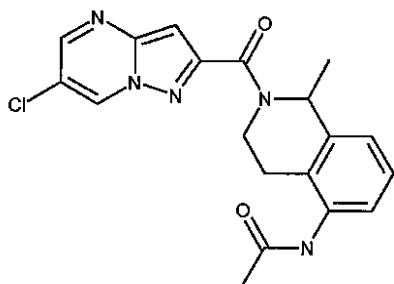
【 0 4 3 6 】

実施例 1 3 0

N - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド

30

【 化 2 9 9 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、N - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミドと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : m / z = 384 (MH⁺)

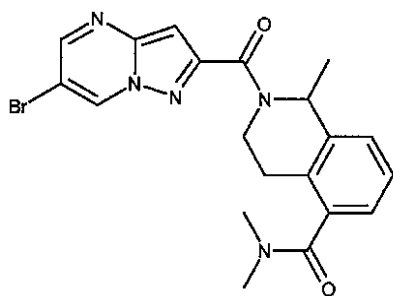
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 3 7 】

実施例 1 3 1

2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 ジメチルアミド

【化 3 0 0】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸ジメチルアミドと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

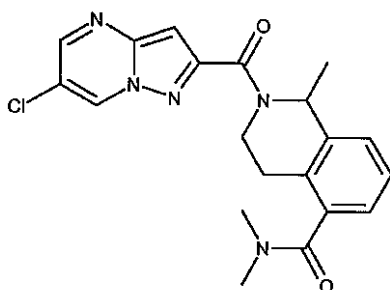
【 0 4 3 8 】

実施例 1 3 2

2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 ジメチルアミド

20

【化 3 0 1】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸ジメチルアミドと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 398$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

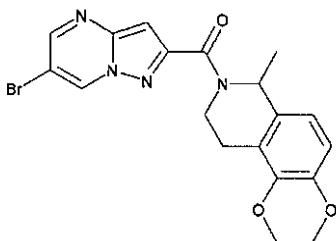
【 0 4 3 9 】

実施例 1 3 3

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 2 , 3 , 5 , 8 - テトラヒドロ - 6 H - 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - フェナントレン - 7 - イル) - メタノン

40

【化 3 0 2】



50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - メチル - 2 , 3 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - フェナントレンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。
LC / MS : m / z = 429 (MH⁺)

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.51 - 1.63 , 2.80 - 2.85 , 3.11 - 3.28 , 3.36 - 3.55 , 4.25 - 4.29 , 4.40 - 4.53 , 4.81 - 4.93 , 5.38 - 5.52 , 5.68 - 5.80 , 6.47 , 6.65 - 6.83 , 7.04 , 8.53 , 8.83 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

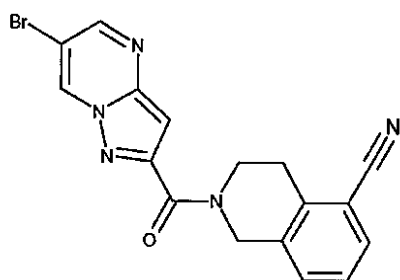
10

【 0440 】

実施例 134

2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリル

【 化 303 】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリルと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 383 (MH⁺)

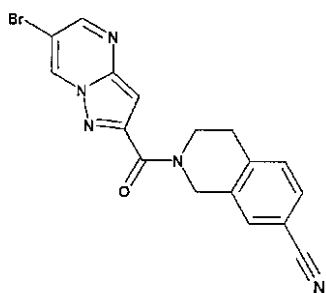
【 0441 】

実施例 135

2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボニトリル

30

【 化 304 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボニトリルと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

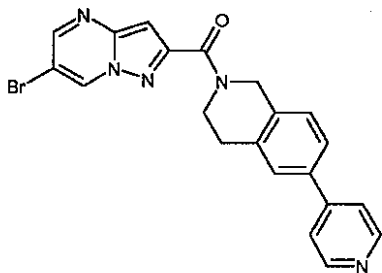
LC / MS : m / z = 383 (MH⁺)

【 0442 】

実施例 136

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 0 5】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 434 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3 . 04 - 3 . 11 , 4 . 03 - 4 . 16 , 5 . 01 , 5 . 12 , 7 . 12 , 7 . 30 - 7 . 36 , 7 . 45 - 7 . 57 , 8 . 54 , 8 . 64 , 8 . 84 .

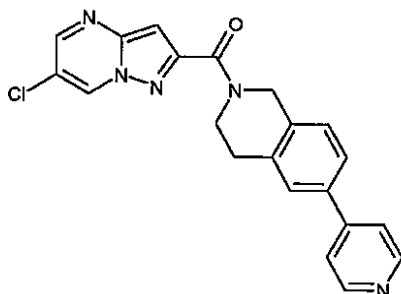
【 0 4 4 3 】

実施例 1 3 7

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

20

【化 3 0 6】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 390 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3 . 04 - 3 . 12 , 4 . 05 - 4 . 16 , 5 . 01 , 5 . 12 , 7 . 13 , 7 . 29 - 7 . 36 , 7 . 44 - 7 . 53 , 8 . 50 , 8 . 64 , 8 . 73 .

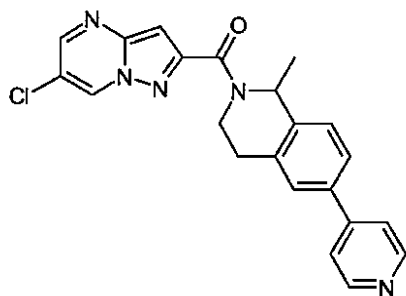
【 0 4 4 4 】

実施例 1 3 8

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

40

【化 3 0 7】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 405$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 8 , 2 . 9 1 , 3 . 1 4 - 3 . 4 0 , 3 . 5 9 , 4 . 5 8 , 4 . 8 9 , 5 . 6 7 , 5 . 8 7 , 7 . 1 2 , 7 . 3 1 - 7 . 4 9 , 8 . 4 9 , 8 . 6 5 , 8 . 7 3 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

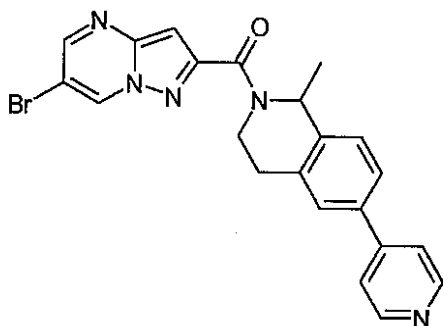
20

【 0 4 4 5 】

実施例 1 3 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 0 8】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 7 , 2 . 8 3 - 2 . 9 7 , 3 . 1 3 - 3 . 4 0 , 3 . 5 8 , 4 . 5 7 , 4 . 8 9 , 5 . 6 6 , 5 . 8 6 , 7 . 0 9 , 7 . 1 4 , 7 . 2 6 - 7 . 5 2 , 8 . 5 3 , 8 . 6 4 , 8 . 8 4 .

40

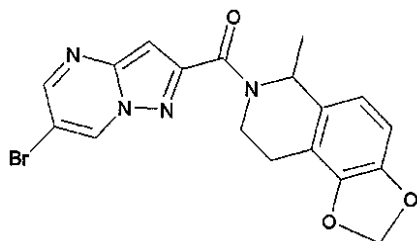
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 4 6 】

実施例 1 4 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン

【化 3 0 9】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ジオキサ - 7 - アザ - シクロペンタ [a] ナフタレンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 416$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2 . 9 5 , 3 . 9 8 - 4 . 0 9 , 4 . 9 4 , 6 . 8 8 , 7 . 0 8 , 7 . 3 5 , 8 . 5 4 , 8 . 8 3 .

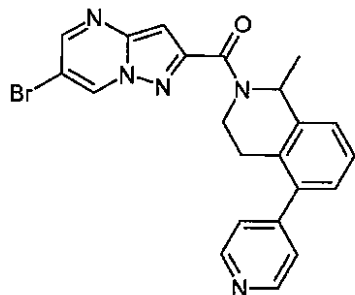
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 4 7 】

実施例 1 4 1

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 1 0】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 7 3 , 2 . 5 9 - 2 . 7 1 , 3 . 0 3 - 3 . 4 6 , 3 . 5 3 , 4 . 5 7 , 4 . 7 7 , 5 . 7 5 , 5 . 9 3 , 7 . 1 7 - 7 . 2 0 , 7 . 3 6 - 7 . 7 8 , 8 . 5 9 , 8 . 7 3 , 8 . 9 0 .

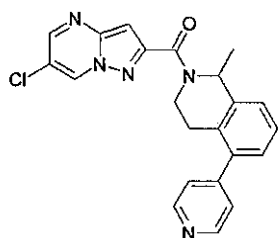
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 4 8 】

実施例 1 4 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 1 1】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。 10

LC / MS : $m/z = 405$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 9 , 2 . 5 3 - 2 . 6 5 , 2 . 9 9 - 3 . 2 3 , 3 . 6 4 , 4 . 4 4 , 4 . 7 2 , 5 . 6 9 , 5 . 8 7 , 7 . 1 0 - 7 . 1 2 , 7 . 3 0 - 7 . 7 1 , 8 . 4 8 , 8 . 6 7 - 8 . 7 6 .

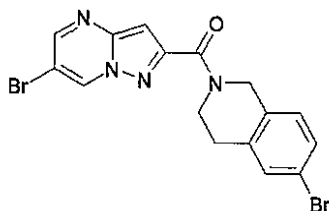
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 4 9 】

実施例 1 4 3

(6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン 20

【化 3 1 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。 30

LC / MS : $m/z = 437$ (MH^+)

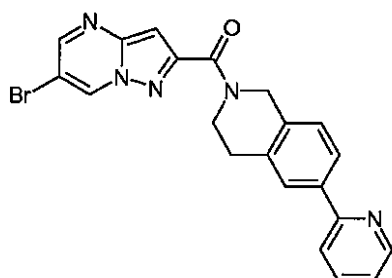
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 5 4 , 2 . 7 3 - 3 . 0 2 , 3 . 2 1 - 3 . 3 5 , 3 . 5 0 , 4 . 4 9 , 4 . 8 4 , 5 . 5 2 , 5 . 8 0 , 5 . 9 6 , 6 . 4 6 , 6 . 6 3 - 6 . 7 7 , 7 . 0 6 , 8 . 5 3 , 8 . 8 3 .

【 0 4 5 0 】

実施例 1 4 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン 40

【化 3 1 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。 50

リミジン - 2 - カルボン酸を、6 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 435$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3 . 07 , 4 . 08 , 5 . 04 , 7 . 10 - 7 . 33 , 7 . 72 - 7 . 85 , 8 . 54 , 8 . 68 , 8 . 84 .

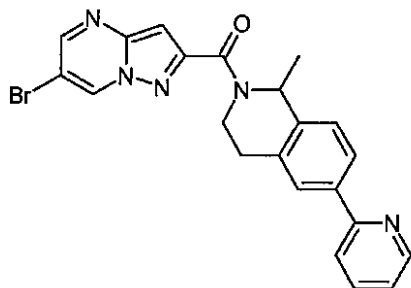
【 0 4 5 1 】

実施例 1 4 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 1 4 】

10



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 -

20

テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 67 , 2 . 85 - 2 . 98 , 3 . 12 - 3 . 35 , 3 . 58 , 4 . 75 , 4 . 87 , 5 . 64 , 5 . 86 , 7 . 10 , 7 . 23 - 7 . 33 , 7 . 67 - 7 . 83 , 8 . 54 , 8 . 69 , 8 . 85 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

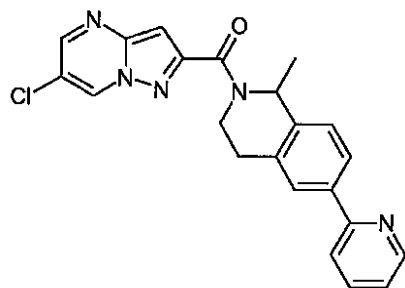
【 0 4 5 2 】

実施例 1 4 6

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 1 5 】

30



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 -

テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 405$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 67 , 2 . 85 - 2 . 99 , 3 . 12 - 3 . 35 , 3 . 58 , 4 . 54 , 4 . 87 , 5 . 64 , 5 . 87 , 7 . 09 , 7 . 19 - 7 . 33 , 7 . 72 - 7 . 83 , 8 . 49 , 8 . 67 - 8 . 74 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

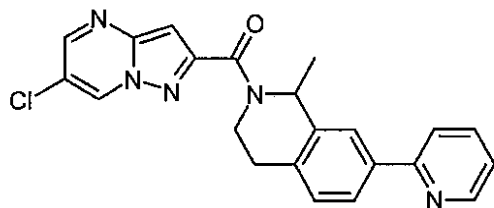
50

【 0 4 5 3 】

実施例 1 4 7

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 1 6 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 405 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.71 , 2.88 , 3.11 - 3.42 , 3.62 , 4.53 , 4.85 , 5.70 , 5.91 , 7.08 , 7.23 , 7.70 - 7.84 , 8.49 , 8.64 - 8.75 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

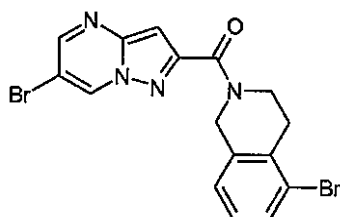
20

【 0 4 5 4 】

実施例 1 4 8

(5 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 1 7 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 437 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.01 , 4.08 , 5.01 , 6.94 - 7.19 , 7.46 , 8.54 , 8.84 .

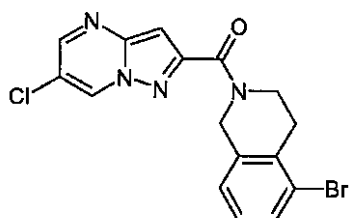
【 0 4 5 5 】

実施例 1 4 9

(5 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノン

40

【化 3 1 8】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 392$ (MH^+)

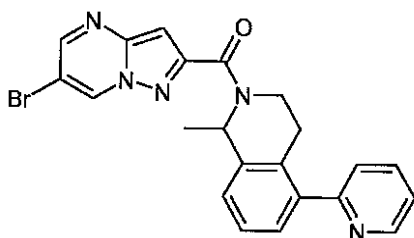
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3 . 0 1 , 4 . 0 8 , 5 . 0 1 , 6 . 9 4 - 7 . 1 9 , 7 . 4 6 , 8 . 4 9 , 8 . 7 3 .

【 0 4 5 6 】

実施例 1 5 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 1 9】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : $m/z = 435$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3 . 0 4 , 3 . 9 6 , 5 . 0 6 , 7 . 0 6 - 7 . 1 0 , 7 . 2 3 - 7 . 4 2 , 7 . 7 7 , 8 . 5 2 , 8 . 6 8 , 8 . 8 3 .

