

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5277303号
(P5277303)

(45) 発行日 平成25年8月28日 (2013. 8. 28)

(24) 登録日 平成25年5月24日 (2013. 5. 24)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 487/04 (2006. 01) C O 7 D 487/04 1 4 3
A 6 1 K 31/519 (2006. 01) C O 7 D 487/04 C S P
A 6 1 P 25/28 (2006. 01) A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 25/28

請求項の数 9 (全 65 頁)

(21) 出願番号	特願2011-244500 (P2011-244500)	(73) 特許権者	506417050
(22) 出願日	平成23年11月8日 (2011. 11. 8)		ベーリンガー・インゲルハイム・インテル
(62) 分割の表示	特願2006-505294 (P2006-505294)		ナツィオナル・ゲゼルシャフト・ミット
	の分割		・ベシュレンクテル・ハフツング
原出願日	平成16年4月28日 (2004. 4. 28)		Boehringer Ingelheim
(65) 公開番号	特開2012-36221 (P2012-36221A)		International GmbH
(43) 公開日	平成24年2月23日 (2012. 2. 23)		H
審査請求日	平成23年11月8日 (2011. 11. 8)		ドイツ連邦共和国デー55216インゲ
(31) 優先権主張番号	10320784.8		ルハイム、ピンガー・シュトラッセ173
(32) 優先日	平成15年5月9日 (2003. 5. 9)		番
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100062144
(31) 優先権主張番号	10336183.9		弁理士 青山 稔
(32) 優先日	平成15年8月7日 (2003. 8. 7)	(74) 代理人	100101454
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 山田 卓二

最終頁に続く

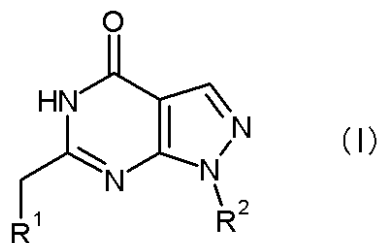
(54) 【発明の名称】 6-シクリルメチルーおよび6-アルキルメチル置換ピラゾロピリミジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



式中、

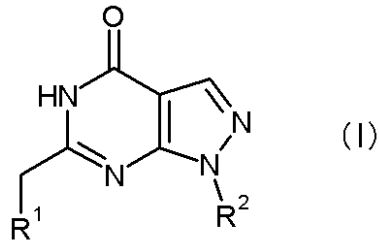
R^1 は、 $C_1 - C_5$ -アルキル、 $C_5 - C_6$ -シクロアルキルまたはシクロペンテニルであり、これらは、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリフルオロメチルおよびヒドロキシからなる群から相互に独立して選択される3個までの基により置換されていることもあり、そして、

R^2 は、フェニル、ピリジルN-オキシドまたはピリジルであり、ここで、フェニルは1個ないし3個の基により置換されており、ピリジルおよびピリジルN-オキシドは1個ないし3個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、メチル、エチル、2-プロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、フッ素、塩素、アミノおよびヒドロ

キシからなる群から相互に独立して選択される、
の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物を含む、知覚力、集中力、学習力
および／または記憶力の障害を予防および／または処置するための医薬組成物。

【請求項 2】

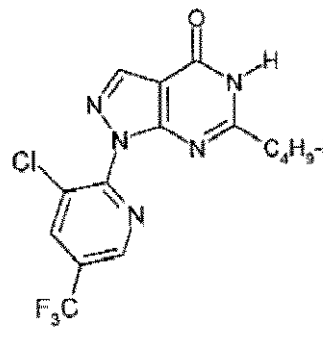
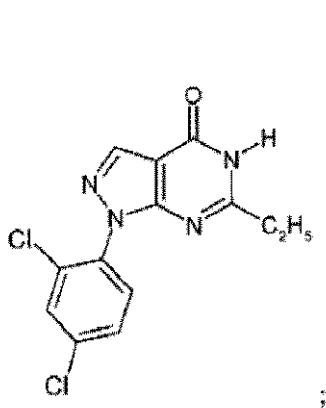
式
 【化 2】



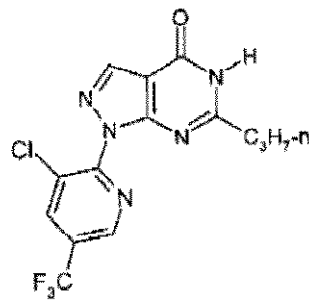
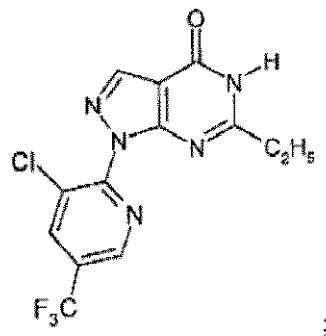
10

(式中、 R^1 および R^2 は、請求項 1 に記載の通りである)
の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物、
但し、化合物

【化 3】



20



30

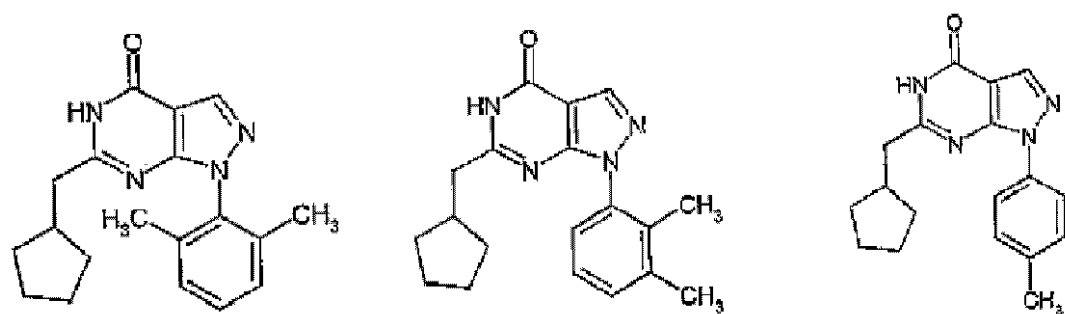
を除く。

【請求項 3】

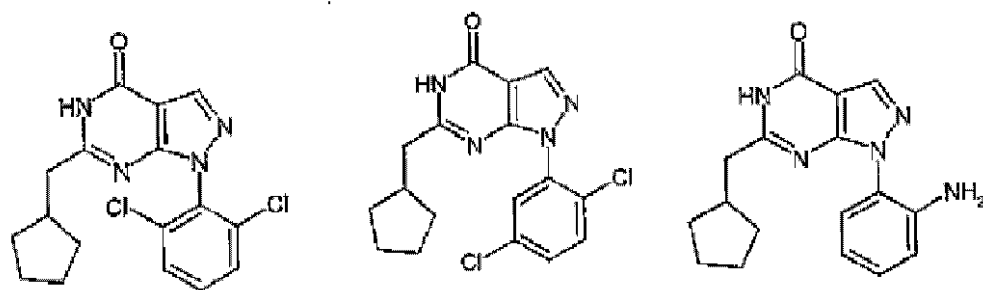
化合物が、

40

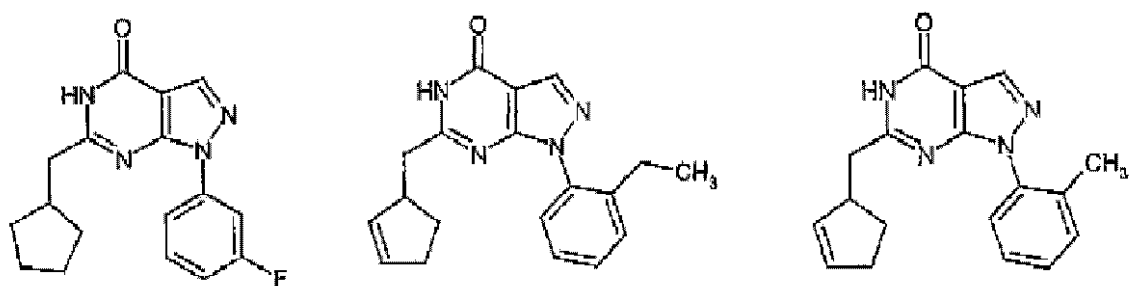
【化 4】



10

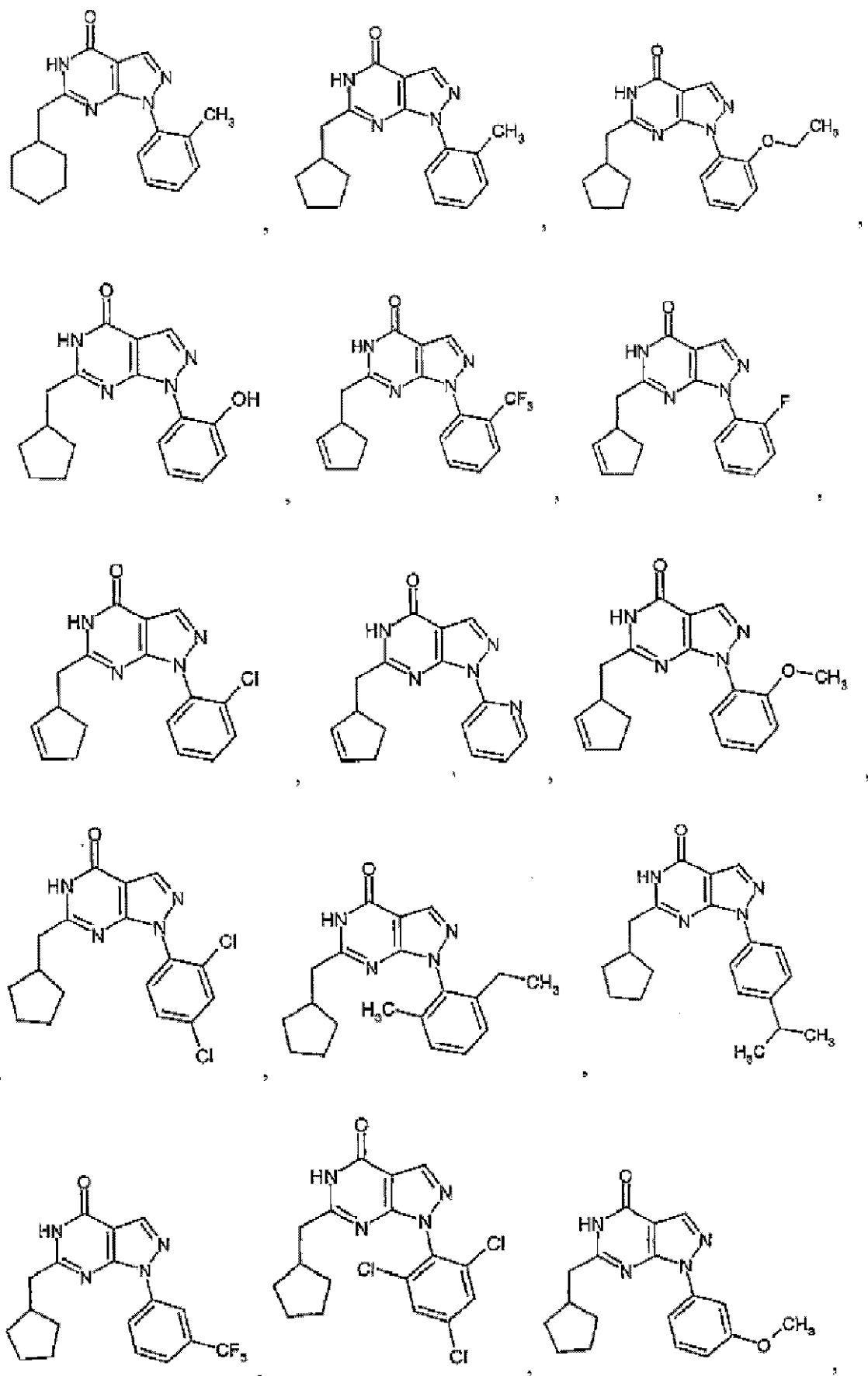


20



30

【化 5】



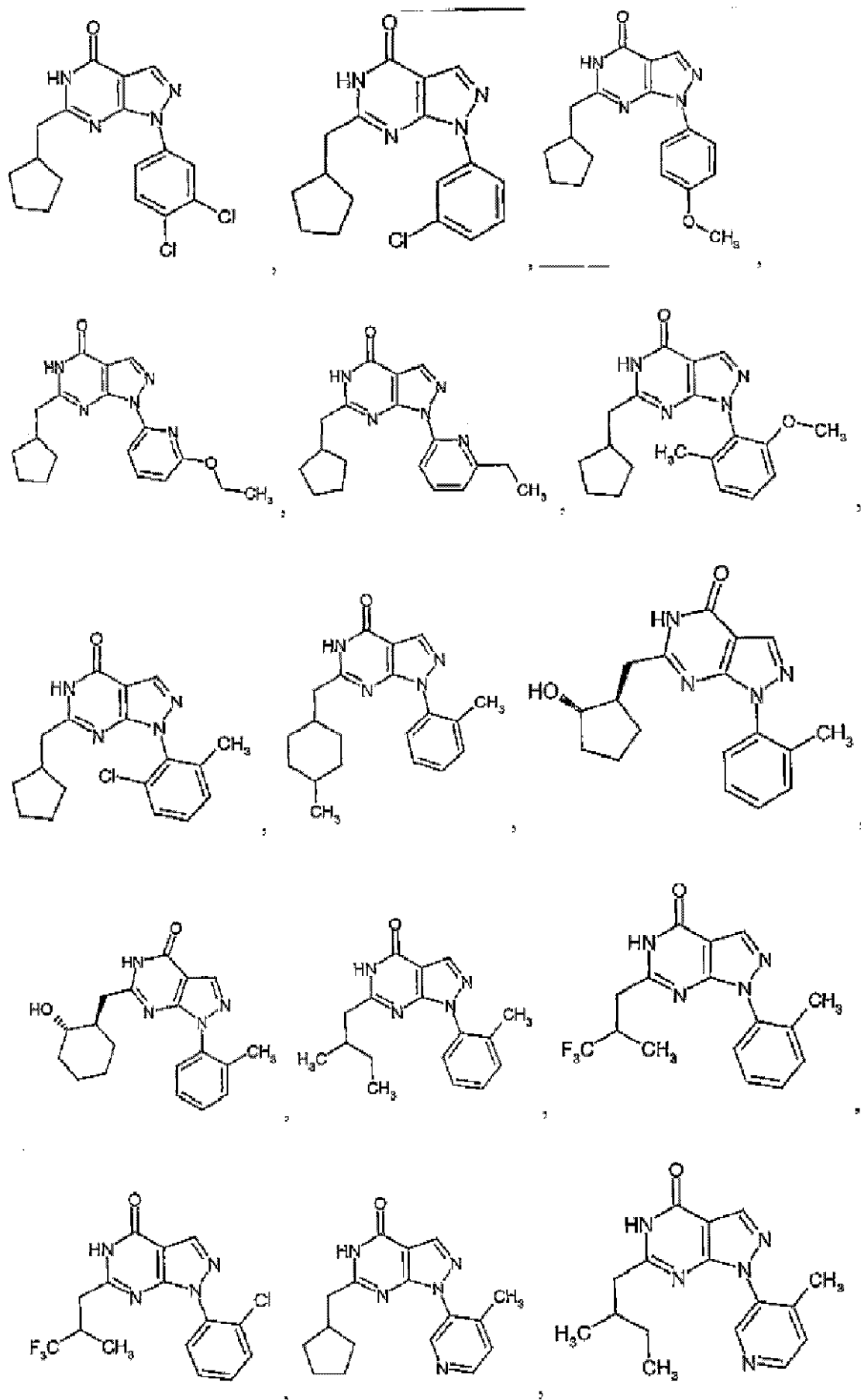
10

20

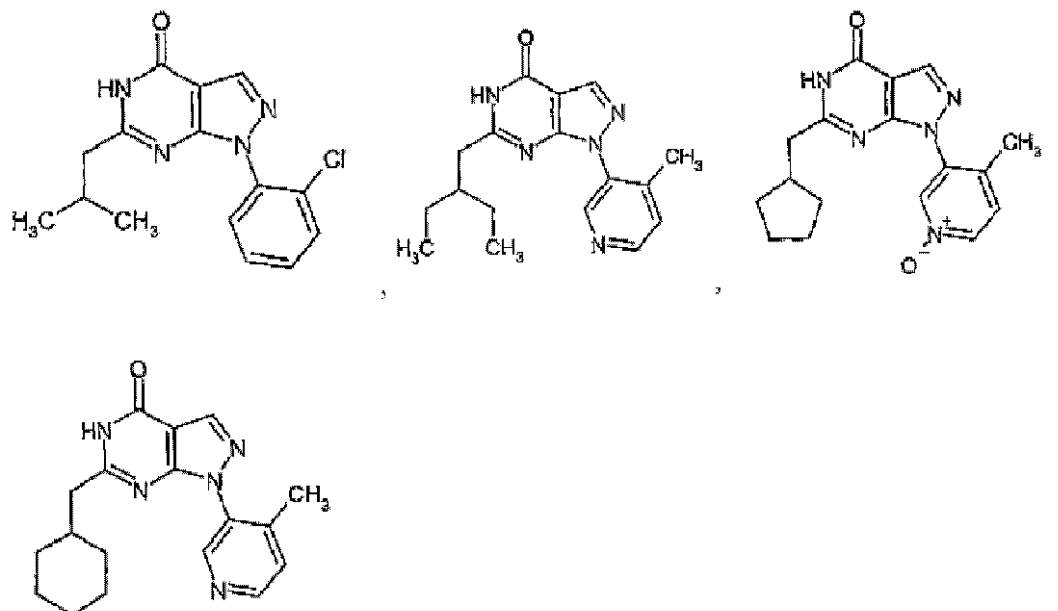
30

40

【化 6】



【化 7】



10

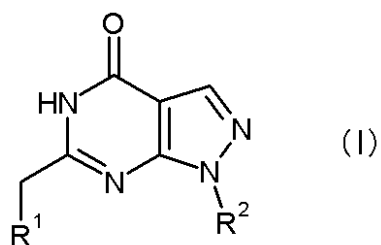
からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物、または、そのエナンチオマーまたはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

20

【請求項 4】

式

【化 8】



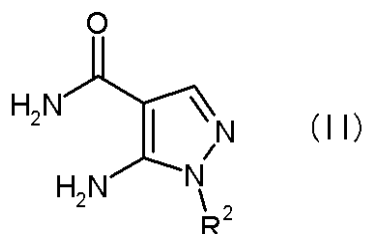
(I)

30

(式中、 R^1 および R^2 は、請求項 1 に記載の通りである)
の化合物の製造方法であって、

式

【化 9】

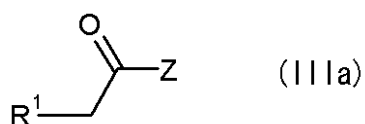


(II)

