

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年4月2日 (02.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/041663 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 17/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/067563
- (22) 国際出願日: 2008年9月26日 (26.09.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-252804 2007年9月28日 (28.09.2007) JP

東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 原田大輔 (HARADA, Daisuke) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 小林克也 (KOBAYASHI, Katsuya) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 邊見和輝 (HEMMI, Kazuki) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP).

- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 圭介 (YAMAMOTO, Keisuke) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 荒武 誠士 (ARATAKE, Seiji) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 中島 大輔 (NAKASHIMA, Daisuke) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 上野 公久 (UENO, Kimihisa) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 水谷 未来 (MIZUTANI, Mirai) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和▲醜▼酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: AGENT FOR PREVENTION AND/OR TREATMENT OF SKIN DISEASES

(54) 発明の名称: 皮膚疾患の予防及び/または治療剤



(57) Abstract: Disclosed is an agent for prevention and/or treatment of skin diseases, which contains a pyrazolopyrimidine derivative represented by the formula (I) below or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient. (In the formula, the symbols are as defined in the description.)

(57) 要約: 式 (I) (式中、各記号は本文と同義である。) で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び/または治療剤等を提供する。

WO 2009/041663 A1

明 細 書

皮膚疾患の予防及び／または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、ピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び／または治療剤等に関する。

背景技術

[0002] コルチコトロピン放出因子受容体拮抗剤(特許文献1及び2)、アデノシン増強剤(特許文献3)、アンジオテンシンII拮抗剤(特許文献4)、チロシンキナーゼ阻害剤(特許文献5及び6)、HMG-CoA阻害剤(特許文献7)、NAD(H)オキシダーゼ阻害剤(特許文献8)、アデノシンA_{2A}受容体作動薬(特許文献9及び10)、前立腺肥大治療薬(特許文献11)、脳循環器障害治療薬(特許文献12)、抗肥満薬(特許文献13)及び抗炎症薬(特許文献14)として有用なピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体が知られている。

特許文献1:国際公開第00/59908号パンフレット

特許文献2:特開2000-38350号公報

特許文献3:特開平10-101672号公報

特許文献4:特開平7-157485号公報

特許文献5:国際公開第00/53605号パンフレット

特許文献6:国際公開第98/54093号パンフレット

特許文献7:特開平4-270285号公報

特許文献8:国際公開第03/091256号パンフレット

特許文献9:国際公開第02/40485号パンフレット

特許文献10:国際公開第2004/110454号パンフレット

特許文献11:特開平5-112571号公報

特許文献12:欧州特許公開第0328700号公報

特許文献13:国際公開第00/44754号パンフレット

特許文献14:特開平9-169762号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

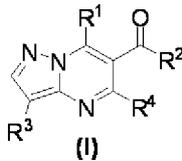
[0003] 本発明の目的は、ピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び／または治療剤等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明は、以下の(1)～(37)に関する。

(1)式(I)

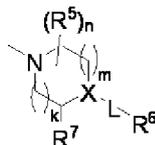
[0005] [化1]



[0006] [式中、R¹は-NR^{1a}R^{1b}(式中、R^{1a}及びR^{1b}は同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよい低級アルコキシ、置換基を有してもよい低級アルカノイル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアラルキル、置換基を有してもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよい脂肪族複素環基を表すか、またはR^{1a}及びR^{1b}が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有してもよい含窒素複素環基を形成する)、-OR^{1c}(式中、R^{1c}は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアラルキル、置換基を有してもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよい脂肪族複素環基を表す)または-SR^{1d}(式中、R^{1d}は前記R^{1c}と同義である)を表し、

R²は

[0007] [化2]



[0008] [式中、k及びmはそれぞれ0～2の整数を表し(ただし、kとmの合計は3以下である)、

n は0から4の整数を表し、 n が2、3または4である場合、それぞれの R^5 は同一でも異なってもよく、

L は単結合、アルキレン、 $C(=O)$ または SO_2 を表し、

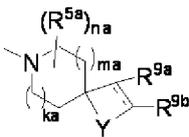
R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、

R^6 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

X は窒素原子または $-CR^8$ (式中、 R^8 は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、または R^7 と一緒にになって結合を形成する)を表し、

R^7 は R^8 と一緒にになって結合を形成するか、または水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す]または

[0009] [化3]



[0010] {式中、 ka 、 ma 及び na はそれぞれ前記 k 、 m 及び n と同義であり、

R^{5a} は前記 R^5 と同義であり、

--- は、単結合または二重結合を表し、

R^{9a} 及び R^{9b} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{9a} 及び R^{9b} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族環もしくは置換基を有していてもよい芳香族環を形成し、