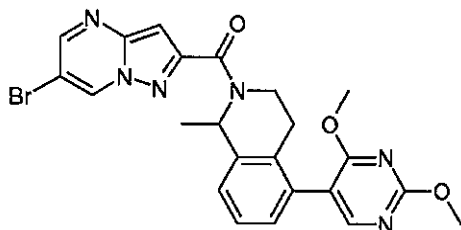
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 5 7 】

実施例 1 5 1

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 2 0】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題

50

化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 510$ (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.66, 1.69, 2.43 - 3.56, 3.96, 4.04 - 4.48, 4.71 - 4.76, 5.61 - 5.75, 5.80 - 5.90, 7.06 - 7.10, 7.20 - 7.35, 8.09, 8.51.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

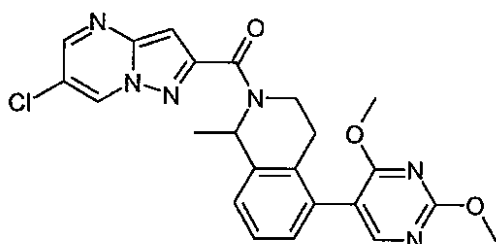
【0458】

実施例 152

(6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2,4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

10

【化321】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2,4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 465$ (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.63, 1.70, 2.42 - 3.54, 3.97, 4.04, 4.40 - 4.47, 4.71 - 4.76, 5.62 - 5.72, 5.81 - 5.92, 7.05 - 7.11, 7.23 - 7.32, 8.08, 8.47, 8.72.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

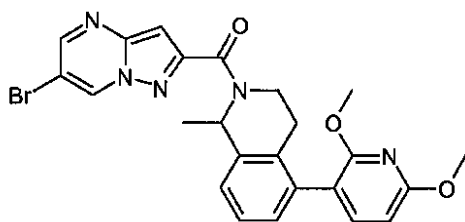
30

【0459】

実施例 153

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2,6 - ジメトキシ - ピリミジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化322】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2,6 - ジメトキシ - ピリミジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 509$ (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.66, 1.69, 2.38 - 3.59, 3.91, 3.96, 4.04 - 4.48, 4.71 - 4.76, 5.61 - 5.75, 5.80 - 5.90, 7.06 - 7.10, 7.20 - 7.35, 8.09, 8.51.

50

. 96, 4.35 - 4.40, 4.68 - 4.74, 5.62, 5.84, 6.37, 6.98 - 7.39, 8.50 - 8.53, 8.76 - 8.86.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

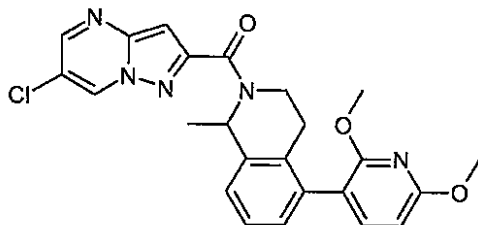
【0460】

実施例 154

(6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化323】

10



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2, 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : m / z = 465 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.66, 1.69, 2.38 - 3.60, 3.91, 3.96, 4.35 - 4.40, 4.68 - 4.75, 5.62, 5.84, 6.37, 6.98 - 7.39, 8.45 - 8.49, 8.67 - 8.76.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

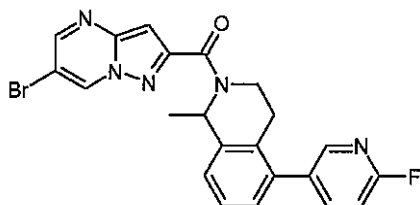
【0461】

実施例 155

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

30

【化324】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 467 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.66, 1.71, 2.50 - 3.54, 4.45 - 4.53, 4.69 - 4.77, 5.64 - 5.74, 5.81 - 5.91, 6.97 - 7.38, 7.70 - 7.79, 8.18; 8.52, 8.81 - 8.87.

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

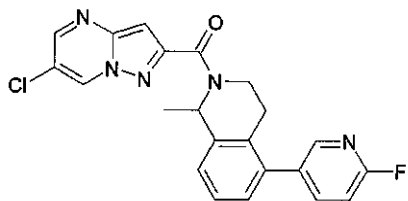
50

【 0 4 6 2 】

実施例 1 5 6

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【 化 3 2 5 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 6 , 1 . 7 1 , 2 . 5 0 - 3 . 5 4 , 4 . 4 7 - 4 . 5 2 , 4 . 6 9 - 4 . 7 8 , 5 . 6 4 - 5 . 7 4 , 5 . 8 1 - 5 . 9 1 , 6 . 9 7 - 7 . 3 8 , 7 . 7 0 - 7 . 7 9 , 8 . 1 8 , 8 . 4 7 - 8 . 5 0 , 8 . 7 0 - 8 . 7 6 .

20

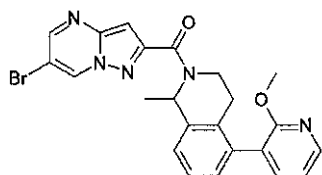
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 6 3 】

実施例 1 5 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【 化 3 2 6 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 479$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 6 , 1 . 6 9 , 2 . 3 4 - 3 . 6 3 , 3 . 9 2 , 4 . 3 9 , 4 . 7 0 , 5 . 6 2 - 5 . 6 9 , 5 . 8 2 - 5 . 8 9 , 6 . 9 3 - 7 . 4 8 , 8 . 1 9 - 8 . 2 1 , 8 . 5 1 - 8 . 5 5 , 8 . 7 7 - 8 . 8 7 .

40

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

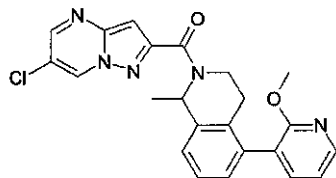
【 0 4 6 4 】

実施例 1 5 8

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

50

【化 3 2 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : m / z = 434 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.67 , 1.69 , 2.33 - 3.55 , 3.92 , 4.32 - 4.46 , 4.64 - 4.74 , 5.62 - 5.69 , 5.83 - 5.89 , 6.93 - 7.48 , 8.18 - 8.21 , 8.46 - 8.50 , 8.67 - 8.75 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

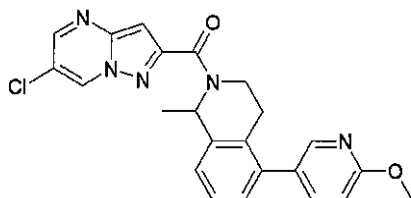
【 0 4 6 5 】

実施例 1 5 9

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

20

【化 3 2 8】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : m / z = 434 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.65 , 1.70 , 2.56 - 3.54 , 3.98 , 4.41 - 4.47 , 4.69 - 4.76 , 5.62 - 5.73 , 5.81 - 5.91 , 6.80 , 7.03 - 7.14 , 7.29 - 7.36 , 7.53 - 7.57 , 8.10 - 8.14 , 8.47 - 8.50 , 8.70 - 8.76 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

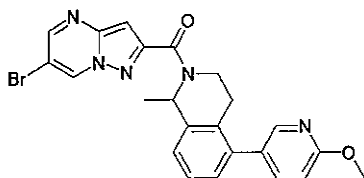
40

【 0 4 6 6 】

実施例 1 6 0

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 2 9】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : m / z = 479 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.63 , 1.70 , 2.57 - 3.62 , 3.98 , 4.41 - 4.48 , 4.69 - 4.75 , 5.62 - 5.72 , 5.80 - 5.90 , 6.80 , 7.03 - 7.14 , 7.20 - 7.36 , 7.50 - 7.57 , 8.12 , 8.50 - 8.55 , 8.81 - 8.86 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

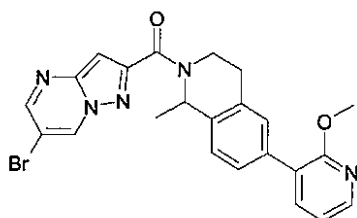
【 0 4 6 7 】

実施例 1 6 1

20

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 0】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 479 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.65 , 1.69 , 2.79 - 3.66 , 3.96 , 3.98 , 4.47 - 4.55 , 4.85 - 4.91 , 5.55 - 5.65 , 5.80 - 5.90 , 6.94 - 7.07 , 7.29 - 7.62 , 7.55 - 7.62 , 8.15 , 8.53 , 8.83 .

40

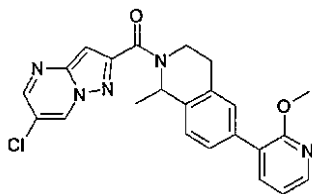
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 6 8 】

実施例 1 6 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 1】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : m / z = 434 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.65 , 1.70 , 2.79 - 3.66 , 3.96 , 3.97 , 4.47 - 4.55 , 4.82 - 4.92 , 5.55 - 5.65 , 5.80 - 5.90 , 6.94 - 7.08 , 7.29 - 7.45 , 7.55 - 7.62 , 8.14 - 8.18 , 8.48 , 8.74 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

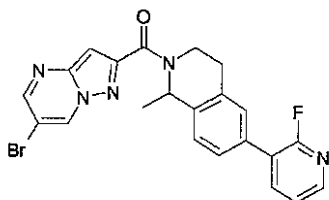
【 0 4 6 9 】

実施例 1 63

20

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 2】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 467 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.66 , 1.69 , 2.82 - 3.66 , 4.51 - 4.60 , 4.84 - 4.91 , 5.61 - 5.70 , 5.85 - 5.91 , 7.09 - 7.12 , 7.29 - 7.45 , 7.82 - 7.91 , 8.19 , 8.54 , 8.83 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

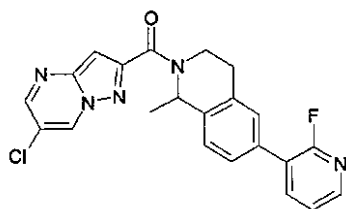
40

【 0 4 7 0 】

実施例 1 64

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 66 , 1 . 69 , 2 . 80 - 3 . 66 , 4 . 51 - 4 . 61 , 4 . 84 - 4 . 91 , 5 . 61 - 5 . 70 , 5 . 81 - 5 . 91 , 7 . 10 - 7 . 12 , 7 . 24 - 7 . 45 , 7 . 80 - 7 . 91 , 8 . 19 , 8 . 48 , 8 . 72 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

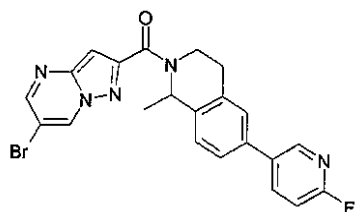
【 0 4 7 1 】

実施例 1 65

20

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 4】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 467$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 66 , 1 . 69 , 2 . 83 - 3 . 66 , 4 . 53 - 4 . 61 , 4 . 86 - 4 . 91 , 5 . 61 - 5 . 71 , 5 . 82 - 5 . 91 , 6 . 98 - 7 . 13 , 7 . 32 - 7 . 43 , 7 . 91 - 8 . 00 , 8 . 40 , 8 . 54 , 8 . 84 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

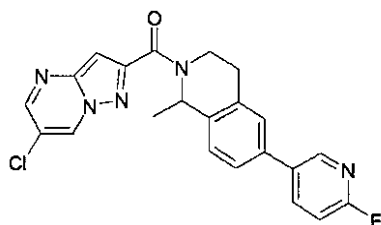
40

【 0 4 7 2 】

実施例 1 66

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 5】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 66 , 1 . 70 , 2 . 83 - 3 . 65 , 4 . 53 - 4 . 60 , 4 . 86 - 4 . 92 , 5 . 61 - 5 . 71 , 5 . 82 - 5 . 91 , 6 . 98 - 7 . 13 , 7 . 32 - 7 . 43 , 7 . 90 - 8 . 00 , 8 . 40 - 8 . 51 , 8 . 73 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

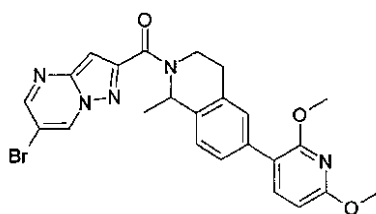
【 0 4 7 3 】

実施例 1 67

20

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 6】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 509$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 64 , 1 . 68 , 2 . 84 - 3 . 64 , 3 . 95 , 3 . 96 , 4 . 47 - 4 . 53 , 4 . 81 - 4 . 90 , 5 . 51 - 5 . 61 , 5 . 78 - 5 . 87 , 6 . 99 - 7 . 06 , 7 . 21 - 7 . 42 , 7 . 51 - 7 . 57 , 8 . 53 ; 8 . 82 .

40

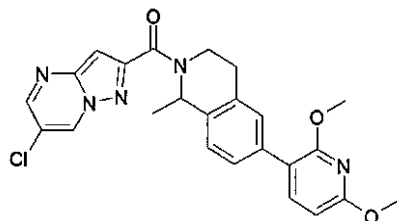
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 7 4 】

実施例 1 68

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 -

10

メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 464 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.64 , 1.67 , 2.77 - 3.65 , 3.95 , 3.96 , 4.44 - 4.53 , 4.81 - 4.90 , 5.51 - 5.61 , 5.78 - 5.90 , 6.36 - 6.40 , 7.00 - 7.07 , 7.21 - 7.42 , 7.51 - 7.57 , 8.48 , 8.72 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

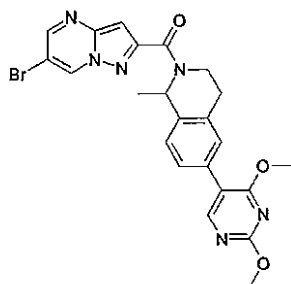
20

【 0 4 7 5 】

実施例 1 6 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 8】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 -

メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 509 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.69 , 2.79 - 3.65 , 4.01 , 4.04 , 4.51 , 4.86 , 5.56 - 5.66 , 5.83 - 5.90 , 7.08 , 7.30 - 7.39 , 8.23 , 8.53 , 8.28 - 8.84 .

40

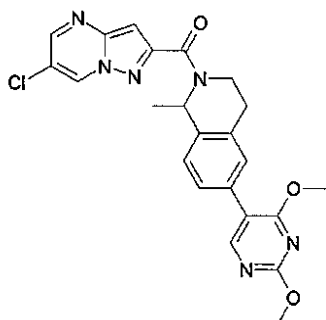
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 7 6 】

実施例 1 7 0

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3 9】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 464 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.66 , 2.78 - 3.64 , 4.00 , 4.03 , 4.53 , 4.85 , 5.55 - 5.65 , 5.78 - 5.88 , 7.05 , 7.26 - 7.38 , 8.22 , 8.47 , 8.73 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

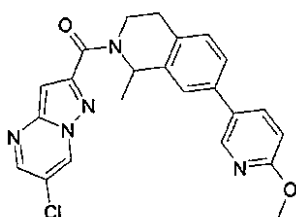
20

【 0 4 7 7 】

実施例 1 7 1

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 0】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 434 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.69 , 2.77 - 3.66 , 3.95 , 3.99 , 4.48 - 4.57 , 4.82 - 4.91 , 5.61 - 5.71 , 5.83 - 5.93 , 6.75 - 6.85 , 7.10 - 7.36 , 7.68 - 7.80 , 8.30 - 8.50 , 8.73 .

40

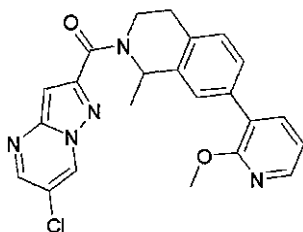
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 7 8 】

実施例 1 7 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 1】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 434$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 4 , 1 . 7 0 , 2 . 7 8 - 3 . 6 5 , 3 . 9 3 , 3 . 9 8 , 4 . 4 7 - 4 . 5 5 , 4 . 8 2 - 4 . 8 8 , 4 . 8 2 - 4 . 8 8 , 5 . 5 6 - 5 . 6 6 , 5 . 8 2 - 5 . 9 2 , 6 . 9 0 - 7 . 4 0 , 7 . 5 5 - 7 . 6 1 , 8 . 1 1 , 8 . 5 0 , 8 . 7 3 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

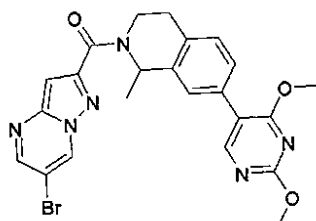
20

【 0 4 7 9 】

実施例 1 7 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 2】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 510$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 6 4 , 1 . 7 0 , 2 . 7 8 - 3 . 6 5 , 3 . 9 9 , 4 . 0 3 , 4 . 4 7 - 4 . 6 1 , 4 . 8 1 - 4 . 9 1 , 5 . 5 7 - 5 . 6 7 , 5 . 8 2 - 5 . 9 2 , 7 . 0 8 , 7 . 1 8 - 7 . 3 3 , 8 . 2 2 , 8 . 5 4 , 8 . 8 4 .

