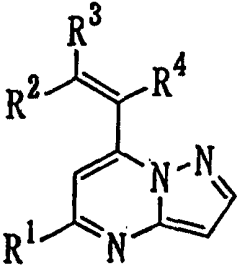




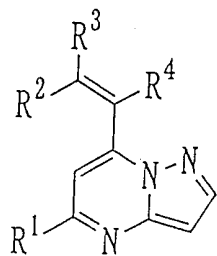
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/59998</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月25日(25.11.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02572</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月17日(17.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/136960 1998年5月19日(19.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.)(JP/JP) 〒772-8601 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 Tokushima, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岡村隆志(OKAMURA, Takashi)(JP/JP) 〒772-0017 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地 エディタウン五枚浜D-10 Tokushima, (JP) 小路恭生(SHOJI, Yasuo)(JP/JP) 〒772-0003 徳島県鳴門市撫養町南浜字東浜183番地の9 Tokushima, (JP) 澁谷直広(SHIBUTANI, Tadao)(JP/JP) 〒772-0052 徳島県鳴門市鳴門町三ツ石字江尻山146 Tokushima, (JP)</p>	<p>安田恒雄(YASUDA, Tsuneo)(JP/JP) 〒772-0014 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43 Tokushima, (JP) 岩本武史(IWAMOTO, Takeshi)(JP/JP) 〒773-0012 徳島県小松島市田浦町近里83-1 セントパレス徳島南606号 Tokushima, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (1) which have pharmacological effects including analgesic effect and nitrogen monoxide synthase inhibitory effect and are useful as analgesic agents and remedies and preventives for sepsis, endotoxin shock, chronic rheumatoid arthritis, etc. In said formula, R<sup>1</sup> represents lower alkyl, etc.; one of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represents hydrogen while the other represents phenyl, etc. having lower alkyl, etc.; and R<sup>4</sup> represents hydrogen, carboxy, lower alkoxy, etc.</p>		

(57)要約

本発明は、一般式(1)：



[式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基等を、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の一方は水素原子を、他方は低級アルコキシ基等を有するフェニル基等を、R<sup>4</sup>は水素原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基等を示す。]で表されるピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体を提供するものであり、該誘導体は、鎮痛作用、一酸化窒素合成酵素阻害作用等の薬理作用を有し、鎮痛剤や、敗血症、エンドトキシンショック、慢性関節リュウマチ等の治療及び予防剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	DE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レント	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR キリシヤ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明 細 書

## ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体

技 術 分 野

本発明は新規なピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘  
5 導体に関する。

背 景 技 術

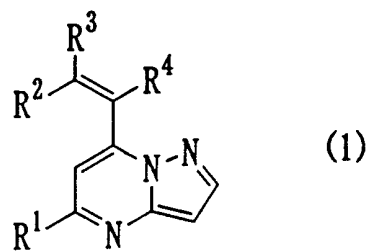
本発明誘導体は文献未載の新規化合物である。

発 明 の 開 示

本発明は医薬品として有用な化合物を提供することを  
10 目的とする。

本発明によれば、下記一般式(1)で表わされる新規  
なピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体が提供され  
る。

15



(1)

〔式中、

20 R<sup>1</sup> は低級アルキル基、フェニル基又はチエニル基を示  
す。

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、一方が水素原子で、他方がナフチル基；

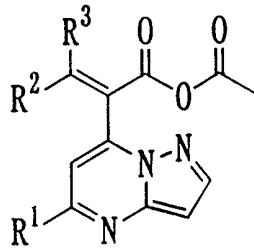
## 2

フリル基；ピリジル基；スチリル基；フェニルエチニル基；置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基；又は置換基として低級アルキルチオ基、N，N-ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、ニトロ基、メチレンジオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示す。

R<sup>4</sup> は水素原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキルスルホニル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキル基；フェニルチオメトキシカルボニル基；置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するベンジルオキシカルボニル基；ハロゲン原子又はニトロ基で置換されることのあるフェノキシカルボニル基；カルバモイル基；N-低級アルキルカルバモイル基；N-ベンジルカルバモイル基；N-(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)カルバモイル基；N-(カルボキシ低級アルキル)カルバモイル基；N-ハロフェニルカルバモイル基；N-(1-低級アルコキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル基；N-(1-カルボキシ-2-フェニルエ

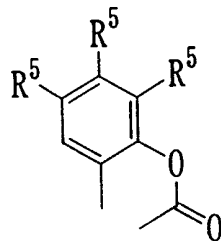
チル) カルバモイル基 ; ハロゲン原子で置換されること  
のあるフェニル基 ; 又は基

5



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ) を示す。

また、 $R^2$  が水素原子のとき、 $R^3$  及び  $R^4$  は互いに結  
10 合して基



15

(式中、 $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は低級アル  
コキシ基を示す) を示してもよい。]

本明細書において、低級アルキル基なる語には、炭素  
数 1 ~ 6 のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピ  
20 ル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘ  
キシル基等が包含される。

チエニル基には、2-チエニル及び3-チエニル基が

包含される。

ナフチル基には、1-ナフチル基及び2-ナフチル基が包含される。

フリル基には、2-フリル及び3-フリル基が包含される。  
5

ピリジル基には2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジル基が包含される。

低級アルコキシ基としては、炭素数1~6のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、  
10 シ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

フェニル基の置換基としてのフェニル低級アルコキシ基としては、フェニル基で置換された炭素数1~6のアルコキシ基、例えばベンジルオキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、  
15 4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ基等を例示できる。

置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基の1~3個を有するフェニル基としては、2-メトキシフェ  
20 ニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-

ヘキシロキシフェニル、 2, 3-ジメトキシフェニル、  
2, 4-ジメトキシフェニル、 2, 5-ジメトキシフェ  
ニル、 2, 6-ジメトキシフェニル、 3, 4-ジメトキ  
シフェニル、 3, 5-ジメトキシフェニル、 3, 4-ジ  
5 エトキシフェニル、 3, 4-ジプロポキシフェニル、 3,  
4-ジブトキシフェニル、 3, 4-ジペンチルオキシフ  
ェニル、 3, 4-ジヘキシロキシフェニル、 3, 4,  
5-トリメトキシフェニル、 2, 3, 4-トリメトキシ  
フェニル、 2, 3, 5-トリメトキシフェニル、 2, 3,  
10 6-トリメトキシフェニル、 2, 4, 6-トリメトキシ  
フェニル、 2, 4, 5-トリメトキシフェニル、 3, 4,  
5-トリエトキシフェニル、 3, 4, 5-トリプロポキ  
シフェニル、 3, 4, 5-トリブトキシフェニル、 3,  
4, 5-トリペンチルオキシフェニル、 3, 4, 5-ト  
15 リヘキシロキシフェニル、 2-ヒドロキシフェニル、  
3-ヒドロキシフェニル、 4-ヒドロキシフェニル、 2  
-ベンジルオキシフェニル、 3-ベンジルオキシフェニ  
ル、 4-ベンジルオキシフェニル、 4-(2-フェニル  
エトキシ)フェニル、 4-(3-フェニルプロポキシ)  
20 フェニル、 4-(4-フェニルブトキシ)フェニル、 4  
-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル、 4-(6  
-フェニルヘキシロキシ)フェニル、 4-ヒドロキシ

ー 3-メトキシフェニル、 3-ヒドロキシ-4-メトキシ  
シフェニル、 4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニ  
ル、 3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル、 4-  
ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフェニル、 3-ベンジ  
5 ルオキシ-4-ヒドロキシフェニル、 3-ヒドロキシ-  
4, 5-ジメトキシフェニル、 4-ヒドロキシ-3, 5-  
ジメトキシフェニル、 3-ベンジルオキシ-4, 5-  
ジメトキシフェニル、 4-ベンジルオキシ-3, 5-ジ  
メトキシフェニル、 3, 4-ジヒドロキシフェニル、 3,  
10 4-ジベンジルオキシフェニル、 3, 4, 5-トリヒド  
ロキシフェニル、 3, 4, 5-トリベンジルオキシフェ  
ニル基等を例示できる。

置換基として低級アルキルチオ基、 N, N-ジ低級アル  
キルアミノ基、 ハロゲン置換低級アルキル基、 フェニ  
15 ル基、 ニトロ基、 メチレンジオキシ基及びハロゲン原子  
からなる群から選ばれる基を有することのあるフェニル  
基における置換基としての低級アルキルチオ基としては、  
炭素数 1~6 のアルキルチオ基、 例えばメチルチオ、 エ  
チルチオ、 プロピルチオ、 ブチルチオ、 ペンチルチオ、  
20 ヘキシルチオ基等を例示できる。

同置換基としての N, N-ジ低級アルキルアミノ基と  
しては、 N, N-ジ-(C<sub>1</sub>~6-アルキル)アミノ基、



例えばN, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジプロピルアミノ、N, N-ジブチルアミノ、N, N-ジペンチルアミノ、N, N-ジヘキシルアミノ基等を例示できる。

- 5 同置換基としてのハロゲン置換低級アルキル基としては、パーハロゲノー（C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル）基（ここでハロゲノは弗素、塩素、臭素及びヨウ素原子から選ばれる）、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘ  
10 プタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

同置換基としてのハロゲン原子には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。

- 上記置換基として低級アルキルチオ基、N, N-ジ低  
15 級アルキルアミノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、ニトロ基、メチレンジオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる基を有することのあるフェ  
ニル基としては、無置換のフェニル基に加えて、2-メ  
チルチオフェニル、3-メチルチオフェニル、4-メチ  
20 ルチオフェニル、4-エチルチオフェニル、4-プロピルチオフェニル、4-ブチルチオフェニル、4-ペンチルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、2-(N,

N-ジメチルアミノ)フェニル、3-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル、4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル、4-(N, N-ジエチルアミノ)フェニル、4-(N, N-ジプロピルアミノ)フェニル、4-(N, N-ジブチルアミノ)フェニル、4-(N, N-ジペンチルアミノ)フェニル、4-(N, N-ジヘキシルアミノ)フェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ペンタフルオロエチルフェニル、4-ヘプタフルオロプロピルフェニル、4-ノナフルオロブチルフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルフェニル、2-ピフェニリル、3-ピフェニリル、4-ピフェニリル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル基等を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、上記フェニル基の置換

基としてのそれと同一基を例示できる。

低級アルキルスルフィニル基としては、(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル)スルフィニル基、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル基等を例示できる。

低級アルキルスルホニル基としては、(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル)スルホニル基、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等を例示できる。

低級アルコキシカルボニル基としては、(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルコキシ)カルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1~3個を有するベンジルオキシカルボニル基としては、2-メトキシベンジルオキシカルボニル、3-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3-エトキシベンジルオキシカルボニル、3-プロポキシ

ベンジルオキシカルボニル、 3-ブトキシベンジルオキシカルボニル、 3-ペンチルオキシベンジルオキシカルボニル、 3-ヘキシルオキシベンジルオキシカルボニル、 2-クロロベンジルオキシカルボニル、 3-クロロベンジルオキシカルボニル、 4-クロロベンジルオキシカルボニル、 4-ブロモベンジルオキシカルボニル、 4-ヨードベンジルオキシカルボニル、 4-フルオロベンジルオキシカルボニル、 2-ニトロベンジルオキシカルボニル、 3-ニトロベンジルオキシカルボニル、 4-ニトロベンジルオキシカルボニル、 2, 3-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、 2, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、 3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、 3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、 2, 3-ジクロロベンジルオキシカルボニル、 2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、 3, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、 3, 5-ジクロロベンジルオキシカルボニル、 2, 4-ジニトロベンジルオキシカルボニル、 3, 5-ジニトロベンジルオキシカルボニル、 2, 3, 4-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、 2, 3, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、 2, 3, 6-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、 2, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、

2, 4, 6-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、  
3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、  
2, 4, 6-トリクロロベンジルオキシカルボニル、2,  
4, 6-トリニトロベンジルオキシカルボニル基等を例  
5 示できる。

ハロゲン原子又はニトロ基で置換されることのあるフ  
ェノキシカルボニル基としては、2-クロロフェノキシ  
カルボニル、3-クロロフェノキシカルボニル、4-ク  
ロロフェノキシカルボニル、4-ブロモフェノキシカル  
10 ボニル、4-ヨードフェノキシカルボニル、4-フルオ  
ロフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカルボ  
ニル、3-ニトロフェノキシカルボニル、4-ニトロフ  
ェノキシカルボニル基等を例示できる。

N-低級アルキルカルバモイル基としては、N-  
15 (C<sub>1</sub>~6-アルキル)カルバモイル基、例えばN-メチ  
ルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピ  
ルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-  
ブチルカルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-  
ヘキシルカルバモイル基等を例示できる。

20 N-(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)カル  
バモイル基としては、N-[(C<sub>1</sub>~6-アルコキシ)カ  
ルボニル(C<sub>1</sub>~6-アルキル)]カルバモイル基、例え

ば N- (メトキシカルボニルメチル) カルバモイル、 N-  
- (エトキシカルボニルメチル) カルバモイル、 N-  
- (プロポキシカルボニルメチル) カルバモイル、 N-  
- (ブトキシカルボニルメチル) カルバモイル、 N- (ペ  
5 ンチルオキシカルボニルメチル) カルバモイル、 N-  
- (ヘキシルオキシカルボニルメチル) カルバモイル、 N-  
- (2-メトキシカルボニルエチル) カルバモイル、 N-  
- (3-メトキシカルボニルプロピル) カルバモイル、  
N- (4-メトキシカルボニルブチル) カルバモイル、  
10 N- (5-メトキシカルボニルペンチル) カルバモイル、  
N- (6-メトキシカルボニルヘキシル) カルバモイル  
基等を例示できる。

N- (カルボキシ低級アルキル) カルバモイル基とし  
ては、 N- (カルボキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル) カルバモ  
15 イル基、例えば N- (カルボキシメチル) カルバモイ  
ル、 N- (2-カルボキシエチル) カルバモイル基、  
N- (3-カルボキシプロピル) カルバモイル、 N-  
- (4-カルボキシブチル) カルバモイル基、 N- (5-  
カルボキシペンチル) カルバモイル、 N- (6-カルボ  
20 キシヘキシキル) カルバモイル基等を例示できる。

N-ハロフェニルカルバモイル基としては、フェニル  
環上に弗素、塩素、臭素及びヨウ素原子から選ばれるハ

ロゲン原子を有するN-フェニルカルバモイル基、例えばN-(2-クロロフェニル)カルバモイル、N-(3-クロロフェニル)カルバモイル、N-(4-クロロフェニル)カルバモイル、N-(2-ブロモフェニル)カルバモイル、N-(3-ブロモフェニル)カルバモイル、N-(4-ブロモフェニル)カルバモイル、N-(2-ヨードフェニル)カルバモイル、N-(3-ヨードフェニル)カルバモイル、N-(4-ヨードフェニル)カルバモイル、N-(2-フルオロフェニル)カルバモイル、N-(3-フルオロフェニル)カルバモイル、N-(4-フルオロフェニル)カルバモイル基等を例示できる。