40

(式中、 R^2 は、請求項 1 に示す意味を有する)
の化合物を、式

【化 10】



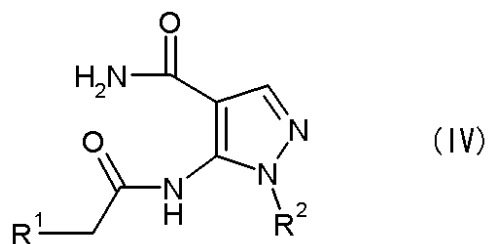
(IIIa)

(式中、 R^1 は、請求項 1 に示す意味を有し、そして、 Z は、塩素または臭素である)

50

の化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、最初に式

【化 1 1】



(式中、 R^1 および R^2 は、請求項 1 に示す意味を有する)

10

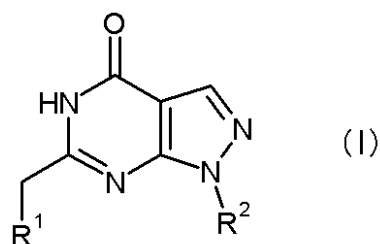
の化合物に変換し、次いで、不活性溶媒中、塩基の存在下で、式 (I) の化合物に環化し、

そして、得られる式 (I) の化合物を、適するならば適切な (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸と反応させ、それらの溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物を得ることを特徴とする方法。

【請求項 5】

式

【化 1 2】



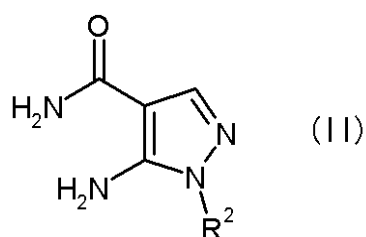
20

(式中、 R^1 および R^2 は、請求項 1 に記載の通りである)

の化合物の製造方法であって、

式 (II)

【化 1 3】

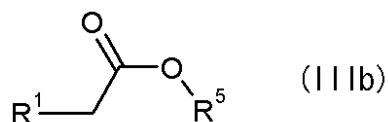


30

(式中、 R^2 は、請求項 1 に示す意味を有する)

の化合物を、式

【化 1 4】



40

(式中、 R^1 は請求項 1 に示す意味を有し、 R^5 はメチルまたはエチルである)

の化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させ、直接 (I) に環化し、

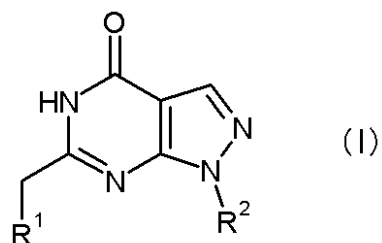
そして、得られる式 (I) の化合物を、適するならば適切な (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸と反応させ、それらの溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物を得ることを特徴とする方法。

【請求項 6】

式

50

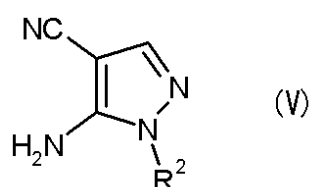
【化 1 5】



(式中、R¹ および R² は、請求項 1 に記載の通りである)
 の化合物の製造方法であって、
式

10

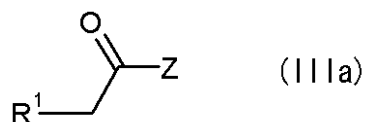
【化 1 6】



(式中、R² は請求項 1 に示す意味を有する)
 の化合物を、最初に式 (I I I a)

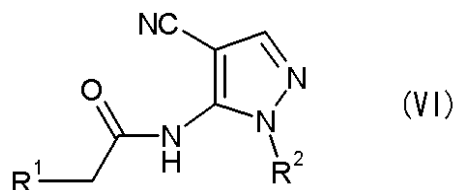
20

【化 1 7】



(式中、R¹ は、請求項 1 に示す意味を有し、そして、Z は、塩素または臭素である)
 の化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、式

【化 1 8】



30

(式中、R¹ および R² は請求項 1 に示す意味を有する)
 の化合物に変換し、後者を、第 2 段階で、不活性溶媒中、塩基および酸化剤の存在下で (I) に環化し、
 そして、得られる式 (I) の化合物を、適するならば適切な (i) 溶媒および／または (i i) 塩基もしくは酸と反応させ、それらの溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物を
得ることを特徴とする方法。

40

【請求項 7】

少なくとも 1 つの医薬的に許容し得る本質的に非毒性の担体または賦形剤を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

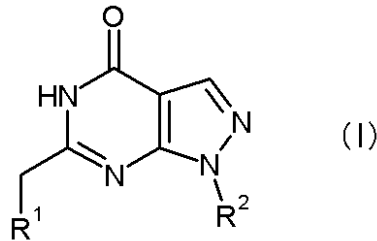
【請求項 8】

障害がアルツハイマー病の結果である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

式

【化 19】



式中、

R^1 は、 $C_1 - C_5$ -アルキル、 $C_5 - C_6$ -シクロアルキルまたはシクロペンテニルであり、これらは、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリフルオロメチルおよびヒドロキシからなる群から相互に独立して選択される3個までの基により置換されていることもあり、そして

R^2 は、フェニル、ピリジルN-オキシドまたはピリジルであり、ここで、フェニルは1個ないし3個の基により置換されており、ピリジルおよびピリジルN-オキシドは1個ないし3個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、メチル、エチル、2-プロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、フッ素、塩素、アミノおよびヒドロキシからなる群から相互に独立して選択される、

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物を含む、知覚力、集中力、学習力および／または記憶力を改善するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規6-シクリルメチルーおよび6-アルキルメチル置換ピラゾロピリミジン類、それらの製造方法、並びに、知覚力、集中力、学習力および／または記憶力の改善用の医薬を製造するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ホスホジエステラーゼの阻害は、環状ヌクレオチド5'-3'環状アデノシン一リン酸(cAMP)および5'-3'環状グアノシン一リン酸(cGMP)のレベルを調整する。これらの環状ヌクレオチド(cAMPおよびcGMP)は、重要な第2メッセンジャーであり、それ故に細胞のシグナル伝達カスケードにおいて中心的な役割を果たす。それらの各々は、なかんずく、しかし排他的にではなく、タンパク質キナーゼを再活性化する。cAMPにより活性化されるタンパク質キナーゼは、タンパク質キナーゼA(PKA)と呼ばれ、cGMPにより活性化されるタンパク質キナーゼは、タンパク質キナーゼG(PKG)と呼ばれる。活性化されたPKAおよびPKGは、今度は数々の細胞のエフェクタータンパク質をリン酸化できる(例えば、イオンチャネル、Gタンパク質共役型受容体、構造タンパク質)。このようにして、第2メッセンジャーであるcAMPおよびcGMPは、多種多様な器官において多種多様な生理的過程を制御することが可能である。しかしながら、これらの環状ヌクレオチドはまた、エフェクター分子に直接作用することもできる。このように、例えば、cGMPがイオンチャネルに直接作用でき、かくして細胞内イオン濃度に影響を及ぼすことができると知られている(Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56: 37-64 に総説)。ホスホジエステラーゼ(PDE)類は、cAMPおよびcGMPの活性を、従って次いでこれらの生理過程を、制御するための制御メカニズムである。PDE類は、これらの環状一リン酸を不活性な一リン酸であるAMPおよびGMPに加水分解する。少なくとも21種のPDE遺伝子が今までに記載された(Exp. Opin. Investig. Drugs 2000, 9, 1354-3784)。これらの21種のPDE遺伝子は、それらの配列相同性に基づいて11個のPDEファミリーに分けられる(提唱されている命名法について、<http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>を参照)。ファミリー内の個々のPDE遺伝子は、文字により区別される(例えば、PDE1AおよびPDE1B)。遺伝子

内に異なるスプライシング変異体も生じる場合、これらは、文字の後にさらに番号を付けることにより示される（例えば、P D E 1 A 1）。

【0003】

ヒト P D E 9 A は、1998年にクローニングされ、配列決定された。他の P D E 類とのアミノ酸同一性は34%（P D E 8 A）を超えず、28%（P D E 5 A）より低くはない。P D E 9 A は、c G M P に高い親和性を有し、ミカエリス-メンテン定数（K_m）170 nMである。加えて、P D E 9 A は、c G M P に選択的である（c A M P についての K_m = 230 μM）。P D E 9 A は、c G M P 結合ドメインを持たない。このことは、c G M P によるアロステリック酵素調節を示唆している。ウエスタンブロット分析において、P D E 9 A がヒトで、なかんずく精巣、脳、小腸、骨格筋、心臓、肺、甲状腺および脾臓において発現されていることが示された。最大の発現は、脳、小腸、心臓および脾臓で見出された（Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25): 15559-15564）。ヒト P D E 9 A の遺伝子は、染色体 21 q 22.3 に位置し、21個のエクソンを含む。今日までに、4種の P D E 9 A の選択的スプライシング変異体が同定された（Guipponi et al., Hum. Genet., 1998, 103: 386-392）。古典的な P D E 阻害因子は、ヒト P D E 9 A を阻害しない。従って、I B M X、ジピリダモール、S K F 94120、ロリプラムおよびビンボセチンは、100 μMまでの濃度でこの単離された酵素に対する阻害を示さない。ザプリナストについて、I C₅₀ 35 μM が立証された（Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25): 15559-15564）。

10

【0004】

マウス P D E 9 A は、1998年に、Soderling らによりクローニングされ、配列決定された（J. Biol. Chem., 1998, 273 (19): 15553-15558）。これは、ヒト型と同様に、c G M P に高い親和性を有し、K_m 70 nMである。特に高い発現は、マウスの腎臓、脳、肺および心臓で見出された。マウス P D E 9 A もまた、I B M X により200 μMより低い濃度では阻害されず；ザプリナストの I C₅₀ は29 μMである（Soderling et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (19): 15553-15558）。P D E 9 A は、ラットの脳のいくつかの領域で強く発現されることが見出された。これらには、嗅球、海馬、皮質、大脳基底核および前脳基底核が含まれる（Andreeva et al., J. Neurosci., 2001, 21 (22): 9068-9076）。海馬、皮質および前脳基底核は、特に、学習および記憶の過程において重要な役割を果たす。

20

30

【0005】

既述の通り、P D E 9 A は、c G M P に対して特に高い親和性を有することにより際立っている。従って、P D E 9 A は、P D E 2 A（K_m = 10 μM；Martins et al., J. Biol. Chem., 1982, 257: 1973-1979）、P D E 5 A（K_m = 4 μM；Francis et al., J. Biol. Chem., 1980, 255: 620-626）、P D E 6 A（K_m = 17 μM；Gillespie and Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263 (17): 8133-8141）および P D E 11 A（K_m = 0.52 μM；Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7): 3702-3707）と対照的に、低い生理的濃度であっても活性である。P D E 2 A（Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29: 5285-5292）と対照的に、P D E 9 A の触媒活性は、c G M P により増大しない。なぜなら、それは G A F ドメイン（それを介して P D E 活性がアロステリックに増大する c G M P 結合ドメイン）を持たないからである（Beavo et al., Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12: 174-179）。P D E 9 A 阻害因子は、従って、ベースラインの c G M P 濃度の増大を導き得る。

40

【0006】

W O 98/40384 は、P D E 1、2 および 5 の阻害因子であり、心血管および脳血管障害並びに泌尿生殖器系の障害の処置に用いることができるピラゾロピリミジン類を開示している。

【0007】

C H 396924、C H 396925、C H 396926、C H 396927、D E 1147234、D E 1149013、G B 937,726 は、冠血管拡張効果を有し、心

50

筋血流の障害の処置に用いることができるピラゾロピリミジン類を記載している。

【0008】

US 3,732,225は、抗炎症および血糖低下効果を有するピラゾロピリミジン類を記載している。

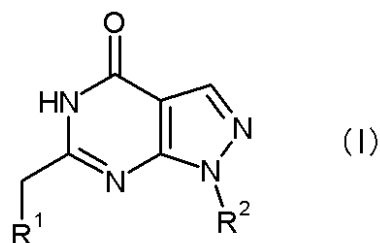
DE 2408906は、例えば浮腫の処置用の抗菌および抗炎症剤として用いることができるスチリルピラゾロピリミジン類を記載している。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、式

【化1】



式中、

R^1 は、 C_1-C_8 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニルまたは C_3-C_8 -シクロアルキルであり、

ここで、 C_1-C_8 -アルキルは、オキソにより置換されていることもあり、そして、 C_1-C_8 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニルおよび C_3-C_8 -シクロアルキルは、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニル、 C_1-C_6 -アルキルチオからなる群から相互に独立して選択される3個までの基により置換されていることもある

[ここで、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルおよび C_1-C_6 -アルキルチオは、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシカルボニルおよび式 $-NR^3R^4$ の基（式中、 R^3 および R^4 は、相互に独立して、水素または C_1-C_6 -アルキルであるか、または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって5員ないし8員の複素環である）からなる群から相互に独立して選択される1個ないし3個の基により置換されていることもある]、

R^2 は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルは、1個ないし3個の基により置換されており、ヘテロアリールは、1個ないし3個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、ハロゲン、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルおよび C_1-C_6 -アルキルチ

10

20

30

40

50

オからなる群から相互に独立して選択される

[ここで、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルおよび C_1-C_6 -アルキルチオは、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシカルボニルおよび式 $-NR^3R^4$ の基(式中、 R^3 および R^4 は上記の意味を有する)からなる群から相互に独立して選択される1個ないし3個の基により置換されていることもある]、

の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および/または塩の溶媒和物に関する。

【0010】

本発明の化合物は、式(I)の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物であり；式(I)に包含され、後述される化合物が、まだ塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではない場合、式(I)に包含され、後述の式を有する化合物、およびそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、並びに式(I)に包含され、例示的实施態様として後述する化合物、およびそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0011】

本発明の化合物は、それらの構造次第では、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー)で存在し得る。従って、本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらの各々の混合物に関する。そのようなエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物から、既知のやり方で立体的に純粋な成分を単離できる。

【0012】

本発明のこれらの目的のために好ましい塩は、本発明の化合物の生理的に許容し得る塩である。

化合物(I)の生理的に許容し得る塩には、無機酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が含まれる。

【0013】

化合物(I)の生理的に許容し得る塩には、また、常套の塩基の塩、例えば、そして好ましくは、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウムおよびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩)およびアンモニアまたは1個ないし16個のC原子を有する有機アミン(例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、デヒドロアビエチルアミン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびメチルピペリジン)から誘導されるアンモニウム塩も含まれる。

【0014】

本発明のために、溶媒和物は、固体または液体状態で溶媒分子との配位により錯体を形成する化合物の形態を表す。水和物は、配位が水と起こる、溶媒和物の特別な形態である。

【0015】

加えて、本発明はまた、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。用語「プロドラッグ」は、それ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、それらの体内残留時間中に本発明の化合物に変換される(例えば、代謝または加水分解により)化合物を包含する。

【0016】

本発明のために、置換基は、断りのない限り以下の意味を有する：

C₁ - C₈ - アルキルは、1個ないし8個、好ましくは1個ないし6個、特に好ましくは1個ないし5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基である。好ましい例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-ブチル、2-ペンチルおよび3-ペンチルが含まれる。

【0017】

C₂ - C₆ - アルケニルは、2個ないし6個、好ましくは2個ないし4個、特に好ましくは2個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルケニル基である。好ましい例には、ビニル、アリル、n-プロプ-1-エン-1-イルおよびn-ブト-2-エン-1-イルが含まれる。

10

【0018】

C₂ - C₆ - アルキニルは、2個ないし6個、好ましくは2個ないし4個、特に好ましくは2個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキニル基である。好ましい例には、エチニル、n-プロプ-1-イン-2-イル、n-プロプ-1-エン-3-イルおよびn-ブト-2-イン-1-イルが含まれる。

【0019】

C₁ - C₆ - アルコキシは、1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ基である。好ましい例には、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ、イソプロボキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシおよびn-ヘキソキシが含まれる。

20

【0020】

C₁ - C₆ - アルコキシカルボニルは、1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシカルボニル基である。好ましい例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロボキシカルボニル、イソプロボキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニルが含まれる。

【0021】

C₁ - C₆ - アルキルアミノは、1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のモノ-またはジアルキルアミノ基である。好ましい例には、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノおよびn-ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ-tert-ブチルアミノ、ジ-n-ペンチルアミノ、ジ-n-ヘキシルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、n-ブチルエチルアミノおよびn-ヘキシル-i-ペンチルアミノが含まれる。

30

【0022】

C₁ - C₆ - アルキルカルボニルアミノは、アミノ基を介して連結しているアルキルカルボニル基であり、ここで、アルキル基は、直鎖または分枝鎖であってよく、1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を含む。好ましい例には、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、n-ペンチルカルボニルアミノおよびn-ヘキシルカルボニルアミノが含まれる。

40

【0023】

C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニルは、カルボニル基を介して連結しているモノ-またはジアルキルアミノ基であり、ここで、アルキル基は、同一または異なっていてよく、直鎖または分枝鎖であり、各々1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を含む。好ましい例には、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、n-ヘキシルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロ

50

ピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジ-tert-ブチルアミノカルボニル、ジ-n-ペンチルアミノカルボニル、ジ-n-ヘキシルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、イソプロピルメチルアミノカルボニル、n-ブチルエチルアミノカルボニルおよびn-ヘキシル-i-ペンチルアミノカルボニルが含まれる。ジアルキルアミノ基の場合、さらなる可能性は、2個のアルキル基が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5員ないし8員の複素環を形成することである。

【0024】

C₆-C₁₀-アリールアミノカルボニルは、カルボニル基を介して連結しているアリールアミノ基である。好ましい例には、フェニルアミノカルボニルおよびナフチルアミノカルボニルが含まれる。

10

【0025】

C₆-C₁₀-アリールカルボニルアミノは、アミノ基を介して連結しているアリールカルボニル基である。好ましい例には、フェニルカルボニルアミノおよびナフチルカルボニルアミノが含まれる。

【0026】

C₁-C₆-アルキルスルホニルアミノは、1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルスルホニルアミノ基である。好ましい例には、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、n-ペンチルスルホニルアミノおよびn-ヘキシルスルホニルアミノが含まれる。

20

【0027】

C₁-C₆-アルキルスルホニルは、1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルスルホニル基である。好ましい例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニルおよびn-ヘキシルスルホニルが含まれる。

【0028】

C₁-C₆-アルキルチオは、1個ないし6個、好ましくは1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルチオ基である。好ましい例には、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオおよびn-ヘキシルチオが含まれる。

30

【0029】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。フッ素、塩素、臭素が好ましく、フッ素および塩素が特に好ましい。

【0030】

ヘテロアリールは、5個ないし10個の環原子およびS、Oおよび/またはNの系列から5個までのヘテロ原子を有する、芳香族性、単環式または二環式の基である。4個までのヘテロ原子を有する5員ないし6員のヘテロアリールが好ましい。ヘテロアリール基は、炭素または窒素原子を介して結合してよい。好ましい例には、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニルおよびイソキノリニルが含まれる。

40

【0031】

ヘテロアリールアミノカルボニルは、カルボニル基を介して連結しているヘテロアリールアミノ基である。好ましい例には、チエニルアミノカルボニル、フリルアミノカルボニル、ピロリルアミノカルボニル、チアゾリルアミノカルボニル、オキサゾリルアミノカルボニル、イミダゾリルアミノカルボニル、テトラゾリルアミノカルボニル、ピリジルアミノカルボニル、ピリミジニルアミノカルボニル、ピリダジニルアミノカルボニル、インドリルアミノカルボニル、インダゾリルアミノカルボニル、ベンゾフラニルアミノカルボニル

50

ル、ベンゾチオフェニルアミノカルボニル、キノリニルアミノカルボニルおよびイソキノリニルアミノカルボニルが含まれる。

【0032】

ヘテロアリールカルボニルアミノは、アミノ基を介して連結しているヘテロアリールカルボニル基である。好ましい例には、チエニルカルボニルアミノ、フリルカルボニルアミノ、ピロリルカルボニルアミノ、チアゾリルカルボニルアミノ、オキサゾリルカルボニルアミノ、イミダゾリルカルボニルアミノ、テトラゾリルカルボニルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、ピリミジニルカルボニルアミノ、プリダジニルカルボニルアミノ、インドリルカルボニルアミノ、インダゾリルカルボニルアミノ、ベンゾフラニルカルボニルアミノ、ベンゾチオフェニルカルボニルアミノ、キノリニルカルボニルアミノおよびイソキノリニルカルボニルアミノが含まれる。

10

【0033】

3員ないし8員のシクロアルキルは、3個ないし8個、好ましくは3個ないし6個、特に好ましくは5個ないし6個の炭素原子を環中に有する飽和および部分不飽和の非芳香族性シクロアルキル基を表す。好ましい例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルが含まれる。

【0034】

5員ないし8員の複素環は、5個ないし8個の環原子およびN、O、S、SO、SO₂の系列から3個まで、好ましくは2個までのヘテロ原子またはヘテロ基を有する、単環式または多環式の、複素環式の基である。単環式または二環式の複素環が好ましい。単環式複素環が特に好ましい。NおよびOは、ヘテロ原子として好ましい。複素環の基は、飽和または部分不飽和であってよい。飽和複素環の基が好ましい。5員ないし7員の複素環の基が特に好ましい。好ましい例には、オキセタン-3-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピラニル、ピペリジニル、チオピラニル、モルホリニル、ペルヒドロアゼピニルが含まれる。

20

【0035】

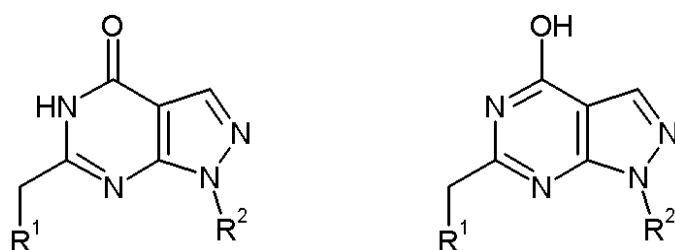
本発明の化合物中の基が、置換されていることもあるとき、断りの無い限り、3個までの同一または異なる置換基による置換が好ましい。

【0036】

本発明の化合物は、例えば以下のように示される互変体の形態であってもよい：

30

【化2】



【0037】

本発明のさらなる実施態様は、式中、

40

R¹が、C₁-C₈-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニルまたはC₃-C₈-シクロアルキルであり、これらは、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁-C₆-アルキルアミノ、ハロゲン、C₆-C₁₀-アリールカルボニルアミノ、C₁-C₆-アルキルカルボニルアミノ、C₁-C₆-アルキルアミノカルボニル、C₁-C₆-アルコキシカルボニル、C₆-C₁₀-アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、C₁-C₆-アルキルスルホニルアミノ、C₁-C₆-アルキルスルホニルおよびC₁-C₆-アルキルチオからなる群から相互に独立して選択される3個までの基により置換されていることもあり

[ここで、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルアミ

50

ノ、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルおよび C_1-C_6 -アルキルチオは、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシカルボニルおよび式 $-NR^3R^4$ の基（式中、 R^3 および R^4 は、相互に独立して、水素または C_1-C_6 -アルキルであるか、または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 5員ないし8員の複素環である）からなる群から選択される基により置換されていることもある]、

R^2 が、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルは、1個ないし3個の基により置換されており、ヘテロアリールは、1個ないし3個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、ハロゲン、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニル、 C_1-C_6 -アルキルチオからなる群から相互に独立して選択される

[ここで、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルスルホニルおよび C_1-C_6 -アルキルチオは、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシカルボニルおよび式 $-NR^3R^4$ の基（式中、 R^3 および R^4 は上記の意味を有する）からなる群から選択される基により置換されていることもある]、

式(I)の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および/または塩の溶媒和物に関する。

【0038】

本発明のさらなる実施態様は、式中、

R^1 が、 C_1-C_5 -アルキルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルであり、これらは、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシカルボニル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキルアミノ、フッ素、塩素、臭素、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_4 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_4 -アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニル、 C_6-C_{10} -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_1-C_4 -アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_4 -アルキルスルホニル、 C_1-C_4 -アルキルチオからなる群から相互に独立して選択される3個までの基により置換されていることもあり

[ここで、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシは、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシカルボニルおよび式 $-NR^3R^4$ の基（式中、 R^3 および R^4 は、独立して、水素または C_1-C_4 -アルキルであるか、または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 5員ないし6員の複素環である）からなる群から選択される基により置換されていることもある]、

R^2 が、フェニル、ピリミジル、ピリジルN-オキシドまたはピリジルであり、フェニルは1個ないし3個の基により置換されており、ピリミジル、ピリジルN-オキシドおよびピリジルは1個ないし3個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキルアミノ、フッ素、塩素、臭素、 C_6-C_{10} -アリールカルボニルアミノ、 C_1-C_4 -アルキルカルボニルアミノ、 C_1

—C₄—アルキルアミノカルボニル、C₁—C₄—アルコキシカルボニル、C₆—C₁₀—アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、C₁—C₄—アルキルスルホニルアミノ、C₁—C₄—アルキルスルホニル、C₁—C₄—アルキルチオからなる群から相互に独立して選択される

[ここで、C₁—C₄—アルキルおよびC₁—C₄—アルコキシは、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシカルボニルおよび式—NR³R⁴の基(式中、R³およびR⁴は上記の意味を有する)からなる群から選択される基により置換されていることもある]、

式(I)の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および／または塩の溶媒和物に関する。

【0039】

10

本発明のさらなる実施態様は、式中、

R¹が、上記の意味を有し、そして、

R²が、フェニル、ピリジルN—オキシドまたはピリジルであり、ここで、フェニルは1個ないし3個の基により置換されており、ピリジルおよびピリジルN—オキシドは、1個ないし3個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、メチル、エチル、2—プロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、フッ素および塩素からなる群から相互に独立して選択される、

式(I)の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および／または塩の溶媒和物に関する。

【0040】

20

本発明のさらなる実施態様は、式中、

R¹が、C₁—C₅—アルキルまたはC₅—C₆—シクロアルキルであり、これらは、C₁—C₄—アルキル、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、フェニルカルボニルアミノ、C₁—C₄—アルキルカルボニルアミノ、C₁—C₄—アルキルアミノカルボニルまたはフェニルアミノカルボニルからなる群から相互に独立して選択される3個までの基により置換されていることもあり、そして、

R²が、フェニル、ピリジルN—オキシドまたはピリジルであり、ここで、フェニルは1個ないし3個の基により置換されており、ピリジルおよびピリジルN—オキシドは1個ないし3個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、メチル、エチル、2—プロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、フッ素および塩素からなる群から相互に独立して選択される、

30

式(I)の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および／または塩の溶媒和物に関する。

【0041】

本発明のさらなる実施態様は、式中、

R¹が、C₁—C₅—アルキルまたはC₅—C₆—シクロアルキルであり、これらは、C₁—C₄—アルキル、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、フェニルカルボニルアミノ、C₁—C₄—アルキルカルボニルアミノ、C₁—C₄—アルキルアミノカルボニルまたはフェニルアミノカルボニルからなる群から相互に独立して選択される3個までの基により置換されていることもあり、そして、

R²が、フェニル、ピリジルN—オキシドまたはピリジルであり、ここで、フェニルは1個の基により置換されており、ピリジルおよびピリジルN—オキシドは1個の基により置換されていることもあり、各場合で基は、メチル、エチル、2—プロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、フッ素および塩素からなる群から相互に独立して選択される、

40

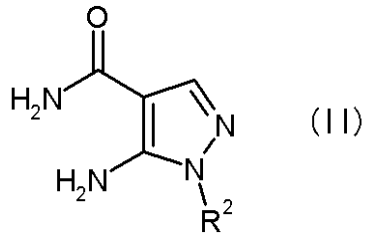
式(I)の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および／または塩の溶媒和物に関する。

【0042】

以下のいずれかを特徴とする、本発明の式(I)の化合物の製造方法も見出された。

[A] 式

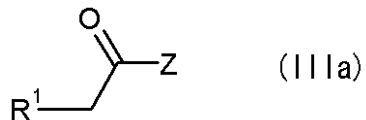
【化 3】



(式中、 R^2 は、上記の意味を有する)
の化合物を、式

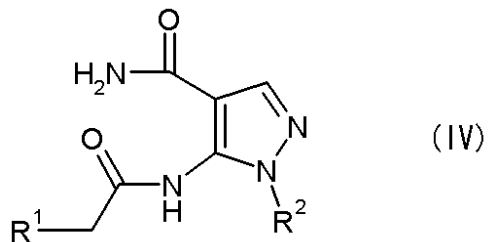
10

【化 4】



(式中、 R^1 は、上記の意味を有し、そして、Z は、塩素または臭素である)
の化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、最初に式

【化 5】



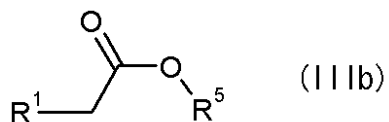
20

(式中、 R^1 および R^2 は、上記の意味を有する)
の化合物に変換し、次いで、不活性溶媒中、塩基の存在下で、式 (I) の化合物に環化する、
または、

[B] 式 (I I) の化合物を、式

30

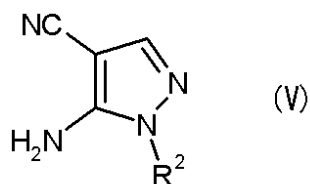
【化 6】



(式中、 R^1 は上記の意味を有し、 R^5 はメチルまたはエチルである)
の化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させ、直接 (I) に環化する、
または、

[C] 式

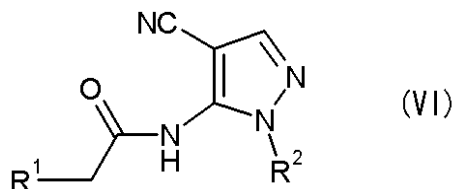
【化 7】



40

(式中、 R^2 は上記の意味を有する)
の化合物を、式 (I I I a) の化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させること
により、式

【化 8】



(式中、 R^1 および R^2 は上記の意味を有する)

の化合物に最初に変換し、後者を、第 2 段階で、不活性溶媒中、塩基および酸化剤の存在下で (I) に環化する、

そして、得られる式 (I) の化合物を、適するならば適切な (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸と反応させ、それらの溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物を得る。

【0043】

方法 [A] および方法 [C] の第 1 工程に適するのは、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒である。これらには、好ましくは、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランもしくはグリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、または、トルエンもしくはピリジンが含まれる。上述の溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。テトラヒドロフラン、トルエンまたはピリジンが特に好ましい。

【0044】

一般的に、適する塩基は、例えば水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物、または、例えばピペリジン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン (DMA P) などの環状アミン類、または、例えば、トリエチルアミンなどの C_1-C_4 -アルキルアミン類である。水素化ナトリウム、ピリジンおよび／またはジメチルアミノピリジンが好ましい。

【0045】

塩基は、一般的に、各場合で一般式 (II) または (V) の化合物 1 mol をベースとして、1 mol ないし 4 mol、好ましくは 1.2 mol ないし 3 mol の量で用いる。

【0046】

ある変法では、触媒量の DMA P を添加したピリジン中で反応を実行する。適するならばトルエンを添加することも可能である。

【0047】

反応温度は、一般的に、比較的広い範囲で変動し得る。一般的に、 -20°C ないし $+200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは 0°C ないし $+100^{\circ}\text{C}$ の範囲にある。

【0048】

方法 [A] および [C] の第 2 工程の環化に適する溶媒は、通常の有機溶媒である。これらには、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノールなどのアルコール類、またはテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル類、またはジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドが含まれる。メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールまたはtert-ブタノールなどのアルコール類が特に好ましく使用される。上述の溶媒の混合物を用いることが同様に可能である。

【0049】

方法 [A] および [C] の第 2 工程の環化に適する塩基は、通常の無機塩基である。これらには、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムもしくは水酸化バリウムなどのアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物、または炭酸ナトリウムもしくはカリウム、もしくは重炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、またはナトリウムメタノラート、ナトリウムエタノラート、カリウムメタノラート、カリウムエタノラートもしくはカリウムtert-ブタノラートなどのアルカリ金属アルコラート類が含まれる。炭酸カリウム、水酸化ナトリウムおよびカリウムtert-ブタノラートが特に好ましい。

【0050】

環化を実行するときには、塩基は、一般的に、各場合で一般式 (I V) または (V I) の化合物 1 mol をベースとして、2 mol ないし 6 mol、好ましくは 3 mol ないし 5 mol の量で用いる。

【0051】

方法 [C] の第 2 工程の環化に適する酸化剤は、例えば、過酸化水素またはホウ酸ナトリウムである。過酸化水素が好ましい。

【0052】

方法 [A]、[B] および [C] の環化は、一般的に、0 °C ないし +160 °C の温度範囲で、好ましくは特定の溶媒の沸点で実行する。

10

【0053】

環化は、一般的に、大気圧下で実行する。しかしながら、この方法を加圧下または減圧下で（例えば、0.5 ないし 5 バールの範囲で）実行することも可能である。

【0054】

方法 [B] に適する溶媒は、方法 [A] および [C] の第 2 工程について上記で言及したアルコール類であり、エタノールが好ましい。

【0055】

方法 [B] に適する塩基は、例えば、水素化ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属水素化物、または、例えばナトリウムメタノラート、エタノラート、イソプロポキシドまたはカリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート類である。水素化ナトリウムが好ましい。

20

【0056】

塩基は、各場合で式 (I I) の化合物 1 mol をベースとして、2 mol ないし 8 mol、好ましくは 3 mol ないし 6 mol の量で用いる。

【0057】

式 (I I) の化合物は、知られているか、または、例えば、最初にエトキシメチレンマロノキシニトリルを、式 (V I I)



式中、 R^2 は上記の意味を有する、

のヒドラジン誘導体と、不活性溶媒中で縮合させて式 (V) のピラゾールカルボニトリルを得、次いで、後者をアンモニアの存在下で、上述の酸化剤の 1 つ、好ましくは過酸化水素と反応させることにより製造できる [例えば、A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff 参照]。

30

【0058】

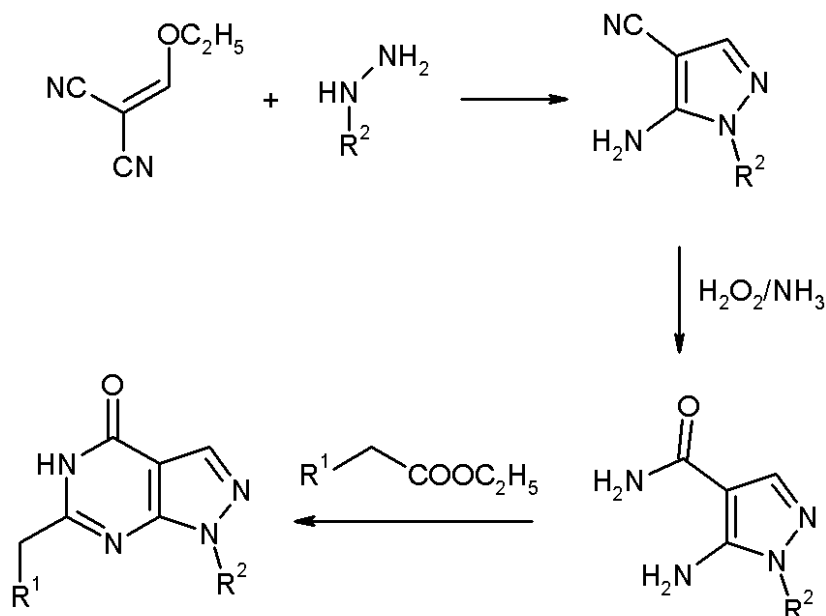
式 (I I I a)、(I I I b) および (V I I) の化合物は、市販されているか、文献から知られているか、または文献からわかる方法と同様に製造できる。

【0059】

本発明の方法は、以下の式のスキームにより例示的に図解説明できる：

スキーム

【化 9】



10

【0060】

ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン類のさらなる製造方法が知られており、
同様に本発明の化合物の合成に用いることができる（例えば：P. Schmidt et al., Helve
tica Chimica Acta 1962, 189, 1620ff. 参照）。

20

【0061】

本発明の化合物は、予想し得なかった価値ある範囲の薬理的および薬物動態的效果を示
す。それらは、PDE 9 A の阻害により特に卓越している。

【0062】

従って、それらは、ヒトおよび動物における疾患の処置および／または予防のための医
薬としての使用に適する。

本発明のために、用語「処置」は、予防を含む。

【0063】

驚くべきことに、本発明の化合物は、知覚力、集中力、学習力または記憶力の改善用の
医薬の製造に適することが判明した。

30

【0064】

本発明の化合物は、それらの薬理的および薬物動態的特性のために、単独で、または知
覚力、集中力、学習力および／または記憶力の改善用の他の医薬と組み合わせて、用い
ることができる。

【0065】

本発明の化合物は、特に、軽度認知障害、加齢関連学習記憶障害、加齢関連記憶喪失、
血管性痴呆、頭蓋大脳性外傷、卒中、卒中後に発生する痴呆（卒中後痴呆）、外傷後の痴
呆、一般的集中障害、学習記憶に問題をもつ小児の集中障害、アルツハイマー病、レビー
小体痴呆、ピック病を含む前頭葉変性を伴う痴呆、パーキンソン病、進行性核麻痺、皮質
基質変性を伴う痴呆、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、多発性硬化症、
視床変性、クロイツフェルト・ヤコブ病痴呆、HIV 痴呆、痴呆を伴う統合失調症または
コルサコフ精神病などの症状／疾患／症候群において生じるもののような認知障害後の、
知覚力、集中力、学習力または記憶力の改善に特に適する。