40

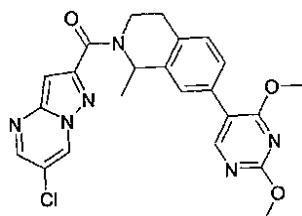
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 8 0 】

実施例 1 7 4

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : m / z = 465 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.62 , 1.70 , 2.78 - 3.65 , 3.99 , 4.03 , 4.47 - 4.55 , 4.81 - 4.91 , 5.57 - 5.66 , 5.82 - 5.92 , 7.08 , 7.18 - 7.33 , 8.22 , 8.49 , 8.73 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

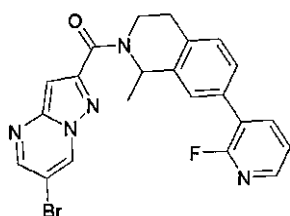
【 0 4 8 1 】

実施例 1 75

20

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 4】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 467 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.67 , 1.71 , 2.81 - 3.66 , 4.51 - 4.60 , 4.83 - 4.91 , 5.62 - 5.72 , 5.84 - 5.94 , 7.09 , 7.23 - 7.42 , 7.78 - 7.91 , 8.16 - 8.22 , 8.53 , 8.83 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

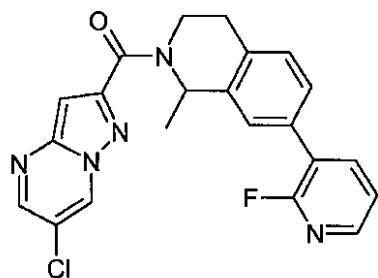
40

【 0 4 8 2 】

実施例 1 76

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 5】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 66 , 1 . 71 , 2 . 08 - 3 . 67 , 4 . 51 - 4 . 60 , 4 . 83 - 4 . 91 , 5 . 62 - 5 . 72 , 5 . 84 - 5 . 94 , 7 . 10 , 7 . 23 - 7 . 39 , 7 . 78 - 7 . 91 , 8 . 15 - 8 . 22 , 8 . 49 , 8 . 74 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

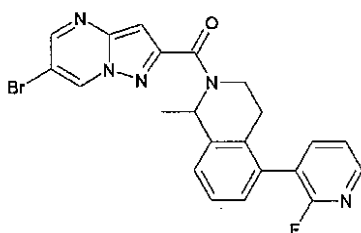
20

【 0 4 8 3 】

実施例 1 7 7

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 6】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 467$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1 . 69 , 2 . 51 - 3 . 57 , 4 . 47 , 4 . 72 , 5 . 64 - 5 . 74 , 5 . 81 - 5 . 92 , 7 . 09 , 7 . 22 - 7 . 34 , 7 . 72 , 8 . 23 , 8 . 51 , 8 . 83 .

40

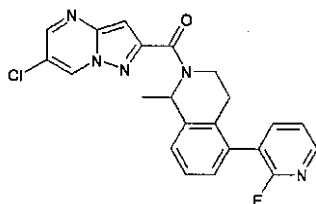
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 8 4 】

実施例 1 7 8

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 4 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : m / z = 422 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.69 , 2.45 - 3.58 , 4.46 , 4.73 , 5.64 - 5.73 , 5.81 - 5.91 , 7.10 , 7.15 - 7.34 , 7.71 , 8.25 , 8.48 , 8.70 .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

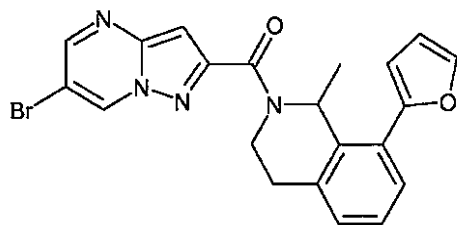
【 0 4 8 5 】

実施例 1 7 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

20

【化 3 4 8】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 8 6 】

実施例 1 7 9 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

40

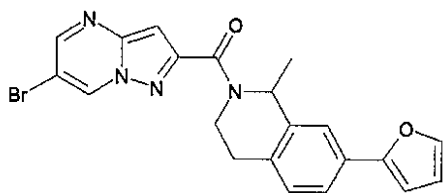
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 8 7 】

実施例 1 8 0

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 4 9】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 438$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 8 8 】

実施例 1 8 0 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

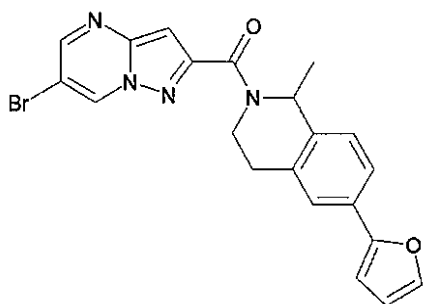
20

【 0 4 8 9 】

実施例 1 8 1

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 5 0】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 438$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

40

【 0 4 9 0 】

実施例 1 8 1 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

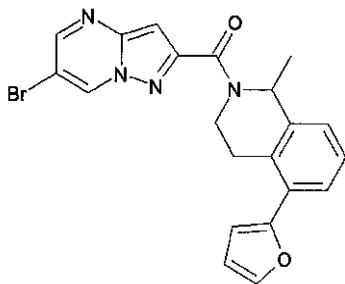
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 4 9 1 】

実施例 1 8 2

50

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【化 3 5 1】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0492】

実施例 182b

20

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フラン - 2 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

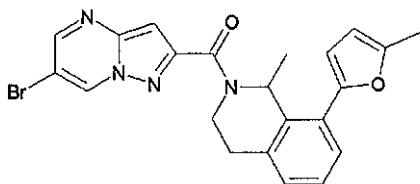
【0493】

実施例 183

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

30

【化 3 5 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : m / z = 452 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0494】

実施例 183b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

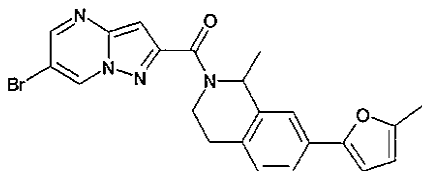
50

る活性を有した。

【0495】

実施例 184

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン
【化 3 5 3】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

20

【0496】

実施例 184b

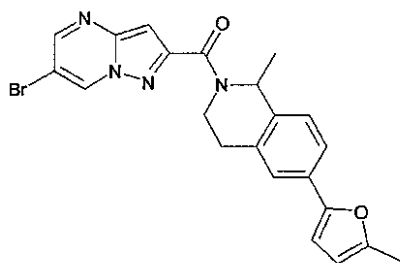
(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0497】

実施例 185

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン
【化 3 5 4】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0498】

実施例 185b

50

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

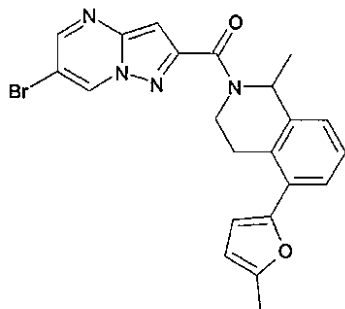
【 0 4 9 9 】

実施例 1 8 6

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

10

【 化 3 5 5 】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 0 0 】

実施例 1 8 6 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

30

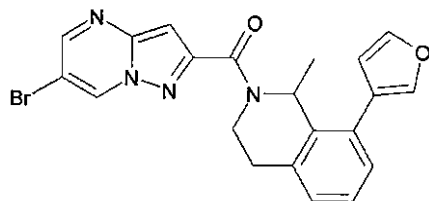
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 0 1 】

実施例 1 8 7

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 5 6 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 438$ (MH^+)

50

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0502】

実施例 187b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

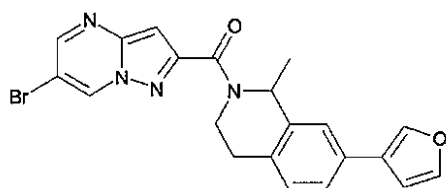
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0503】

実施例 188

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化357】



10

20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0504】

実施例 188b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

30

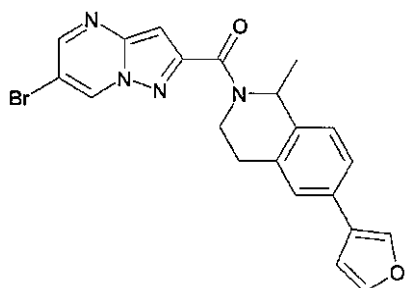
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0505】

実施例 189

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化358】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

50

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0506】

実施例 189b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

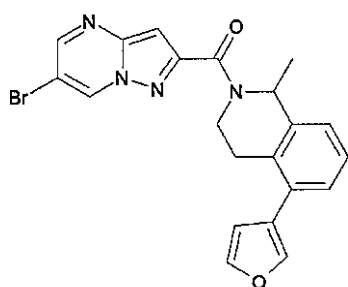
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0507】

実施例 190

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化359】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0508】

実施例 190b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - フラン - 3 - イル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

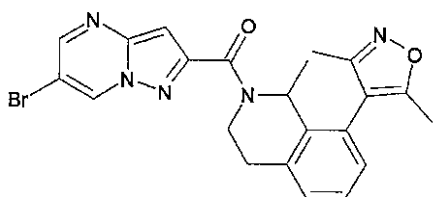
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0509】

実施例 191

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [8 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化360】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル)

- 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 467$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 0 】

実施例 1 9 1 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [8 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

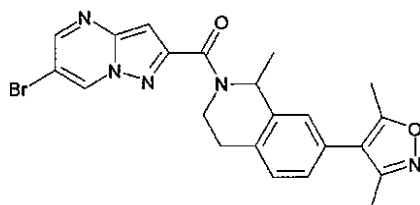
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 1 】

実施例 1 9 2

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【 化 3 6 1 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 467$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 2 】

実施例 1 9 2 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [7 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

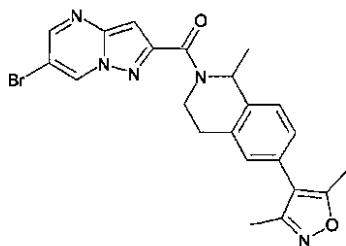
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 3 】

実施例 1 9 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 6 2】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 467$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 4 】

実施例 1 9 3 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [6 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

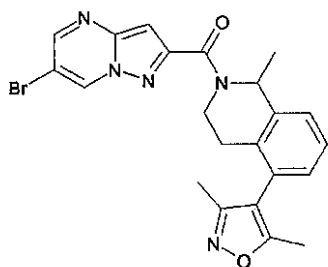
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 5 】

実施例 1 9 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 6 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 467$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 6 】

実施例 1 9 4 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

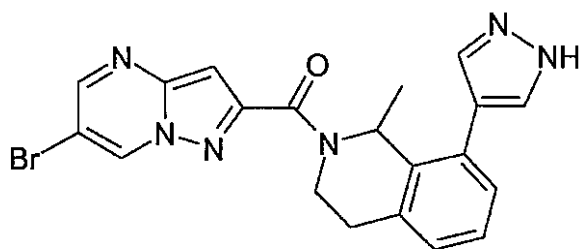
る活性を有した。

【 0 5 1 7 】

実施例 1 9 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【 化 3 6 4 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。
LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

20

【 0 5 1 8 】

実施例 1 9 5 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

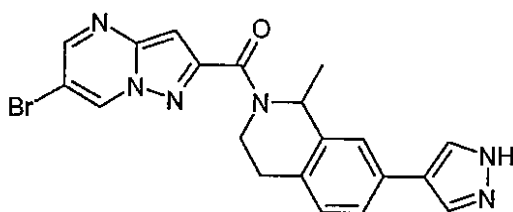
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 1 9 】

実施例 1 9 6

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【 化 3 6 5 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 2 0 】

実施例 1 9 6 b

50

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 2 1 】

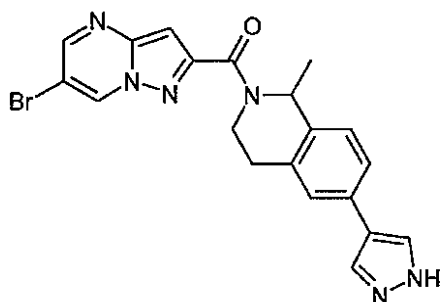
実施例 1 9 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -

10

メタノン

【 化 3 6 6 】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 2 2 】

実施例 1 9 7 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -

30

メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

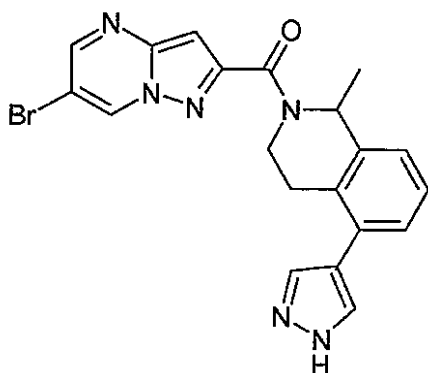
【 0 5 2 3 】

実施例 1 9 8

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -

メタノン

【 化 3 6 7 】



40

50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。
LC / MS : m / z = 438 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0524 】

実施例 198b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -
メタノン

10

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

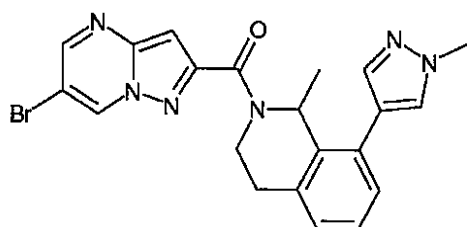
【 0525 】

実施例 199

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -
メタノン

【 化 368 】

20



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : m / z = 452 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0526 】

実施例 199b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -
メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

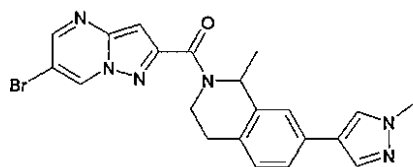
40

【 0527 】

実施例 200

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -
メタノン

【化 3 6 9】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 2 8 】

実施例 2 0 0 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

20

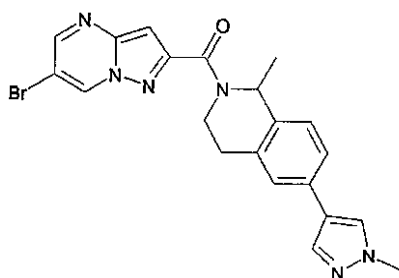
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 2 9 】

実施例 2 0 1

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 7 0】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 3 0 】

実施例 2 0 1 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

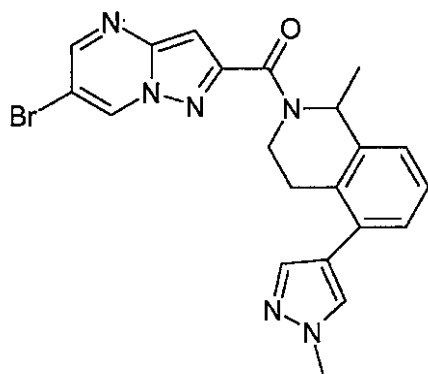
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 3 1 】

50

実施例 202

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン
【化 3 7 1】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0532】

実施例 202b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

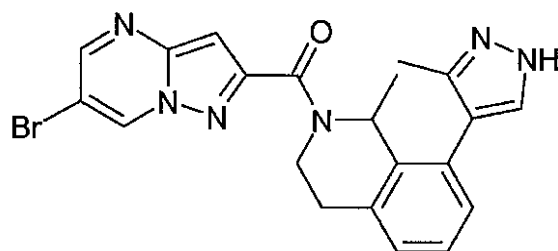
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