N-(1-低級アルコキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル基としては、N-[1-(C<sub>1</sub>~6-アルコキシ)カルボニル-2-フェニルエチル]カルバモイル基、例えばN-(1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル、N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル、N-(1-プロポキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル、N-(1-ブトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル、N-(1-ペンチルオキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル、N-(1-ヘキシルオキシカルボニル-2-フェニルエチル)

カルバモイル基等を例示できる。

ハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基としては、無置換のフェニル基に加えて、例えば2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、  
5 2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル基等を例示できる。

本発明に係わるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘  
10 導体は、鎮痛作用、一酸化窒素合成酵素阻害作用等の薬理作用を有し、鎮痛剤として有用である。また、本発明誘導体は、敗血症、エンドトキシンショック、慢性関節リウマチ等の治療及び予防剤としても有用である。

之等医薬用途に適した本発明誘導体としては、下記(i)  
15 及び(ii)に記載のものを挙げるができる。

(i) 前記一般式(1)中、 $R^1$ が低級アルキル基である化合物、及び

(ii)前記一般式(1)中、 $R^1$ がフェニル基又はチエニル基で、 $R^2$ 及び $R^3$ の一方が水素原子で、他方が置換  
20 基として低級アルコキシ基の1~3個を有するフェニル基で、 $R^4$ が水素原子、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基である化合物。

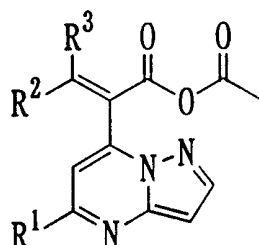


上記(i)に属する化合物のうちでは、下記(1a)、

(1b) 及び(1c) に属するものがより好適である。

(1a)  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^4$  が水素原子、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基である化合物、

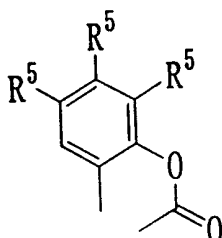
- 5 (1b)  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^2$  及び $R^3$  の一方が水素原子で、他方が置換基として低級アルコキシ基の1～3個を有するフェニル基で、 $R^4$  が低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキルスルホニル基；低級アルキル基；フェニルチオメトキシカルボニル
- 10 基；置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するベンジルオキシカルボニル基；ハロゲン原子又はニトロ基で置換されることのあるフェノキシカルボニル基；カルバモイル基；N-低級アルキルカルバモイル基；N-
- 15 ベンジルカルバモイル基；N-(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)カルバモイル基；N-(カルボキシ低級アルキル)カルバモイル基；N-ハロフェニルカルバモイル基；N-(1-低級アルコキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル基；又は基



5

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は一般式 (1) におけるそれらと同じであり、好ましくは、この項 (1b) に記載したそれらと同じである) である化合物、及び

(1c)  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^2$  が水素原子で、 $R^3$  及び  $R^4$  が互いに結合して基



15

(式中、 $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は低級アルコキシ基を示す) を示すものである化合物。

上記 (1a) ~ (1c) に示したより好適な化合物中では、特に  $R^1$  が低級アルキル基、より好ましくは  $n$ -ブチル基であるものが、前記医薬用途に一層適している。

また、上記 (ii) に属する化合物のうちでは、 $R^1$  がフェニル基又はチエニル基で、 $R^2$  及び  $R^3$  の一方が水素

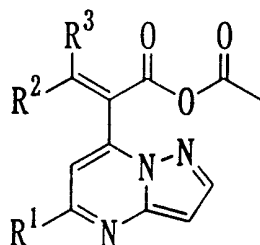
20

原子で、他方が置換基として低級アルコキシ基の1～3個を有するフェニル基で、 $R^4$ が水素原子、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基である化合物が、より好適である。

- 5 本発明化合物の好ましい他の群としては、また、(a)  $R^1$ がn-ブチル基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ がナフチル基、ピリジル基、置換基として低級アルコキシ基の1～3個を有するフェニル基又は置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基で、 $R^4$ が水素原子又は低級アルキルチオ基である化合物群、並びに(b)  $R^1$ がn-プロピル基又はn-ブチル基で、 $R^2$ が置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基又は置換基としてN、N-ジ低級アルキルアミノ
- 10 基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるフェニル基で、 $R^3$ が水素原子で、 $R^4$ がカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニルチオメトキシカルボニル基、置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子
- 15 及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するベンジロキシカルボニル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されることのあるフェノキシカルボニル基
- 20

又は基

5



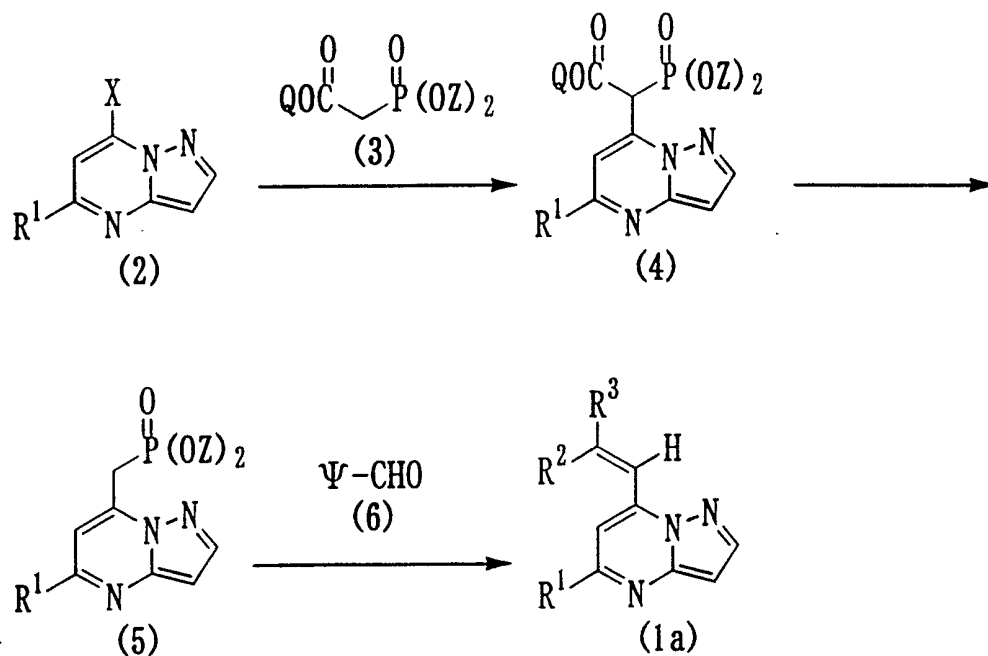
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は一般式 (1) におけると同じであり、好ましくはこの項において示すそれらと同じである) である化合物群を挙げる事ができる。

- 10 医薬用途に最も適した本発明化合物としては、 $R^1$  が  $n$ -ブチル基で、 $R^2$  が水素原子で、 $R^3$  がピリジル基、より好ましくは 2-ピリジル基で、 $R^4$  が水素原子である化合物、並びに  $R^1$  が  $n$ -ブチル基で、 $R^2$  が置換基として低級アルコキシ基の 3 個を有するフェニル基又は
- 15 置換基として低級アルコキシ基の 2 個とヒドロキシ基とを有するフェニル基、より好ましくは 3, 4, 5-トリメトキシフェニル基で、 $R^3$  が水素原子で、 $R^4$  がカルボキシル基である化合物を例示することができる。

以下、本発明誘導体の製造法につき詳述する。

- 20 本発明誘導体は、例えば下記反応工程式 - 1 ~ - 10 に示す各方法により製造することができる。

## 〔反応工程式－１〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ。X はハロゲン原子を示す。Q 及び Z はそれぞれ低級アルキル基を示す。 $\Psi$  はナフチル基、フリル基、ピリジル基、スチリル基、フェニルエチニル基、置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基の 1～3 個を有するフェニル基又は置換基として低級アルキルチオ基、N、N-ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、ニトロ基、メチレンジオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示す。〕

上記 X で示されるハロゲン原子には、フッ素、塩素、

臭素及びヨウ素原子が含まれる。

上記反応工程式-1によれば、まず公知化合物(2)と公知化合物(3)との反応により化合物(4)を得る。次いで、得られる化合物(4)を化合物(5)に変換後、  
5 公知化合物(6)を反応させることにより、本発明化合物(1a)を製造できる。

上記において、化合物(2)と化合物(3)との反応は、適当な不活性溶媒中、塩基の存在下に、0℃～室温付近の温度条件下で実施される。不活性溶媒としては、  
10 例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタン(DME)、ベンゼン、トルエン等を例示できる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、  
15 カリウム-t-ブトキシド等を例示できる。化合物(3)及び塩基の使用量は、一般に化合物(2)に対していずれも等モル～5倍モル量程度とするのがよく、反応は約2～100時間を要して完了する。

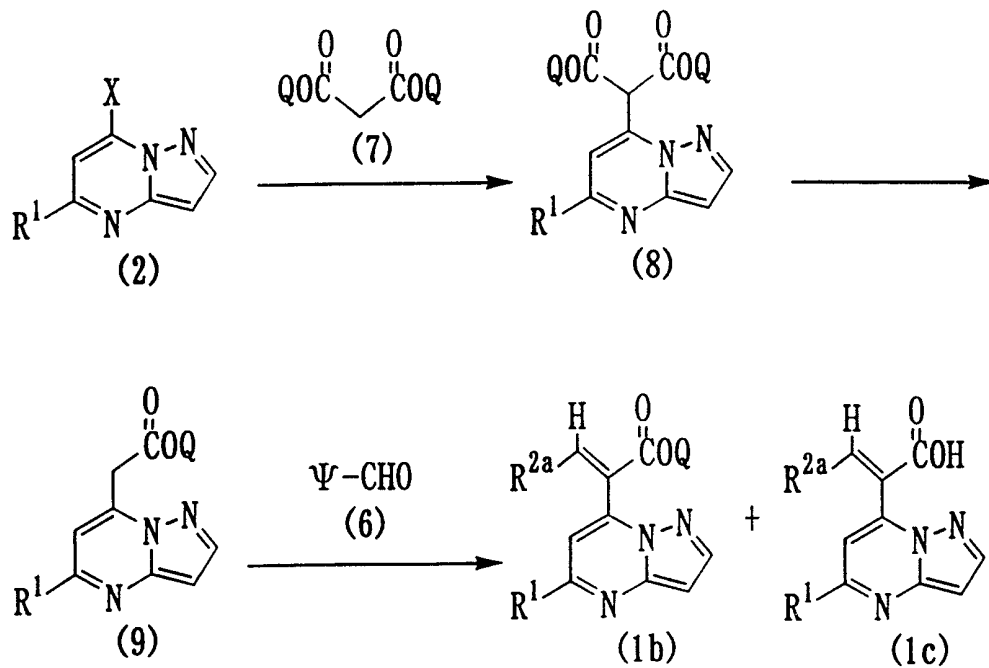
次に、上記で得られる化合物(4)は、これを水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等のアルカリ水溶液中で、室温～100℃程度の温度条件下に、約  
20 30分～5時間処理することにより、化合物(5)に変

換することができる。該処理反応では、上記アルカリ水溶液が溶媒を兼ねるので、特に溶媒を用いる必要はないが、例えばメタノール、エタノール等の他の適当な不活性溶媒を用いることもできる。

- 5 上記反応により得られる化合物（5）は、これをアルデヒド誘導体（6）と反応させることにより、本発明化合物（1 a）に変換できる。この反応は、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等のアルカリ水溶液を用いて、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中で、  
10 約 - 10℃～室温付近の温度を要して、約 10分～3時間程度で実施できる。この反応におけるアルデヒド誘導体（6）及びアルカリ水溶液の使用量は、いずれも化合物（5）に対して当量～少過剰当量とするのがよい。

- 尚、上記反応工程式 - 1 に示す化合物（4）から化合物（5）を経て化合物（1 a）を合成する反応は、  
15 続けて同一反応容器内で行うこともできる。

## 〔反応工程式－２〕



〔式中、 $R^1$ 、 $Q$ 、 $X$ 及び $\Psi$ は前記に同じ。 $R^{2a}$ はナフチル基、フリル基、ピリジル基、スチリル基、フェニルエチニル基、置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基又は置換基として低級アルキルチオ基、 $N$ 、 $N$ -ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、ニトロ基、メチレンジオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示す。〕

反応工程式－２において、化合物(2)と公知化合物(7)との反応は、DMF、DMA、THF、DME、



ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下に、0℃～溶媒の還流温度付近の温度条件下で実施される。化合物(7)及び塩基の使用量は、化合物

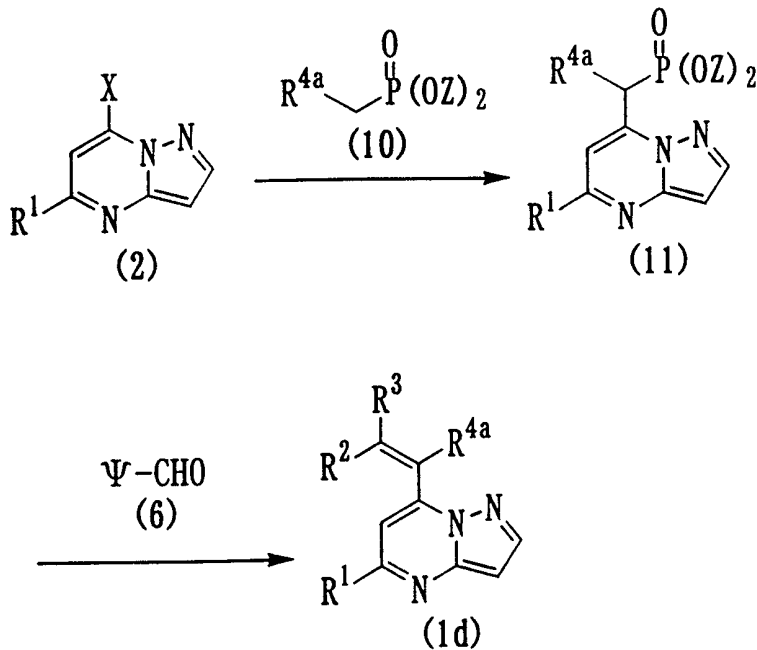
5 (2)に対していずれも通常等モル～5倍モル量程度とするのがよく、反応は約1～50時間を要して完了する。

次に、上記で得られるジエステル誘導体(8)は、これを水、水-DMF混液等の不活性溶媒中、溶媒の還流温度程度の温度条件下で、3～50時間程度加熱処理する  
10 ことにより、モノエステル誘導体(9)に変換することができる。