40

【0066】

本発明の化合物のインビトロでの効果は、以下の生物学的アッセイで示すことができ
る：

PDE 阻害

組換え PDE 1 C（GenBank/EMBL 受託番号：NM_005020, Loughney et al. J. Biol. C

50

hem. 1996 271, 796-806)、P D E 2 A (GenBank/EMBL 受託番号: NM_002599, Rosman et al. Gene 1997 191, 89-95)、P D E 3 B (GenBank/EMBL 受託番号: NM_000922, Miki et al. Genomics 1996, 36, 476-485)、P D E 4 B (GenBank/EMBL 受託番号: NM_002600, Obernolte et al. Gene. 1993, 129, 239-247)、P D E 5 A (GenBank/EMBL 受託番号: NM_001083, Loughney et al. Gene 1998, 216, 139-147)、P D E 7 B (GenBank/EMBL 受託番号: NM_018945, Hetman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97, 472-476)、P D E 8 A (GenBank/EMBL 受託番号: AF_056490, Fisher et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998 246, 570-577)、P D E 9 A (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25): 15559-15564)、P D E 1 0 A (GenBank/EMBL 受託番号: NM_06661, Fujishige et al. J Biol Chem. 1999, 274, 18438-45)、P D E 1 1 A (GenBank/EMBL 受託番号: NM_016953, Fawcett et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 2000, 97, 3702-3707) を、S f 9 細胞に p F A S T B A C バキュロウイルス発現系 (GibcoBRL) を利用して発現させた。

【0067】

試験物質を、それらの P D E 9 A に対するインビトロでの効果を判定するために、100% DMSO に溶解し、連続希釈する。典型的には、200 μ M ないし 1.6 μ M の連続希釈物を調製する (アッセイ中の最終濃度: 4 μ M ないし 0.032 μ M をもたらす)。希釈した物質溶液 2 μ L 分を、マイクロタイタープレートのウェルに導入する (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA)。次いで、上記の P D E 9 A 調製物の希釈物 50 μ L を添加する。P D E 9 A 調製物の希釈は、70% より少ない基質が後のインキュベーションの間に変換されるように選択する (典型的な希釈: 1:10000; 希釈緩衝液: 50 mM Tris/HCl pH 7.5、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM EDTA、0.2% BSA)。基質である [8-³H] グアノシン 3',5'-環状リン酸 (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) を、アッセイ緩衝液 (50 mM Tris/HCl pH 7.5、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM EDTA) で、1:2000 に、0.0005 μ Ci/ μ L の濃度まで希釈する。最後に、希釈基質 50 μ L (0.025 μ Ci) の添加により酵素反応を開始させる。アッセイ混合物を室温で 60 分間インキュベートし、アッセイ緩衝液に溶解した P D E 9 A 阻害剤 (例えば、製造実施例 1 由来の阻害剤、最終濃度 10 μ M) 25 μ L の添加により反応を停止させる。その直後に、18 mg/mL の Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) を含有する懸濁液 25 μ L を添加する。マイクロタイタープレートをフィルムで密封し、室温で 60 分間静置する。次いで、プレートを 1 ウェル当たり 30 秒間、Microbeta scintillation counter (Wallac Inc., Atlanta, GA) で測定する。物質濃度対阻害率のグラフのプロットから、IC₅₀ 値を決定する。

【0068】

本発明の化合物の P D E 9 A に対する阻害効果の代表例を、IC₅₀ 値を利用して表 1 に列挙する:

表 1

【表 1】

実施例	IC ₅₀ [nM]
2	38
5	12
11	5
34	12
37-1	60
38	13
39-1	30

【0069】

組換えPDE3B、PDE4B、PDE7B、PDE8A、PDE10AおよびPDE11Aに対する試験物質のインビトロでの効果は、以下の調節を加えて、PDE9Aについて上記したアッセイプロトコールに従って測定する：[5',8-³H]アデノシン3',5'-環状リン酸(1 μCi/μL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ)を基質として使用する。反応を停止させるための阻害因子溶液の添加は不要である。代わりに、基質とPDEのインキュベーションに続いて、直ちに上述の通りのイットリウムシンチレーション近接(proximity)ビーズを添加し、かくして反応を停止させる。組換えPDE1C、PDE2AおよびPDE5Aの相応する効果を測定するために、プロトコールをさらに以下の通りに調節する：PDE1Cには、さらに10⁻⁷Mカルモジュリンおよび3mM CaCl₂を反応混合物に添加する。このアッセイにおいて、PDE2Aを1 μM cGMPの添加により刺激し、BSA濃度0.01%でアッセイする。PDE1CおよびPDE2Aに用いる基質は、[5',8-³H]アデノシン3',5'-環状リン酸(1 μCi/μL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ)であり、PDE5Aには、[8-³H]グアノシン3',5'-環状リン酸(1 μCi/μL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ)である。

【0070】

長期増強

長期増強は、学習および記憶の過程に対する細胞の相関現象と見なされる。以下の方法を使用して、PDE9阻害が長期増強に影響を与えるか否かを判定できる：

ラットの海馬を切断刃(包丁)に対して約70度の角度に置く。厚さ400 μmの海馬切片を調製する。非常に柔らかい、入念に湿らせた刷毛(テンの毛)を使用して切片を刃から取り、95%O₂/5%CO₂でガス供給した冷たい栄養溶液(124mM NaCl、4.9mM KCl、1.3mM MgSO₄ × 7H₂O、2.5mM無水CaCl₂、1.2mM KH₂PO₄、25.6mM NaHCO₃、10mMグルコース、pH7.4)の入ったガラス容器に移す。測定の間、温度制御チャンバー中、高さ1-3mmの液体レベルで切片を維持する。流速は2.5ml/分である。予備的なガス供給は、わずかな加圧下(約1atm)で、微小針(microneedle)を通して、前チャンバー(prechamber)中で行う。切片用チャンバーは、小循環(minicirculation)を維持できるようなやり方で前チャンバーに連結する。小循環は、微小針を通して流れ出す95%O₂/5%CO₂により押し進める。新たに調製した海馬切片を、切片用チャンバー中、33℃で、少なくとも1時間順応させる。

【0071】

刺激レベルは、局限(focal)興奮性シナプス後電位(fEPSP)が、最大興奮性シナプス後電位(EPSP)の30%であるように選択する。シャファー側枝の局所的刺激のために、ラッカー塗装したステンレススチールからなる単極刺激電極および定電流二相性刺激生成機(AM Systems 2100)を使用する(電圧：1-5V、一極性のパルス幅0.1ms、総パルス0.2ms)。通常栄養液を満たしたガラス電極(フィラメントを有するホウケイ酸ガラス、1-5MΩcm、直径：1.5mm、先端の直径：3-20 μm)を使用して、放線状層からの興奮性シナプス後電位(fEPSP)を記録する。電場電位を、切片用チャンバーの端に位置する塩素処理した銀照合電極に対して、DC電圧増幅器を使用して測定する。電場電位を、低域通過フィルター(low-pass filter)(5kHz)を通してフィルターがけする。fEPSPの勾配(fEPSP勾配)を、実験の統計学的分析のために測定する。実験の記録、分析および制御は、神経生理学部門(the Department of Neurophysiology)で開発されたソフトウェアプログラム(PWIN)を利用して行う。各時点での平均fEPSP勾配の形成および図表の構築は、適切なマクロによる自動データ記録を用い、EXCELソフトウェアを利用して行う。

【0072】

本発明の化合物の10 μM溶液による海馬切片の灌流は、有意なLTPの増大を導く。

【0073】

本発明の化合物のインビボでの効果は、例えば以下のように示すことができる：

社会的認識試験

社会的認識試験は、学習力および記憶力の試験である。それは、ラットが同種の既知メンバーと未知メンバーとを区別する能力を測定する。従って、この試験は、本発明の物質の学習力または記憶力の改善効果を調べるのに適している。

【0074】

群れで飼育した成体のラットを、試験開始30分前に、一匹ずつ試験ケージに入れる。試験開始4分前に、試験動物を観察箱に入れる。この適応時間の後、幼若動物を試験動物と共に入れ、成体動物が年少動物を調べる絶対的時間を2分間にわたり測定する（試行1）。明らかに年少動物に対して向けられた全行動、即ち、その間年長動物が年少動物から1cm以上離れずにした、肛門性器の調査、追跡および毛繕い、を測定する。その後幼若動物を取り出し、成体を本発明の化合物または媒体で処置し、その後それを自分のケージに戻す。24時間の保留時間の後に、試験を繰り返す（試行2）。試行1と比較して短縮された社会的相互作用時間は、成体ラットが年少動物を覚えていることを示す。

10

【0075】

成体動物は、試行1の前に一定の間隔で（例えば、1時間）、または試行1の直後に、媒体（10%エタノール、20% Solutol、70%生理塩水）、または、10%エタノール、20% Solutol、70%生理塩水に溶解した0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kgもしくは3.0mg/kgの本発明の化合物のいずれかの腹腔注射を受ける。媒体処置ラットは、試行1と比較して、試行2において社会的相互作用時間の減少を示さない。従って、それらは、年少動物と既に接触したことを忘れてしまっている。驚くべきことに、本発明の化合物で処置した後の二回目のランにおける社会的相互作用時間は、媒体で処置したものと比較して、有意に減少する。このことは、その物質で処置したラットが幼若動物を覚えており、従って本発明の化合物が学習力および記憶力の改善効果を発揮することを意味する。

20

【0076】

本発明はさらに、障害、特に上述の障害の処置および／または予防のための、本発明の化合物の使用に関する。

【0077】

本発明はさらに、障害、特に上述の障害の処置および／または予防用の医薬を製造するための、本発明の化合物の使用に関する。

30

【0078】

本発明はさらに、本発明の化合物の有効量を使用する、障害、特に上述の障害を処置および／または予防するための方法に関する。

【0079】

本発明はさらに、特に上述の障害を処置および／または予防するための、少なくとも1つの本発明の化合物および1つまたはそれ以上の他の有効成分を含む医薬に関する。

【0080】

本発明の化合物は、全身のおよび／または局所的効果を有し得る。そのために、それらは、例えば、経口、非経腸、経肺、鼻腔、舌下、経舌、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜もしくは耳経路により、またはインプラントもしくはステントとしてなど、適するやり方で投与できる。

40

本発明の化合物は、これらの投与経路に適する投与形で投与できる。

【0081】

経口投与に適する投与形は、当技術の現状に準じて機能し、本発明の化合物を迅速におよび／または修飾されたやり方で送達するものであり、本発明の化合物を結晶および／または無定形および／または溶解形態で含有するもの、例えば、錠剤（非被覆または被覆錠剤、例えば、胃液耐性であるか、またはゆっくりと溶解するか、もしくは不溶であり、そして本発明の化合物の放出を制御する被覆を有するもの）、口内で迅速に崩壊する錠剤、またはフィルム／ウェハース（wafers）、フィルム／凍結乾燥剤、カプセル剤（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル剤）、糖衣錠剤、顆粒剤、ペレット剤、粉末剤、乳

50

剤、懸濁剤、エアゾル剤または液剤である。

【0082】

非経腸投与は、吸収段階を回避して（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊椎内または腰椎内）、または吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）行うことができる。非経腸投与に適する投与形は、なかんずく、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌粉末剤の形態の注射および点滴用製剤である。

【0083】

他の投与経路に適する例は、吸入用医薬形態（なかんずく、粉末吸入器、ネブライザー）、点鼻薬、液剤、スプレー；舌、舌下または頬側投与用錠剤、フィルム／ウェハース（wafer）またはカプセル剤、坐剤、耳または眼用製剤、腔カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、震盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチなど）、ミルク、ペースト、フォーム、散剤、インプラントまたはステントが含まれる。

10

【0084】

本発明の化合物は、上述の投与形に変換できる。これは、それ自体知られているやり方で、不活性、非毒性の医薬的に適する賦形剤と混合することにより行うことができる。これらの賦形剤には、なかんずく、担体（例えば、微晶性セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色剤（例えば、酸化鉄などの無機色素）並びに風味および／または臭気隠蔽剤が含まれる。

20

【0085】

本発明はさらに、少なくとも1つの本発明の化合物を、通常1つまたはそれ以上の不活性、非毒性、医薬的に適する賦形剤と一緒に含む医薬、および上記目的のためのそれらの使用に関する。

【0086】

一般的に、非経腸投与で1日当たり約0.001ないし10mg／体重kgの量を投与するのが、有効な結果を得るために有利であることが判明した。1日当たりの経口投与量は、約0.005ないし3mg／体重kgである。

30

【0087】

それでもやはり、特に体重、適用経路、有効成分に対する個体の挙動、製剤のタイプおよび投与を行う時間または間隔に応じて、上述の量から逸脱することが必要であり得る。従って、前述の最少量未満で十分な場合もあれば、前述の上限を超えなければならない場合もある。大量に投与する場合、それを1日かけて複数の単回用量に分割するのが望ましい。

【0088】

以下の試験および実施例におけるパーセントのデータは、断りのない限り、重量パーセントであり、部は重量部である。液体／液状溶液の溶媒比、希釈率および濃度のデータは、各々体積をベースとする。

40

【実施例】

【0089】

略号：

【表 2】

BSA	ウシ血清アルブミン
DCI	直接化学イオン化 (MS中)
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MS中)
Fp.	融点
h	時間
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー
LC-MS	組み合わされた液体クロマトグラフィーー質量分析
min	分
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分光分析
R _t	保持時間 (HPLC中)
Tris	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
TLC	薄層クロマトグラフィー

10

【0090】

LC-MS 方法:方法 1

20

MS 装置タイプ: Micromass ZQ; HPLC 装置タイプ: TSP P4000, TSP AS300, TSP UV3000; カラム: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 x 2 mm, 3.0 μm; 溶離剤 A: 水 + 50% 強度蟻酸 250 μl / l、溶離剤 B: アセトニトリル + 50% 強度蟻酸 250 μl / l; 勾配: 0.0 分 0% B → 0.2 分 0% B → 2.9 分 70% B → 3.1 分 90% B → 4.5 分 90% B; オープン: 50 °C; 流速: 0.8 ml / 分; UV 検出: 210 nm。

【0091】

方法 2

器具: HPLC Agilent Series 1100 を伴う Micromass Platform LCZ; カラム: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μm; 溶離剤 A: 水 1 l + 50% 強度蟻酸 1 ml、溶離剤 B: アセトニトリル 1 l + 50% 蟻酸 1 ml; 勾配: 0.0 分 100% A → 0.2 分 100% A → 2.9 分 30% A → 3.1 分 10% A → 4.5 分 10% A; オープン: 55 °C; 流速: 0.8 ml / 分; UV 検出: 208 - 400 nm。

30

【0092】

方法 3

MS 装置タイプ: Micromass ZQ; HPLC 装置タイプ: Waters Alliance 2790; カラム: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 x 2 mm, 3.0 μm; 溶離剤 B: アセトニトリル + 0.05% 蟻酸、溶離剤 A: 水 + 0.05% 蟻酸; 勾配: 0.0 分 5% B → 2.0 分 40% B → 4.5 分 90% B → 5.5 分 90% B; オープン: 45 °C; 流速: 0.0 分 0.75 ml / 分 → 4.5 分 0.75 ml / 分 → 5.5 分 1.25 ml / 分; UV 検出: 210 nm。

【0093】

40

方法 4

器具: HPLC Agilent Series 1100 を伴う Micromass Quattro LCZ; カラム: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μm; 溶離剤 A: 1 l 水 + 1 ml 50% 強度蟻酸、溶離剤 B: 1 l アセトニトリル + 1 ml 50% 強度蟻酸; 勾配: 0.0 分 100% A → 0.2 分 100% A → 2.9 分 30% A → 3.1 分 10% A → 4.5 分 10% A; オープン: 55 °C; 流速: 0.8 ml / 分; UV 検出: 208 - 400 nm。

【0094】

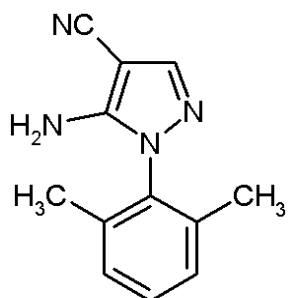
出発化合物:実施例 1 A

5-アミノ-1-(2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリ

50

ル

【化 1 0】



10

2,6-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩 3.0 g (17.3 mmol) を、エトキシメチレンマロノニトリル 2.1 g (17.3 mmol) と共にエタノール 40 ml に懸濁し、トリエチルアミン 7.3 ml (52.1 mmol) を添加する。反応混合物を還流に 3 h 加熱する。その間に澄んだ溶液が形成される。室温に冷却後、ジエチルエーテルを添加する。沈殿するトリエチルアンモニウムクロリドを濾過する。溶媒を真空で除去し、残渣を分取 HPLC (YMC gel ODS-AQ S 5/15 μ m; 溶離剤 A: 水、溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: 0 分 30% B、5 分 30% B、50 分 95% B) により精製する。生成物 2.3 g (理論値の 62%) を黄色結晶として得る。

LC-MS (方法 1): $R_t = 2.77$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 213$ (M+H)⁺

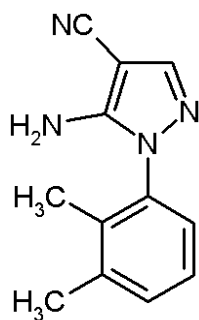
20

【0095】

実施例 2 A

5-アミノ-1-(2,3-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 1 1】



30

実施例 1 A の製造と同様に、2,3-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩 3 g (17.4 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 2.12 g (17.4 mmol) およびトリエチルアミン 7.3 ml (52.1 mmol) から出発して、所望の生成物 2.08 g (理論値の 56%) を得る。

LC-MS (方法 1): $R_t = 2.79$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 213$ (M+H)⁺

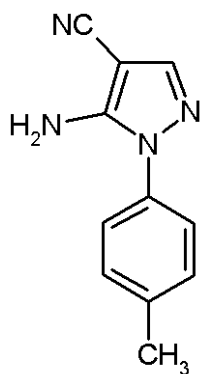
40

【0096】

実施例 3 A

5-アミノ-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 1 2】



10

実施例 1 A の製造と同様に、4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 3 g (18.9 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 2.3 g (18.9 mmol) およびトリエチルアミン 7.9 ml (56.7 mmol) から出発して、所望の生成物 2.16 g (理論値の 57%) を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 3.0$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 199$ (M+H)⁺

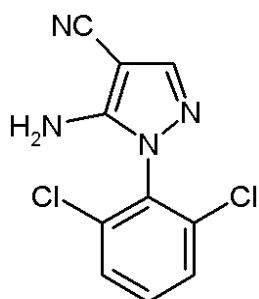
【0097】

実施例 4 A

5-アミノ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

20

【化 1 3】



30

実施例 1 A の製造と同様に、2,6-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩 3 g (14.1 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 1.7 g (14.1 mmol) およびトリエチルアミン 5.8 ml (42.2 mmol) から出発して、カラムクロマトグラフィー (移動相ジクロロメタン/メタノール 98:2) による精製の後、所望の生成物 2.9 g (理論値の 83%) を得る。

LC-MS (方法 3) : $R_t = 2.8$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 253$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.82$ (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (s, 1H) ppm.