30

【0533】

実施例 203

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン
【化 3 7 2】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

50

る活性を有した。

【 0 5 3 4 】

実施例 2 0 3 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン は、同様のやり方で合成した。

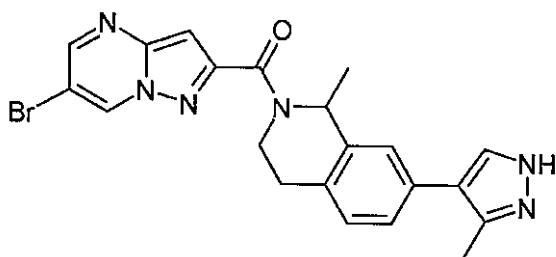
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 3 5 】

実施例 2 0 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【 化 3 7 3 】



10

20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 4 5 2 (M H ⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 3 6 】

実施例 2 0 4 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 3 7 】

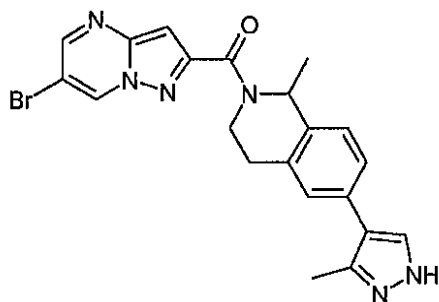
実施例 2 0 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

30

40

【化 3 7 4】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 3 8 】

実施例 2 0 5 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

20

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

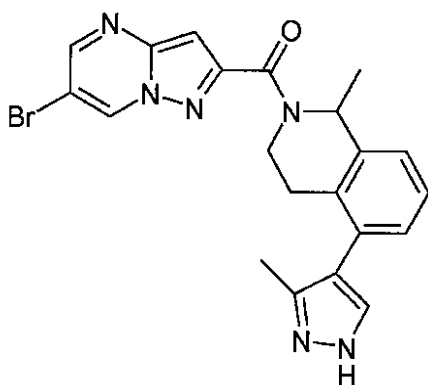
【 0 5 3 9 】

実施例 2 0 6

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

30

【化 3 7 5】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。LC / MS : $m/z = 452$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 4 0 】

実施例 2 0 6 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (

50

3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

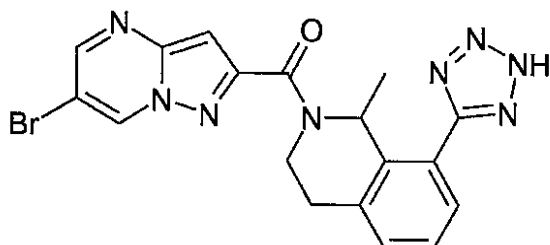
【0541】

実施例 207

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化376】

10



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : m / z = 440 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0542】

実施例 207b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

30

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

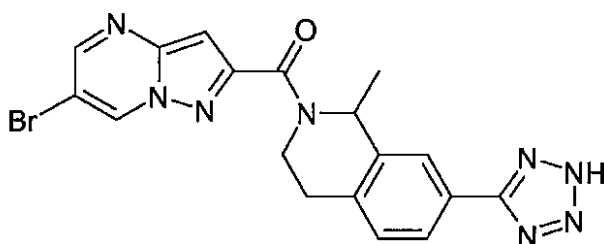
【0543】

実施例 208

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化377】

40



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

50

LC / MS : $m/z = 440$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0544】

実施例 208b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

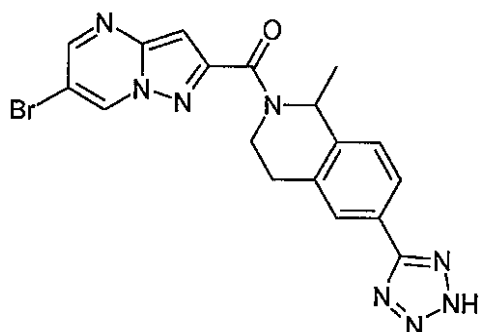
10

【0545】

実施例 209

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化378】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : $m/z = 440$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0546】

実施例 209b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

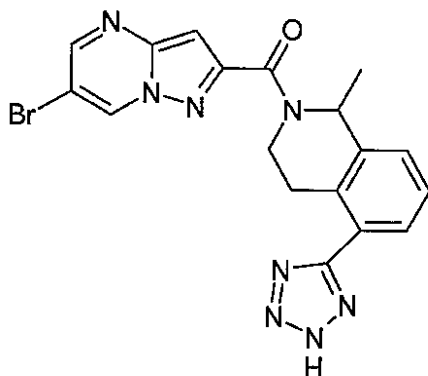
40

【0547】

実施例 210

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 3 7 9】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 440$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 4 8 】

20

実施例 2 1 0 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

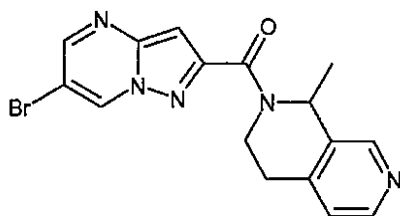
【 0 5 4 9 】

実施例 2 1 1

6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン

30

【化 3 8 0】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [2 , 7] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : $m/z = 373$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 5 0 】

実施例 2 1 1 b

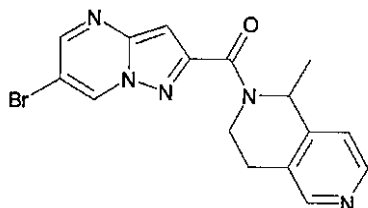
6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

【 0 5 5 1 】

50

実施例 2 1 2

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 6] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン
【化 3 8 1】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [2 , 6] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 373$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0 5 5 2】

実施例 2 1 2 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 6] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

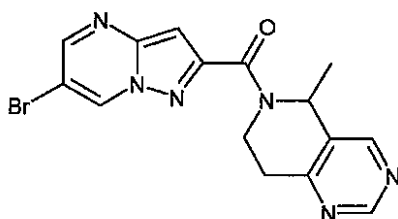
20

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0 5 5 3】

実施例 2 1 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - メタノン
【化 3 8 2】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 374$ (MH^+)

40

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0 5 5 4】

実施例 2 1 3 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

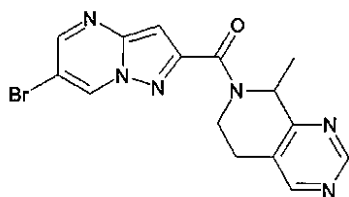
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0 5 5 5】

50

実施例 2 1 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル) - メタノン
【化 3 8 3】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 374$ (MH^+) .

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0 5 5 6】

実施例 2 1 4 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

20

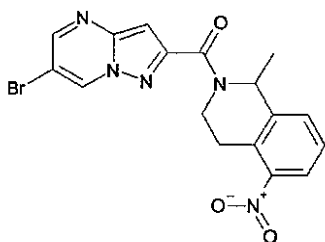
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0 5 5 7】

実施例 2 1 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 3 8 4】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : $m/z = 417$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0 5 5 8】

実施例 2 1 5 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

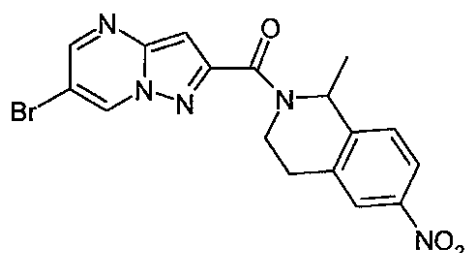
50

【 0 5 5 9 】

実施例 2 1 6

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 8 5 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 417 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 6 0 】

20

実施例 2 1 6 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

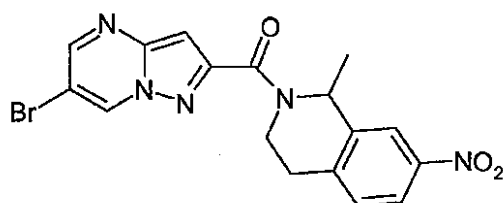
【 0 5 6 1 】

実施例 2 1 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

30

【 化 3 8 6 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : m / z = 417 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 6 2 】

実施例 2 1 7 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

50

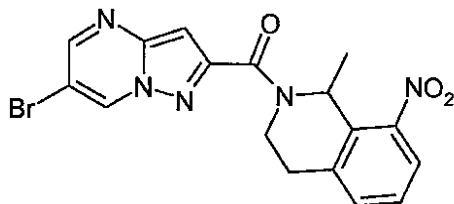
る活性を有した。

【 0 5 6 3 】

実施例 2 1 8

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 8 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 8 7 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 4 1 7 (MH ⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 6 4 】

20

実施例 2 1 8 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 8 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

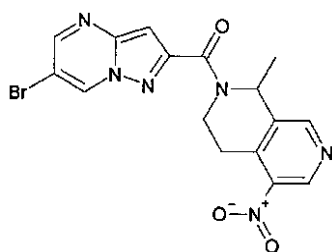
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 6 5 】

実施例 2 1 9

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノン

【 化 3 8 8 】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [2 , 7] ナフチリジンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 4 1 8 (MH ⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 6 6 】

40

実施例 2 1 9 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [2 , 7] ナフチリジン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

50

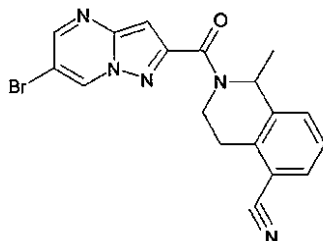
る活性を有した。

【 0 5 6 7 】

実施例 2 2 0

2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリル

【 化 3 8 9 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリルと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 397 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

20

【 0 5 6 8 】

実施例 2 2 0 b

2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリルは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

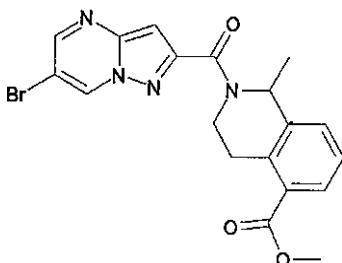
【 0 5 6 9 】

実施例 2 2 1

2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 メチルエステル

30

【 化 3 9 0 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸メチルエステルと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 430 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 7 0 】

実施例 2 2 1 b

2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸メチルエステルは、同

50

様のやり方で合成した。

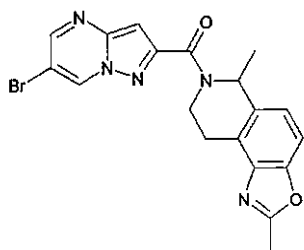
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0571】

実施例 2 2 2

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - 3 - オキサ - 1 , 7 - ジアザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 7 - イル) - メタノン

【化 3 9 1】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、2 , 6 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 3 - オキサ - 1 , 7 - ジアザ - シクロペンタ [a] ナフタレンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : m / z = 427 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0572】

実施例 2 2 2 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - 3 - オキサ - 1 , 7 - ジアザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 7 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

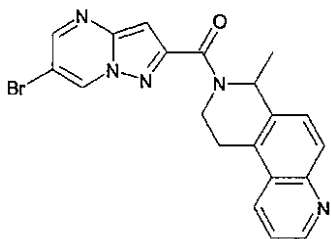
30

【0573】

実施例 2 2 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [3 , 7] フェナントロリン - 3 - イル) - メタノン

【化 3 9 2】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [3 , 7] フェナントロリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 423 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

50

【 0 5 7 4 】

実施例 2 2 3 b

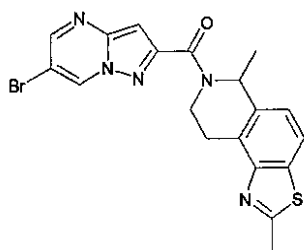
(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン
は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 7 5 】

実施例 2 2 4

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン
【化 3 9 3 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、2 , 6 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - チアゾロ [4 , 5 - f] イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 443 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 7 6 】

実施例 2 2 4 b

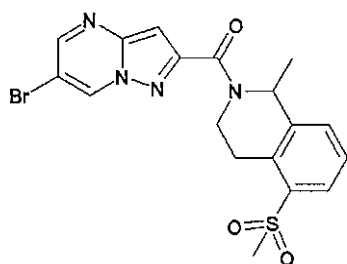
(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン
は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 7 7 】

実施例 2 2 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【化 3 9 4 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、5 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 450 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0578】

実施例 225b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

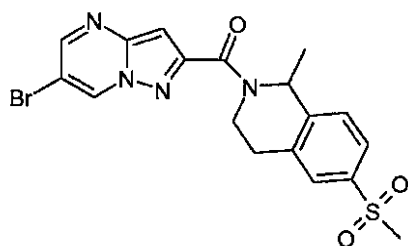
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0579】

実施例 226

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化395】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 450 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0580】

実施例 226b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

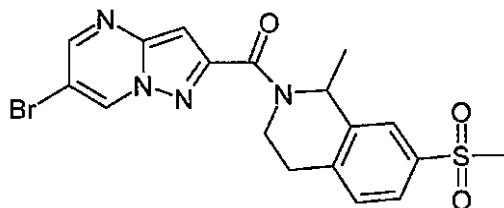
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0581】

実施例 227

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化396】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、7 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 450$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0582】

実施例 227b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

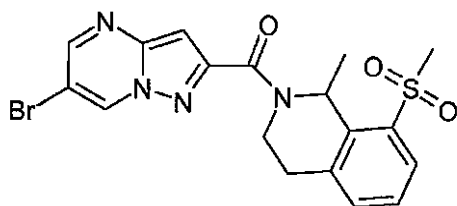
10

【0583】

実施例 228

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化397】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 450$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0584】

実施例 228b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

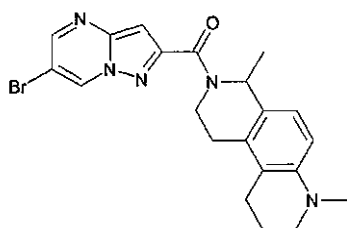
30

【0585】

実施例 229

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (4 , 7 - ジメチル - 1 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - [3 , 7] フェナントロリン - 3 - イル) - メタノン

【化398】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 -

50

オクタヒドロ - [3 , 7]フェナントロリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 441$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 8 6 】

実施例 2 2 9 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (4 , 7 - ジメチル - 1 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 2 H - [3 , 7] フェナントロリン - 3 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

10

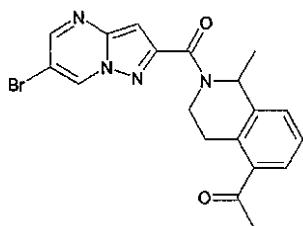
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 8 7 】

実施例 2 3 0

1 - [2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - エタノン

【 化 3 9 9 】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - エタノンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 414$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

30

【 0 5 8 8 】

実施例 2 3 0 b

1 - [2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - エタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

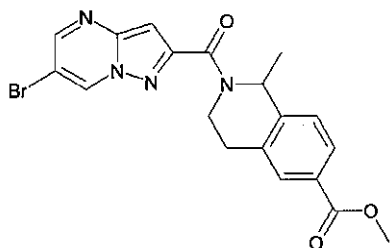
【 0 5 8 9 】

実施例 2 3 1

2 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - カルボン酸 メチルエステル

40

【化 4 0 0】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - エタノンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 414$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 9 0 】

実施例 2 3 1 b

2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - カルボン酸 メチルエステルは、同様のやり方で合成した。

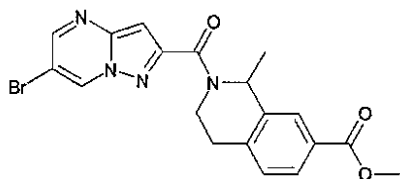
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 9 1 】