尚、上記反応工程式-2に示される化合物(2)から化合物(8)を経て化合物(9)を合成する反応は、続けて同一反応容器内で行うこともできる。

15 上記反応により得られる化合物(9)と公知のアルデヒド誘導体(6)との反応は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジブチルアミド等のアルカリを用いて、THF、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、約  
-100℃～室温付近の温度にて、5～100時間程度  
20 を要して実施できる。アルデヒド誘導体(6)及びアルカリの使用量は、いずれも化合物(5)に対して当量～少過剰当量とするのがよい。

〔反応工程式－3〕



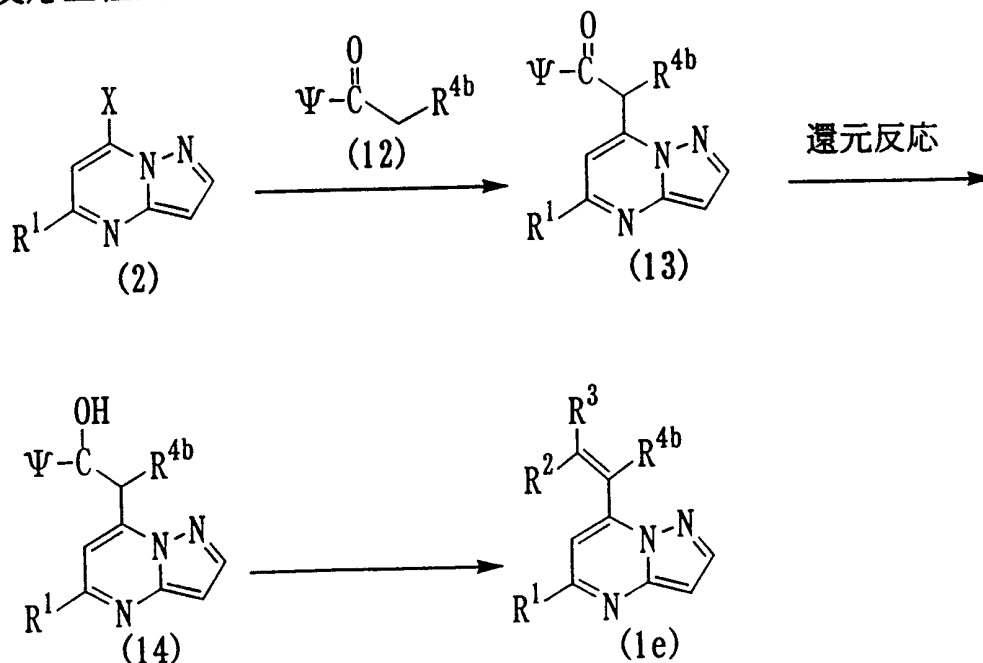
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Z$ 及び $\Psi$ は前記に同じ。  
 $R^{4a}$ は水素原子、低級アルキルチオ基、低級アルキルス  
 ルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコ  
 15 キシカルボニル基、低級アルキル基、フェニルチオメト  
 キシカルボニル基、置換基として低級アルコキシ基、ハ  
 ロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1  
 ～3個を有するベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン  
 原子又はニトロ基で置換されることのあるフェノキシカ  
 20 ルボニル基、又はハロゲン原子で置換されることのある  
 フェニル基を示す。〕

反応工程式－3において、化合物(2)と公知化合物

(10) との反応は、THF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、DMF等の不活性溶媒中、*n*-ブチルリチウム、*n*-ヘキシルリチウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、約-100℃～室温の温度条件下で実施できる。化合物(10)及び塩基の使用量は、一般に化合物(2)に対していずれも少過剰モル～5倍モル量程度とするのがよく、反応は約10分～3時間を要して完了する。

次に、上記で得られる化合物(11)は、これを公知のアルデヒド誘導体(6)と反応させることにより、本発明化合物(1d)に変換できる。この反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド等のアルカリの存在下、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、*t*-ブタノール、THF等の不活性溶媒中、室温～溶媒の還流温度程度の温度にて、約1～150時間程度を要して実施される。アルデヒド誘導体(6)及びアルカリの使用量は、いずれも化合物(11)に対して当量～少過剰当量とするのがよい。

## 〔反応工程式－４〕



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びΨは前記に同じ。R<sup>4b</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

- 反応工程式－４において、化合物（２）と公知のケトン
- 15 誘導体（１２）との反応は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジブチルアミド等のアルカリの存在下、THF、１，４－ジオキサン等の不活性溶媒中、約－１００℃～室温付近の温度にて、５～１００時間程度を要して実施される。ここで、ケトン誘導体（１２）及び
- 20 アルカリの使用量は、いずれも化合物（２）に対して少過剰モル量～５倍モル量程度とするのがよい。また、上記反応系内には、必要に応じて、ヘキサメチルリン酸

トリアミドを化合物（２）に対して少過剰モル量～５倍モル量程度添加することもできる。

次に、上記で得られる化合物（１３）の還元反応は、メタノール、エタノール等の低級アルコール系不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素化合物を用いて、或いは、ジエチルエーテル、ＴＨＦ等の不活性溶媒中、水素化アルミニウムリチウム等の水素化アルミニウム化合物を用いて行うことができる。上記水素化ホウ素化合物及び水素化アルミニウム化合物の使用量は、  
5  
10  
いずれもハイドライドとして１～６当量程度とするのがよく、反応はいずれの場合も約０℃～室温にて、１０分～３時間程度で完了する。

続いて、得られるアルコール誘導体（１４）を本発明化合物（１e）に導く反応は、下記の２通りの方法により  
15  
実施できる。

#### (1) 酸触媒による脱水反応

化合物（１４）を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中、p-トルエンスルホン酸、硫酸等の酸触媒の存在下に、室温～溶媒の還流温度付近の温度条件  
20  
に、１～１０時間程度処理する。本反応においては、系内に更に必要に応じて、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水塩化カルシウム等の無機塩無水物の

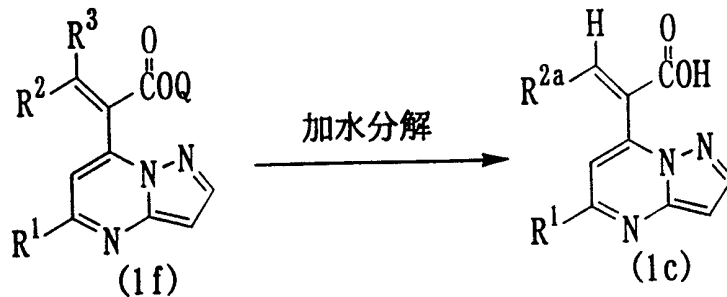
過剰量を添加することもできる。

(2) ハロゲン化後の脱ハロゲン化水素反応

まず、化合物(14)を、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中、  
5 塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤の当量～少過剰当量を用いて処理する。本反応においては、系内に更にピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の3級アミンの当量～少過剰当量を  
10 添加存在させることも可能である。上記処理反応は、通常、0℃～室温付近の温度条件下に、5分～2時間程度にて完了する。

続いて、上記で得られる化合物を脱ハロゲン化水素反応させる。この反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4-  
15 -0〕-7-ウンデセン(DBU)、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン等の脱酸剤を原料化合物に対して1～3倍モル量程度用いて行うことができる。反応条件としては、一般に、0℃～室温付近の温度及び10分～2時間  
20 程度の時間を採用できる。

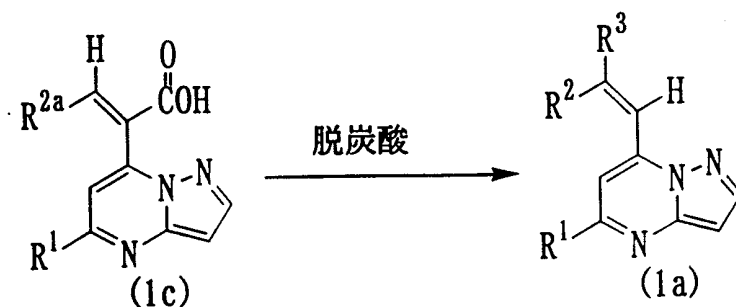
## 〔反応工程式－5〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$  及び  $Q$  は前記に同じ。〕

上記反応工程式－5に示す化合物（1f）の加水分解反応は、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中で、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等のアルカリ水溶液を用いて実施できる。アルカリ水溶液の使用量は、化合物（1f）に対し当量～少過剰当量とするのがよく、反応は0℃～室温付近の温度にて、0.5～10時間程度で完了する。

## 〔反応工程式－6〕

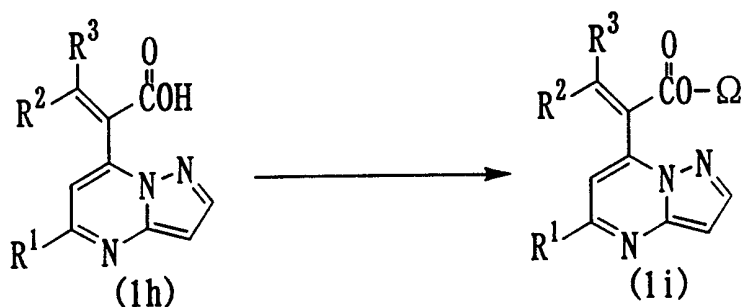


〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$  及び  $Q$  は前記に同じ。〕

反応工程式－6に示す化合物（1c）の脱炭酸反応は、

ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中、  
 DBU、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、  
 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン等のアミン類  
 及びチオフェノール、エタンチオール等のチオール類の  
 5 存在下に、化合物(1c)を、約30分～5時間、溶媒  
 の還流温度程度の温度に加熱することにより行われる。  
 上記アミン類及びチオール類の使用量は、いずれも触媒  
 量程度とするのがよい。

〔反応工程式-7〕



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記に同じ。Ωは低級アルキル基、フェニルチオメチル基、置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するベンジル基、又はハロゲン原子もしくはニトロ基で置換されることのあるフェニル基を示す。〕

上記において、置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1～



- 3個を有するベンジル基としては、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、3-エトキシベンジル、3-プロポキシベンジル、3-ブトキシベンジル、3-ペンチルオキシベンジル、3-ヘキシルオキシベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-ヨードベンジル、4-フルオロベンジル、2-ニトロベンジル、3-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2, 3-ジメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 5-ジメトキシベンジル、2, 3-ジクロロベンジル、2, 4-ジクロロベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、3, 5-ジクロロベンジル、2, 4-ジニトロベンジル、3, 5-ジニトロベンジル、2, 3, 4-トリメトキシベンジル、2, 3, 5-トリメトキシベンジル、2, 3, 6-トリメトキシベンジル、2, 4, 5-トリメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、2, 4, 6-トリクロロベンジル、2, 4, 6-トリニトロベンジル基等を例示できる。
- 20 ハロゲン原子もしくはニトロ基で置換されることのあるフェニル基としては、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、

4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル基等を例示できる。

反応工程式-7に示す化合物(1h)の化合物(1i)への変換反応は、例えば下記の2通りの方法により行われる。

(1) ハロゲン化物との反応

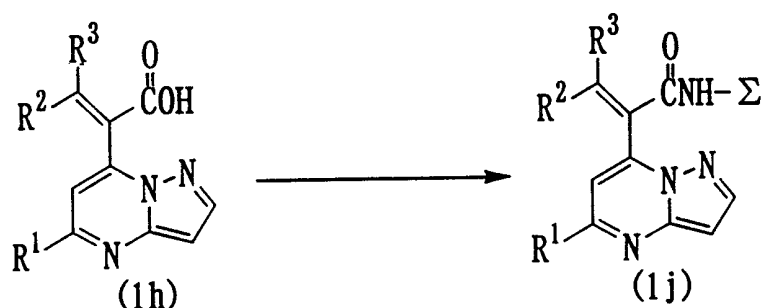
化合物(1h)を、DMF、DMA、THF、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の脱酸剤の存在下に、一般式 $\Omega-X$ (式中、 $\Omega$ 及びXは前記に同じ)で表されるハロゲン化物と反応させる。ここで、ハロゲン化物及び脱酸剤の使用量は、いずれも化合物(1h)に対して1~3倍モル量程度とするのがよい。反応は、通常室温~溶媒の還流温度付近にて、約30分~5時間で完了する。

(2) オキシ誘導体との反応

化合物(1h)を、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジエトキシホスホリルシアニド(DEPC)等の脱水剤の存在下に、一般式 $\Omega-OH$ (式中、 $\Omega$ は前記に同じ)で表されるオキシ誘導体と反

応させる。ここで、オキシ誘導体及び脱水剤の使用量は、いずれも化合物(1h)に対して当量～少過剰当量とするのがよい。反応は、通常0℃～室温程度にて、約5～100時間で完了する。

〔反応工程式-8〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記に同じ。 $\Sigma$ は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロフェニル基又は1-低級アルコキシカルボニル-2-フェニルエチル基を示す。〕

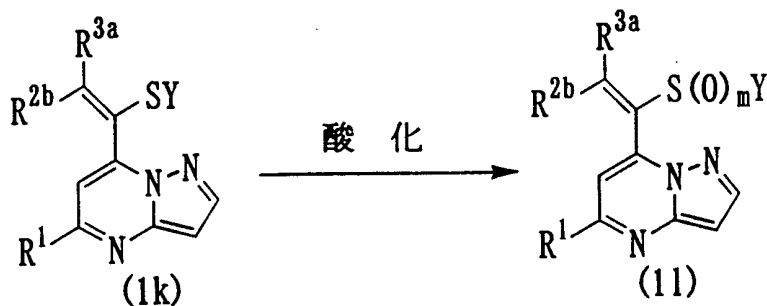
上記 $\Sigma$ で示される低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルコキシ)カルボニル(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル基を例示できる。ハロフェニル基としては、フェニル環上にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子から選ばれるハロゲン原子を有するフェニル基を例示できる。更に、1-低級アルコキシカルボニル-2-フェニルエチル基としては、1-(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルコキシ)カルボニル-2-フェニルエチル基を例示できる。

反応工程式 - 8 に示す化合物 (1 h) の化合物 (1 j) への変換反応は、以下の方法により行われる。即ち、化合物 (1 h) を、THF、ジエチルエーテル、1, 4 - ジオキサン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、トリメチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン等の3級アミンの存在下に、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸メチル等のクロロギ酸エステルと反応させ、混合酸無水物とした後、一般式  $\Sigma - NH_2$  (式中、 $\Sigma$  は前記に同じ) で表されるアミン誘導体と反応させることにより行われる。上記脱離基化合物、3級アミン及びアミン誘導体の使用量は、それぞれ化合物 (1 h) に対して当量 ~ 少過剰当量とするのがよい。反応条件としては、脱離基化合物との処理では、通常 0 °C ~ 室温、10 分 ~ 1 時間程度、アミン誘導体との処理では、通常 0 °C ~ 室温、30 分 ~ 10 時間程度が、それぞれ採用できる。尚、上記一連の反応は、続けて同一反応容器内で行うこともできる。