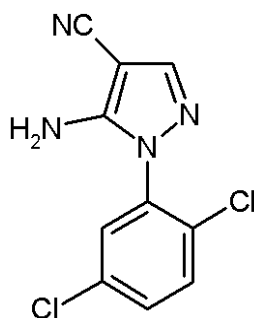
【0098】

40

実施例 5 A

5-アミノ-1-(2,5-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 1 4】



10

実施例 1 A の製造と同様に、2,5-ジクロロフェニルヒドラジン 3 g (16.9 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 2.0 g (16.9 mmol) およびトリエチルアミン 7.1 ml (50.8 mmol) から出発して、所望の生成物 2.2 g (理論値の 51%) を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 3.2$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 253$ (M+H)⁺

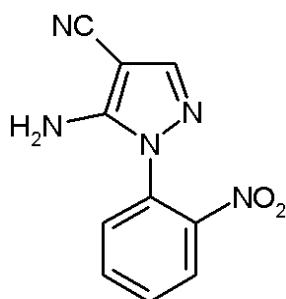
【0099】

実施例 6 A

5-アミノ-1-(2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 1 5】

20



実施例 1 A の製造と同様に、2-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩 3 g (15.8 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 1.93 g (16.9 mmol) およびトリエチルアミン 6.6 ml (47.6 mmol) から出発して、所望の生成物 1.9 g (理論値の 53%) を得る。

30

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.8$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 230$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.87$ (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H) ppm.

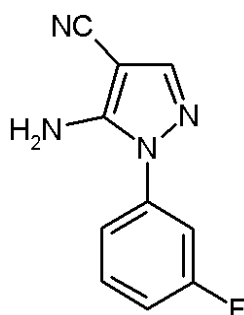
【0100】

実施例 7 A

5-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 1 6】

40



実施例 1 A の製造と同様に、3-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 4 g (24.6 m

50

mol)、エトキシメチレンマロノニトリル 3 g (24.6 mmol) およびトリエチルアミン 10.3 ml (73.8 mmol) から出発して、所望の生成物 1.5 g (理論値の 31%) を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.9$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 203$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 6.81$ (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.80 (s, 1H) ppm.

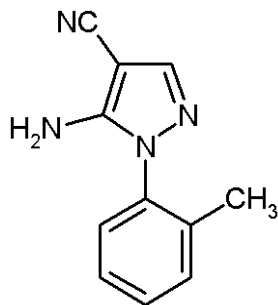
【0101】

実施例 8 A

5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

10

【化 17】



20

2-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 10.2 g (64.4 mmol) をエトキシメチレンマロノニトリル 7.8 g (64.4 mmol) と共にメタノール 100 ml に懸濁し、トリエチルアミン 26.9 ml (193.3 mmol) を添加する。反応混合物を還流に終夜加熱する。その間に澄んだ溶液が形成される。その後溶液を減圧下で留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、移動相ジクロロメタン) により精製する。所望の生成物 10.8 g (理論値の 85%) を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 3.10$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 199$ (M+H)⁺

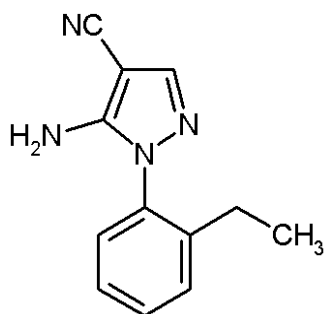
【0102】

実施例 9 A

5-アミノ-1-(2-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

30

【化 18】



40

実施例 1 A の製造と同様に、2-エチルフェニルヒドラジン塩酸塩 3.0 g (17.0 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 2.12 g (17.0 mmol) およびトリエチルアミン 7.1 ml (51.1 mmol) から出発して、所望の生成物 3.05 g (理論値の 83.5%) を得る。

m.p. : 130 °C

MS (ESI pos) : $m/z = 213$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 1.0$ (t, 3H), 2.35 (q, 2H), 6.4 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.7 (s, 1H) ppm.

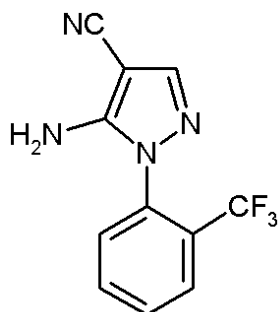
【0103】

50

実施例 10 A

5-アミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 19】



10

実施例 1 A の製造と同様に、2-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン塩酸塩 4.8 g (25.9 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 3.16 g (25.9 mmol) およびトリエチルアミン 7.2 ml (51.7 mmol) から出発して、所望の生成物 5.02 g (理論値の 76.9%) を得る。

m.p.: 190 °C

MS (ESI pos): m/z = 253 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.6 (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.7-8.0 (m, 4H) ppm.

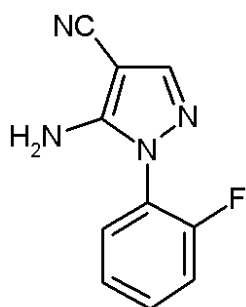
20

【0104】

実施例 11 A

5-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 20】



30

実施例 1 A の製造と同様に、2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 5.0 g (30.8 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 3.27 g (26.7 mmol) およびトリエチルアミン 11.3 ml (81.3 mmol) から出発して、所望の生成物 5.13 g (純度 88%、理論値の 84%) を得る。

MS (ESI pos): m/z = 203 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.7 (s, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

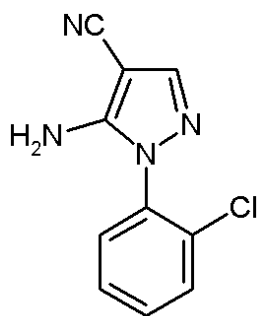
【0105】

40

実施例 12 A

5-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 2 1】



10

実施例 1 A の製造と同様に、2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 5.0 g (27.1 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 3.31 g (27.1 mmol) およびトリエチルアミン 11.3 ml (81.3 mmol) から出発して、所望の生成物 4.64 g (理論値の 78%) を得る。

m.p.: 135 °C

MS (ESI pos): m/z = 219 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.6 (s, 2H), 7.45-7.75 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

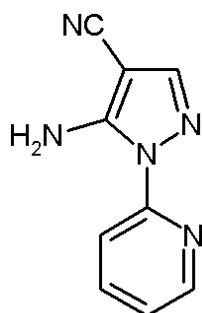
【0106】

実施例 13 A

5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

20

【化 2 2】



30

実施例 1 A の製造と同様に、2-ヒドラジノピリジン 3.0 g (26.7 mmol、純度 97%)、エトキシメチレンマロノニトリル 3.26 g (26.7 mmol) およびトリエチルアミン 7.4 ml (53.3 mmol) から出発して、所望の生成物 2.3 g (理論値の 46.6%) を得る。

m.p.: 193 °C

MS (ESI pos): m/z = 186 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.35 (m, 1H), 7.8-8.12 (m, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.5 (m, 1H) ppm.

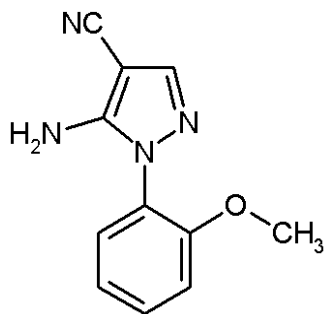
【0107】

実施例 14 A

5-アミノ-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

40

【化 2 3】



10

実施例 1 A の製造と同様に、2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 4.1 g (18 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 2.19 g (18 mmol) およびトリエチルアミン 10 ml (71.9 mmol) から出発して、所望の生成物 3.5 g (理論値の 88%) を得る。

m.p.: 129 °C

MS (ESI pos): m/z = 215 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.8 (s, 3H), 6.3 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.7 (s, 1H) ppm.

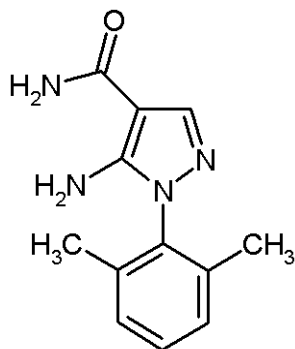
【0108】

実施例 15 A

20

5-アミノ-1-(2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 2 4】



30

5-アミノ-1-(2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 1 A) 2 g (9.4 mmol) を、エタノール 25 ml に溶解し、30% 強度過酸化水素 20 ml と 25% 強度アンモニア 40 ml の混合物を添加する。溶液を室温で終夜攪拌し、次いでロータリーエバポレーター中で約 15 ml に濃縮する。それにより得られる油状の乳液をジクロロメタンに溶かす。それを水および飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で数回洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥させ、続いて溶媒を真空で除去する。残渣を分取 HPLC (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μm; 溶離剤 A: 水、溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: 0 分 30% B、5 分 30% B、50 分 95% B) により精製する。生成物 0.88 g (理論値の 40%) を、無色固体として得る。

40

LC-MS (方法 2): R_t = 2.6 分

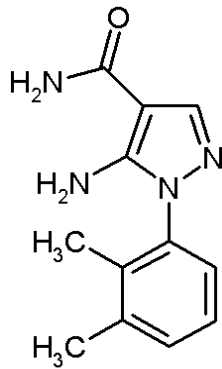
MS (ESI pos): m/z = 231 (M+H)⁺

【0109】

実施例 16 A

5-アミノ-1-(2,3-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 2 5】



10

実施例 1 5 A の製造と同様に、エタノール 2 5 m l 、 3 0 % 強度過酸化水素 1 0 m l および 2 5 % 強度アンモニア 4 0 m l の混合物中の 5 - アミノ - 1 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (実施例 2 A) 1 . 5 g (7 . 1 m m o l) から、所望の生成物 1 . 2 9 g (理論値の 7 0 %) を得る。

L C - M S (方法 2) : $R_t = 2.7$ 分

M S (E S I p o s) : $m/z = 231$ ($M+H$) $^{+}$

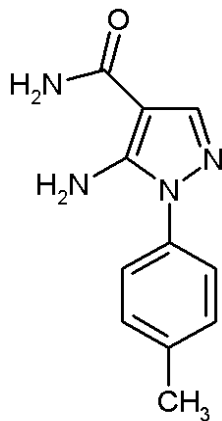
【 0 1 1 0 】

実施例 1 7 A

5 - アミノ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 2 6】



30

実施例 1 5 A の製造と同様に、エタノール 2 5 m l 、 3 0 % 強度過酸化水素 2 0 m l および 2 5 % 強度アンモニア 4 0 m l の混合物中の 5 - アミノ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (実施例 3 A) 2 g (1 0 . 1 m m o l) から、所望の生成物 1 . 0 2 g (理論値の 4 7 %) を得る。

L C - M S (方法 2) : $R_t = 2.7$ 分

M S (E S I p o s) : $m/z = 217$ ($M+H$) $^{+}$

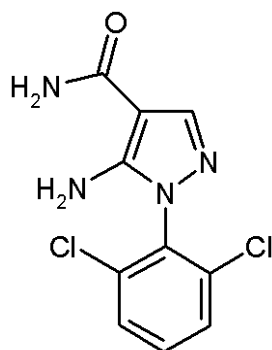
【 0 1 1 1 】

実施例 1 8 A

5 - アミノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 27】



10

実施例 15 A の製造と同様に、エタノール 25 ml、30% 強度過酸化水素 10 ml および 25% 強度アンモニア 40 ml の混合物中の 5-アミノ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 4 A) 2 g (7.9 mmol) から、反応溶液からの結晶化により、所望の生成物 1.6 g (理論値の 74%) を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.5$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 271$ ($M+H$)⁺

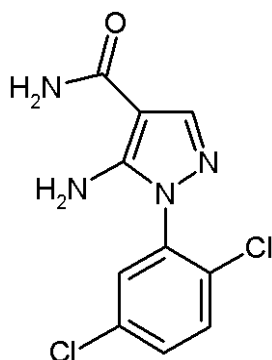
【0112】

実施例 19 A

20

5-アミノ-1-(2,5-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 28】



30

実施例 15 A の製造と同様に、エタノール 25 ml、30% 強度過酸化水素 18 ml および 25% 強度アンモニア 40 ml の混合物中の 5-アミノ-1-(2,5-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 5 A) 2 g (7.9 mmol) から、反応溶液からの結晶化により、所望の生成物 2.02 g (理論値の 94%) を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.8$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 271$ ($M+H$)⁺

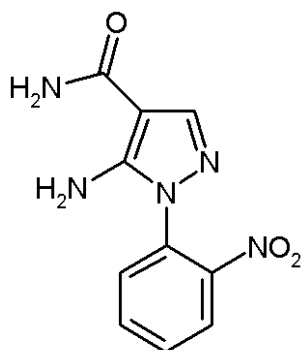
40

【0113】

実施例 20 A

5-アミノ-1-(2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 2 9】



10

実施例 1 5 A の製造と同様に、エタノール 2 5 m l 、 3 0 % 強度過酸化水素 1 6 m l および 2 5 % 強度アンモニア 4 0 m l の混合物中の 5 - アミノ - 1 - (2 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (実施例 6 A) 1 . 5 g (6 . 5 m m o l) から、反応溶液からの結晶化により、所望の生成物 1 . 4 g (理論値の 8 6 %) を得る。

L C - M S (方法 2) : $R_t = 2.3$ 分

M S (E S I p o s) : $m/z = 248$ ($M+H$) $^{+}$

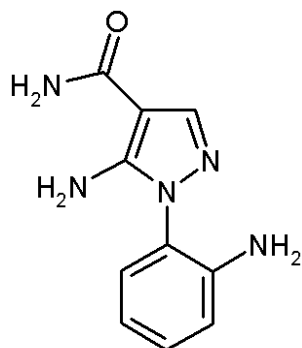
【 0 1 1 4 】

実施例 2 1 A

5 - アミノ - 1 - (2 - アミノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 3 0】



30

5 - アミノ - 1 - (2 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (実施例 2 0 A) 1 . 2 8 g (5 . 2 7 m m o l) を、酢酸エチル 3 0 m l に導入し、塩化スズ (I I) 二水和物 5 . 8 g (2 5 . 8 m m o l) と共に 7 0 ° C で 1 6 時間攪拌する。室温に冷却後、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で p H 9 - 1 0 に合わせる。それにより沈殿するスズ塩を、珪藻土を通して濾過する。濾液を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空中で除去する。所望の生成物 0 . 8 2 g (理論値の 7 2 %) を得る。

L C - M S (方法 4) : $R_t = 3.0$ 分

M S (E S I p o s) : $m/z = 218$ ($M+H$) $^{+}$

40

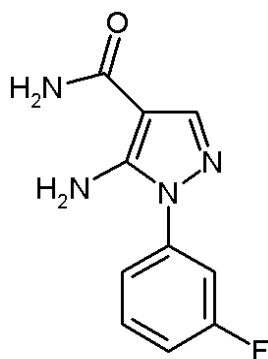
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 5.04$ (s , 2H) , 6.00 (s , 2H) , 6.66 (m , 1H) , 6.89 (m , 1H) , 7.03 (m , 2H) , 7.92 (s , 1H) ppm .

【 0 1 1 5 】

実施例 2 2 A

5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 1】



10

実施例 15 A の製造と同様に、エタノール 25 ml、30% 強度過酸化水素 10 ml および 25% 強度アンモニア 40 ml の混合物中の 5-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 7 A) 1.3 g (6.4 mmol) から、反応溶液からの結晶化により、所望の生成物 1.1 g (理論値の 75%) を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.60$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 221$ (M+H)⁺

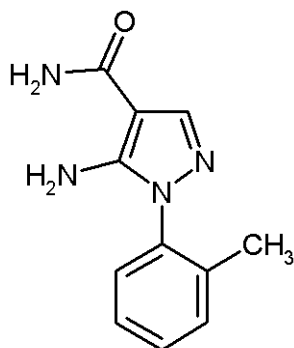
【0116】

実施例 23 A

5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

【化 3 2】



30

96% 強度硫酸 300 ml を、水中で冷却しながら、5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 8 A) 40.0 g (201.8 mmol) に注意深く添加する。次いで、混合物を 40℃ に加熱し、2 時間この温度で攪拌する。冷却後、それを氷水 2 l に注ぎ、50% 強度水酸化ナトリウム溶液で注意深く中和する。酢酸エチルで 3 回抽出 (各回 2 l) した後、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で留去する。生成物 (純度 > 90%) 36.0 g (理論値の 82%) を得、それをさらに精製せずに後の反応に用いる。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.14$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 217$ (M+H)⁺

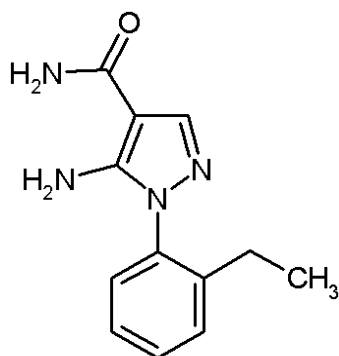
【0117】

実施例 24 A

5-アミノ-1-(2-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

【化 3 3】



10

実施例 15 A の製造と同様に、エタノール 106 ml、30% 強度過酸化水素 27 ml および 25% 強度アンモニア 133 ml の混合物中の 5-アミノ-1-(2-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 9 A) 2.75 g (12.8 mmol) から、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相 0-10% メタノールを含むジクロロメタン) の後に、所望の生成物 2.58 g (理論値の 87%) を得る。

m.p.: 147 °C

MS (ESI pos): m/z = 231 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.0 (t, 3H), 2.4 (q, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.3 (broad d, 2H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

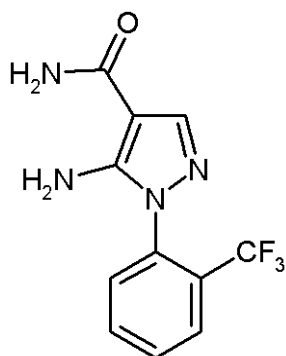
20

【0118】

実施例 25 A

5-アミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 4】



30

実施例 15 A の製造と同様に、エタノール 195 ml、30% 強度過酸化水素 49 ml および 25% 強度アンモニア 244 ml の混合物中の 5-アミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 10 A) 5.0 g (19.8 mmol) から、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相 0-10% メタノールを含むジクロロメタン) の後、所望の生成物 4.01 g (理論値の 87%) を得る。

40

m.p.: 186 °C

MS (ESI pos): m/z = 271 (M+H)⁺

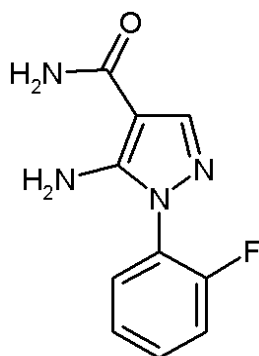
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.1 (s, 2H), 7.0 (broad d, 2H), 7.45-8.0 (m, 5H) ppm.

【0119】

実施例 26 A

5-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 5】



10

実施例 1 5 A の製造と同様に、エタノール 1 7 3 m l 、 3 0 % 強度過酸化水素 4 3 m l および 2 5 % 強度アンモニア 2 1 6 m l の混合物中の 5-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 1 1 A) 5.0 g (21.9 m m o l 、 純度 8 9 %) から、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相 0-10% メタノールを含むジクロロメタン) の後、所望の生成物 3.8 9 g (理論値の 8 1 %) を得る。

m. p. : 1 8 1 °C

M S (E S I p o s) : m / z = 2 2 1 (M + H) ⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.2 (s, 2H), 7.0 (broad d, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.9 (s, 1H) ppm.