実施例 2 3 2

2 - (6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボン酸 メチルエステル

【化 4 0 1】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - エタノンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 414$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 9 2 】

実施例 2 3 2 b

2 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボン酸メチルエステルは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

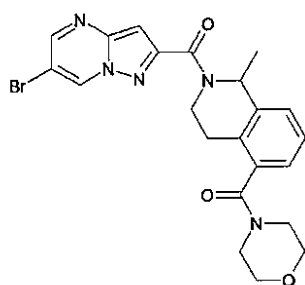
【 0 5 9 3 】

実施例 2 3 3

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] -

メタノン

【化 4 0 2】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、 (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 485$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 9 4 】

実施例 2 3 3 b

((6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

20

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

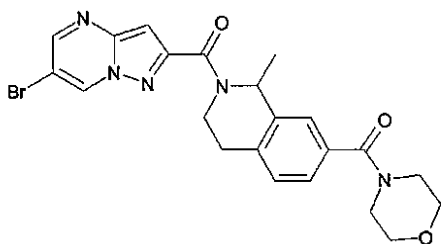
【 0 5 9 5 】

実施例 2 3 4

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【化 4 0 3】

30



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、 (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

40

LC / MS : $m/z = 485$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 9 6 】

実施例 2 3 4 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

50

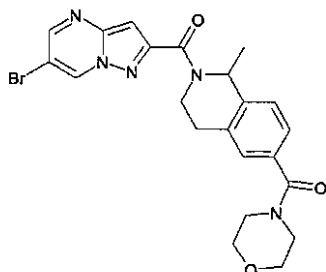
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 9 7 】

実施例 2 3 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノン

【 化 4 0 4 】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、(1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

20

LC / MS : m / z = 485 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 5 9 8 】

実施例 2 3 5 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - [1 - メチル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - メタノンは、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

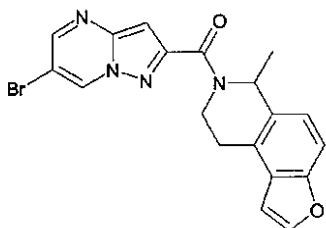
30

【 0 5 9 9 】

実施例 2 3 6

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - フロ [3 , 2 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン

【 化 4 0 5 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - フロ [3 , 2 - f] イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 412 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 0 0 】

50

実施例 2 3 6 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 6 H - フロ [3 , 2 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

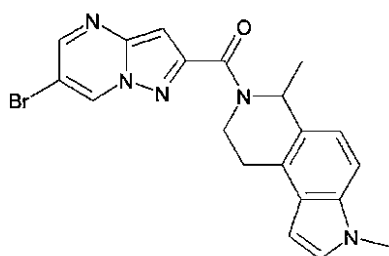
【 0 6 0 1 】

実施例 2 3 7

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 6 - ジメチル - 3 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 2 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン

10

【 化 4 0 6 】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、3 , 6 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 2 - f] イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 425 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 0 2 】

実施例 2 3 7 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (3 , 6 - ジメチル - 3 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 2 - f] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン

30

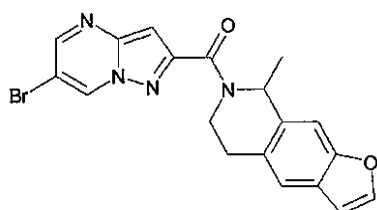
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 0 3 】

実施例 2 3 8

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - フロ [3 , 2 - g] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン

【 化 4 0 7 】



40

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - フロ [3 , 2 - g] イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 412 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる

50

る活性を有した。

【0604】

実施例 238b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - フロ [3 , 2 - g] イソキノリン - 7 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

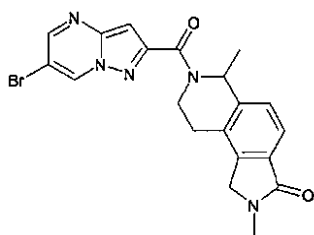
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0605】

実施例 239

7 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン - 3 - オン

【化 408】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、2 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン - 3 - オンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 441 (MH⁺)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0606】

実施例 239b

7 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン - 3 - オン は、同様のやり方で合成した。

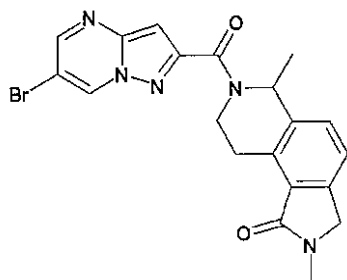
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0607】

実施例 240

7 - (6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン - 1 - オン

【化 409】



10

20

30

40

50

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、2 , 6 - ジメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン - 1 - オンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 441$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 0 8 】

実施例 2 4 0 b

7 - (6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - f] イソキノリン - 1 - オンは、同様のやり方で合成した。

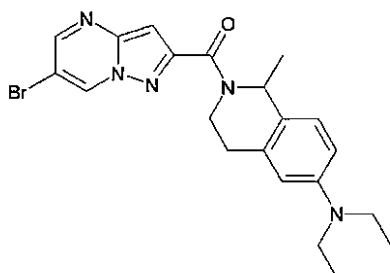
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 0 9 】

実施例 2 4 1

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【 化 4 1 0 】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、ジエチル - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 1 0 】

実施例 2 4 1 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノンは、同様のやり方で合成した。

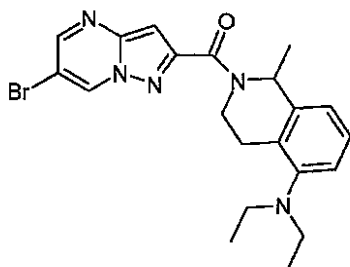
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 1 1 】

実施例 2 4 2

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 1 1】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、ジエチル - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アミンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 1 2 】

実施例 2 4 2 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (5 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

20

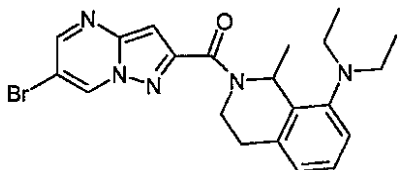
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 1 3 】

実施例 2 4 3

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 1 2】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、ジエチル - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル) - アミンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 1 4 】

40

実施例 2 4 3 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (8 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン は、同様のやり方で合成した。

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

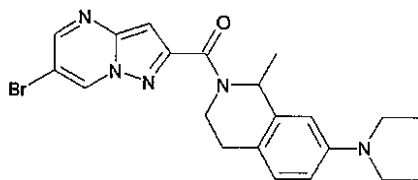
【 0 6 1 5 】

実施例 2 4 4

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

50

【化 4 1 3】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、ジエチル - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 443$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 1 6 】

実施例 2 4 4 b

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (7 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

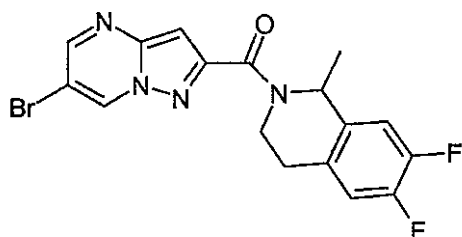
20

【 0 6 1 7 】

実施例 2 4 5

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 1 4】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 408$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

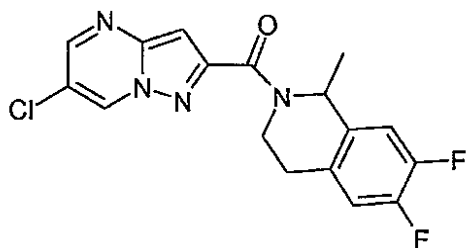
【 0 6 1 8 】

40

実施例 2 4 6

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 1 5】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 363 (MH⁺)

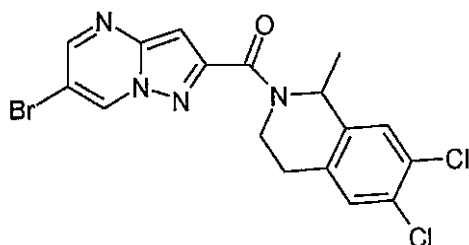
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 1 9 】

実施例 2 4 7

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 1 6】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : m / z = 441 (MH⁺)

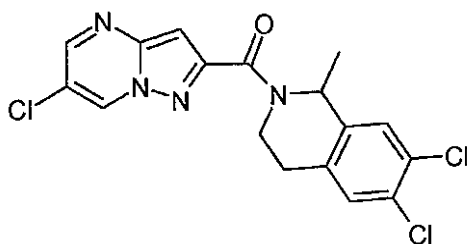
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 2 0 】

実施例 2 4 8

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 1 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6 , 7 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 395$ (MH^+)

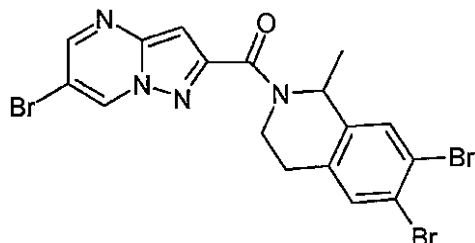
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0621】

実施例 249

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (6,7 - ジブロモ - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化418】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6,7 - ジブロモ - 1 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 530$ (MH^+)

20

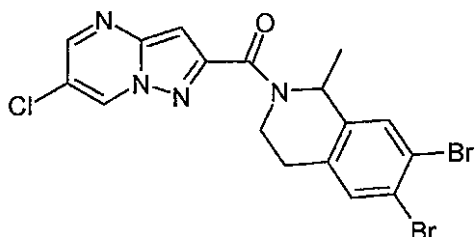
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0622】

実施例 250

(6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (6,7 - ジブロモ - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化419】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸を、6,7 - ジブロモ - 1 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 485$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

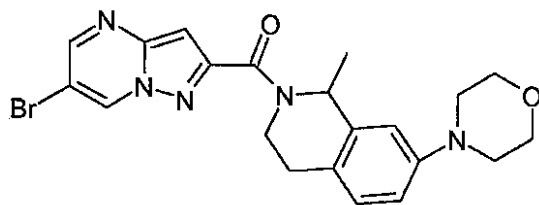
40

【0623】

実施例 251

(6 - ブロモ - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 2 0】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 457$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

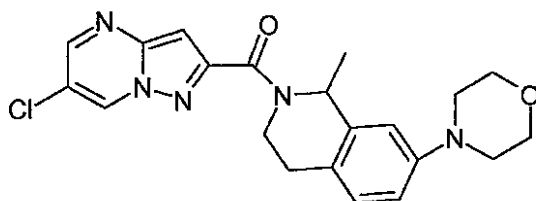
【 0 6 2 4 】

実施例 2 5 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 2 1】

20



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : $m/z = 412$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

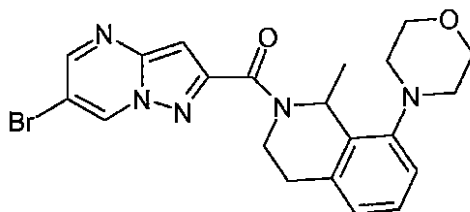
【 0 6 2 5 】

実施例 2 5 3

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 2 2】

40



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 457$ (MH^+)

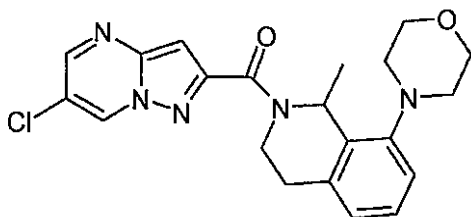
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

50

【 0 6 2 6 】

実施例 2 5 4

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【化 4 2 3】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

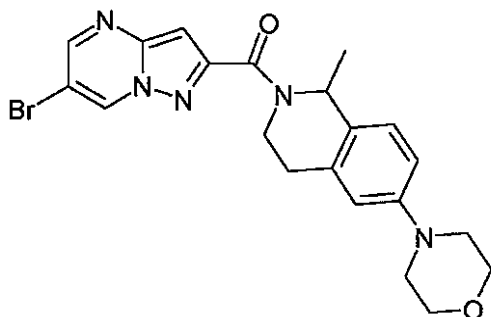
LC / MS : $m/z = 412$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 2 7 】

実施例 2 5 5

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン
【化 4 2 4】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 457$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

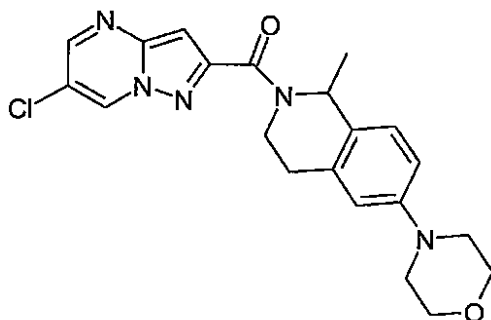
【 0 6 2 8 】

実施例 2 5 6

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

40

【化 4 2 5】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 412$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

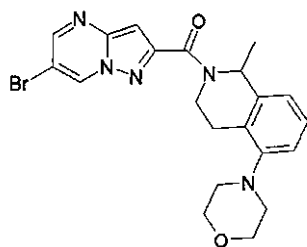
【 0 6 2 9 】

実施例 2 5 7

(6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

20

【化 4 2 6】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - プロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

30

LC / MS : $m/z = 457$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

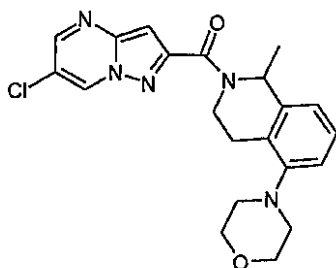
【 0 6 3 0 】

実施例 2 5 8

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

40

【化 4 2 7】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4

50

- テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 412$ (MH^+)

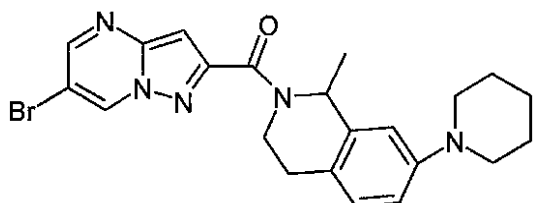
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0631】

実施例 259

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 428】



10

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 456$ (MH^+)

20

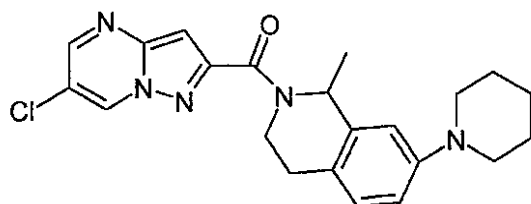
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【0632】

実施例 260

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 429】



30

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 410$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

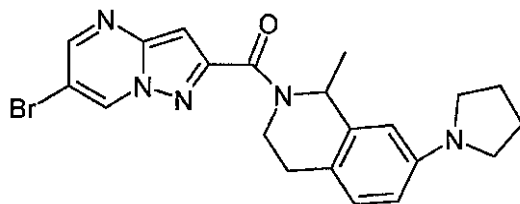
40

【0633】

実施例 261

(6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 3 0】



実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

10

LC / MS : $m/z = 441$ (MH^+)

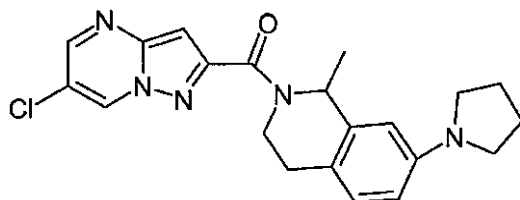
この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

【 0 6 3 4 】

実施例 2 6 2

(6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 7 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

【化 4 3 1】



20

実施例 1 に記載された手法とほぼ同様にして、6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸を、1 - メチル - 7 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンと反応させて適度な収率で表題化合物を得た。