Y は $-\text{CHR}^{10a}-\text{CHR}^{10b}-$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、または R^{10a} 及び R^{10b} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族環を形成する)、 $-\text{CR}^{10c}=\text{CR}^{10d}-$ (式中、 R^{10c} 及び R^{10d}

0d は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{10c} 及び R^{10d} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい脂肪族環もしくは置換基を有していてもよい芳香族環を形成する)、 $-Z^a-CR^{11a}R^{11b}-$ [式中、 R^{11a} 及び R^{11b} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{11a} 及び R^{11b} が隣接する炭素原子と一緒に置換基を形成し、 Z^a は $C(=O)$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR^{12} (式中、 R^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表す)を表す]または $-CR^{11c}R^{11d}-Z^b-$ (式中、 R^{11c} 、 R^{11d} 及び Z^b はそれぞれ前記 R^{11a} 、 R^{11b} 及び Z^a と同義である)を表す}を表し、

R^3 はカルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-C(=O)NR^{13a}R^{13b}$ [式中、 R^{13a} 及び R^{13b} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアラルキルまたは $-S(O)_2R^{14}$ (式中、 R^{14} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいN-モノ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表す)を表すか、または R^{13a} 及び R^{13b} が隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する]または $-NR^{13c}R^{13d}$ (式中、 R^{13c} 及び R^{13d} はそれぞれ前記 R^{13a} 及び R^{13b} と同義である)を表し、

R^4 は水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、 $-NR^{15a}R^{15b}$ (式中、 R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記 R^{1a} 及び R^{1b} と同義である)、 $-OR^{15c}$ (式中、 R^{15c} は前記 R^{1c} と同義である)または $-SR^{15d}$ (式中、 R^{15d} は前記 R^{1c} と同義である)を表す]で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び/または治療剤。

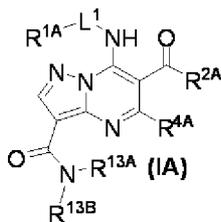
(2)皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(1)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

(3)皮膚疾患が皮膚炎である前記(1)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

(4)皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(1)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

(5)式(IA)

[0011] [化4]

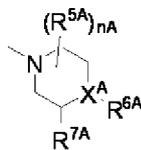


[0012] [式中、L¹は単結合またはアルキレンを表し、

R^{1A}は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

R^{2A}は

[0013] [化5]



[0014] [式中、nAは0から2の整数を表し、nAが2である場合、それぞれのR^{5A}は同一でも異なってもよく、

R^{5A} はハロゲンまたは低級アルキルを表し、

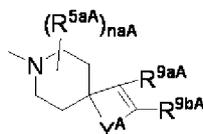
R^{6A} は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリーール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

X^A は窒素原子または $-CR^{8A}$ (式中、 R^{8A} は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表すか、または R^{7A} と一緒にになって結合を形成する)を表し、

R^{7A} は R^{8A} と一緒にになって結合を形成するか、または水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す]

または

[0015] [化6]



[0016] {式中、 naA 及び R^{5aA} はそれぞれ前記 nA 及び R^{5A} と同義であり、

R^{9aA} 及び R^{9bA} はそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい芳香族環を形成し、

Y^A は $-CHR^{10aA}-CHR^{10bA}-$ (式中、 R^{10aA} 及び R^{10bA} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す)、 $-CR^{10cA}=CR^{10dA}-$ (式中、 R^{10cA} 及び R^{10dA} は同一または異なって、

水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $-Z^{aA}-CR^{11aA}R^{11bA}-$ [

式中、 R^{11aA} 及び R^{11bA} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{11aA} 及び R^{11bA} が隣接する炭素原子と一緒にになって

カルボニルを形成し、 Z^{aA} は $C(=O)$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR^{12A} (式中、 R^{12A} は水素

原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有して

いてもよいアラルキルを表す)を表す]または $-CR^{11cA}R^{11dA}-Z^{bA}-$ (式中、 R^{11cA} 、 R^{11dA} 及

び Z^{bA} はそれぞれ前記 R^{11aA} 、 R^{11bA} 及び Z^{aA} と同義である)を表す}を表し、

R^{13A} 及び R^{13B} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアラル

キルまたは $-S(O)_2R^{14A}$ (式中、 R^{14A} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいN-モノ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表す)を表すか、または R^{13A} 及び R^{13B} が隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成し、

R^{4A} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(6) L^1 が単結合またはメチレンである前記(5)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(7) R^{1A} が置換基を有していてもよいアリールである前記(5)または(6)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(8) R^{1A} が置換基を有していてもよいフェニルである前記(5)または(6)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(9) R^{1A} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である前記(5)または(6)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