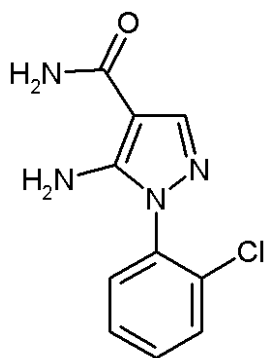
20

【0 1 2 0】

実施例 2 7 A

5-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 6】



30

実施例 1 5 A の製造と同様に、エタノール 1 5 9 m l 、 3 0 % 強度過酸化水素 3 9 m l および 2 5 % 強度アンモニア 1 9 8 m l の混合物中の 5-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 1 2 A) 4.6 g (21.0 m m o l) から、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相 0-10% メタノールを含むジクロロメタン) の後、所望の生成物 3.9 3 g (理論値の 7 9 %) を得る。

m. p. : 1 6 6 °C

M S (E S I p o s) : m / z = 2 3 7 (M + H) ⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.1 (s, 2H), 7.0 (broad d, 2H), 7.4-7.7 (m, 4H), 7.85 (s, 1H) ppm.

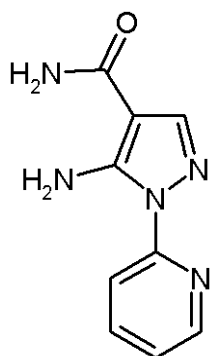
40

【0 1 2 1】

実施例 2 8 A

5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 7】



10

実施例 1 5 A の製造と同様に、エタノール 9 0 m l 、 3 0 % 強度過酸化水素 2 3 m l および 2 5 % 強度アンモニア 1 1 3 m l の混合物中の 5 - アミノ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (実施例 1 3 A) 2 . 3 g (1 2 . 4 m m o l) から、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相 0 - 1 0 % メタノールを含むジクロロメタン) の後、所望の生成物 2 . 2 8 g (理論値の 9 0 %) を得る。

m . p . : 2 1 8 ° C

M S (D C I) : m / z = 2 0 4 (M + H) ⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.1 (broad d, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

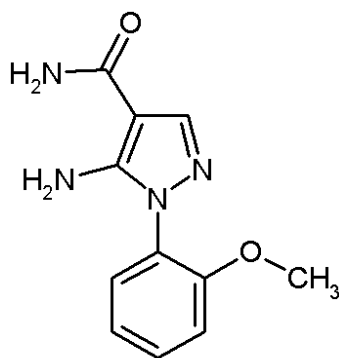
20

【 0 1 2 2 】

実施例 2 9 A

5 - アミノ - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 8】



30

実施例 1 5 A の製造と同様に、エタノール 1 7 2 m l 、 3 0 % 強度過酸化水素 3 4 m l および 2 5 % 強度アンモニア 1 3 7 m l の混合物中の 5 - アミノ - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (実施例 1 4 A) 3 . 5 g (1 6 . 0 m m o l 、 純度 9 8 %) から、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相 0 - 1 0 % メタノールを含むジクロロメタン) の後、所望の生成物 2 . 6 1 g (理論値の 7 0 %) を得る。

m . p . : 1 9 1 ° C

M S (E S I p o s) : m / z = 2 3 3 (M + H) ⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 3.8 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 7.0 (broad s, 2H), 7.05-7.55 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

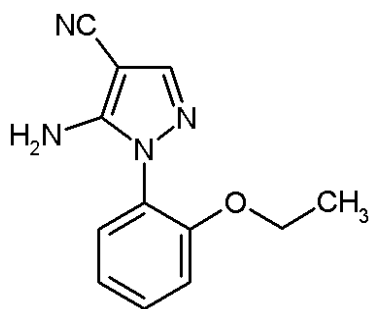
40

【 0 1 2 3 】

実施例 3 0 A

5 - アミノ - 1 - (2 - エトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル

【化 3 9】



10

実施例 1 A の製造と同様に、2-エトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 4.0 g (21.2 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 2.5 g (21.2 mmol) およびトリエチルアミン 8.8 ml (63.6 mmol) から出発して、所望の生成物 2.9 g (理論値の 59%) を得る。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.32$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 229$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 1.25$ (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.71 (s, 1H) ppm.

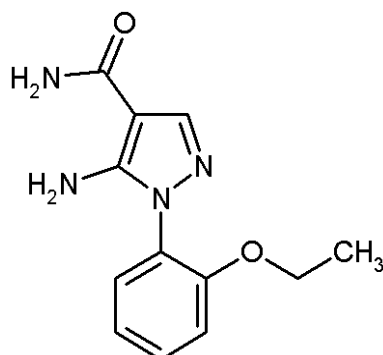
【0124】

実施例 31A

20

5-アミノ-1-(2-エトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 4 0】



30

実施例 15 A の製造と同様に、エタノール 20 ml、30% 強度過酸化水素 10 ml および 25% 強度アンモニア 10 ml の混合物中の 5-アミノ-1-(2-エトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 30 A) 2.5 g (10.9 mmol) から、所望の生成物 2.2 g (理論値の 84%) を得る。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 1.73$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 247$ (M+H)⁺

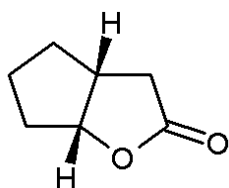
【0125】

実施例 32A

40

cis-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] フラン-2-オン

【化 4 1】



濃硫酸 (96% 強度) 32 ml を、-10℃ に冷却する。次いで、2-シクロペンテン-1-イル酢酸 5.0 g (39.6 mmol) をゆっくりと量り入れ、反応混合物を同じ温

50

度で1 h 攪拌する。それを氷水100 ml に注ぎ、ジエチルエーテル100 ml で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を注意深く留去する。ラセミ体のラクトン2.9 g を70 % 純度 (LC-MS) で得、粗生成物としてさらに用いる。

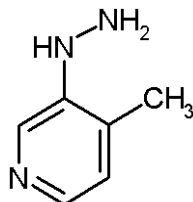
MS (ESI pos) : $m/z = 127 (M+H)^+$

【0126】

実施例 33A

3-ヒドラジノ-4-メチルピリジン

【化42】



10

2.5 M 水性亜硝酸ナトリウム溶液 2.55 ml を、6 N 塩酸 19 ml 中の 3-アミノ-4-メチルピリジン 4.0 g (37 mmol) の溶液に、氷/塩浴中で冷却しながら添加する。得られるジアゾニウム塩溶液を、 -10°C ないし -15°C で、塩酸 26 ml 中の塩化スズ (II) 21 g (111 mmol) の溶液にゆっくりと滴下して添加する。反応を完了させるために、溶液を冷蔵庫で終夜静置する。沈殿した固体を吸引濾過し、水 26 ml に懸濁し、濃水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、濾過する。濾液を各回 20 ml のジクロロメタンで 10 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。高真空下で乾燥させ、所望の生成物 1.45 g (理論値の 31 %) を無色油状物として得る。

20

MS (ESI pos) : $m/z = 124 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.05$ (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.3 (s, 1H) ppm.

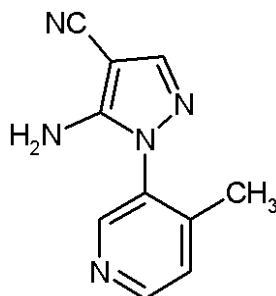
【0127】

実施例 34A

5-アミノ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

30

【化43】



実施例 1A の製造と同様に、3-ヒドラジノ-4-メチルピリジン (実施例 33A) 1.44 g (11.7 mmol)、エトキシメチレンマロノニトリル 1.47 g (11.7 mmol) およびトリエチルアミン 4.9 ml (35 mmol) から出発して、所望の生成物 1.75 g (理論値の 75 %) を得る。

40

MS (ESI pos) : $m/z = 200 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.1$ (s, 3H), 6.7 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H) ppm.

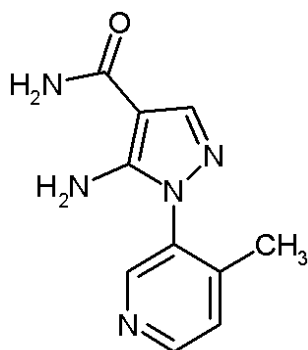
【0128】

実施例 35A

5-アミノ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 4 4】



10

実施例 15 A の製造と同様に、エタノール 105 ml、30% 強度過酸化水素 9.2 ml および 25% 強度アンモニア 84 ml の混合物中の 5-アミノ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例 34 A) 1.75 g (8.78 mmol) から、所望の生成物 1.75 g (理論値の 91%) を得る。

MS (ESI pos): $m/z = 218$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.1$ (s, 3H), 6.2 (s, 2H), 6.6-7.5 (2 broad s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (d, 1H) ppm.

【0129】

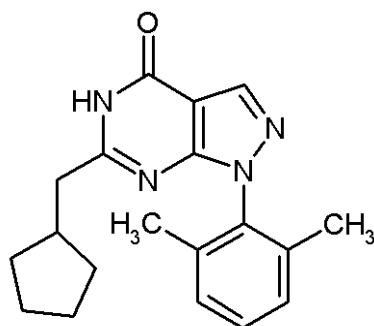
例示の実施態様：

20

実施例 1

6-シクロペンチルメチル-1-(2,6-ジメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン

【化 4 5】



30

5-アミノ-1-(2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 15 A) 0.1 g (0.43 mmol) を、アルゴン下で無水エタノール 6 ml に溶解し、メチルシクロペンチルアセテート 0.24 g (1.7 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (鉱油中の懸濁液) 0.17 g (4.34 mmol) を添加する。反応混合物を還流に終夜加熱する。室温に冷却し、続いて濃塩酸で酸性化する。それにより沈殿する塩化ナトリウムを濾過する。濾液を真空中で濃縮し、残っている残渣を分取 HPLC (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m; 溶離剤 A: 水、溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: 0 分 30% B、5 分 30% B、50 分 95% B) により精製する。生成物 74 mg (理論値の 53%) を無色固体として得る。

40

LC-MS (方法 3): $R_t = 3.79$ 分

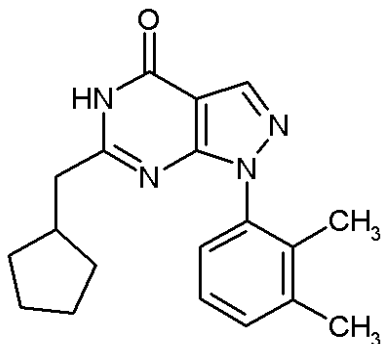
MS (ESI pos): $m/z = 323$ ($M+H$)⁺

【0130】

実施例 2

6-シクロペンチルメチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン

【化 4 6】



10

5-アミノ-1-(2,3-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例16A）0.1 g（0.43 mmol）を、アルゴン下で無水エタノール6 mlに溶解し、メチルシクロペンチルアセテート0.24 g（1.7 mmol）および60%水素化ナトリウム（鉱油中の懸濁液）0.17 g（4.34 mmol）を添加する。反応混合物を還流に終夜加熱する。室温に冷却し、続いて濃塩酸で酸性化する。それにより沈殿する塩化ナトリウムと生成物の混合物を濾過し、水とジエチルエーテルで数回洗浄する。高真空下で乾燥させ、生成物69 mg（理論値の49%）を無色固体として得る。

LC-MS（方法3）： $R_t = 3.57$ 分

MS（ESI pos）： $m/z = 323$ （ $M+H$ ）⁺

20

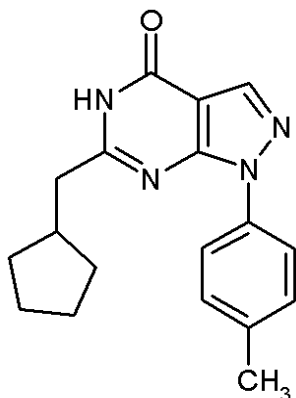
¹H-NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： $\delta = 1.17$ （m, 2H）, 1.48（m, 2H）, 1.59（m, 4H）, 1.87（s, 3H）, 2.19（m, 1H）, 2.33（s, 3H）, 2.54（d, 2H）, 7.16（d, 1H）, 7.25（t, 1H）, 7.36（d, 1H）, 8.21（s, 1H）, 12.12（s, 1H） ppm.

【0131】

実施例3

6-シクロペンチルメチル-1-(4-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 7】



30

実施例1の製造と同様に、5-アミノ-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例17A）0.88 g（0.41 mmol）、メチルシクロペンチルアセテート0.26 g（1.8 mmol）および60%水素化ナトリウム0.16 g（4.09 mmol）から出発して、所望の生成物97 mg（理論値の68%）を無色固体として得る。

40

LC-MS（方法3）： $R_t = 4.09$ 分

MS（ESI pos）： $m/z = 309$ （ $M+H$ ）⁺

¹H-NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： $\delta = 1.23$ （m, 2H）, 1.57（m, 2H）, 1.72（m, 4H）, 2.34（m, 1H）, 2.36（s, 3H）, 2.66（d, 2H）, 7.34（d, 1H）, 7.92（d, 1H）, 8.23（s, 1H）, 12.27（s, 1H） ppm.

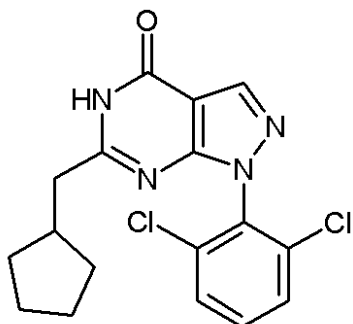
【0132】

50

実施例 4

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

【化 4 8】



10

実施例 2 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 18A）0.1 g（0.37 mmol）、メチルシクロペンチルアセテート 0.2 g（1.4 mmol）および 60%水素化ナトリウム 0.14 g（3.6 mmol）から出発して、所望の生成物 61 mg（理論値の 45%）を無色固体として得る。

LC-MS（方法 3）： $R_t = 3.73$ 分

MS（ESI pos）： $m/z = 363$ （ $M+H$ ）⁺

20

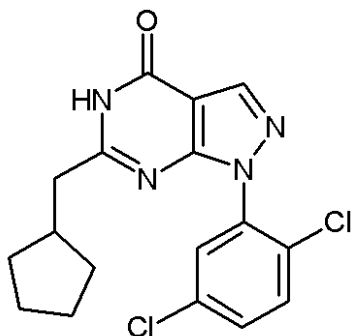
¹H-NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： $\delta = 1.15$ （m, 2H），1.49（m, 2H），1.60（m, 4H），2.21（m, 1H），2.57（d, 2H），7.60（m, 2H），7.69（m, 1H），8.41（s, 1H），12.51（s, 1H）ppm.

【0133】

実施例 5

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

【化 4 9】



30

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2,5-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 19A）0.1 g（0.37 mmol）、メチルシクロペンチルアセテート 0.2 g（1.4 mmol）および 60%水素化ナトリウム 0.14 g（3.6 mmol）から出発して、所望の生成物 32 mg（理論値の 23%）を無色固体として得る。

40

LC-MS（方法 3）： $R_t = 4.0$ 分

MS（ESI pos）： $m/z = 363$ （ $M+H$ ）⁺

¹H-NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： $\delta = 1.15$ （m, 2H），1.49（m, 2H），1.60（m, 4H），2.22（m, 1H），2.55（d, 2H），7.16（d, 1H），7.31（m, 1H），7.32（m, 2H），8.23（s, 1H），12.39（s, 1H）ppm.

【0134】

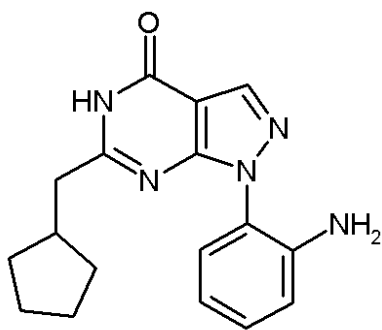
実施例 6

1-(2-アミノフェニル)-6-シクロペンチルメチル-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

50

3,4-d] ピリミジン-4-オン

【化50】



10

実施例1の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-アミノフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(実施例21A) 0.1 g (0.46 mmol)、メチルシクロペンチルアセテート 0.19 g (1.4 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.18 g (4.6 mmol) から出発して、所望の生成物 61 mg (理論値の 42%) を無色固体として得る。

LC-MS (方法4) : $R_t = 3.9$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 310$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : $\delta = 1.17$ (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 12.47 (s, 1H) ppm.

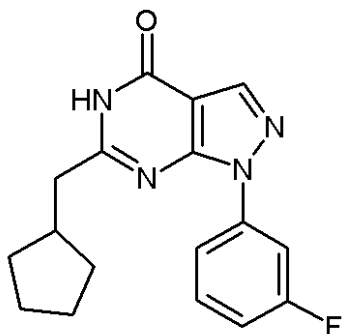
20

【0135】

実施例7

6-シクロペンチルメチル-1-(3-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化51】



30

実施例1の製造と同様に、5-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(実施例22A) 0.1 g (0.45 mmol)、メチルシクロペンチルアセテート 0.26 g (1.8 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.18 g (4.5 mmol) から出発して、所望の生成物 82 mg (理論値の 58%) を無色固体として得る。

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 3.74$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 313$ (M+H)⁺

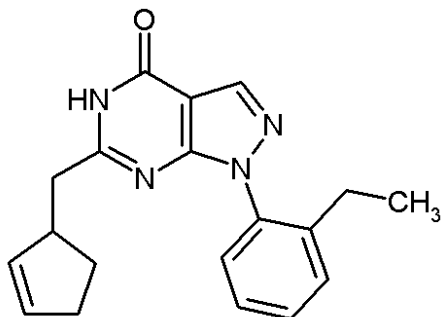
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : $\delta = 1.12$ (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.69 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 12.37 (s, 1H) ppm.