また、上記反応工程式 - 8 に示す化合物 (1 h) の化合物 (1 j) への変換反応は、前記反応工程式 - 7 に示す (2) のオキシ誘導体との反応に準じて、化合物 (1 h) を脱水剤の存在下、 $\Sigma - NH_2$  (式中、 $\Sigma$  は前記に同じ) で表されるアミン誘導体と反応させることによっても行

い得る。ここで、アミン誘導体及び脱水剤の使用量並びに反応条件は、いずれも反応工程式-7の(2)に示す反応と同様のものとすることができる。

〔反応工程式-9〕



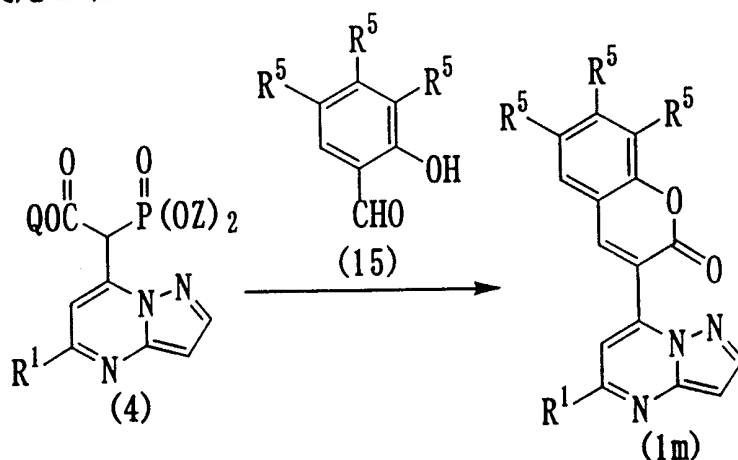
- 10 〔式中、 $R^1$ は低級アルキル基、チエニル基又はフェニル基、 $R^{2b}$ 及び $R^{3a}$ は一方が水素原子で他方がナフチル基、置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基の1～
- 15 3個を有するフェニル基又は置換基としてN, N-ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、ニトロ基、メチレンジオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる基を有することのあるフェニル基をそれぞれ示す。〕

- 20 反応工程式-9に示される化合物(1k)の酸化反応は、酢酸、ジクロロメタン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、酸化剤として過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム等を用いて実施できる。上記酸化

剤の使用量を、原料化合物に対して当量～少過剰当量とし、0℃～室温程度の温度にて、15分～10時間程度反応させれば、該酸化反応によってスルフィニル化合物（ $n = 1$ ）が得られる。スルホニル化合物（ $n = 2$ ）を得る場合は、上記酸化剤の使用量を原料化合物に対して2当量～それより過剰量とし、更に必要に応じてタングステン酸ナトリウム等の触媒を添加利用して、0℃～溶媒の還流温度程度にて、15分～10時間程度反応を行えばよい。

10 また、 $n = 2$ である目的化合物（スルホニル化合物）は、上記で得られる $n = 1$ である化合物（スルフィニル化合物）を、再度同様にして酸化反応させることによっても得ることができる。その際採用され得る条件は、上述したいずれでもよい。

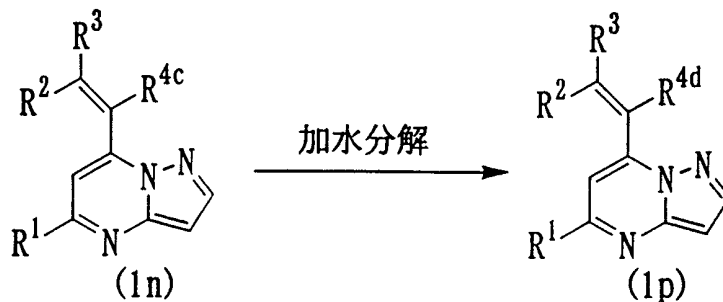
〔反応工程式-10〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^5$ 、Q及びZは前記に同じ。〕

反応工程式 - 10 に示す化合物 (4) と公知のサリチルアルデヒド誘導体 (15) との反応は、上記反応工程式 - 3 における化合物 (11) とアルデヒド誘導体 (6) との反応と同様にして行い得る。溶媒や反応条件等についても、同様のものですることができ。尚、本反応においては、必要に応じて 18-クラウン-6 等のクラウンエーテル類を当量～少過剰当量添加使用することもできる。

## 〔反応工程式 - 11〕

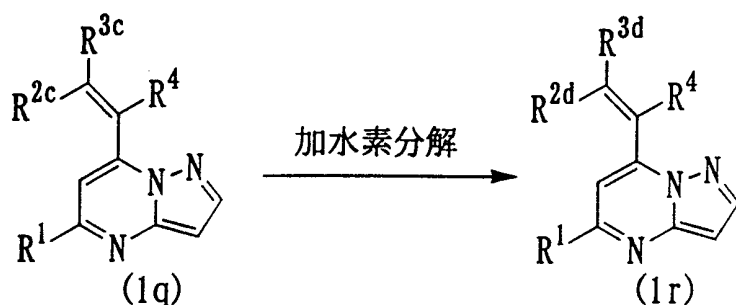


- 15 〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ。 $R^{4c}$  は N-  
 (低級アルコキシカルボニル低級アルキル) カルバモイル  
 ル基又は N-(1-低級アルコキシカルボニル-2-フェ  
 ニルエチル) カルバモイル基を示す。 $R^{4d}$  は N-(カ  
 20 ルボキシ低級アルキル) カルバモイル基又は N-(1-  
 カルボキシ-2-フェニルエチル) カルバモイル基を示  
 す。〕

反応工程式 - 11 によれば、例えば前記反応工程式 -

8 に示す方法に従って得られる化合物 (1 n) の加水分解反応によって化合物 (1 p) を得ることができる。この化合物 (1 n) の加水分解反応は、前記反応工程式-5 における化合物 (1 f) の加水分解反応と同様にして  
5 実施できる。かくして、対応する加水分解された基を有する化合物 (1 p) を得ることができる。

〔反応工程式-12〕



〔式中、 $R^1$  及び  $R^4$  は前記に同じ。 $R^{2c}$  及び  $R^{3c}$  は、一方が水素原子で他方が置換基として1～3個のベンジル  
15 ルオキシ基を有し更に低級アルコキシ基の1～2個を有することのあるフェニル基を示す。 $R^{2d}$  及び  $R^{3d}$  は、上記  $R^{2c}$  及び  $R^{3c}$  のフェニル基の置換基であるベンジルオキシ基がヒドロキシ基に変わった基（即ち、ヒドロキシ基の1～3個を有し更に低級アルコキシ基の1～2個を  
20 有することのあるフェニル基）を示す。〕

反応工程式-12に示すように、ベンジルオキシ基で置換されたフェニル基を有する化合物 (1 q) は、これ



を加水素分解反応に付すことにより、該ベンジルオキシ基をヒドロキシ基に変換することができる。この反応は、例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル等の適当な不活性溶媒中、触媒量のパラジウム-炭素、酸化白金、  
5 ラネーニッケル等の触媒の存在下に、理論量以上の水素中で0℃～室温程度の温度条件下に、約5分～1時間程度を要して実施することができ、かくして化合物(1r)を取得できる。

尚、上記反応においては、原料化合物のR<sup>2°</sup>及びR<sup>3°</sup>  
10 が結合している炭素原子の二重結合までもが水素添加されないように、理論量の水素が消費された時点で、反応を速やかに停止させるのが好ましい。

上記各反応工程式に示す各工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段として、例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示  
15 できる。

本発明化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明に包含される。上記酸付  
20 加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を

例示でき、この酸付加塩の形成反応は、常法に従うことができる。

また、本発明化合物は、これを常法に従い例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、その他銅塩等とすることができ、之等の塩もまた本発明に包含される。

本発明化合物の一部には、不斉炭素原子を持つものがあり、本発明は光学活性体であるR体及びS体並びにラセミ体のいずれをも包含する。

本発明化合物は、通常製剤担体を用いて一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。該製剤担体としては製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。

錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体とし

て例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、

5   ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、

10   アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等

15   の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を

20   使用できる。

更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーテ

ィング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガ  
5 ント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グ  
10 リセライド等を使用できる。カプセル剤は常法に従い通常本発明化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

上記医薬製剤が液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として  
15 調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリ  
20 オキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含

有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

更に、医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

10 尚、本発明者らは、一般式(1)で表わされる本発明ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の内、 $R^4$ がカルボキシル基である化合物は、これを有効成分として適当な酸性ポリマーと混合するときには、得られる混合物(組成物)が、その経口投与による有効成分の腸管膜  
15 透過性を向上されることを見出した。上記において用いられる酸性ポリマーとしては、その水溶液乃至水懸濁液のpHが6以下のものを挙げることができる。具体例としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサク  
20 シネート、メタクリル酸・メタクリル酸エステル共重合体等を例示できる。之等の内でも特にメタクリル酸・メタクリル酸エステル(1:1)共重合体(例えば商品名:

オイドラギッドL100、レームファーマ社製）は好適である。

上記医薬製剤中に含有されるべき一般式（1）で表わされる本発明化合物（有効成分）の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1  
5 ～70重量％程度含有されるものとするのがよい。

上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、  
10 乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、  
15 通常有効成分である本発明化合物の量が1日成人1人当たり体重1kg当たり約0.5～20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1回又は2～4回に分けて投与することができる。

#### 20 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。また、本発明化合物の製造のための原料化合物（中間体）

の製造例を参考例として挙げる。

参考例 1

60%水素化ナトリウム12.0gをDMF100  
ml中に加え、0℃に冷却し、そこにホスホノ酢酸トリ  
5 エチル70.6gを加え、0℃で1時間、次いで室温で  
4時間攪拌した。これを再び0℃に冷却し、5-n-ブ  
チル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン  
30gのDMF20ml溶液を滴下し、0℃で30分、  
続いて室温で65時間攪拌した。反応液を氷水2リット  
10 ル中に注ぎ込み、水層をn-ヘキサン600mlで2回  
洗浄し、5%水酸化ナトリウム水溶液100mlで抽出  
した。抽出液に酢酸エチル300mlとクエン酸42g  
とを加え、室温で30分攪拌した後、酢酸エチルで抽出  
した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
15 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）で  
精製して、（5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピ  
リミジン-7-イル）ホスホノ酢酸トリエチルの油状物  
41gを得た。

20 上記と同様にして、下記の各化合物を製造した。

- ・（5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）ホスホノ酢酸トリエチル

- ・ (5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリエチル
- ・ (5-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリエチル
- 5 ・ (5-n-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリエチル
- ・ (5-n-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリエチル
- 10 ・ [5-(2-チエニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル] ホスホノ酢酸トリエチル
- ・ [5-(3-チエニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル] ホスホノ酢酸トリエチル
- ・ (5-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリエチル

#### 15 参考例 2

参考例 1 で得た (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリエチル 5 g に、2% 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え、60℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、更にクエン酸 1.75 g を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ



ラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2→2：1）で精製して、ジエチル（5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルホスホナートの油状物2.6gを得た。

5 上記と同様にして、下記の各化合物を製造した。

・ジエチル（5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルホスホナート

・ジエチル（5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルホスホナート

10 ・ジエチル（5-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルホスホナート

・ジエチル（5-n-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルホスホナート

15 ・ジエチル（5-n-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルホスホナート

・ジエチル〔5-(2-チエニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル〕メチルホスホナート

・ジエチル〔5-(3-チエニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル〕メチルホスホナート

20 ・ジエチル（5-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルホスホナート

#### 実施例 1

(E) - 5 - n - ブチル - 7 - [ 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル ) エテニル ] ピラゾロ [ 1, 5 - a ]  
ピリミジンの製造

参考例 2 で得たジエチル ( 5 - n - ブチルピラゾロ  
5 [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) メチルホスホナ  
ート 1. 0 g 及び 3, 4, 5 - トリメトキシベンズアル  
デヒド 0. 6 6 g を、エタノール 5. 0 m l に溶かし、  
0℃ に冷却した。そこに 5 % 水酸化カリウム水溶液  
3. 8 m l を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、  
10 析出した結晶を濾取し、10 % エタノール水溶液で洗浄  
し、更にエタノールより再結晶して、目的化合物の結晶  
0. 7 2 g を得た。得られた化合物の構造及び物性を第  
1 表に記載する。

#### 実施例 2 ~ 7

15 実施例 1 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製  
造した。

#### 実施例 8 及び 9

(E) 及び (Z) - 5 - n - ブチル - 7 - [ 2 - ( 4 -  
クロロフェニル ) エテニル ] ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピ  
20 リミジンの製造

参考例 2 で得たジエチル ( 5 - n - ブチルピラゾロ  
[ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) メチルホスホナ

ート及び4-クロロベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様の反応を行い、得られた粗生成物をエタノール-水より再結晶して、E体(純品)を得た。続いて、母液を酢酸エチルで抽出し、水洗後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製して、Z体(純品、無色油状物)を得た。得られた各化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

#### 実施例10及び11

10 実施例8及び9と同様にして、第1表に記載の各化合物を製造した。

#### 参考例3

n-ブチルリチウム(1.63M、n-ヘキサン溶液)30.7mlをTHF35mlで希釈し、この希釈液をアルゴン気流中、-78℃に冷却し、これにジエチルメチルチオメチルホスホナート10.4gのTHF10ml溶液を加え、-78℃で1時間攪拌した。そこに、5-n-ブチル-7-クロロピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン5gのTHF5ml溶液を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

一（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3→1：1）で精製して、ジエチル（5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルチオメチルホスホナートの油状物5.9gを得た。

5 上記と同様にして、下記の各化合物を製造した。

・ジエチル（5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルチオメチルホスホナート

・ジエチル（5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルチオメチルホスホナート

10 ・ジエチル（5-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルチオメチルホスホナート

・ジエチル（5-n-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルチオメチルホスホナート

15 ・ジエチル（5-n-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）メチルチオメチルホスホナート

・ジエチル〔5-（2-チエニル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル〕メチルチオメチルホスホナート

20 ・ジエチル〔5-（3-チエニル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル〕メチルチオメチルホスホナート

・ジエチル（5-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕ピ

- リミジン-7-イル) メチルチオメチルホスホナート  
 ・ジエチル (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
 ピリミジン-7-イル) エチルチオメチルホスホナート  
 ・ジエチル (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
 5 ピリミジン-7-イル) -n-プロピルチオメチルホス  
 ホナート  
 ・ジエチル (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
 ピリミジン-7-イル) -n-ブチルチオメチルホスホ  
 ナート  
 10 ・ジエチル (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
 ピリミジン-7-イル) -n-ペンチルチオメチルホス  
 ホナート  
 ・ジエチル (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
 ピリミジン-7-イル) -n-ヘキシルチオメチルホス  
 15 ホナート

### 実施例 1 2

- (Z) - 5 - n - ブチル - 7 - [ 1 - メチルチオ - 2 -  
 ( 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル ) エテニル ] ピラ  
 ゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジンの製造  
 20 参考例 3 で得たジエチル ( 5 - n - ブチルピラゾロ  
 [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) メチルチオメチ  
 ルホスホナート 5. 5 g を、ジメトキシエタン 25 ml