LC / MS : $m/z = 396$ (MH^+)

この化合物の立体異性体を分離した。S - 配置の化合物は、R - 配置の化合物とは異なる活性を有した。

30

【 0 6 3 5 】

本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性形態（そして特に光学異性体）は、当分野で知られている手法を適用することによって得ることができる。

【 0 6 3 6 】

ジアステレオマーは、物理的分離法、例えば選択的結晶化およびクロマトグラフィー技術、例えば、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーによって分離することができる。鏡像異性体（光学活性な異性体）は、光学活性な酸を用いたそのジアステレオマー塩の選択的結晶化によって相互に分離することができる。別法として、鏡像異性体は、キラル固定相を用いるクロマトグラフィー技術によって分離することができる。

40

【 0 6 3 7 】

前記の純粋な立体異性体形態は、反応が立体選択的に生じるならば、適当な出発物質の対応する純粋な立体異性体形態から誘導することもできる。式 (I) の立体異性体形態は、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 6 3 8 】

治療に使用する際、式 I の化合物の塩は、対イオンが医薬上許容しうるものである。しかしながら、医薬上許容されない酸および塩基の塩も、また、例えば医薬上許容しうる化合物の製造および精製における用途を見出すことができる。医薬上許容しうるまたはされないにかかわらず全ての塩は、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 6 3 9 】

50

上記の医薬上許容しうる塩は、式 I の化合物を形成することができる治療上活性な非毒性塩の形態を含むものとする。後者は、無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸、臭化水素酸および同種のもの；硫酸；硝酸；リン酸および同種のもの；または有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、2 - ヒドロキシプロピオン酸、オキシプロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルホン酸、2 - ヒドロキシ安息香酸、4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ安息香酸および同種の酸といったような適当な酸で塩基形態を処理することによって都合よく得ることができる。反対に、塩の形態は、アルカリで処理することによって遊離塩基の形態に転換することができる。

10

【0640】

医薬組成物

本発明の式 (I) の活性成分は、1つまたはそれ以上の慣用の補助剤、担体または希釈剤と共に、医薬組成物およびその単位投与量の形態中に入れることができ、そしてこのような形態において、全て経口使用のための固形物、例えばコーティングされたもしくはコーティングされてない錠剤または充填されたカプセル剤、または液体、例えば液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤または同じものを充填されたカプセル剤、；直腸投与のための坐剤もしくはカプセル剤の形態または非経口（静脈内または皮下を含む）使用のための滅菌注射液の形態で 사용할 ことができる。

20

【0641】

このような医薬組成物およびその単位剤形は、慣用のまたは新しい成分をさらなる活性化合物または成分と共にまたはなしで慣用のまたは特定の比率で含むことができ、そしてこのような単位剤形は、使用すべき意図された日用量の範囲に相応するあらゆる適切な有効量の活性成分を含むことができる。従って、錠剤当たり活性成分 1 ~ 100 ミリグラムまたはより広くは 0.5 ~ 500 ミリグラムを含む錠剤は、適切な代表的な単位剤形である。

【0642】

本発明の医薬組成物に適用される「担体」なる用語は、活性化合物と共に投与される希釈剤、賦形剤またはビヒクルのことである。このような医薬担体は滅菌液体、例えば水、食塩溶液、水性デキストロス溶液、水性グリセリン溶液ならびに、石油、動物、野菜または合成由来のものを含む油、例えば落花生油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油および同種のものであることができる。A.R. Gennaro, 第 20 版は、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy” 中に適切な医薬担体を記載している。

30

【0643】

治療方法および医薬組成物

本発明の式 (I) の有効成分は、最も望ましい治療指数を示すとともにその高い活性度およびその低い毒性により、本出願の他の場所に記載された適応症もしくは状態にかかりやすい、または代表的にそれらの適応症もしくは状態を治療、緩和もしくは改善、寛解もしくは排除するため、その必要のある被験者、例えば生きている動物（ヒトを含む）の体に、好ましくは1つもしくはそれ以上の医薬上許容しうる賦形剤、担体または希釈剤と並行して、同時に、または共に特に、そして好ましくはその医薬組成物の形態で、経口、直腸、もしくは非経口（静脈内および皮下を含む）かどうかにかかわらず、またはいくつかの場合、さらに局所経路によって、有効な量で投与することができる。適切な投与量範囲は、通常、厳密な投与様式、投与する形態、投与の対象となる適応症、関与する被験者および関与する被験者の体重、ならびに担当の医師または獣医の優先度および経験に応じて、一日 1 ~ 1000 ミリグラム、好ましくは一日 10 ~ 500 ミリグラム、そして特に一日 50 ~ 500 ミリグラムである。

40

【0644】

用量または量に適用される「治療上有効」なる用語は、治療が必要な生きている動物の体に投与して所望の活性が得られるのに十分な化合物または医薬組成物の量のことである

50

。

【 0 6 4 5 】

本発明の式 (I) の活性剤は、慣用の非毒性の医薬上許容しうる担体を含む投薬単位製剤で、経口的に、局所的に、非経口的に、または粘膜的 (例えば、口腔に、吸入によって、または直腸に) に投与することができる。一般には経口経路で用いるのが望ましい。活性剤は、カプセル、錠剤、または同種のものの形態で経口投与することができる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition参照)。経口投与の薬剤は、拡散制御系 (diffusion-controlled systems)、浸透性デバイス (osmotic devices)、溶解制御マトリックス (dissolution-controlled matrices)、および浸食性 / 分解性マトリックス (erodible / degradable matrices) を含む時間制御放出ビヒクル (time-controlled release vehicle) の形態で投与することができる。 10

【 0 6 4 6 】

錠剤またはカプセルの形態を経口投与するには、式 (I) の活性薬物成分を、非毒性の医薬上許容しうる賦形剤、例えば結合剤 (例えばアルファ-化マイズスターチ、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース) ; 充填剤 (例えばラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトールならびに他の還元および非還元糖、微結晶性セルロース、硫酸カルシウムまたはリン酸水素カルシウム) ; 滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ、ステリン酸 (steric acid)、ステアリルフマル酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム、および同種のもの) ; 崩壊剤 (例えばポテスターチまたはデンプングリコール酸ナトリウム) ; または湿潤剤 (例えばラウリル硫酸ナトリウム)、着色剤および着香剤、ゼラチン、甘味料、天然および合成ゴム (例えばアカシア、トラガカントまたはアルギナート)、緩衝塩、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリオール、ワックス、および同種のものと組み合わせることができる。液体形態で経口投与するには、薬物成分を非毒性の医薬上許容しうる不活性担体 (例えばエタノール、グリセロール、水)、懸濁化剤 (例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用脂 (hydrogenated edible fats))、乳化剤 (例えばレシチンまたはアカシア)、非水性ビヒクル (例えば扁桃油、油性エステル、エチルアルコールまたは分別された植物油)、保存剤 (例えば、メチルまたはプロピル - p - ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸)、および同種のものと組み合わせることができる。安定剤、例えば抗酸化剤 (BHA、BHT、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸) は、剤形を安定化するために加えることができる。 20 30

【 0 6 4 7 】

活性化化合物として式 (I) の化合物を含む錠剤は、当分野で周知の方法によってコーティングすることができる。活性化化合物として式 (I) の化合物を含む本発明の組成物は、例えばポリグリコール酸 / 乳酸 (PGA) で加工してビーズ、マイクロスフェアまたはマイクロカプセル中に導入することもできる。経口投与のための液体製剤は、例えば、液剤、シロップ剤、乳剤もしくは懸濁剤の形態をとることができ、またはそれらは、使用前に水もしくは他の適切なビヒクルで再構成するための乾燥生成物として提供することができる。経口投与のための製剤は、適切に処方して活性化化合物の放出を制御または延長することができる。 40

【 0 6 4 8 】

式 (I) の活性薬物は、リポソーム送達系、例えば小単層ベシクル、大単層ベシクルおよび多層ベシクルの形態で投与することができる。リポソームは、周知のようにコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンといったような種々のリン脂質から形成することができる。

【 0 6 4 9 】

活性化化合物として式 (I) の化合物を含む本発明の薬物は、化合物分子と結合する個々の担体としてモノクローナル抗体を使用して送達することもできる。活性薬物は、標的設定可能な薬物担体として可溶性ポリマーと結合させることもできる。このようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリ 50

ルアミド - フェノール、ポリヒドロキシエチル - アスパルトアミド - フェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド - ポリリジンが含まれる。さらにまた、活性薬物は、薬物の制御放出を達成する際に、有用な生分解性ポリマー種、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋されたまたは両親媒性のブロックコポリマーと結合させることができる。

【0650】

吸入による投与では、活性化合物として式(I)の化合物を含む本発明による療方は、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを用いて加圧バックまたはネプライザーからのエアロゾルスプレーの形態で都合よく送達することができる。加圧されたエアロゾルの場合、計量された量を送達するためのバルブを用意することによって投薬単位を測定することができる。吸入器または注入器に使用するための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物および適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンの粉末混合物を含んで処方することができる。

10

【0651】

式(I)の化合物を含む本発明の製剤は、非経口的に、すなわち静脈内(i.v.)、側脳室内(i.c.v.)、皮下(s.c.)、腹腔内(i.p.)、筋肉内(i.m.)、皮下(s.d.)、または皮内(i.d.)投与によって、例えばボーラス注射による直接注射または連続的な注入によって送達することができる。注射用の製剤は、添加された保存剤と共に、例えばアンプル中または多回用量容器中の単位剤形で提示することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の賦形剤、懸濁剤、液剤または乳剤といったような形態をとることができ、そして製剤化剤(formulatory agents)、例えば懸濁化剤、安定剤および/または分散剤を含むことができる。別法として、活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば発熱物質を含まない滅菌水を用いて再構成するための粉末形態であることができる。

20

【0652】

また、式(I)の化合物を含む本発明の組成物は、直腸投与用に、例えば坐剤または停留浣腸(例えば、慣用の坐剤基剤、例えばカカオ脂または他のグリセリドを含む)として処方することもできる。

30

【0653】

式(I)の化合物を含む組成物は、所望により、バックまたはディスペンサーデバイス中に提示することができ、これは活性成分を含む1つまたはそれ以上の単位剤形を含むことができる。バックは、例えば、金属またはプラスチックホイル、例えばプリスターバックを含むことができる。バックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための説明書を添付することができる。また、適合しうる医薬担体中に処方された本発明の組成物は、記載された状態を治療するために製造し、適当な容器に入れ、そしてラベルをつけることができる。

40

【0654】

本明細書に記載されたように、本発明の組成物中の成分の用量は、連続的にまたは断続的に投与される用量が、試験動物における結果および患者の個々の状態を考慮した後に決定される量を確実に超えないようにして決定される。特定の用量は、本来、投与手法、患者または被験動物の状態、例えば年齢、体重、性別、感受性、飼料、投与期間、組み合わせて使用する薬物、疾患の重症度に応じて変化する。ある種の条件下での適当な用量および投与回数は、上述の指数に基づく試験によって決定することができるが、標準臨床技術により従事者の判断および各患者の状況(年齢、一般状態、症状の重症度、性別、など)に従って改良し、そして最終的に決定することができる。

【0655】

50

本発明の組成物の毒性および治療有効性は、実験動物における標準的な医薬の手法によって、例えば LD_{50} （母集団の 50% が致死する用量）および ED_{50} （集団の 50% に治療上有効な用量）を測定することによって決定することができる。治療および毒性効果との間の用量比は、治療指数であり、そしてそれは比率 ED_{50} / LD_{50} として表すことができる。大きい治療指数を示す組成物が好ましい。

【0656】

実施例

一般に使用される溶媒、補助剤および担体を用いて、反応生成物を錠剤、コーティング錠、カプセル剤、滴下溶液、坐剤、注射および注入製剤、および同種のものに加工することができる。そして経口、直腸、非経口、およびさらなる経路によって治療上適用することができる。本発明の代表的な医薬組成物は、以下の通りである：

（a）活性成分を含む、経口投与に適した錠剤は、慣用の錠剤化技術によって製造することができる。

（b）坐剤では、通常的手法により活性成分をその中へ組み込むために、標準室温で固形物であるが、体温または体温付近で融解するポリエチレングリコールのようなすべての通常の坐剤基剤を使用することができる。

（c）非経口（静脈内および皮下を含む）の無菌液では、慣用の手法、例えば濾過、アンプルまたは点滴ビン中への無菌充填、および滅菌のためのオートクレープ処理に従って、活性成分を、例えば塩化ナトリウムおよび適量の再蒸留水のような通常量の慣用の成分と共に使用する。

【0657】

他の適切な医薬組成物は、当業者に明らかである。

式（I）の化合物についての製剤実施例：

以下の実施例を説明のため記載する。活性成分として、実施例 1 の化合物を用いることができる。

【0658】

実施例 1 錠剤の製剤

活性成分 10 ミリグラムを含む錠剤について適切な製剤は、以下の通りである：

	m g
活性成分	10
ラクトース	61
微結晶性セルロース	25
タルク	2
ステアリン酸マグネシウム	1
コロイド状二酸化ケイ素	1

【0659】

実施例 2

コーティング錠の製剤

100 mg を含む錠剤についての別の適切な製剤は、以下の通りである：

	m g
活性成分	100
架橋されたポリビニルピロリドン	10
ポテトスターチ	20
ポリビニルピロリドン	19
ステアリン酸マグネシウム	1
微結晶性セルロース	50

コーティングされ、着色されたフィルム。

フィルムコーティング物質は、以下からなる：

ヒプロメロース	10
---------	----

微結晶性セルロース	5
タルク	5
ポリエチレングリコール	2
着色顔料	5

【0660】

実施例3 カプセル製剤

活性成分50ミリグラムを含むカプセルについての適切な製剤は、以下の通りである：

	m g	
活性成分	50	
コーンスターチ	26	10
リン酸水素カルシウム	50	
タルク	2	
コロイド状二酸化ケイ素	2	

この製剤は、ゼラチンカプセル中に充填される。

【0661】

実施例4 注射液

注射液についての適切な製剤は、以下の通りである：

活性成分	m g	10	
塩化ナトリウム	m g	適量	
注射用の水	m l	1.0を加える	20

【0662】

実施例5 液体経口製剤

混合物の1ミリリットル中に活性成分2ミリグラムを含む経口溶液1リットルについての適切な製剤は、以下の通りである：

	m g	
活性成分	2	
サッカロース	250	
グルコース	300	
ソルビトール	150	
オレンジ香料	10	30
着色剤	適量	
精製水	1000 m l	を加える

【0663】

実施例6

液体経口製剤

混合物1ミリリットル中に活性成分20ミリグラムを含む液体混合物1リットルについての別の適切な製剤は、以下の通りである：

	g	
活性成分	20.00	
トラガカント	7.00	40
グリセロール	50.00	
サッカロース	400.00	
メチルパラベン	0.50	
プロピルパラベン	0.05	
クロフサスグリ - 香料	10.00	
可溶性の赤色着色剤	0.02	
精製水	1000 m l	を加える

【0664】

実施例7 液体経口製剤

混合物の1ミリリットル中に活性成分2ミリグラムを含む液体混合物1リットルについ

て別の適切な製剤は、以下の通りである：

	g
活性成分	2
サッカロース	4 0 0
苦橙皮チンキ	2 0
甘橙皮チンキ	1 5
精製水	1 0 0 0 m l を加える

【 0 6 6 5 】

実施例 8 エアロゾル製剤

エアロゾル溶液 1 8 0 g は、以下を含む：

	g
活性成分	1 0
オレイン酸	5
エタノール	8 1
精製水	9
テトラフルオロエタン	7 5

溶液 1 5 m l をアルミニウムエアロゾル缶に充填し、投与バルブでキャップして、3 . 0 b a r でパージした。

【 0 6 6 6 】

実施例 9 経皮系製剤

溶液 1 0 0 g は、以下を含む：

	g
活性成分	1 0 . 0
エタノール	5 7 . 5
プロピレングリコール	7 . 5
ジメチルスルホキシド	5 . 0
ヒドロキシエチルセルロース	0 . 4
精製水	1 9 . 6