【0136】

実施例8

6-(2-シクロペンテン-1-イルメチル)-1-(2-エチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 2】



10

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 24 A) 0.15 g (0.65 mmol)、メチル 2-シクロペンテン-1-イルアセテート 0.27 g (1.95 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.13 g (3.2 mmol) から出発して、所望の生成物 64 mg (理論値の 31%) を無色固体として得る。

m.p.: 146 °C

MS (ESI pos): m/z = 321 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.95 (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.75 (m, 6H), 3.0 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.25-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

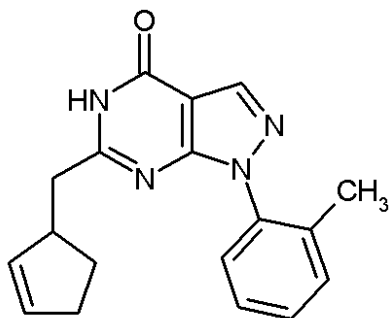
20

【0137】

実施例 9

6-(2-シクロペンテン-1-イルメチル)-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 3】



30

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 23 A) 0.12 g (0.56 mmol)、メチル 2-シクロペンテン-1-イルアセテート 0.24 g (1.7 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.11 g (2.8 mmol) から出発して、所望の生成物 44 mg (理論値の 26%) を無色固体として得る。

m.p.: 179 °C

MS (ESI pos): m/z = 307 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.1-2.75 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

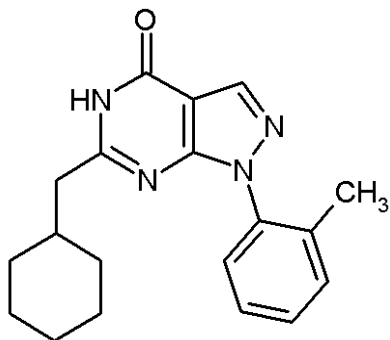
40

【0138】

実施例 10

6-シクロヘキシルメチル-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 4】



10

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 23A）0.15 g（0.68 mmol）、エチルシクロヘキシルアセテート 0.35 g（2.04 mmol）および 60% 水素化ナトリウム 0.136 g（3.4 mmol）から出発して、所望の生成物 65 mg（理論値の 29%）を無色固体として得る。

m.p. : 169 °C

MS (ESI pos) : m/z = 323 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.9-1.3 (m, 5H), 1.5-1.9 (m, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

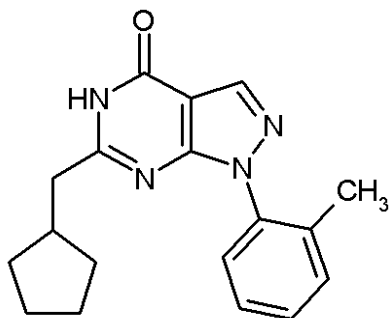
20

【0139】

実施例 11

6-シクロペンチルメチル-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 5】



30

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 23A）0.1 g（0.46 mmol）、エチルシクロペンチルアセテート 0.237 g（純度 92%、1.39 mmol）および 60% 水素化ナトリウム 0.093 g（2.32 mmol）から出発して、所望の生成物 43 mg（理論値の 30%）を無色固体として得る。

m.p. : 181 °C

MS (ESI pos) : m/z = 309 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1-1.55 (m, 8H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.15 (s, 1H) ppm.

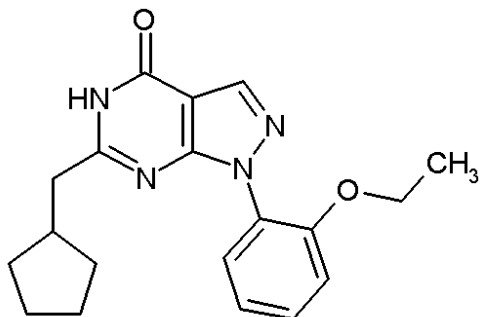
40

【0140】

実施例 12

6-シクロペンチルメチル-1-(2-エトキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 6】



10

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-エトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 31A）0.1 g（0.41 mmol）、エチルシクロペンチルアセテート 0.231 g（1.6 mmol）および 60%水素化ナトリウム 0.162 g（4.1 mmol）から出発して、所望の生成物 73 mg（理論値の 52%）を無色固体として得た。

LC-MS（方法 3）： $R_t = 3.5$ 分

MS（ESI pos）： $m/z = 339$ （ $M+H$ ）⁺

¹H-NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： $\delta = 1.10$ （t, 3H）, 1.22（m, 2H）, 1.45（m, 2H）, 1.59（m, 4H）, 1.96（m, 1H）, 2.54（d, 2H）, 4.02（q, 2H）, 7.08（m, 1H）, 7.23（m, 1H）, 7.37（m, 1H）, 7.48（m, 1H）, 8.16（s, 1H）, 12.06（s, 1H） ppm.

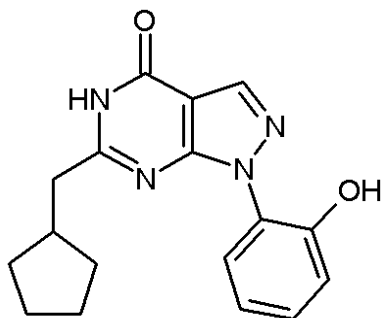
20

【0141】

実施例 13

6-シクロペンチルメチル-1-(2-ヒドロキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 7】



30

ジクロロメタン中の 1M 三臭化ホウ素溶液 4 ml を、6-シクロペンチルメチル-1-(2-エトキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例 12）0.2 g（0.59 mmol）に添加し、反応混合物を室温で 1 h 攪拌した。水性の加水分解に続き、ジクロロメタンで抽出する。生成物を分取 HPLC（YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m；溶離剤 A：水、溶離剤 B：アセトニトリル；勾配：0 分 30% B、5 分 30% B、50 分 95% B）により精製する。生成物 0.167 g（理論値の 91%）を無色固体として得る。

40

LC-MS（方法 4）： $R_t = 2.54$ 分

MS（ESI pos）： $m/z = 311$ （ $M+H$ ）⁺

¹H-NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： $\delta = 1.17$ （m, 2H）, 1.42（m, 6H）, 2.19（m, 1H）, 2.54（d, 2H）, 6.93（m, 1H）, 7.04（m, 1H）, 7.32（m, 1H）, 8.18（s, 1H）, 9.92（s, 1H）, 12.12（s, 1H） ppm.

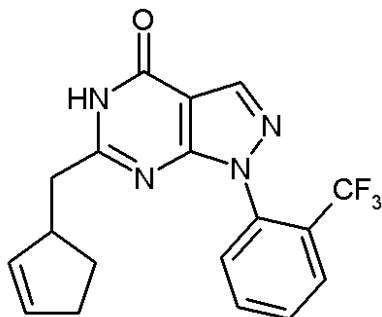
【0142】

実施例 14

6-(2-シクロペンテン-1-イルメチル)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 5 8】



10

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(実施例 2 5 A) 0.15 g (0.56 mmol)、メチル 2-シクロペンテン-1-イルアセテート 0.233 g (1.67 mmol) および 60%水素化ナトリウム 0.111 g (2.78 mmol) から出発して、所望の生成物 57 mg (理論値の 29%) を無色固体として得る。

m.p.: 153 °C

MS (ESI pos): m/z = 361 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.75-8.0 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

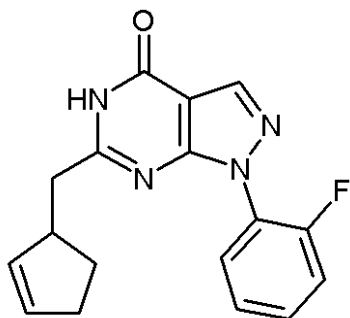
20

【0143】

実施例 15

6-(2-シクロペンテン-1-イルメチル)-1-(2-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 9】



30

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(実施例 2 6 A) 0.15 g (0.66 mmol)、メチル 2-シクロペンテン-1-イルアセテート 0.279 g (1.99 mmol) および 60%水素化ナトリウム 0.133 g (2.78 mmol) から出発して、所望の生成物 77 mg (理論値の 37%) を無色固体として得る。

m.p.: 163 °C

MS (ESI pos): m/z = 311 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.5 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.45 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.3-7.7 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.3 (s, 1H) ppm.

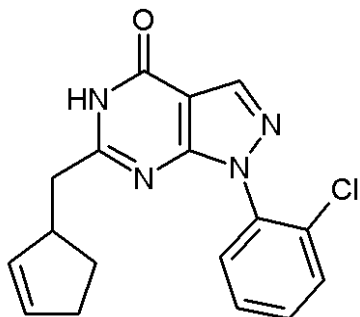
40

【0144】

実施例 16

6-(2-シクロペンテン-1-イルメチル)-1-(2-クロロフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 0】



10

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 27A）0.15 g（0.63 mmol）、メチル 2-シクロペンテン-1-イルアセテート 0.266 g（1.90 mmol）および 60% 水素化ナトリウム 0.127 g（3.17 mmol）から出発して、所望の生成物 50 mg（理論値の 24%）を無色固体として得る。

m.p.: 150 °C

MS (ESI pos): m/z = 327 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.5 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

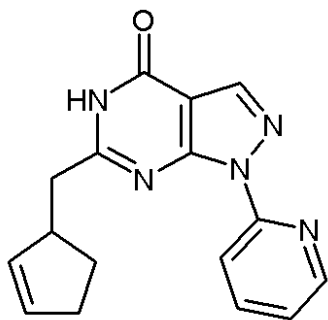
20

【0145】

実施例 17

6-(2-シクロペンテン-1-イルメチル)-1-(2-ピリジニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 1】



30

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 28A）0.15 g（0.74 mmol）、メチル 2-シクロペンテン-1-イルアセテート 0.31 g（2.21 mmol）および 60% 水素化ナトリウム 0.147 g（3.69 mmol）から出発して、所望の生成物 76 mg（理論値の 35%）を無色固体として得る。

m.p.: 239 °C

MS (ESI pos): m/z = 294 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.55 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.15-2.45 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 5.65-5.8 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 12.3 (s, 1H) ppm.

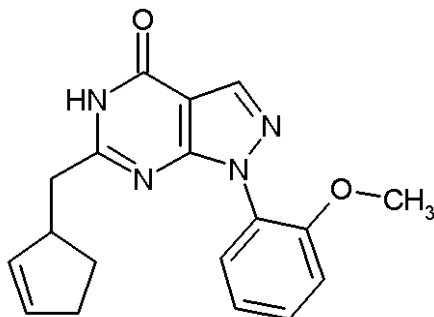
40

【0146】

実施例 18

6-(2-シクロペンテン-1-イルメチル)-1-(2-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 2】



10

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例 29A）0.15 g（0.65 mmol）、メチル 2-シクロペンテン-1-イルアセテート 0.272 g（1.94 mmol）および 60% 水素化ナトリウム 0.129 g（3.23 mmol）から出発して、所望の生成物 82 mg（理論値の 39%）を無色固体として得る。

m.p. : 182 °C

MS (ESI pos) : m/z = 323 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.5 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.45 (m, 2H), 2.45-2.75 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.0-7.55 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.15 (s, 1H) ppm.

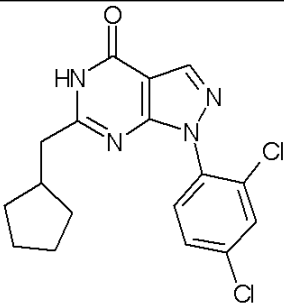
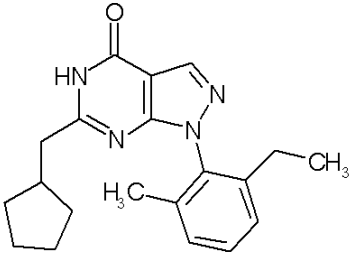
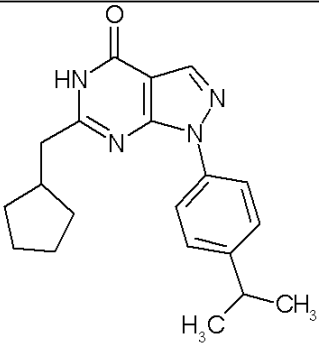
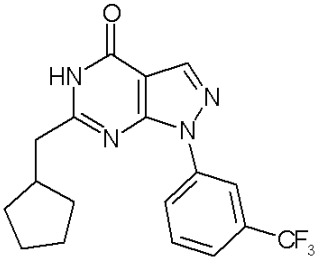
20

【0147】

下表 2 に列挙する例示的实施態様 19-31 は、上記の実施例と同様に、対応する出発化合物と丁度同じように得る。

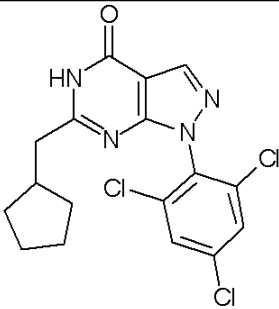
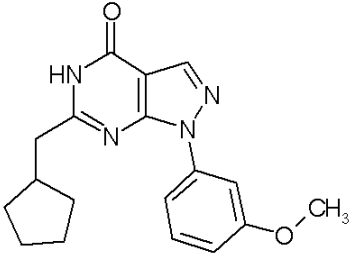
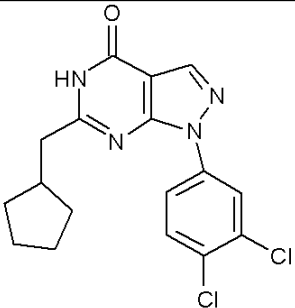
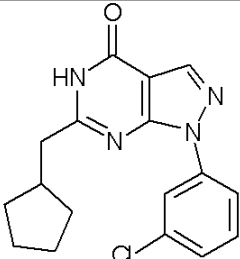
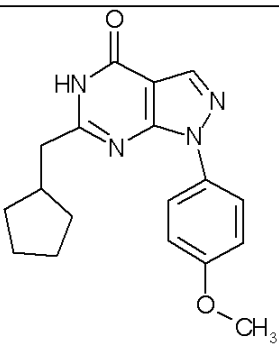
表 2 :

【表 3】

実施例 番号	構造	収率 [理論値 の%]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [分]	LC-MS 方法
19		14.1	364	4.05	3
20		29.8	337	3.97	3
21		26.1	337	4.52	3
22		48.5	363	4.39	3

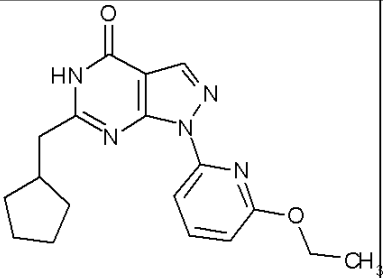
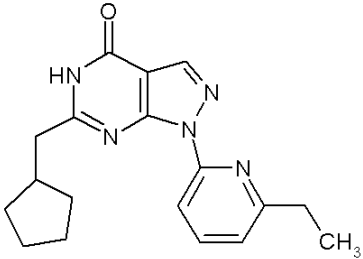
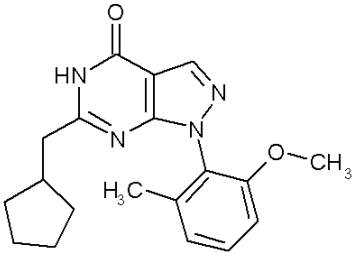
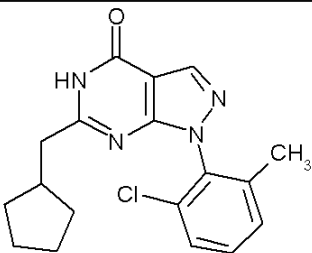
【 0 1 4 8 】

【表 4】

実施例 番号	構造	収率 [理論値 の%]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [分]	LC-MS 方法
23		14.6	398	4.20	3
24		78.7	325	3.88	3
25		28.4	364	4.70	3
26		48.9	329	4.30	3
27		60.1	325	3.79	3

【 0 1 4 9 】

【表 5】

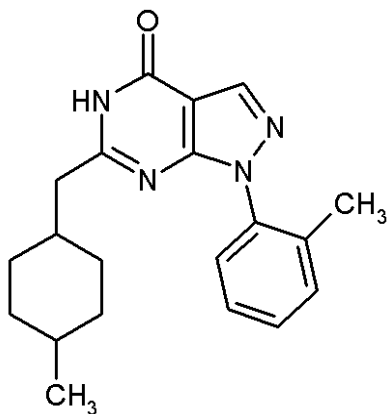
実施例 番号	構造	収率 [理論値 の%]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [分]	LC-MS 方法
28		10.5	340	3.61	1
29		7.9	324	4.00	4
30		48.8	339	4.10	4
31		38.8	343	3.07	1

【0150】

実施例 32

6-[(4-メチルシクロヘキシル)メチル]-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 63】



5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (

10

20

30

40

50

実施例 23A) 150 mg (0.69 mmol) および 2-(4-メチルシクロヘキシル) 酢酸 130 mg (0.83 mmol) を、トリメチルシリルポリホスフェート 3 ml と混合し、130℃で3h攪拌する。熱い反応混合物を水 20 ml に添加し、次いでジクロロメタン (2 x 20 ml) で抽出する。合わせた有機相を水 (20 ml) で、そして飽和塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で留去し、粗生成物を分取 HPLC (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μm; 溶離剤 A: 水、溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: 0 分 30% B、5 分 30% B、50 分 95% B) により精製する。生成物 182 g (理論値の 78%) を得る。

LC-MS (方法 3): $R_t = 4.09$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 337$ (M+H)⁺

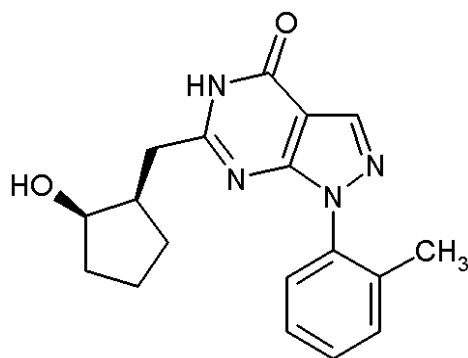
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.68-0.90 (5H), 0.99-1.61 (8H), 1.98-2.07 (4H), 2.16 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28-7.51 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.27 (s, 1H) ppm.

【0151】

実施例 33

6-{[(1,2-cis)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチル}-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (ラセミ体)

【化 64】



5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 23A) 200 mg (0.93 mmol) および cis-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン (純度約 70%、実施例 32A) 525 mg を無水エタノール 10 ml にアルゴン下で溶解し、ナトリウムエトキシド 315 mg (4.6 mmol) を添加する。反応混合物を還流で終夜加熱する。室温に冷却し、続いて水 25 ml で加水分解し、次いで酢酸エチル (2 x 25 ml) で抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で留去する。粗生成物を分取 HPLC (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μm; 溶離剤 A: 水、溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: 0 分 30% B、5 分 30% B、50 分 95% B) で精製する。所望の生成物 90 mg (理論値の 30%) を得る。

MS (ESI pos): $m/z = 325$ (M+H)⁺

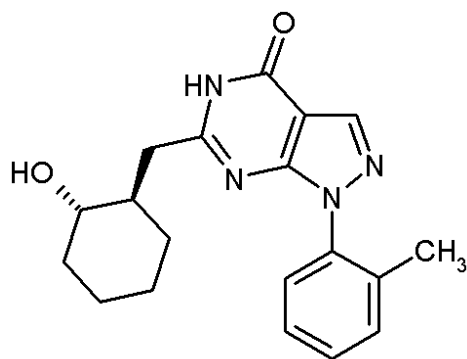
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28-1.74 (7H), 2.07 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 12.07 (s, 1H) ppm.

【0152】

実施例 34

6-{[(1,2-trans)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 5】



10

5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例23A）200mg（0.93mmol）およびrac-ヘキサヒドロ-1-ベンゾフラン-2（3H）オン（cisおよびtransジアステレオマーの混合物；製造には、例えば、K.F. Podraza et al., J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 293-295 参照）583mg（4.16mmol）を、無水エタノール10mlにアルゴン下で溶解し、ナトリウムエトキシド315mg（4.6mmol）を添加する。反応混合物を還流に終夜加熱し、室温に冷却し、続いて水25mlで加水分解し、次いで酢酸エチル（2 x 25ml）で抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で留去する。粗生成物を分取HPLC（YMC Gel ODS-AQ S 5/15μm；溶離剤A：水、溶離剤B：アセトニトリル；勾配：0分30%B、5分30%B、50分95%B）により精製する。所望の生成物68mg（理論値の21%）を得る。

20

MS（ESI pos）：m/z = 339（M+H）⁺

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ = 0.97（m, 2H），1.15（m, 2H），2.51（d, 2H），1.64（m, 2H），1.81（m, 1H），2.07（s, 3H），2.26（dd, 1H），2.99-3.10（2H），4.61（d, 1H），7.37（m, 2H），7.44（m, 2H），8.23（s, 1H），12.11（s, 1H）ppm.