に溶解し、0℃に冷却した。そこにカリウム-*t*-ブトキシド 2.0 g を加え、0℃で15分攪拌し、続いて3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド 3.2 g を加え、室温で15分、更に60℃で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1：2）で精製し、更にジエチルエーテル-*n*-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の結晶 1.7 g を得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

#### 実施例 13～26

参考例1で得た各化合物を原料として用いて、実施例12と同様にして、第1表に記載の各化合物を製造した。

#### 15 参考例 4

ジエチル エチルホスホナート及び5-*n*-ブチル-7-クロロピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリミジンを用い、参考例3と同様にして、ジエチル 1-(5-*n*-ブチルピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリミジン-7-イル)エチルホスホナートを得た。

上記と同様にして、下記の各化合物を製造した。

・ジエチル 1-(5-メチルピラゾロ〔1, 5-*a*〕

- ピリミジン-7-イル) エチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
 ピリミジン-7-イル) エチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-n-プロピルピラゾロ〔1, 5  
 5 - a〕ピリミジン-7-イル) エチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-n-ペンチルピラゾロ〔1, 5  
 - a〕ピリミジン-7-イル) エチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-n-ヘキシルピラゾロ〔1, 5  
 - a〕ピリミジン-7-イル) エチルホスホナート  
 10 ・ジエチル 1-[5-(2-チエニル)ピラゾロ〔1,  
 5-a〕ピリミジン-7-イル] エチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-[5-(3-チエニル)ピラゾロ〔1,  
 5-a〕ピリミジン-7-イル] エチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕  
 15 ピリミジン-7-イル) エチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a  
 a〕ピリミジン-7-イル) プロピルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a  
 a〕ピリミジン-7-イル) ブチルホスホナート  
 20 ・ジエチル 1-(5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a  
 a〕ピリミジン-7-イル) ペンチルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a

- a) ピリミジン-7-イル) ヘキシルホスホナート  
 ・ジエチル 1-(5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ヘプチルホスホナート

### 実施例 27

- 5 (E)-5-n-ブチル-7-〔1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロペン-2-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの製造

参考例 4 で得たジエチル 1-(5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)エチルホスホナートを原料として用いて、実施例 12 と同様にして、  
 10 第 1 表に記載の化合物を製造した。

### 実施例 28 及び 29

- (E) 及び (Z)-エチル 2-(5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)-3-(4-クロロフェニル)アクリレートの製造  
 15

参考例 1 で得た (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)ホスホノ酢酸トリエチル及び 4-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例 12 と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液…酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10 → 1 : 3) で精製して、前の画分より Z 体  
 20 体を、後の画分より E 体を得た。得られた各化合物の構



造及び物性を第1表に記載する。

### 実施例 30～39

実施例 28 及び 29 と同様にして、第1表に記載の各化合物を製造した。

#### 5 実施例 40

(E) 2 - (5 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アクリル酸の製造

実施例 31 の化合物 18.0 g をエタノール 180  
10 ml に溶かし、5%水酸化ナトリウム水溶液 36 ml を  
加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水  
及びクエン酸 6.38 g を加えて酸性とし、酢酸エチル  
で抽出した。有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗  
15 浄し、減圧濃縮した。残渣を室温下で酢酸エチル - n -  
ヘキサンより再結晶して、117～120℃の分解融点  
を示す目的化合物の結晶 13.65 g を得た。

更にこの結晶を酢酸エチルに溶かし、湯浴中で加熱し  
ながら n - ヘキサンを徐々に加えていくと、結晶が析出  
した。この結晶は 153℃以上の分解融点を示すもので  
20 あり、上記化合物と同一構造を有するものであった。

得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

尚、実施例 30 で得た化合物を、上記と同様の加水分

解反応に付したところ、同一の化合物が得られた。

#### 実施例 4 1 ~ 5 9

実施例 4 0 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製造した。

#### 5 実施例 6 0

(E) - 5 - n - ブチル - 7 - [ 2 - ( 4 - メチルチオフェニル ) エテニル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンの製造

実施例 4 4 で得た化合物 0 . 5 0 g をトルエン 1 0  
10 m l に溶かし、チオフェノール 0 . 1 m l 及び D B U  
0 . 1 m l を加え、1 時間還流した。反応液を放冷し、  
酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した  
後、減圧濃縮した。残渣を n - ヘキサンより再結晶して、  
目的化合物の結晶 0 . 2 8 g を得た。得られた化合物の  
15 構造及び物性を第 1 表に記載する。

#### 実施例 6 1 ~ 6 9

実施例 6 0 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製造した。

#### 実施例 7 0

20 (E) - エチル 2 - ( 5 - n - ブチルピラゾロ [ 1 ,  
5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) - 3 - ( 3 , 4 , 5 -  
トリメトキシフェニル ) アクリレートの製造

実施例 40 で得た化合物 2.0 g を DMF 10 ml に溶かし、トリエチルアミン 1.0 ml 及びヨウ化エチル 0.78 ml を加え、60℃で2時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣の結晶を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄した。この濾液及び洗浄液を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4→1：1）で精製し、更にジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶を行って、目的化合物（実施例 31 と同一の化合物）の結晶 1.55 g を得た。

#### 実施例 71 ~ 75

実施例 70 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製造した。

#### 実施例 76

15 (E)-2-(5-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-4-クロロフェニル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アクリレート  
の製造

20 実施例 40 で得た化合物 0.50 g 及び 4-クロロフェノール 0.16 g をジクロロメタン 4 ml に溶かし、0℃に冷却し、そこに DCC 0.25 g のジクロロメタン 1 ml 溶液を加え、0℃で1時間、次いで室温で60

時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別した後、濾液を水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：  
5 n-ヘキサン=1:4→1:2）で精製し、更にジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶を行って、目的化合物の結晶0.48gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

#### 実施例 77~79

10 実施例 76 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製造した。

#### 実施例 80

(E)-2-(5-n-ブチルピラゾロ〔1,5-a〕  
ピリミジン-7-イル)-N-エチル-3-(3,4,  
15 5-トリメトキシフェニル)アクリルアミドの製造

実施例 40 で得た化合物 0.70 g を THF 5 ml に溶かし、0℃に冷却し、そこにトリエチルアミン  
0.28 ml 及びクロロギ酸イソブチル 0.24 ml を  
加え、0℃で30分攪拌した。次に、2Mエチルアミン  
20 THF 溶液 0.94 ml を 2 ml の THF で希釈した液  
を 0℃で加え、0℃で1時間、次いで室温で2時間攪拌  
した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食

塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣の粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の結晶0.62gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

#### 5 実施例 8 1 ~ 8 7

実施例 8 0 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製造した。

#### 実施例 8 8

(Z) - 5 - n - ブチル - 7 - [ 1 - メチルスルフィニル - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) エテニル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンの製造

実施例 1 2 で得た化合物 0.50 g を酢酸 5 ml に溶かし、30% 過酸化水素水 0.14 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1 → 酢酸エチル → ジクロロメタン-メタノール=10：1）で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の結晶 0.38 g を得た。得られた化合物の構造及び物性を第 1 表に記載する。

#### 実施例 8 9

(E) - 5 - n - ブチル - 7 - [ 1 - メチルスルホニル  
- 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル ) エテニル ]  
ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジンの製造

実施例 12 で得た化合物 0. 50 g を酢酸 3 ml に溶  
5 かし、30% 過酸化水素水 0. 34 ml を加え、60℃  
で4時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、  
炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗  
浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー ( 溶出液…酢酸エチル : n - ヘキサン =  
10 2 : 3 ) で精製し、更に酢酸エチル - n - ヘキサンより  
再結晶して、目的化合物の結晶 0. 24 g を得た。得ら  
れた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

#### 実施例 90

5 - n - ブチル - 7 - ( 6, 7, 8 - トリメトキシクマ  
15 リン - 3 - イル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジンの  
製造

3, 4, 5 - トリメトキシサリチルアルデヒド

0. 21 g を THF 3 ml に溶かし、カリウム - t - ブ  
トキシド 0. 12 g を加え、室温で10分攪拌した。そ  
20 こに参考例1で得た ( 5 - n - ブチルピラゾロ [ 1, 5  
- a ] ピリミジン - 7 - イル ) ホスホノ酢酸トリエチル  
0. 35 g の THF 2 ml 溶液を加え、室温で10分攪

5 拌した。次に、18-クラウン-6の0.28gを加え、室温で120時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…  
5 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の結晶0.14gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

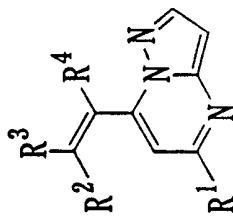
#### 実施例 9 1

10 実施例 9 0 と同様にして、第 1 表に記載の化合物を製造した。

15

20

第 1 表

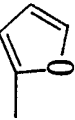
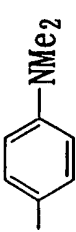
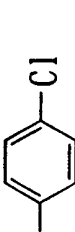
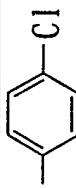
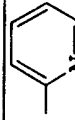
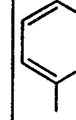
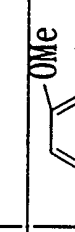
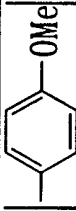
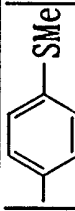


Me=メチル基、Et=エチル基、i-Pr=イソプロピル基、n-Bu=n-ブチル基、Ph=フェニル基

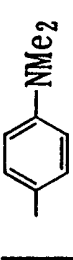
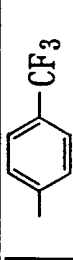
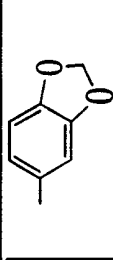
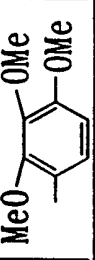
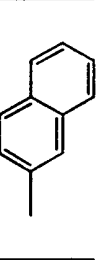

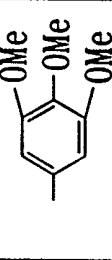
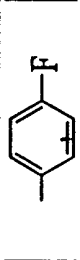
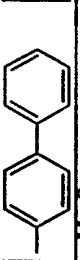
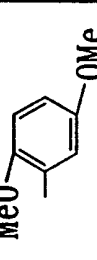
実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
1	n-Bu	H		H	83~85 (エタノール-n-ヘキサン)
2	n-Bu	H	Ph	H	74~76 (エタノール-水)
3	n-Bu	H		H	69~71 (エタノール-水)
4	n-Bu	H		H	116~118 (エタノール-水)
5	n-Bu	H		H	67~69 (酢酸エチル-n-ヘキサン)



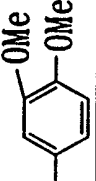
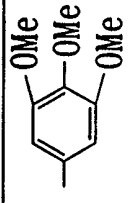
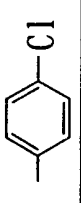
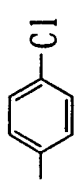
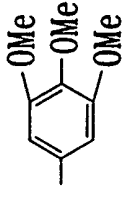
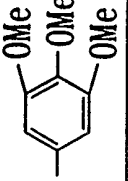
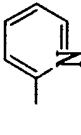
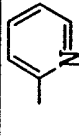

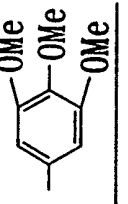
第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
6	n-Bu	H		H	55~57 (エタノール-水)
7	n-Bu	H		H	131~133 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
8	n-Bu	H		H	92~94 (エタノール-水)
9	n-Bu		H	H	油状物 (NMR 1)
10	n-Bu	H		H	67~69 (エタノール-水)
11	n-Bu		H	H	62~64 (エタノール-水)
12	n-Bu	H		-SMe	71~73 (n-ヘキサン)
13	n-Bu	Ph	H	-COOEt	油状物 (NMR 2)
14	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 3)
15	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 4)


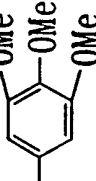
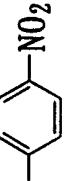
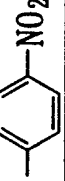
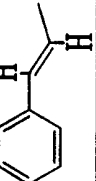
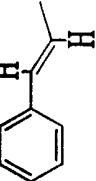
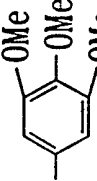
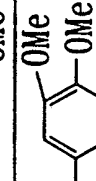
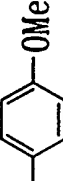
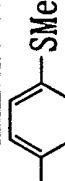
第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
16	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 5)
17	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 6)
18	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 7)
19	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 8)
20	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 9)
21	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 10)
22	Ph		H	-COOEt	油状物 (NMR 11)
23	n-Bu		H	-COOEt	78~80 (エタノール-水)
24	n-Bu		H	-COOEt	106~108 (エタノール-水)
25	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 12)

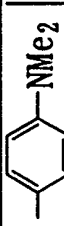
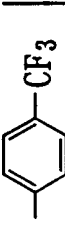
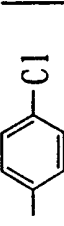
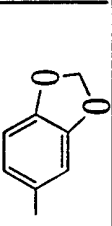
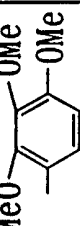
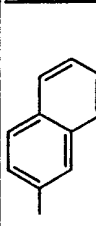
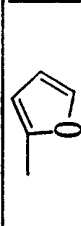
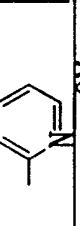
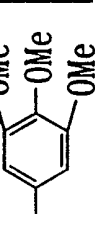
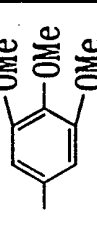
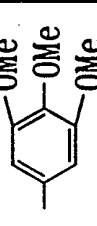
第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
26	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 13)
27	n-Bu	H		-Me	122~124 (塩酸塩) (酢酸エチル)
28	n-Bu	H		-COOEt	油状物 (NMR 14)
29	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 15)
30	n-Bu	H		-COOEt	油状物 (NMR 16)
31	n-Bu		H	-COOEt	50~52 (n-ヘキサン)
32	n-Bu	H		-COOEt	72~75 (n-ヘキサン)
33	n-Bu		H	-COOEt	油状物 (NMR 17)
34		H		-COOEt	166~168 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

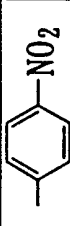
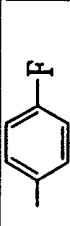
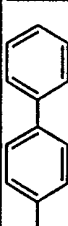
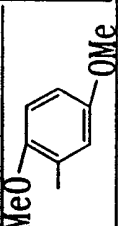
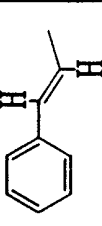
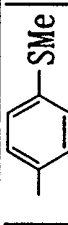
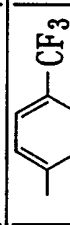
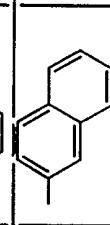
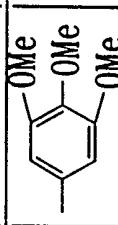