粘着性裏張りホイルによって覆われたフリース上に溶液 1 . 8 m l を置いた。系を、使用前に除去する保護ライナーによって密閉した。

【 0 6 6 7 】

実施例 1 0 ナノ粒子製剤

ポリブチルシアノアクリレートナノ粒子 1 0 g は、以下を含む：

	g
活性成分	1 . 0 0
ポロキサマー	0 . 1 0
ブチルシアノアクリレート	8 . 7 5
マンニトール	0 . 1 0
塩化ナトリウム	0 . 0 5

ポリブチルシアノアクリレートナノ粒子は、重合媒体として水 / 0 . 1 N H C l / エタノール混合物中で乳化重合によって製造した。懸濁液中のナノ粒子を最終的に真空下で凍結乾燥させた。

【 0 6 6 8 】

実施例 1 1 懸濁製剤

懸濁製剤 1 . 0 g は、以下を含む。

	g
活性成分	0 . 1 0
ヒプロメロース	0 . 0 1
精製水	1 . 0 g を加える

ヒプロメロースを、高速ミキサー / ブレンダーで水中に均一に分散させた。ヒプロメロ

10

20

30

40

50

ースを約 1 時間水和させた後、活性成分を、ヒプロメロース溶液中に均一に配合した。懸濁液の粘度は、ヒプロメロースの量によって調整することができ、粒子沈降および粒子凝集のきわめて遅い傾向のきわめて安定な懸濁液を生成した。

【0669】

実施例 12 注射液

溶液 1 . 0 m l は、以下を含む：

	g
活性成分	0 . 0 5
マンニトール	適量
D M S O	0 . 1 0
注射水	1 . 0 m l を加える

活性成分を、攪拌および加熱によって D M S O 中に溶解した（溶液 1）。マンニトールを W F I 中に溶解した（溶液 2）。室温に冷却した後、溶液 1 を、連続的な攪拌によって溶液 2 と混合した。溶液を、オートクレーブ法による濾過により滅菌した。

【0670】

薬理学

本発明の有効成分、およびそれらを含む医薬組成物およびそれらを用いた治療方法は、独特なおよび有益な性質を特徴としている。化合物およびその医薬組成物は、標準的に認められた信頼できる試験手法において以下の有益な性質および特性を示す。

【0671】

m G l u R 5 アンタゴニストの特性評価のための結合実験

皮質膜中の m G l u R 5 受容体の膜貫通アロステリック調節部位に結合する [3 H] - M P E P (2 - メチル - 6 - (フェニルエチニル) ピリジン)。

【0672】

ラット皮質膜の製造：

雄 Sprague-Dawley ラット (2 0 0 ~ 2 5 0 g) を断首し、そしてその脳を素早く摘出した。皮質を切開し、そしてガラス - テフロンホモジナイザーを用いて氷冷 0 . 3 2 M スクロース 2 0 体積中で均一にした。ホモジネートを 1 0 0 0 x g で 1 0 分間遠心分離した。沈殿物を捨て、そして上澄みを 2 0 , 0 0 0 x g で 2 0 分間遠心分離した。生成した沈殿物は、蒸留水 2 0 体積中に再懸濁し、そして 8 0 0 0 x g で 2 0 分間遠心分離した。次いで上澄みおよびパフィコート を 5 0 m M トリス - H C l , p H 8 . 0 の存在下、4 8 , 0 0 0 x g で 2 0 分間遠心分離した。次いで、沈殿物を再懸濁し、そしてさらに 2 ~ 3 回、5 0 m M トリス - H C l , p H 8 . 0 の存在下、4 8 , 0 0 0 x g で 2 0 分間遠心分離した。全ての遠心分離工程は、4 で実施した。5 0 m M トリス - H C l , p H 8 . 0 の 5 体積中で再懸濁した後、膜懸濁液を、- 8 0 で急速に凍結した。

【0673】

アッセイの日に膜を解凍し、そして 5 0 m M トリス - H C l , p H 8 . 0 中の再懸濁によって 4 回洗浄し、そして 4 8 , 0 0 0 x g で 2 0 分間遠心分離し、そして最終的に 5 0 m M トリス - H C l , p H 7 . 4 中に再懸濁した。最終的な膜標品中のタンパク質の量 (5 0 0 ~ 7 0 0 μ g / m l) をローリーの方法 (Lowry O. H. et al. 1951. J. Biol. Chem. 193, 256-275) に従って測定した。

【0674】

[3 H] - M P E P アッセイ

タンパク質 1 2 5 ~ 2 5 0 μ g (総容積 0 . 2 5 m l) および種々の濃度の薬剤入りのバイアルに [3 H] - M P E P (5 0 . 2 C i / m m o l , 5 n M , Tocris , GB) を添加することによってインキュベーションを開始した。

【0675】

別に、放射性リガンドとして [3 H] - M M P E P (2 - (3 - メトキシフェニルエチニル) - 6 - メチルピリジン塩酸塩) を用いてアッセイを実施した。インキュベーションを、室温で 6 0 分続けた (平衡は、使用した条件下で達成した) 。非特異的結合は、標識化

されてないMPEP (10 μ M) の添加によって定義される。インキュベーションは、ミリポアフィルタシステムを用いて終了した。一定の真空下、ガラスファイバーフィルター (Schleicher & Schuell, Germany) 上で氷冷アッセイ緩衝液 4 ml を用いて試料を2回すすいだ。分離してすすいだ後、フィルタを液体シンチレーション (Ultima Gold 5 ml, Perkin Elmer, Germany) に入れ、そしてフィルタ上に保持された放射活性を慣用の液体シンチレーションカウンター (Canberra Packard, Germany) で測定した。

【0676】

特性評価：

特異的結合は、極めて高く、すなわち、通常 > 85 % であり、そして緩衝液 (トリスまたはHEPESいずれも50 mM) およびpH (6.8 ~ 8.9) とは本質的に独立している。明確な飽和しうるタンパク質依存性があり、そして後のアッセイに使用される選ばれたタンパク質濃度 (500 ~ 700 μ g/ml) は、この依存性の線形部分の範囲内である。冷MPEP (cold MEPE) を 11.2 ± 0.64 nM の IC_{50} を有する熱リガンド (hot ligand) と置き換えた。スクヤッチャード分析によって13.6 nM の [3 H]-MPEP の K_d を測定し、Cheng Prussoff の関係に従って用いてディスプレイサの親和性を K_d 値として算出した (冷MPEP の IC_{50} は、8.2 nM の K_i に等しい)。 B_{max} は、0.56 pmol/mg タンパク質であった。

【0677】

mGluR5 受容体の機能性アッセイ

安定にトランスフェクションされた細胞を用いた細胞質カルシウム研究：

ヒト代謝調節型グルタミン酸受容体mGluR5の誘導発現するため安定にトランスフェクションされたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1細胞) を、ウェル当たり35,000細胞密度で黒色透明ボトム96穴プレートにシードした。使用した標準成長培地 (ダルベッコ変法イーグル培地, DMEM + L-プロリン) は、最適な受容体発現を達成するための適当なインデューサーイソプロピル- β -D-チオガラクトピラノシド (IPTG) を含んでいた。シード添加の1日後、成長培地を再構成されたCa-キット (Molecular Devices, USA) に交換し、そして1時間インキュベートした。Ca-キットを、ハンクス平衡塩溶液 (HBBS) 中に20 mM HEPES pH 7.4、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、リン酸ピリドキサルおよびピルビン酸ナトリウムを含むアッセイ緩衝液中で再構成した。受容体に対するアゴニスト化合物は、細胞質カルシウムにおける増加を誘発し、これは、蛍光イメージングプレート読取装置 (Molecular Devices) の使用によって蛍光シグナルにおける増加として測定することができる。Ca-応答を調整するその効力を分析するため、最終DMSO濃度0.5%で溶解された試験化合物を、受容体にアゴニスト添加の5分前にオンラインで加えた (最大シグナル ~ 80% を得る濃度でL-キスカル酸)。

【0678】

アストロサイト培養：

BooherおよびSensenbrenner (1972, Neurobiology 2(3): 97-105) によって記載されたように、生まれたばかりのラット皮質から初代アストロサイト培養物を製造した。簡潔には、Sprague-Dawley子ラット (2 ~ 4日齢) を断首し、そして新皮質を切開し、ナイロンフィルタ (孔径80 μ m) で砕き、そして注意深く磨砕した。細胞懸濁液をポリ-D-リシンプレコートフラスコ (Costar, Netherlands) 上に置き、そして5% CO₂ / 95% 空気の加湿雰囲気中、37°Cで、10% ウシ胎仔血清 (FCS, Sigma, Germany)、4 mM グルタミンおよび50 μ g/ml ゲンタマイシン (いずれもBiochrom, Germany) で補充されたダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM, Invitrogen, Germany) 中で、2日目および6日目に培地を交換して7日間培養した。

【0679】

in vitro (DIV) で7日後、250 rpmで細胞を一夜振盪し、希突起膠細胞および小膠細胞を除去した。その翌日、アストロサイトをCMF-PBS (カルシウムおよびマグネシウムを含まないリン酸緩衝食塩水, Biochrom, Germany) で2回すすぎ、トリプシ

ン処理し、そしてポリ-D-リシンプレコート96ウェルプレート(Greiner, Germany)上で、40,000細胞/ウェルの密度で副次培養した(subplated)。二次培養を確定して24時間後、アストロサイトをPBS⁺⁺で(リン酸緩衝食塩水, Biochrom, Germany)ですすぎ、そして1×G5-サプリメントを含むDMEM(Invitrogen, Germany)、0.5 µg/ml 硫酸ヘパラン、および1.5 µg/ml フィブロネクチン(いずれもSigma, Germany)からなるアストロサイト-特定培地(ADM)により供給した(Miller et al., (1993) Brain Res. 618(1): 175-8)。3日後、培地を交換し、そして実験時にアストロサイトが14~15 DIVとなるようにさらに2~3日間細胞をインキュベートした。

【0680】

免疫細胞化学

免疫染色を実施してグリア線維酸性タンパク質(GFAP)のようなアストロサイトのマーカーの存在を確認し、および同様にmGluR5受容体の発現をモニターした。

【0681】

アストロサイトを用いた細胞質カルシウム研究:

蛍光定量的イメージングプレート読取装置(FLIPR)およびCa-キット(いずれもMolecular Devices)を用いて、L-キスカレートに対するmGluR5アゴニストによる刺激後の細胞質カルシウムの増加を測定した。アゴニストまたはアンタゴニストの添加前に培地を吸引し、そして塩化ナトリウム(123 mM)、塩化カリウム(5.4 mM)、塩化マグネシウム(0.8 mM)、塩化カルシウム(1.8 mM)、D-グルコース(15 mM)、およびHEPES(20 mM)中に再構成されたCa-感受性色素からなる装填緩衝液150 µlと共にpH7.3で細胞を室温で2時間装填した。続いて、プレートをFLIPRへ移し、L-キスカレート(100 nM)の添加によるカルシウム増加を相対的な蛍光単位(RFU)として測定して検出した。アンタゴニストを試験する場合、それぞれのアゴニストを添加する前に、これらの化合物を室温で10分間ブレインキュベートした。

【0682】

ポジティブモジュレーターについて、キスカレートの濃度-反応曲線を10 µMモジュレーターの存在下および不存在下で実施して増強の程度/アゴニスト効力の増加を測定した。その後、増強について最も大きいウィンドウを示す固定された濃度(通常10~30 nM)のキスカレートの存在下でポジティブモジュレーターについての濃度-反応曲線を実施した。

【0683】

データ分析

アゴニスト添加後の蛍光シグナル増加は、細胞質カルシウムの増加を反映している。FLIPRソフトウェアの空間均一補正を用いてウェル当たりの細胞量における不一致を正常化した。繰り返した時間データ(n=3~5)の平均を算出し、そしてグラフ図に用いた。薬理学の評価のため、異なる濃度のアゴニストまたはアンタゴニストに対する応答におけるカルシウムの変化を、最大引く最小(Max Min)の計算を用いて決定した。

【0684】

全ての応答(RFU-値)は、対照(=最大応答)のパーセンテージとして決定した。EC₅₀およびIC₅₀は、GraFit 5.0(Erithacus Software, GB)またはPrism 4.0(GraphPad Software, USA)を用いてロジスティック方程式に従って算出した。本発明の化合物は、約0.5 nM~約100 µMの範囲の効力(IC₅₀)を有する。

【0685】

結論として、前記から、本発明は、その新規な医薬組成物ならびにその製造方法およびそれを用いた治療方法だけでなく、本発明の活性成分を含む本発明の化合物の新規かつ有益な適用および使用を提供することは明らかである。

【0686】

報告された試験によって立証されたように、本発明の活性剤およびその組成物の高次の活性は、ヒトおよび下等動物におけるその有益な活性に基付いて有用性を示している。ヒ

10

20

30

40

50

トにおける臨床評価は、完了していない。ヒトに使用するために本発明の範囲内にあるすべての化合物または組成物の流通および販売は、当然のことながらこのような問題における審査に対して責任があり認可する権限を与えられた政府機関により予め承認されていなければならないことは明白に理解される。

【0687】

式(I)の本化合物は、mGluR5モジュレーターの新規な種類を表す。それは、その効力からみて、広範囲にわたる障害、特に過度のグルタミン酸に誘発された興奮が関与するCNS障害における有用な療法である。

【0688】

従って、これらの化合物は、明細書中に先に記載したように、生きている動物、特にヒトの体の障害の治療における用途が見出される。

10

【0689】

また、これらの化合物は、特定の状態は必ずしも存在しないが、特定の生理学的なパラメーターが本化合物の投与を通して改善することができる、生きている動物、特にヒトの体における、認知強化を含む適応症の治療における用途が見出される。

【0690】

また、これらの化合物の適用をメマンチンおよびネラメキサンのようなNMDA受容体アンタゴニストと組み合わせることによって認知強化と同様に神経保護を達成することができる。

【0691】

その中に選ばれた慢性病の進行を阻害するまたは緩和するための、本発明の化合物を用いた、生きている動物の体の治療方法は、緩和することが望ましい特定の慢性病の緩和において有効な選ばれた投与量を用いて、いずれかの通常認められた医薬経路によってすでに記載された通りである。選ばれた慢性病または状態、特にグループIのmGluRモジュレーターを用いた治療に感受性の慢性病または状態の進行を阻害するまたは緩和するため、生きている動物を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用は、本発明の化合物の有効量を医薬上許容しうる希釈剤、賦形剤または担体と混合する工程、および治療方法、医薬組成物、および薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む通常のやり方で実施される。