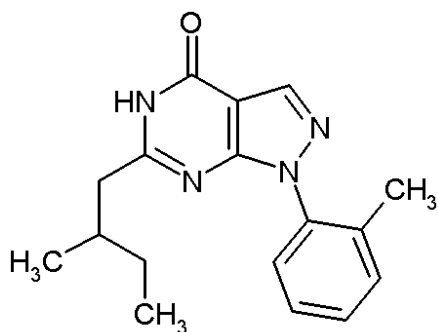
【0153】

実施例35

6-(2-メチルブチル)-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（ラセミ体）

30

【化 6 6】



40

実施例1の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（実施例23A）0.8g（3.7mmol）、エチル3-メチルバレレート2.72g（純度98%、18.5mmol）および60%水素化ナトリウム0.740g（24mmol）から出発して、所望の生成物784mg（理論値の71%）を無色固体として得る。

m.p. : 132°C

MS（ESI pos）：m/z = 297（M+H）⁺

¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ = 0.8（m, 6H），1.1-1.4（m, 2H），1.9（m, 1H），2.1（s, 3H），2.4（dd, 1H），2.55（dd, 1H），7.3-7.5（m, 4H），8.2（s, 1H），12.2（s, 1H）ppm.

50

【0154】

実施例35-1

6-(2-メチルブチル)-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(エナンチオマーI)

実施例35のラセミ体(380mg)を、キラル固定相のHPLCによりエナンチオマーに分離する[キラルセクター(chiral selector)のポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンL-メンチルアミド)をベースとする、製造および使用の原理には、EP-A-379917参照; 380mm x 100mmカラム、流速100ml/分、温度24℃、移動相: イソヘキサン/酢酸エチル20:80]。実施例35-1は、これらの条件で早く溶離するエナンチオマーIである($R_t = 15.2$ 分)。

m.p.: 122℃

【0155】

実施例35-2

6-(2-メチルブチル)-1-(2-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(エナンチオマーII)

実施例35のラセミ体(380mg)を、キラル固定相のHPLCによりエナンチオマーに分離する[キラルセクターのポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンL-メンチルアミド)をベースとする、製造および使用の原理には、EP-A-379917参照; 380mm x 100mmカラム、流速100ml/分、温度24℃、移動相: イソヘキサン/酢酸エチル20:80]。実施例35-2は、これらの条件で遅く溶離するエナンチオマーIIである($R_t = 18.1$ 分)。

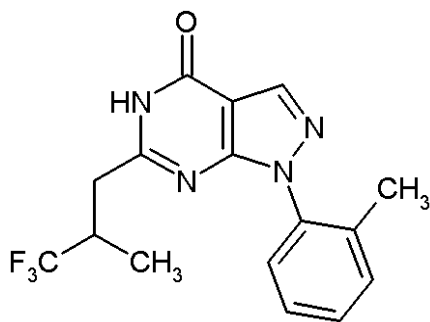
m.p.: 122℃

【0156】

実施例36

1-(2-メチルフェニル)-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(ラセミ体)

【化67】



実施例1の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(実施例23A)0.2g(0.92mmol)、エチル3-メチル-4,4,4-トリフルオロブチレート0.852g(4.62mmol)および60%水素化ナトリウム0.129g(3.24mmol)から出発して、所望の生成物216mg(理論値の69%)を無色固体として得る。

m.p.: 160℃

MS(ESI pos): $m/z = 337$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.1$ (d, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.7 (dd, 1H), 2.85-3.0 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H) ppm.

【0157】

実施例36-1

1-(2-メチルフェニル)-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(エナンチオマーI)

実施例 36 のラセミ体 (180 mg) を、キラル固定相の HPLC によりエナンチオマーに分離する (カラム: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; 流速: 20 ml / 分; 温度: 24 °C; 移動相: イソヘキサン / イソプロパノール 92 : 8)。実施例 36-1 は、これらの条件で早く溶離するエナンチオマー I である ($R_t = 10.37$ 分)。

m.p. : 154 °C

【0158】

実施例 36-2

1-(2-メチルフェニル)-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン (エナンチオマー I I)

10

実施例 36 のラセミ体 (180 mg) をキラル固定相の HPLC によりエナンチオマーに分離する (カラム: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; 流速: 20 ml / 分; 温度: 24 °C; 移動相: イソヘキサン / イソプロパノール 92 : 8)。実施例 36-2 は、これらの条件で遅く溶離するエナンチオマー I I である ($R_t = 11.73$ 分)。

m.p. : 153 °C

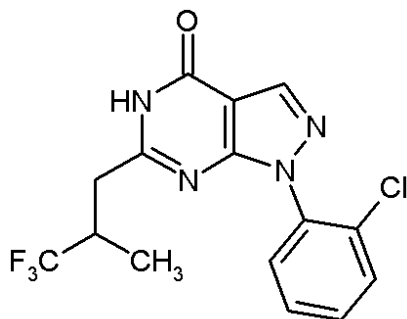
【0159】

実施例 37

1-(2-クロロフェニル)-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン (ラセミ体)

【化68】

20



実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 27A) 0.3 g (1.27 mmol)、エチル 3-メチル-4,4,4-トリフルオロブチレート 1.17 g (6.34 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.254 g (6.34 mmol) から出発して、所望の生成物 321 mg (理論値の 69%) を無色固体として得る。

30

m.p. : 166 °C

MS (ESI pos) : m/z = 357 (M+H) ⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (d, 3H), 2.7 (dd, 1H), 2.85-3.0 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H) ppm.

【0160】

実施例 37-1

40

1-(2-クロロフェニル)-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン (エナンチオマー I)

実施例 37 のラセミ体 (240 mg) を、キラル固定相の HPLC によりエナンチオマーに分離する (カラム: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; 流速: 20 ml / 分; 温度: 24 °C; 移動相: イソヘキサン / イソプロパノール 92 : 8)。実施例 37-1 は、これらの条件で早く溶離するエナンチオマー I である ($R_t = 11.92$ 分)。

m.p. : 220 °C

【0161】

実施例 37-2

50

1-(2-クロロフェニル)-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(エナンチオマー I I)

実施例 37 のラセミ体 (240 mg) を、キラル固定相の HPLC によりエナンチオマーに分離する (カラム: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; 流速: 20 ml/分; 温度: 24 °C; 移動相: イソヘキサン/イソプロパノール 92:8)。実施例 37-2 は、これらの条件 I I で遅く溶離するエナンチオマー I I である ($R_t = 12.67$ 分)。

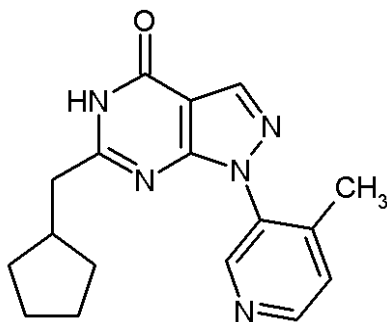
m.p.: 218 °C

【0162】

実施例 38

6-シクロペンチルメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化69】



実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 35A) 0.1 g (0.45 mmol)、エチルシクロペンチルアセテート 0.353 g (2.26 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.09 g (2.26 mmol) から出発して、所望の生成物 102 mg (理論値の 73%) を無色固体として得る。

m.p.: 206 °C

MS (ESI pos): $m/z = 310$ ($M+H$)⁺

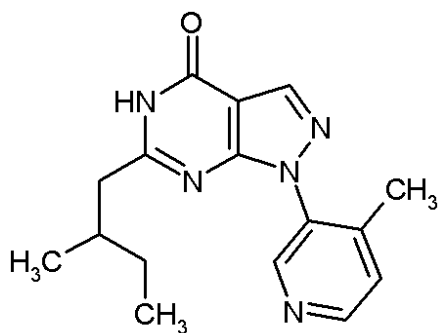
¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.1-1.8$ (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) ppm.

【0163】

実施例 39

6-(2-メチルブチル)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (ラセミ体)

【化70】



実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 35A) 0.2 g (0.92 mmol)、エチル 3-メチルバレレート 0.677 g (4.6 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.184 g (4.6 mmol) から出発して、所望の生成物 186 mg (理論値の 68%) を無色固体として得る。

m. p. : 149 °C

MS (ESI pos) : m/z = 298 (M+H) +

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.8 (m, 6H), 1.1-1.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.25 (s, 1H) ppm.

【0164】

実施例39-1

6-(2-メチルブチル)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (エナンチオマーI)

実施例39(160mg)のラセミ体を、キラル固定相のHPLCによりエナンチオマーに分離する[キラルセクターのポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンL-メンチルアミド)をベースとする、製造および使用の原理には、EP-A-379917参照; 380mm x 75mmカラム、流速100ml/分、温度24°C、移動相: イソヘキサン/酢酸エチル30:70]。実施例39-1は、これらの条件で早く溶離するエナンチオマーIである。

m. p. : 149 °C

R_t = 7.25分 [キラルセクターポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンL-メンチルアミド)、250mm x 4.6mmカラム; 流速1ml/分; 温度24°C; 移動相酢酸エチル]。

【0165】

実施例39-2

6-(2-メチルブチル)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (エナンチオマーII)

実施例39(160mg)のラセミ体を、キラル固定相のHPLCによりエナンチオマーに分離する[キラルセクターポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンL-メンチルアミド)、製造および使用の原理には、EP-A-379917参照; 380mm x 75mmカラム、流速100ml/分、温度24°C、移動相: イソヘキサン/酢酸エチル30:70]。実施例39-2は、これらの条件で遅く溶離するエナンチオマーIである。

m. p. : 148 °C

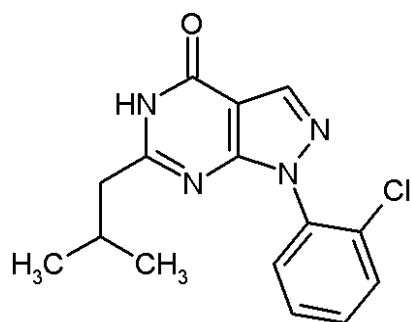
R_t = 8.0分 [キラルセクターポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンL-メンチルアミド)、250mm x 4.6mmカラム; 流速1ml/分; 温度24°C; 移動相酢酸エチル]。

【0166】

実施例40

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

【化71】



実施例1の製造と同様に、5-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(実施例27A)0.1g(0.42mmol)、エチル3-メチルブチレート0.344g(2.96mmol)および60%水素化ナトリウム0.059g(1.48mmol)から出発して、所望の生成物57mg(理論値の45%)を無色

10

20

30

40

50

固体として得る。

m.p. : 204 °C

MS (ESI pos) : m/z = 303 (M+H) ⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.9 (d, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.3 (s, 1H) ppm.

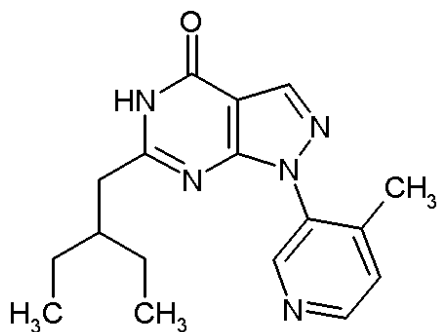
【0167】

実施例 4 1

6-(2-エチルブチル)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化72】

10



実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 35A) 0.08 g (0.37 mmol)、エチル 3-エチルバレレート 0.303 g (1.84 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.074 g (1.84 mmol) から、所望の生成物 56 mg (理論値の 49%) を無色固体として得る。

20

m.p. : 143 °C

MS (ESI pos) : m/z = 312 (M+H) ⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.8 (t, 6H), 1.3 (m, 4H), 1.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) ppm.

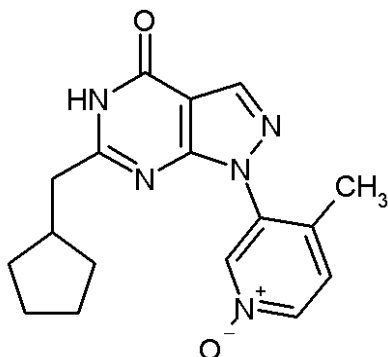
【0168】

実施例 4 2

6-シクロペンチルメチル-1-(4-メチル-1-ピリジン-3-イル-1-オキシド)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化73】

30



40

メタクロロ過安息香酸 48 mg (純度 70%、0.195 mmol) を、ジクロロメタン 2 ml 中の 6-シクロペンチルメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 38) 40 mg (0.13 mmol) の溶液に室温で添加し、終夜攪拌する。次いで、反応のチェック (TCL) に照らして変換が完了するまで、混合物を 40 °C で 1.5 h 攪拌する。後処理に、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、混合物をジクロロメタンで 3 回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。粗生成物を分取 HPLC により精

50

製する。所望の生成物 32 mg (理論値の 76%) を無色固体として得る。

MS (ESI pos): $m/z = 310$ ($M+H$)⁺

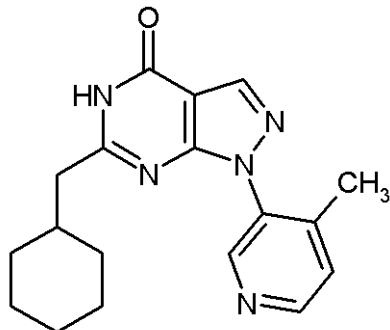
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.1-1.8$ (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) ppm.

【0169】

実施例 43

6-シクロヘキシルメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化74】



10

実施例 1 の製造と同様に、5-アミノ-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例 35A) 0.08 g (0.37 mmol)、エチルシクロヘキシルアセテート 0.32 g (1.84 mmol) および 60% 水素化ナトリウム 0.074 g (1.84 mmol) から出発して、所望の生成物 68 mg (理論値の 73%) を無色固体として得る。

20

m.p.: 206 °C

MS (ESI pos): $m/z = 324$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.8-1.3$ (m, 6H), 1.5-1.9 (m, 5H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.25 (s, 1H) ppm.

【0170】

本発明の化合物は、次のやり方で医薬製剤に変換できる：

錠剤：

30

組成：

本発明の化合物 100 mg、ラクトース (一水和物) 50 mg、トウモロコシデンプン (天然) 50 mg、ポリビニルピロリドン (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany より) 10 mg およびステアリン酸マグネシウム 2 mg。

錠剤重量 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

【0171】

製造：

本発明の化合物、ラクトースおよびデンプンの混合物を、PVP の 5% 強度水溶液 (m/m) で造粒する。顆粒を乾燥させ、ステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。この混合物を常套の打錠機で打錠する (錠剤の形状に関して、上記参照)。打錠のためのガイドラインの打錠力は、15 kN である。

40

【0172】

経口投与できる懸濁剤：

組成：

本発明の化合物 1000 mg、エタノール (96%) 1000 mg、Rhodigel (登録商標) (FMC, Pennsylvania, USA のキサンタンガム) 400 mg および水 99 g。

経口懸濁液 10 ml は、本発明の化合物 100 mg の単回用量に相当する。

製造：

Rhodigel をエタノールに懸濁し、本発明の化合物を懸濁液に添加する。攪拌しながら水を添加する。Rhodigel の膨潤が完了するまで、混合物を約 6 時間攪拌する。

50

【0173】

経口投与できる液剤：

組成：

本発明の化合物 500 mg、ポリソルベート 2.5 g およびポリエチレングリコール 400 97 g。経口溶液 20 g は、本発明の化合物 100 mg の単回用量に相当する。

製造：

本発明の化合物を、ポリエチレングリコールおよびポリソルベートの混合物に、攪拌しながら懸濁する。本発明の化合物が完全に溶解するまで、攪拌プロセスを継続する。

【0174】

i.v.液剤：

10

本発明の化合物を飽和溶解度より低い濃度で生理的に耐容し得る溶媒（例えば、等張塩水、5%グルコース溶液および／または30%PEG400溶液）に溶解する。溶液を濾過滅菌し、滅菌したパイロジェンを含まない注射容器に満たすのに使用する。

【0175】

静脈内投与できる液剤：

組成：

注射用に、本発明の化合物 1 mg、ポリエチレングリコール 400 15 g および水 250 g。

製造：

本発明の化合物をポリエチレングリコール 400 と一緒に攪拌しながら水に溶解する。溶液を濾過滅菌（孔の直径 0.22 μm）し、熱滅菌した点滴ビンを無菌条件下で満たすのに使用する。これらを点滴ストッパーおよびキャップで密封する。

20

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 102004004142.3

(32)優先日 平成16年1月28日(2004.1.28)

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 マルティン・ヘンドリクス

ドイツ連邦共和国デー 5 1 5 1 9 オーデンタール、イム・ゲロデン 5 番

(72)発明者 ラルス・ベルファッカー

ドイツ連邦共和国デー 4 6 0 4 7 オーバーハウゼン、ヴァルター・フレックス・シュトラッセ 2 9 番

(72)発明者 クリスティーナ・エルプ

ドイツ連邦共和国デー 6 5 8 3 0 クリフトル、ウーラントシュトラッセ 4 番

(72)発明者 フランク・トルステン・ハフナー

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 5 ヴッパータール、ニュッツェンベルガー・シュトラッセ 2 0 6 番

(72)発明者 ハイケ・ヘックロート

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 3 ヴッパータール、アウグスト・ユンガー・ヴェーク 3 4 番

(72)発明者 ダグマール・カルトハウス

ドイツ連邦共和国デー 4 2 6 9 7 ゴーリンゲン、ミッテルシュトラッセ 3 6 番

(72)発明者 アドリアン・テルシュテゲン

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 5 ヴッパータール、ヘンゼルヴェーク 3 2 番

(72)発明者 フランツ・ヨーゼフ・ファン・デア・シュターイ

オランダ、エヌエル 8 2 5 1 ベーバー・ドロンテン、サトゥルヌスウェッヒ 1 0 番

(72)発明者 マリア・ファン・カムベン

ドイツ連邦共和国デー 4 0 2 2 3 デュッセルドルフ、フレーアーシュトラッセ 2 0 0 番

審査官 岡山 太郎

(56)参考文献 独国特許出願公告第 1 1 4 9 0 1 3 (DE, B1)

国際公開第 0 3 / 3 7 8 9 9 (WO, A1)

国際公開第 0 3 / 3 7 4 3 2 (WO, A1)

特表 2 0 0 5 - 5 3 1 5 4 9 (JP, A)

Cheng, C.C., et al, Journal of Organic Chemistry, 1 9 5 8 年, Vol.23, pp 191-200

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

CAP l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (STN)