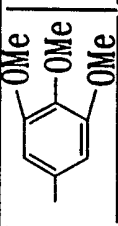
第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
35			H	-COOEt	油状物 (NMR 18)
36	n-Bu	H		-COOEt	96~98 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
37	n-Bu		H	-COOEt	116~118 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
38	n-Bu	H		-COOEt	118~120 (n-ヘキサン)
39	n-Bu		H	-COOEt	103~105 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
40	n-Bu		H	-COOH	117~120 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
41	n-Bu		H	-COOH	149~150 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
42	n-Bu	Ph	H	-COOH	油状物 (NMR 19)
43	n-Bu		H	-COOH	157~158 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
44	n-Bu		H	-COOH	133~135 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)

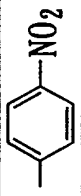
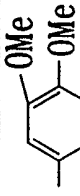
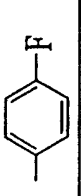
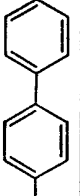
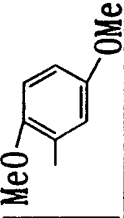
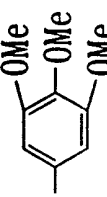
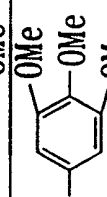
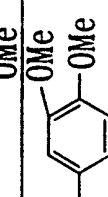
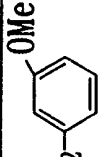
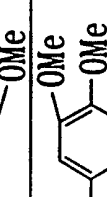
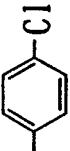
第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
45	n-Bu		H	-COOH	165~166 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
46	n-Bu		H	-COOH	140~142 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
47	n-Bu		H	-COOH	130~132 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
48	n-Bu		H	-COOH	166~168 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
49	n-Bu		H	-COOH	油状物 (NMR 20)
50	n-Bu		H	-COOH	110~113 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
51	n-Bu		H	-COOH	155~156 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
52	n-Bu		H	-COOH	塩酸塩、130~132 (分解) (酢酸エチル)
53	Ph		H	-COOH	206~208 (分解) (クロロホルム-酢酸エチル)
54			H	-COOH	212~214 (分解) (クロロホルム-酢酸エチル)

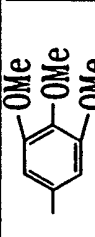

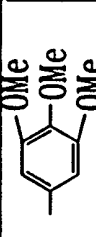
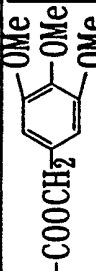
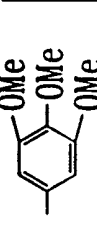
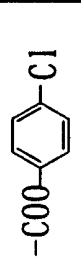
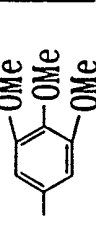
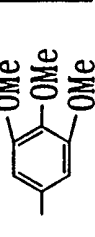
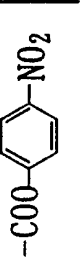
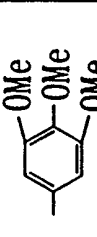
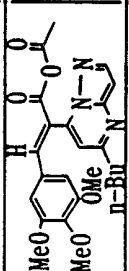
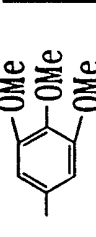
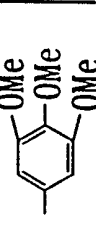
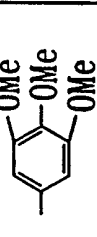
第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
55	n-Bu		H	-COOH	168~169 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
56	n-Bu		H	-COOH	158~159 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
57	n-Bu		H	-COOH	160~161 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
58	n-Bu		H	-COOH	油状物 (NMR 21)
59	n-Bu		H	-COOH	195~196 (分解) (クロロホルム-酢酸エチル)
60	n-Bu	H		H	89~91 (n-ヘキサン)
61	n-Bu	H		H	66~68 (n-ヘキサン)
62	n-Bu	H		H	134~136 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
63	Ph	H		H	119~121 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
64		H		H	133~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

第 1 表 (続き)

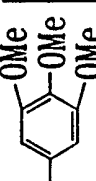
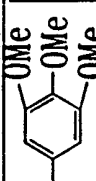
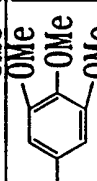
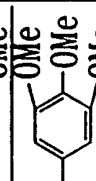
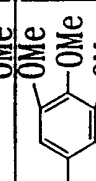
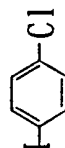
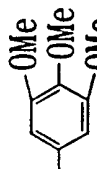
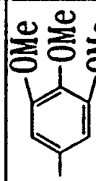
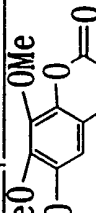
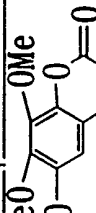
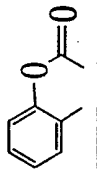
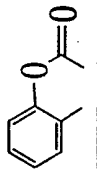
実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
65	n-Bu	H		H	125~127 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
66	n-Bu	H		H	89~91 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
67	n-Bu	H		H	71~73 (エタノール-水)
68	n-Bu	H		H	117~119 (トルエン)
69	n-Bu	H		H	64~66 (エタノール-n-ヘキサン)
70 (=31)	n-Bu		H	-COOEt	50~52 (n-ヘキサン)
71	n-Bu		H	-COOCH <sub>2</sub> SPh	油状物 (NMR 22)
72	n-Bu		H		油状物 (NMR 23)
73	n-Bu		H		99~101 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
74	n-Bu		H	-COOCH <sub>2</sub> - 	89 ~ 91 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
75	n-Bu		H	-COOCH <sub>2</sub> - 	油状物 (NMR 24)
76	n-Bu		H	-COO- 	78 ~ 80 (ジイソプロピル-n-ヘキサン)
77	n-Bu		H	-COOPh	油状物 (NMR 25)
78	n-Bu		H	-COO- 	110 ~ 111 (ジイソプロピル-n-ヘキサン)
79	n-Bu		H		123 ~ 125 (ジイソプロピル-n-ヘキサン)
80	n-Bu		H	-CONHEt	150 ~ 152 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
81	n-Bu		H	-CONH <sub>2</sub>	134 ~ 136 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
82	n-Bu		H	-CONHMe	128 ~ 130 (酢酸エチル-n-ヘキサン)



第 1 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
83	n-Bu		H	-CONH-i-Pr	126~128 (酢酸エチル-n-hexan)
84	n-Bu		H	-CONHCH <sub>2</sub> Ph	154~155 (ジエチルエーテル)
85	n-Bu		H	-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	135~136 (酢酸エチル-n-hexan)
86	n-Bu		H	$\begin{matrix} \text{CO}_2\text{Et} \\   \\ \text{CONH} \end{matrix} \text{---} \text{CH}_2\text{Ph}$	101~103 (酢酸エチル-n-hexan)
87	n-Bu		H	-CONH- 	161~163 (酢酸エチル-n-hexan)
88	n-Bu	H		-SOMe	100~102 (酢酸エチル-n-hexan)
89	n-Bu		H	-SO <sub>2</sub> Me	97~100 (酢酸エチル-n-hexan)
90	n-Bu	H			127~129 (酢酸エチル-n-hexan)
91	n-Bu	H			116~118 (酢酸エチル-n-hexan)

NMR 1 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0.89 (3H, t, J = 7.2), 1.2 - 1.4  
(2H, m), 1.5 - 1.6 (2H, m), 2.65  
(2H, t, J = 7.4), 6.49 (1H, s),  
5 6.64 (1H, d, J = 2.5), 7.08 (1H,  
dd, J = 12.6, 0.5), 7.14 (1H, d,  
J = 12.6), 8.10 (1H, d, J = 2.5)。

NMR 2 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0.88 (3H, t, J = 7.2), 1.18 (3H,  
10 t, J = 7.2), 1.2 - 1.4 (2H, m),  
1.6 - 1.7 (2H, m), 2.76 (2H, t, J  
= 7.4), 4.24 (2H, q, J = 7.2),  
6.51 (1H, s), 6.65 (1H, d, J =  
2.5), 7.1 - 7.3 (3H, m), 8.07 (1  
15 H, d, J = 2.5), 8.17 (1H, s)。

NMR 3 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0.91 (3H, t, J = 7.2), 1.17 (3H,  
t, J = 6.9), 1.2 - 1.4 (2H, m),  
1.6 - 1.8 (2H, m), 2.80 (2H, t, J  
20 = 7.4), 3.75 (3H, s), 4.22 (2H,  
q, J = 6.9), 6.58 (1H, s), 6.65  
(1H, d, J = 2.2), 6.68 (2H, d, J =

8. 7), 6. 9 6 (2 H, d,  $J = 8. 7$ ),  
8. 0 6 (1 H, d,  $J = 2. 2$ ), 8. 1 1 (1 H,  
s)。

NMR 4 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

5 0. 9 1 (3 H, t,  $J = 7. 4$ ), 1. 1 8 (3 H,  
t,  $J = 6. 9$ ), 1. 3 - 1. 4 (2 H, m),  
1. 6 - 1. 8 (2 H, m), 2. 4 1 (3 H, s),  
2. 7 9 (2 H, t,  $J = 7. 7$ ), 4. 2 3 (2 H,  
q,  $J = 6. 9$ ), 6. 5 5 (1 H, s), 6. 6 5  
10 (1 H, d,  $J = 2. 2$ ), 6. 9 1 (2 H, d,  $J =$   
8. 7), 6. 9 9 (2 H, d,  $J = 8. 7$ ),  
8. 0 6 (1 H, d,  $J = 2. 2$ ), 8. 1 0 (1 H,  
s)。

NMR 5 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

15 0. 9 2 (3 H, t,  $J = 7. 4$ ), 1. 1 7 (3 H,  
t,  $J = 7. 2$ ), 1. 3 - 1. 4 (2 H, m),  
1. 7 - 1. 8 (2 H, m), 2. 8 1 (2 H, t,  $J$   
 $= 7. 7$ ), 2. 9 4 (6 H, s), 4. 2 1 (2 H,  
q,  $J = 7. 2$ ), 6. 4 2 (2 H, d,  $J = 9. 2$ ),  
20 6. 6 4 (1 H, d,  $J = 2. 5$ ), 6. 6 5 (1 H,  
s), 6. 8 8 (2 H, d,  $J = 9. 2$ ), 8. 0 4  
(1 H, d,  $J = 2. 5$ ), 8. 0 7 (1 H, s)。

NMR 6 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0.87 (3H, t, J = 7.4), 1.19 (3H, t, J = 6.9), 1.2 - 1.4 (2H, m),  
1.6 - 1.7 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 7.4), 4.26 (2H, q, J = 6.9),  
5 6.45 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.5), 7.12 (2H, d, J = 7.9),  
7.44 (2H, d, J = 7.9), 8.08 (1H, d, J = 2.5), 8.18 (1H, s)。

10 NMR 7 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0.91 (3H, t, J = 7.2), 1.17 (3H, t, J = 6.9), 1.3 - 1.4 (2H, m),  
1.7 - 1.8 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.7), 4.22 (2H, q, J = 6.9),  
15 5.91 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 1.5), 6.58 (1H, s), 6.6 - 6.7 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 1.5)。

NMR 8 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

20 0.88 (3H, t, J = 7.4), 1.18 (3H, t, J = 7.2), 1.2 - 1.4 (2H, m),  
1.6 - 1.7 (2H, m), 2.75 (2H, t, J

= 7. 7), 3. 7 7 (3 H, s), 3. 8 1 (3 H, s), 3. 8 9 (3 H, s), 4. 2 4 (2 H, q, J = 7. 2), 6. 3 0 (2 H, d, J = 1. 0), 6. 4 7 (1 H, s), 6. 6 3 (1 H, d, J = 5 2. 2), 8. 0 7 (1 H, d, J = 2. 2), 8. 3 2 (1 H, s)。

N M R 9 (C D C 1 <sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

0. 8 0 (3 H, t, J = 7. 4), 1. 2 1 (3 H, t, J = 7. 2), 1. 2 - 1. 3 (2 H, m), 10 1. 6 - 1. 7 (2 H, m), 2. 7 4 (2 H, t, J = 7. 7), 4. 2 7 (2 H, q, J = 7. 2), 6. 5 4 (1 H, s), 6. 6 8 (1 H, d, J = 2. 2), 6. 9 0 (1 H, d d, J = 1. 7, 8. 7), 7. 4 - 7. 6 (3 H, m), 7. 6 - 7. 8 (3 H, 15 m), 8. 0 9 (1 H, d, J = 2. 2), 8. 3 3 (1 H, s)。

N M R 1 0 (C D C 1 <sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

0. 9 6 (3 H, t, J = 7. 4), 1. 1 9 (3 H, t, J = 7. 2), 1. 4 - 1. 5 (2 H, m), 20 1. 7 - 1. 9 (2 H, m), 2. 8 7 (2 H, t, J = 7. 7), 4. 2 3 (2 H, q, J = 7. 2), 6. 3 6 (1 H, d d, J = 2. 0, 3. 5), 6. 4 9

(1 H, d,  $J = 3.5$ ), 6.62 (1 H, d,  $J = 2.2$ ), 6.71 (1 H, s), 7.20 (1 H, d,  $J = 2.0$ ), 7.91 (1 H, s), 8.00 (1 H, d,  $J = 2.2$ ).

5 NMR 11 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

1.23 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 3.44 (6 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.28 (2 H, q,  $J = 7.2$ ), 6.26 (2 H, s), 6.79 (1 H, d,  $J = 2.2$ ), 7.21 (1 H, s), 7.4 -  
10 7.6 (3 H, m), 8.0 - 8.1 (2 H, m),  
8.15 (2 H, br s).

NMR 12 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

0.86 (3 H, t,  $J = 7.4$ ), 1.20 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 1.2 - 1.3 (2 H, m),  
15 1.6 - 1.7 (2 H, m), 2.72 (2 H, t,  $J = 7.4$ ), 3.22 (3 H, s), 3.61 (3 H, s),  
4.25 (2 H, q,  $J = 7.2$ ), 6.15  
(1 H, d,  $J = 2.7$ ), 6.43 (1 H, s),  
6.62 (1 H, d,  $J = 2.2$ ), 6.7 - 6.9  
20 (2 H, m), 8.09 (1 H, d,  $J = 2.2$ ),  
8.35 (1 H, s).