20

【0692】

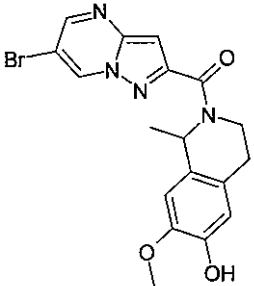
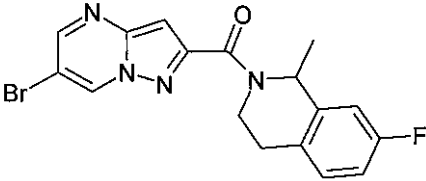
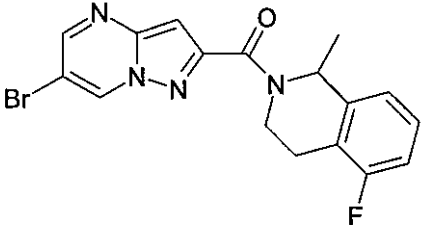
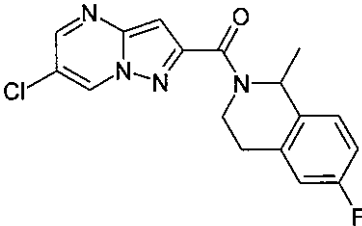
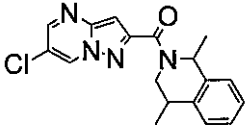
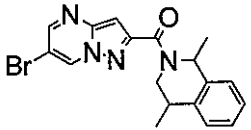
活性成分と適切な医薬上許容しうる賦形剤、希釈剤または担体とを混合することによって製造される代表的な医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、注射液、液体経口製剤、エアロゾル製剤、TDS製剤およびナノ粒子製剤が含まれ、このように、また前記に従って経口、注射または経皮使用のための薬剤が製造される。

30

【0693】

【表 1】

表A1 (安定にトランスフェクションされた細胞を用いた細胞質カルシウム研究)

化合物	化学名	mGluR5_FLIPR _h_CHO_NAM I C 5 0 [μM]
	2-[(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)カルボニル]-7-メトキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-イソキノリン-3-オール ;実施例1	0,2667
	(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(7-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン;	0,0438
	(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(5-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン;	0,0565
	(6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(6-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン;	0,0663
	(6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(1,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン;	0,1007
	(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(1,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン;	0,1605

10

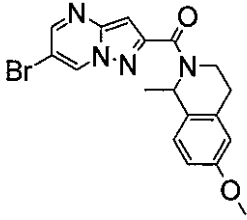
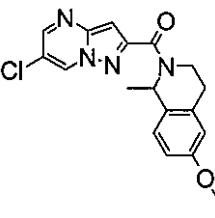
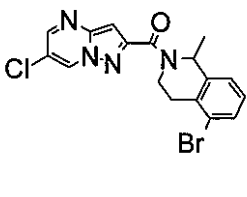
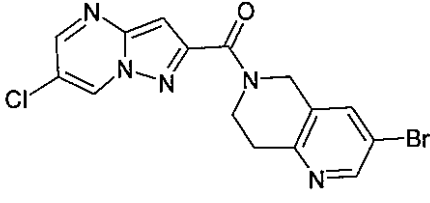
20

30

40

【表 2】

表A1 (続き)

	(6-ブロモ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - (6-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - メタノン;	0,1 5 9 3
	(6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - (6-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - メタノン;	0,1 5 4 7
	(5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - (6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - メタノン;	0,1 7 7 5
	(3-ブロモ-7, 8-ジヒドロ-5H- [1, 6] ナフチリジン-6-イル) - (6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - メタノン;	0,1 6 7 4

10

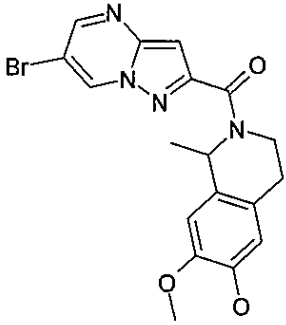
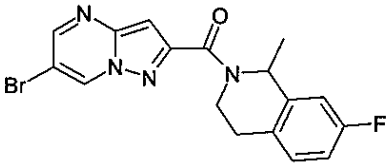
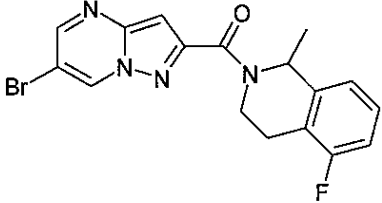
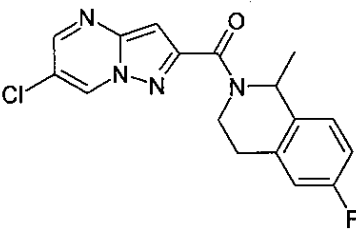
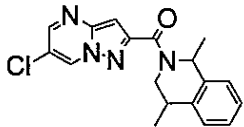
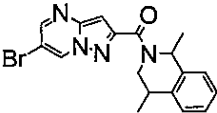
20

【 0 6 9 5 】

30

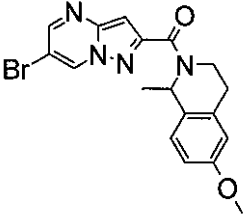
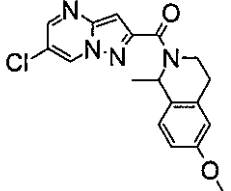
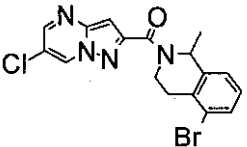
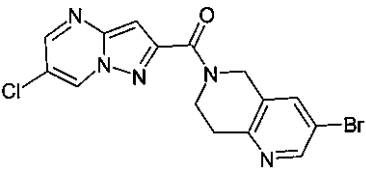
【表 3】

表 A2 (アストロサイト培養試験)

化合物	化学名	mGluR5_FLIPR r _{rpA} IC ₅₀ [μM]
	2-[(6-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2- イル) カルボニル] -7-メ トキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イ ソキノリノール	0,043
	(6-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イ ル) - (7-フルオロ-1-メ チル-3, 4-ジヒドロ-1H -イソキノリン-2-イル) - メタノン	0,046
	(6-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イ ル) - (5-フルオロ-1-メ チル-3, 4-ジヒドロ-1H -イソキノリン-2-イル) - メタノン	0,017
	(6-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イ ル) - (6-フルオロ-1-メ チル-3, 4-ジヒドロ-1H -イソキノリン-2-イル) - メタノン	0,047
	(6-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イ ル) - (1, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキ ノリン-2-イル) -メタノン	0,064
	(6-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イ ル) - (1, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキ ノリン-2-イル) -メタノン	0,083

【表 4】

表 A2 (続き)

	(6-ブロモ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - (6-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - メタノン	0,062
	(6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - (6-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - メタノン	0,069
	(5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - (6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - メタノン	0,065
	(3-ブロモ-7, 8-ジヒドロ-5H- [1, 6] ナフチリジン-6-イル) - (6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - メタノン	0,048

10

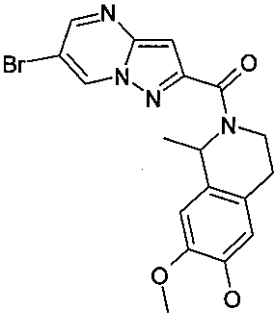
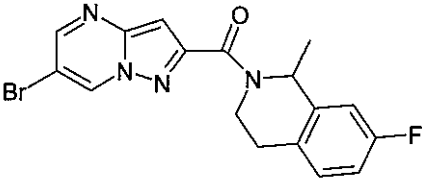
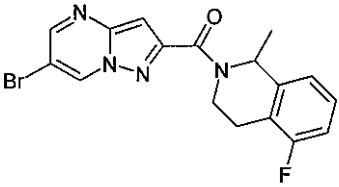
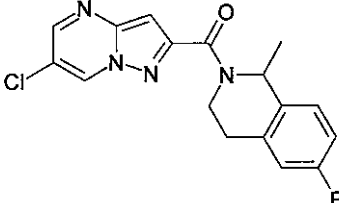
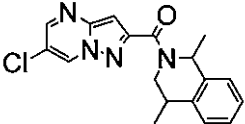
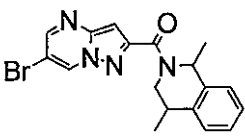
20

30

【 0 6 9 7 】

【表 5】

表A3 (³H- MPEP アッセイ)

化合物	IUPAC-名	mGluR5_M_ MPEP_r_CTX_ IC50 [μM]
	2-[(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)カルボニル]-7-メトキシ-1-メチル-2,3,4-テトラヒドロ-6-イソキノリノール	0,06
	(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(7-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン	0,03
	(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(5-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン	0,01
	(6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(6-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン	0,04
	(6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(1,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン	0,118
	(6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-(1,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-メタノン	0,091

10

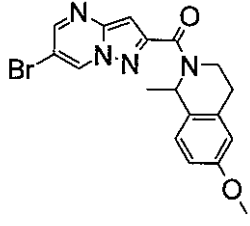
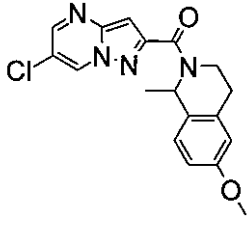
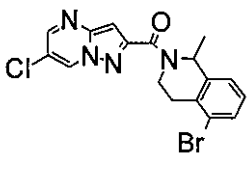
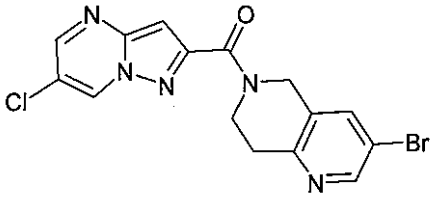
20

30

40

【表 6】

表A3 (続き)

	(6-ブロモ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - (6-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) -メタノン	0,02
	(6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) - (6-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) -メタノン	0,027
	(5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - (6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) -メタノン	0,021
	(3-ブロモ-7, 8-ジヒドロ-5H- [1, 6] ナフチリジン-6-イル) - (6-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) -メタノン	0,107

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/058060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 C07D519/00		
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) C07D A61K		
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/037900 A (ICAGEN INC [US]; ATKINSON ROBERT NELSON [US]; GROSS MICHAEL FRANCIS [U] 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application compound with RN:299405-36-0; claims 1-6	1-31
X	DATABASE CHEMCATS [Online] 1 January 2007 (2007-01-01), XP002460617 accession no. 2030376272 cited in the application Compound with RN:833441-66-0 (entered : 01.01.2007; entered STN:18.02.2005); order number:7977552; CHEMBRIDGE SCREENING LIBRARY abstract	1-31
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 December 2007		Date of mailing of the international search report 11/12/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer VOYIAZOGLU, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/058060

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	DATABASE REGISTRY [Online] 18 February 2005 (2005-02-18), XP002460618 Database accession no. RN:833441-66-0 abstract	18
X	US 3 988 339 A (KAISER CARL ET AL) 26 October 1976 (1976-10-26) column 2, last paragraph; examples 1-38	30
X	US 3 960 861 A (DANILEWICZ JOHN CHRISTOPHER ET AL) 1 June 1976 (1976-06-01) column 3, line 40 - line 50; examples 1-42	30
X	US 4 717 724 A (SCHAPER WOLFGANG [DE] ET AL) 5 January 1988 (1988-01-05) examples 1,3,9-11,etc	30
A	WO 2004/089471 A (NOVO NORDISK AS [DK]; ANDERSEN HENRIK SUNE [DK]; KAMPEN GITA CAMILLA T) 21 October 2004 (2004-10-21) claims 1,27,35,36,47,48,55	1-31
A	DATABASE CHEMCATS 7 February 2006 (2006-02-07), XP002460619 accession no. 2021667751 compound with RN:677294-18-7 abstract	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/058060

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03037900	A	08-05-2003	CA 2465326 A1 EP 1506196 A2	08-05-2003 16-02-2005
US 3988339	A	26-10-1976	NONE	
US 3960861	A	01-06-1976	AR 203373 A1 AT 330785 B AT 774573 A AU 5960673 A BE 804558 A1 CA 995673 A1 DE 2345064 A1 DE 2366106 B1 DK 131725 B ES 418612 A1 FR 2198751 A1 GB 1383409 A IE 38318 B1 IN 141109 A1 IN 139088 A1 JP 49085078 A LU 68373 A1 NL 7312350 A SU 555850 A3 ZA 7305660 A	08-09-1975 26-07-1976 15-10-1975 27-02-1975 06-03-1974 24-08-1976 11-04-1974 21-06-1979 25-08-1975 16-07-1976 05-04-1974 12-02-1974 15-02-1978 22-01-1977 08-05-1976 15-08-1974 21-05-1975 12-03-1974 25-04-1977 31-07-1974
US 4717724	A	05-01-1988	AU 563921 B2 AU 2549484 A AU 7792587 A DE 3308554 A1 DK 147684 A EP 0121753 A2 ES 8504178 A1 ES 8601978 A1 FI 840946 A GR 79518 A1 JP 59193885 A PT 78220 A ZA 8401757 A	30-07-1987 13-09-1984 10-12-1987 13-09-1984 11-09-1984 17-10-1984 01-07-1985 01-03-1986 11-09-1984 30-10-1984 02-11-1984 01-04-1984 30-01-1985
WO 2004089471	A	21-10-2004	EP 1615697 A2 JP 2006522749 T	18-01-2006 05-10-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . テフロン

- (72)発明者 ヴォイチェヒ・ダニシャ
ドイツ連邦共和国 6 1 1 3 0 ニッデラウ . フォンデンガルテン 1 6
- (72)発明者 アーンジェイ・デクンディ
ドイツ連邦共和国 6 1 1 3 7 シェーネック . アンネ - フランク - シュトラーセ 1 1 A
- (72)発明者 ミルコ・ヘヒエンベルガー
ドイツ連邦共和国 6 0 3 1 8 フランクフルト / マイン . ヴィーラントシュトラーセ 1 7
- (72)発明者 マルクス・ヘンリッヒ
ドイツ連邦共和国 3 5 5 1 6 ミュンツェンベルク . アム・クロイツベルク 1
- (72)発明者 クラウディア・ヤツケ
ドイツ連邦共和国 6 0 4 3 3 フランクフルト / マイン . ホムブルガーラントシュトラーセ 4 7 1

- (72)発明者 イェンス・ナーゲル
ドイツ連邦共和国 5 5 4 4 2 ダクスヴァイラー・ゲマインデガルテン 9
- (72)発明者 クリストファー・グレアム・ラファエル・パーソンズ
ドイツ連邦共和国 6 1 1 3 0 ニッデラウ・ヴァルトバウムシュトラッセ 3 8
- (72)発明者 タンヤ・ヴァイル
ドイツ連邦共和国 6 0 3 2 2 フランクフルト/マイン・エッセルスハイマーラントシュトラッセ 9
1
- (72)発明者 ジビレ・ミュラー
ドイツ連邦共和国 5 5 2 6 3 ヴァッケルンハイム・マインツァーシュトラッセ 6 a
- (72)発明者 ユーリス・フォティンス
ラトヴィア共和国 LV - 1 0 5 7 リーガ・マルタスレラ 1 7 - 1
- (72)発明者 アレクザンドラ・グートカイトス
ラトヴィア共和国 LV - 1 0 8 3 リーガ・ズィルツィエマレラ 3 - 3
- (72)発明者 ロナルズ・ゼムリボ
ラトヴィア共和国 LV - 2 0 0 8 イュルマラ・ブク 3
- (72)発明者 ヴアレリアンス・カウス
ラトヴィア共和国 LV - 1 0 8 2 リーガ・デグラヴァ 1 0 8 / 2 - 3 6
- (72)発明者 ラーリサ・カウリーナ
ラトヴィア共和国 LV - 1 0 0 3 リーガ・ストルグシュトラッセ 3 - 6
- (72)発明者 エリーナ・エルドマネ
ラトヴィア共和国 LV - 1 0 1 9 リーガ・サイカヴァス 5

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF03 GG02 HH04

4C072 MM02

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02
ZA05 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA68 ZA69 ZA70
ZA84 ZB02 ZB15 ZB26 ZB27 ZC39

【要約の続き】

5 モジュレーターであり、そして急性および慢性の神経学的障害を予防するのに有用である。