NMR 13 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

0. 9 1 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 1. 2 1 (3 H,  
t,  $J = 7.2$ ), 1. 3 - 1. 4 (2 H, m),  
1. 6 - 1. 8 (2 H, m), 2. 8 0 (2 H, t,  $J$   
 $= 7.4$ ), 3. 3 0 (3 H, s), 3. 8 3 (3 H,  
5 s), 4. 2 5 (2 H, q,  $J = 7.2$ ), 6. 2 2  
(1 H, d,  $J = 2.0$ ), 6. 6 0 (1 H, s),  
6. 6 5 (1 H, d,  $J = 2.2$ ), 6. 7 0 (1 H,  
d,  $J = 8.2$ ), 6. 7 9 (1 H, dd,  $J = 2.0,$   
8. 2), 8. 0 6 (1 H, d,  $J = 2.2$ ),  
10 8. 1 2 (1 H, s)。

NMR 1 4 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

0. 9 8 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 1. 1 4 (3 H,  
t,  $J = 7.2$ ), 1. 4 - 1. 5 (2 H, m),  
1. 7 - 1. 8 (2 H, m), 2. 8 7 (2 H, t,  $J$   
15  $= 7.7$ ), 4. 2 5 (2 H, q,  $J = 7.2$ ),  
6. 6 2 (1 H, d,  $J = 2.2$ ), 6. 7 8 (1 H,  
s), 7. 3 7 (2 H, d,  $J = 8.7$ ), 7. 4 5  
(2 H, d,  $J = 8.7$ ), 7. 6 9 (1 H, s),  
8. 0 4 (1 H, d,  $J = 2.2$ )。

20 NMR 1 5 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

0. 9 0 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 1. 1 8 (3 H,  
t,  $J = 7.2$ ), 1. 2 - 1. 4 (2 H, m),

1. 6 - 1. 7 (2 H, m), 2. 7 8 (2 H, t, J = 7. 7), 4. 2 4 (2 H, q, J = 7. 2), 6. 5 0 (1 H, s), 6. 6 6 (1 H, d, J = 2. 4), 6. 9 4 (2 H, d, J = 6. 7), 7. 1 4 5 (2 H, d, J = 6. 7), 8. 0 7 (1 H, d, J = 2. 4), 8. 1 1 (1 H, s)。

NMR 1 6 (C D C l 3,  $\delta$  ppm) :

0. 9 5 (3 H, t, J = 7. 4), 1. 1 5 (3 H, t, J = 6. 9), 1. 4 - 1. 5 (2 H, m), 10 1. 8 - 1. 9 (2 H, m), 2. 8 7 (2 H, t, J = 7. 7), 3. 8 8 (6 H, s), 3. 9 1 (3 H, s), 4. 2 5 (2 H, q, J = 6. 9), 6. 6 2 (1 H, d, J = 2. 5), 6. 7 8 (1 H, s), 6. 8 2 (2 H, s), 7. 7 2 (1 H, s), 15 8. 0 5 (1 H, d, J = 2. 5)。

NMR 1 7 (C D C l 3,  $\delta$  ppm) :

0. 9 0 (3 H, t, J = 7. 4), 1. 2 2 (3 H, t, J = 7. 2), 1. 3 - 1. 4 (2 H, m), 1. 6 - 1. 8 (2 H, m), 2. 7 9 (2 H, t, J = 7. 7), 4. 2 7 (2 H, q, J = 7. 2), 20 6. 5 5 (1 H, s), 6. 6 1 (1 H, d, J = 2. 5), 7. 1 0 (1 H, dd, J = 4. 2, 7. 9),



7. 1 1 (1 H, d,  $J = 7.9$ ), 7. 5 3 (1 H, d t,  $J = 1.7, 7.9$ ), 7. 9 9 (1 H, d,  $J = 2.5$ ), 8. 1 6 (1 H, s), 8. 2 7 (1 H, d d,  $J = 1.7, 4.2$ ).

5 NMR 1 8 (C D C 1 3,  $\delta$  ppm) :

1. 2 2 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 3. 4 5 (6 H, s), 3. 7 7 (3 H, s), 4. 2 7 (2 H, q,  $J = 7.2$ ), 6. 2 8 (2 H, s), 6. 7 2 (1 H, d,  $J = 2.5$ ), 7. 0 8 (1 H, s), 7. 1 2  
10 (1 H, d d,  $J = 3.7, 4.9$ ), 7. 5 1 (1 H, d d,  $J = 1.0, 4.9$ ), 7. 6 0 (1 H, d d,  $J = 1.0, 3.7$ ), 8. 1 1 (1 H, d,  $J = 2.5$ ), 8. 1 4 (1 H, s)。

NMR 1 9 (C D C 1 3,  $\delta$  ppm) :

15 0. 8 7 (3 H, t,  $J = 7.4$ ), 1. 2 - 1. 4 (2 H, m), 1. 6 - 1. 7 (2 H, m), 2. 7 6 (2 H, t,  $J = 7.4$ ), 6. 5 4 (1 H, s), 6. 6 8 (1 H, d,  $J = 2.5$ ), 6. 9 - 7. 0 (2 H, m), 7. 1 - 7. 3 (3 H, m), 8. 1 0  
20 (1 H, d,  $J = 2.5$ ), 8. 2 2 (1 H, s)。

NMR 2 0 (C D C 1 3,  $\delta$  ppm) :

0. 8 7 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 1. 2 - 1. 4

(2 H, m), 1.6 - 1.8 (2 H, m), 2.76  
(2 H, t, J = 7.4), 3.77 (3 H, s),  
3.81 (3 H, s), 3.88 (3 H, s),  
6.30 (2 H, s), 6.52 (1 H, s),  
5 6.66 (1 H, d, J = 2.0), 8.08 (1 H,  
d, J = 2.0), 8.42 (1 H, s)。

NMR 21 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0.85 (3 H, t, J = 7.2), 1.2 - 1.3  
(2 H, m), 1.5 - 1.7 (2 H, m), 2.72  
10 (2 H, t, J = 7.7), 3.20 (3 H, s),  
3.61 (3 H, s), 6.13 (1 H, d, J =  
3.0), 6.48 (1 H, s), 6.65 (1 H, d,  
J = 2.5), 6.73 (1 H, d, J = 9.2),  
6.80 (1 H, dd, J = 3.0, 9.2),  
15 8.12 (1 H, d, J = 2.5), 8.45 (1 H,  
s)。

NMR 22 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0.90 (3 H, t, J = 7.2), 1.2 - 1.4  
(2 H, m), 1.6 - 1.7 (2 H, m), 2.77  
20 (2 H, t, J = 7.7), 3.44 (6 H, s),  
3.79 (3 H, s), 5.48 (2 H, s),  
6.19 (2 H, s), 6.57 (1 H, s),

6. 6 5 (1 H, d,  $J = 2.5$ ), 7. 1 - 7. 2  
(5 H, m), 8. 0 6 (1 H, d,  $J = 2.5$ ),  
8. 1 4 (1 H, s)。

NMR 2 3 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

5 0. 9 0 (3 H, t,  $J = 7.4$ ), 1. 3 - 1. 4  
(2 H, m), 1. 6 - 1. 8 (2 H, m), 2. 7 8  
(2 H, t,  $J = 7.7$ ), 3. 4 4 (6 H, s),  
3. 7 5 (3 H, s), 3. 7 8 (3 H, s),  
5. 2 1 (2 H, s), 6. 1 8 (2 H, s),  
10 6. 5 8 (1 H, s), 6. 6 4 (1 H, d,  $J =$   
2. 2), 6. 7 - 6. 9 (3 H, m), 7. 2 2 (1  
H, t,  $J = 7.9$ ), 8. 0 9 (1 H, d,  $J =$   
2. 2), 8. 1 4 (1 H, s)。

NMR 2 4 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :

15 0. 8 9 (3 H, t,  $J = 7.2$ ), 1. 2 - 1. 4  
(2 H, m), 1. 6 - 1. 7 (2 H, m), 2. 7 8  
(2 H, t,  $J = 7.7$ ), 3. 4 4 (6 H, s),  
3. 7 7 (6 H, s), 3. 7 8 (3 H, s),  
3. 8 2 (3 H, s), 5. 1 6 (2 H, s),  
20 6. 1 8 (2 H, s), 6. 3 8 (2 H, s),  
6. 5 9 (1 H, s), 6. 6 4 (1 H, d,  $J =$   
2. 5), 8. 0 8 (1 H, d,  $J = 2.5$ ),

8. 14 (1 H, s)。

NMR 25 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :

0. 91 (3 H, t, J = 7. 4), 1. 3 - 1. 5  
 (2 H, m), 1. 7 - 1. 8 (2 H, m), 2. 82  
 5 (2 H, t, J = 7. 7), 3. 47 (6 H, s),  
 3. 81 (3 H, s), 6. 26 (2 H, s), 6. 6  
 6 (1 H, d, J = 2. 2), 6. 70 (1 H, s),  
 7. 1 - 7. 4 (5 H, m), 8. 14 (1 H, d, J  
 = 2. 2), 8. 28 (1 H, s)。

#### 10 実施例 9 2

参考例 1 と同様にして得た化合物を原料として用いて、  
 実施例 60 と同様にして、第 2 表に記載の化合物を製造  
 した。

#### 実施例 9 3 及び 9 4

15 実施例 8 及び 9 と同様にして、第 2 表に記載の各化合  
 物を製造した。

#### 実施例 9 5 ~ 9 8

参考例 3 と同様にして、以下の各化合物を製造した。

- ・ジエチル 1 - (5 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 -  
 20 a] ピリミジン - 7 - イル) ベンジルホスホナート
- ・ジエチル 1 - (5 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 -  
 a] ピリミジン - 7 - イル) - (4 - クロロベンジル)

ホスホナート

- 上記各化合物及び参考例 1 と同様にして得た (5-n-  
ーブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)  
ホスホノ酢酸トリメチルより、実施例 12 と同様にして、  
5 第 2 表に記載の各化合物を製造した。

実施例 99 及び 100

実施例 85 及び実施例 86 の各化合物を、それぞれ実  
施例 40 と同様の加水分解反応に付して、第 2 表に記載  
の各化合物を製造した。

10 実施例 101 ~ 105

- 参考例 1 と同様にして得た (5-メチルピラゾロ〔1,  
5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリメチ  
ル、(5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-  
7-イル) ホスホノ酢酸トリメチル及び (5-n-プロ  
15 ピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホ  
スホノ酢酸トリメチルより、実施例 12 と同様にして、  
以下の各化合物を製造した。

- ・ (E) メチル 2 - (5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
ピリミジン-7-イル) - 3 - (3, 4, 5-トリ  
20 メトキシフェニル) アクリレート
- ・ (E) メチル 2 - (5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕  
ピリミジン-7-イル) - 3 - (3, 4, 5-トリ

メトキシフェニル) アクリレート

・ (E) メチル 2 - (5 - n - プロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アクリレート

- 5 上記各化合物及び実施例 97 及び実施例 98 で得た各化合物を、それぞれ実施例 40 と同様にして加水分解反応に付して、第 2 表に示す各化合物を得た。

#### 実施例 106 ~ 108

- 10 実施例 101 ~ 103 の各化合物を、それぞれ実施例 60 と同様の脱炭酸反応に付して、第 2 表に記載の各化合物を製造した。

#### 実施例 109

- 15 (E) 2 - (5 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) アクリル酸の製造

- 20 実施例 105 の化合物 2 g をエタノール 20 ml に溶かし、5%パラジウム - 炭素 0.2 g を加え、反応系内を水素で置換し、室温で 30 分間攪拌した (水素消費量 : 約 94 ml)。反応終了後、5%パラジウム - 炭素をセライトで濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液…クロロホルム→クロロホルム : メタノール = 25 : 1) で精製し、更に酢酸

エチル-n-ヘキサンより再結晶を行って、目的化合物の結晶 1.5 g を得た。得られた化合物の構造及び物性を第 2 表に記載する。

#### 実施例 110

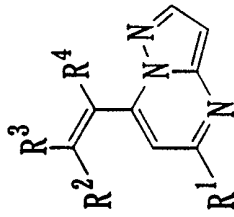
5 参考例 1 と同様にして得た (5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル) ホスホノ酢酸トリメチルと 3-ベンジルオキシ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドとを、実施例 12 と同様にして反応させて、(E) メチル 2-(5-n-ブチルピラゾロ〔1,  
10 5-a〕ピリミジン-7-イル)-3-(3-ベンジルオキシ-4, 5-ジメトキシフェニル) アクリル酸を得た。

次いで、この化合物を実施例 109 と同様の加水素分解反応に付して第 2 表に記載の化合物を得た。

15

20

第 2 表

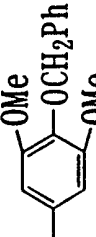
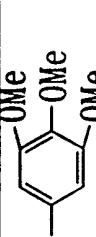
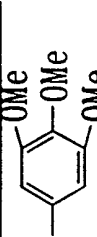
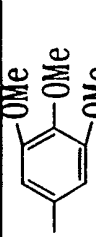
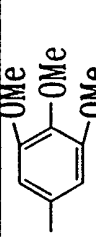
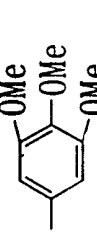
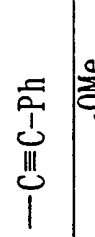


Me=メチル基、Et=エチル基、i-Pr=イソプロピル基、n-Pr=n-プロピル基、n-Bu=n-ブチル基  
 Ph=フェニル基

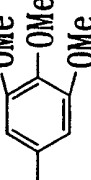
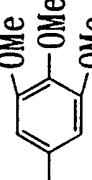
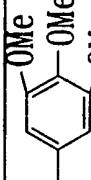
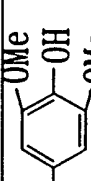
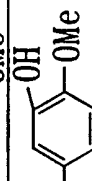
実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
92	n-Bu	H		H	64~66 (n-ヘキサン)
93	n-Bu	H	-C≡C-Ph	H	79~83 (エタノール-水)
94	n-Bu	-C≡C-Ph	H	H	49~50 (エタノール-水)
95	n-Bu		H	Ph	103~105 (ジイソプロピルエーテル)
96	n-Bu		H		89~92 (ジイソプロピル-η-ヘキサン)



第 2 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
97	n-Bu	-C≡C-Ph	H	-COOMe	100~103 (ジイソプロピルエーテル)
98	n-Bu		H	-COOMe	134~137 (メタノール)
99	n-Bu		H	-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	113以上 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
100	n-Bu		H	$\begin{matrix} \text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{-CONH-} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\   \\ \text{H} \end{matrix}$	127~130 (ジイソプロピル-n-hexサン)
101	Me		H	-COOH	172以上 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
102	Et		H	-COOH	165以上 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
103	n-Pr		H	-COOH	175以上 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
104	n-Bu	-C≡C-Ph	H	-COOH	155以上 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)
105	n-Bu		H	-COOH	155以上 (分解) (酢酸エチル-n-hexサン)

第 2 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点 (°C) / 再結晶溶媒
106	Me	H		H	157~160 (エタノール)
107	Et	H		H	164~166 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
108	n-Pr	H		H	96~99 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
109	n-Bu		H	-COOH	152以上 (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサン)
110	n-Bu		H	-COOH	185以上 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)

以下、本発明化合物を有効成分とする医薬組成物の調製例を製剤例として挙げる。

#### 製剤例 1 錠剤の調製

有効成分として実施例 10 で得た本発明化合物を用いて、1 錠当たりその 250 mg を含有する錠剤（1000 錠）を、次の処方により調製した。

<u>成</u>	<u>分</u>	<u>量 (g)</u>
	実施例 10 で得た本発明化合物	250
	乳糖（日本薬局方品）	33.5
10	コーンスターチ（日本薬局方品）	16.5
	カルボキシメチルセルロースカルシウム （日本薬局方品）	12.5
	メチルセルロース（日本薬局方品）	6.0
	<u>ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）</u>	<u>1.5</u>
15	合 計	320.0

即ち、上記処方に従い、実施例 10 で得た本発明化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを十分に混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。

#### 製剤例 2 カプセル剤の調製

有効成分として実施例 40 で得た本発明化合物を用いて、1 カプセル当りその 250 mg を含有する硬質ゼラチンカプセル (1000 個) を、次の処方により調製した。

5	<u>成 分</u>	<u>量 (g)</u>
	実施例 40 で得た本発明化合物	250
	結晶セルロース (日本薬局方品)	30
	コーンスターチ (日本薬局方品)	17
	タルク (日本薬局方品)	2
10	<u>ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方品)</u>	<u>1</u>
	合 計	300

即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

以下、本発明化合物につき行われた薬理試験例を挙げる。

#### 薬理試験例 1

6 週齢 S. D. 系雄性ラット 1 群 7 匹を用い、まず各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置 (ユニコム社製) を用いて、ランダール・セリット法 [Randall, L. O. and Sellitto, J. J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)] に準じて測定した。得

られた値を「前値」とする。

上記前値の測定1時間後に、実験群には、本発明化合物の5%アラビアゴム懸濁液を、対照群には5%アラビアゴム懸濁液（本発明化合物を含まない）を、それぞれ  
5 10 ml / kgの割合で経口投与した。

上記経口投与の1時間後に、サブスタンスPの生理食塩水溶液25 ng / 0.1 mlを、ラットの左後肢足蹠皮下に注射した。

次に、サブスタンスP注射の所定時間経過後に、各群ラ  
10 ットの左後肢足蹠の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

各群の測定値（後値）と前値より、疼痛閾値回復率（%）を、次式に従って算出した。

回復率（%）＝

$$15 \quad \frac{[(\text{実験群平均後値}) - (\text{対照群平均後値})]}{[(\text{対照群平均前値}) - (\text{対照群平均後値})]} \times 100$$

得られた結果（最大の回復率）を下記第3表に示す。

第 3 表

実施例 No.	回復率	測定時 (分後)	
1	47.8	60	
8	36.2	30	
5 10	10 12	58.7 41.5	60 60
40	47.2	60	
43	46.3	30	
45	40.4	60	
10 46	48.9	60	
47	57.1	30	
62	50.0	30	
65	30.1	30	
66	32.2	60	
15 74	50.3	15	
78	60.1	15	
79	41.2	60	
98	44.7	60	
99	32.2	60	
20 103	54.8	60	
105	50.4	60	
109	52.1	60	
110	58.0	60	

上記第3表より、本発明化合物は、優れた鎮痛作用を奏することが明らかである。

産業上の利用可能性

本発明により提供されるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリ  
5 ミジン誘導体は、殊に鎮痛作用を有し、鎮痛剤として有用である。

10

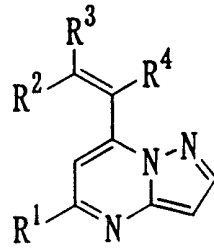
15

20

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (1)

5



〔式中、 $R^1$  は低級アルキル基、フェニル基又はチエニル基を示す。

10  $R^2$  及び  $R^3$  は、一方が水素原子を示し、他方がナフチル基；フリル基；ピリジル基；スチリル基；フェニルエチニル基；置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基；又は置

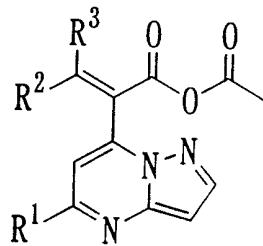
15 換基として低級アルキルチオ基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、ニトロ基、メチレンジオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示す。

20  $R^4$  は水素原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキルスルホニル基；カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキ

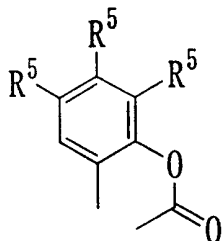


ル基；フェニルチオメトキシカルボニル基；置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1～3個を有するベンジロキシカルボニル基；ハロゲン原子又はニトロ基で置換されることのあるフェノキシカルボニル基；カルバモイル基；N-低級アルキルカルバモイル基；N-ベンジルカルバモイル基；N-(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)カルバモイル基；N-(カルボキシ低級アルキル)カルバモイル基；N-ハロフェニルカルバモイル基；N-(1-低級アルコキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル基；N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイル基；ハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基；又は基

15



20 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記に同じ)を示す。  
また、 $R^2$ が水素原子のとき、 $R^3$ 及び $R^4$ は互いに結合して基



5

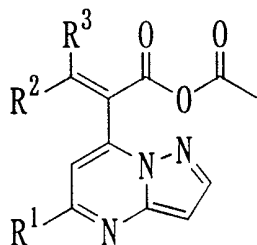
(式中、 $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は低級アルコキシ基を示す) を示してもよい。]

で表されるピラゾロ〔1, 5 - a〕ピリミジン誘導体。

- 10 2. (i)  $R^1$  が低級アルキル基である化合物及び  
 (ii)  $R^1$  がフェニル基又はチエニル基で、 $R^2$  及び  
 $R^3$  の一方が水素原子で、他方が置換基として低級アル  
 コキシ基の 1 ~ 3 個を有するフェニル基で、 $R^4$  が  
 水素原子、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボ  
 15 ニル基である化合物  
 から選ばれる、請求項 1 に記載のピラゾロ〔1, 5 -  
 a〕ピリミジン誘導体。

3. (1a)  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^4$  が水素原子、  
 20 カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基であ  
 る請求項 2 の (i) に記載の化合物、  
 (1b)  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^2$  及び  $R^3$  の一方が

- 水素原子で、他方が置換基として低級アルコキシ基の  
 1～3個を有するフェニル基で、 $R^4$ が低級アルキル  
 チオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキル  
 スルホニル基；低級アルキル基；フェニルチオメトキ  
 5 シカルボニル基；置換基として低級アルコキシ基、ハ  
 ロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の  
 1～3個を有するベンジルオキシカルボニル基；ハロ  
 ゲン原子又はニトロ基で置換されることのあるフェノ  
 キシカルボニル基；カルバモイル基；N-低級アルキ  
 10 ルカルバモイル基；N-ベンジルカルバモイル基；N  
 -（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）カルバ  
 モイル基；N-（カルボキシ低級アルキル）カルバモ  
 イル基；N-ハロフェニルカルバモイル基；N-（1  
 -低級アルコキシカルボニル-2-フェニルエチル）  
 15 カルバモイル基；又は基

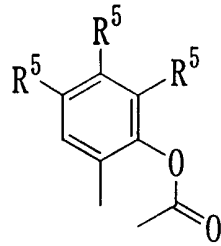


20

（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記に同じ）である請  
 求項2の(i)に記載の化合物、及び

(1c)  $R^1$  が低級アルキル基で、 $R^2$  が水素原子で、 $R^3$  及び  $R^4$  が互いに結合して基

5



(式中、 $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は低級アルコキシ基を示す) を示すものである請求項 2 の (i) に記載の化合物

10

から選ばれる、請求項 2 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。

4.  $R^1$  が n-ブチル基である請求項 3 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。

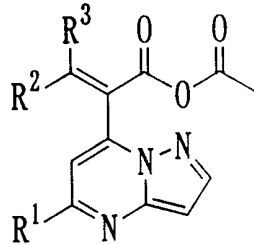
15

5.  $R^1$  がフェニル基又はチエニル基で、 $R^2$  及び  $R^3$  の一方が水素原子で、他方が置換基として低級アルコキシ基の 1~3 個を有するフェニル基で、 $R^4$  が水素原子、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基である、請求項 2 の (ii) に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。

20

6. (i)  $R^1$  が  $n$ -ブチル基で、 $R^2$  が水素原子で、  
 $R^3$  がナフチル基；ピリジル基；置換基として低級アル  
5 コキシ基の1～3個を有するフェニル基；又は置換  
基としてハロゲン原子を有するフェニル基で、 $R^4$  が  
水素原子又は低級アルキルチオ基である化合物、及び  
(ii)  $R^1$  が  $n$ -プロピル基又は  $n$ -ブチル基で、 $R^2$   
が置換基として低級アルコキシ基、フェニル低級アル  
10 コキシ基及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基  
の1～3個を有するフェニル基又は置換基としてN,  
N-ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン置換低級アル  
キル基又はハロゲン原子を有することのあるフェニル  
基で、 $R^3$  が水素原子で、 $R^4$  がカルボキシル基、低  
15 級アルコキシカルボニル基、フェニルチオメトキシカ  
ルボニル基、置換基として低級アルコキシ基、ハロゲ  
ン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる基の1～  
3個を有するベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン  
原子又はニトロ基で置換されることのあるフェノキシ  
カルボニル基又は基

100



5

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ)

である化合物

から選ばれる、請求項 1 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。

10

7. (i)  $R^3$  がピリジル基で、 $R^4$  が水素原子である  
請求項 6 の (i) に記載の化合物、及び

(ii)  $R^1$  が  $n$ -ブチル基で、 $R^2$  が置換基として低級  
アルコキシ基の 3 個を有するフェニル基又は置換基と

15

して低級アルコキシ基の 2 個とヒドロキシ基とを有す  
るフェニル基である請求項 6 の (ii) に記載の化合物

から選ばれる、請求項 6 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。

20

8. (i)  $R^3$  が 2-ピリジル基である請求項 7 の (i) に  
記載の化合物、及び

(ii)  $R^2$  が 3, 4, 5-トリメトキシフェニル基で、

R<sup>4</sup> がカルボキシ基である請求項 7 の (ii) に記載の化合物

から選ばれる、請求項 7 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。

5

9. 請求項 1 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の有効量を、製剤学的に許容される担体と共に含有する医薬組成物。

10 10. 鎮痛剤である請求項 9 に記載の医薬組成物。

11. 患者の痛みを緩和するための、請求項 1 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の使用。

15 12. 鎮痛剤の製造のための、請求項 1 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の使用。

13. 痛みの緩和を必要とする患者に、請求項 1 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の有効量を投与する鎮痛方法。  
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/02572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505

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)  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505

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 practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-114774, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 6 May, 1998 (06. 05. 98) (Family: none)	1-10, 12
A	JP, 10-101671, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 21 April, 1998 (21. 04. 98) (Family: none)	1-10, 12
A	JP, 8-311068, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 26 November, 1996 (26. 11. 96) & WO, 95/35298, A1 & EP, 714898, A1 & US, 5707997, A	1-10, 12
A	JP, 8-310951, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 26 November, 1996 (26. 11. 96) & WO, 95/35298, A1 & EP, 714898, A1 & US, 5707997, A	1-10, 12

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search  
28 May, 1999 (28. 05. 99)

Date of mailing of the international search report  
8 June, 1999 (08. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02572

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-3167, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 9 January, 1996 (09. 01. 96) (Family: none)	1-10, 12
A	JP, 7-309872, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 28 November, 1995 (28. 11. 95) (Family: none)	1-10, 12
A	JP, 3-204877, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 6 September, 1991 (06. 09. 91) (Family: none)	1-10, 12
A	WO, 97/11946, A1 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 3 April, 1997 (03. 04. 97) & EP, 795555, A1 & US, 5843951, A	1-10, 12
A	WO, 96/32394, A1 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 17 October, 1996 (17. 10. 96) & EP, 820997, A1	1-10, 12
A	ABRAHAM THOMAS, MANJAREE CHAKRABORTY, HIRIYAKKANAVAR ILA, HIRIYAKKANAVAR JUNJAPPA, "CYCLOCONDENSATION OF OXOKETENE DITHIOACETALS WITH 3-AMINOPYRAZOLES: A FACILE HIGHLY REGIOSELECTIVE GENERAL ROUTE TO SUBSTITUTED AND FUSED PYRAZOLO[a]PYRIMIDINES", Tetrahedron, 1990, Vol. 46, No. 2, pp.577-586	1-10, 12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02572

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 11, 13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
They pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 10-114774, A2 (株式会社大塚製薬工場) 6. 5 月. 1998 (06. 05. 98) (ファミリーなし)	1-10, 1 2
A	J P, 10-101671, A2 (株式会社大塚製薬工場) 21. 4月. 1998 (21. 04. 98) (ファミリーなし)	1-10, 1 2
A	J P, 8-311068, A2 (株式会社大塚製薬工場) 26. 1 1月. 1996 (26. 11. 96) & WO, 95/3529 8, A1 & EP, 714898, A1 & US, 57079 97, A	1-10, 1 2
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 28. 05. 99	国際調査報告の発送日 08.06.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 吉住 和之	4 P   9165
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-310951, A2 (株式会社大塚製薬工場) 26. 1 1月. 1996 (26. 11. 96) & WO, 95/3529 8, A1 & EP, 714898, A1 & US, 57079 97, A	1-10, 1 2
A	JP, 8-3167, A2 (株式会社大塚製薬工場) 9. 1月. 1 996 (09. 01. 96) (ファミリーなし)	1-10, 1 2
A	JP, 7-309872, A2 (株式会社大塚製薬工場) 28. 1 1月. 1995 (28. 11. 95) (ファミリーなし)	1-10, 1 2
A	JP, 3-204877, A2 (株式会社大塚製薬工場) 6. 9 月. 1991 (06. 09. 91) (ファミリーなし)	1-10, 1 2
A	WO, 97/11946, A1 (株式会社大塚製薬工場) 3. 4 月. 1997 (03. 04. 97) & EP, 795555, A 1 & US, 5843951, A	1-10, 1 2
A	WO, 96/32394, A1 (株式会社大塚製薬工場) 17. 1 0月. 1996 (17. 10. 96) & EP, 820997, A1	1-10, 1 2
A	ABRAHAM THOMAS, MANJAREE CHAKRABORTY, HIRIYAKKANAVAR ILA, HIRIY AKKANAVAR JUNJAPPA, "CYCLOCONDENSATION OF OXOKETENE DITHIOACE TALS WITH 3-AMINOPYRAZOLES: A FACILE HIGHLY REGIOSELECTIVE GE NERAL ROUTE TO SUBSTITUTED AND FUSED PYRAZOLO[a]PYRIMIDINES ", Tetrahedron, 1990, Vol. 46, No. 2, pp. 577-586	1-10, 1 2

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 11、13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
治療による人体の処置方法である。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。