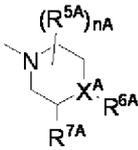
(10) R^{4A} が水素原子である前記(5)～(9)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(11) R^{13A} が水素原子であり、 R^{13B} が $-S(O)_2R^{14A}$ (式中、 R^{14A} は前記と同義である)である前記(5)～(10)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(12) R^{13A} が水素原子であり、 R^{13B} が $-S(O)_2R^{14B}$ (式中、 R^{14B} は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキルまたはシクロアルキルを表す)である前記(5)～(10)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(13) R^{2A} が

[0017] [化7]



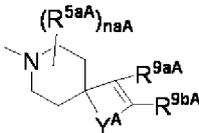
[0018] (式中、 n_A 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 及び X^A はそれぞれ前記と同義である)である前記(5)～(12)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩

。

(14) R^{6A} が置換基を有していてもよいフェニルである前記(13)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(15) R^{2A} が

[0019] [化8]



[0020] (式中、 na_A 、 R^{5aA} 、 R^{9aA} 、 R^{9bA} 及び Y^A はそれぞれ前記と同義である)である前記(5)～(12)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(16) R^{9aA} 及び R^{9bA} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよいベンゼン環を形成し、 Y^A が $-\text{CHR}^{10aA}-\text{CHR}^{10bA}-$ (式中、 R^{10aA} 及び R^{10bA} はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{CR}^{10cA}=\text{CR}^{10dA}-$ (式中、 R^{10cA} 及び R^{10dA} はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{O}-\text{CR}^{11aA}\text{R}^{11bA}-$ (式中、 R^{11aA} 及び R^{11bA} はそれぞれ前記と同義である)または $-\text{CR}^{11cA}\text{R}^{11dA}-\text{O}-$ (式中、 R^{11cA} 及び R^{11dA} はそれぞれ前記と同義である)である前記(15)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(17) 前記(5)～(16)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(18) 前記(5)～(16)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

(19) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイ

ブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(18)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

(20)皮膚疾患が皮膚炎である前記(18)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

(21)皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(18)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

(22)前記(5)～(16)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を、必要とする対象に投与する工程を含む、皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

(23)皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(22)記載の方法。

(24)皮膚疾患が皮膚炎である前記(22)記載の方法。

(25)皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(22)記載の方法。

(26)皮膚疾患の予防及び／または治療剤の製造のための前記(5)～(16)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(27)皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫

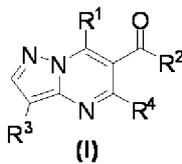
、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(26)記載の使用。

(28)皮膚疾患が皮膚炎である前記(26)記載の使用。

(29)皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(26)記載の使用。

(30)式(I)

[化9]



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴はそれぞれ前記と同義である)で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を、必要とする対象に投与する工程を含む、皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

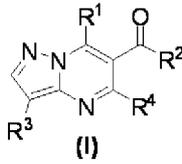
(31)皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(30)記載の方法。

(32)皮膚疾患が皮膚炎である前記(30)記載の方法。

(33)皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(30)記載の方法。

(34)皮膚疾患の予防及び／または治療剤の製造のための式(I)

[化10]



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴はそれぞれ前記と同義である)で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(35)皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(34)記載の使用。

(36)皮膚疾患が皮膚炎である前記(34)記載の使用。

(37)皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である前記(34)記載の使用。

発明の効果

[0021] 本発明により、ピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び/または治療剤等が提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0022] 本明細書において、式(I)及び式(IA)で表される化合物を、化合物(I)及び化合物(IA)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)及び式(IA)の各基の定義において、

低級アルキル、ならびに低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、N-モノ低級アルキルアミノ及びN,N-ジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1~10のアルキルが挙げられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。N,N-ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキ

ル部分は、同一でも異なってもよい。

[0023] アルキレン及びハロゲン置換低級アルキルにおけるアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルが挙げられ、より具体的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、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

[0024] アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリル、ペンタレニル、インデニル、ビフェニレニル等が挙げられる。

アラルキルにおけるアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義であり、アリール部分は前記アリールと同義である。

[0025] 脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～7員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等が挙げられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル等が挙げられる。

[0026] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少な

くとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、ピラニル、オキセピニル、チオピラニル、チエピニル、フラザニル、オキサジアゾリル、オキサジニル、オキサジアジニル、オキサゼピニル、オキサジアゼピニル、チアジニル、チアジアジニル、チアゼピニル、チアジアゼピニル、インドリジニル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチオフェニル、ジチアナフタレニル、キノリジニル、プテリジニル、ベンゾキサゾリジニル、クロメニル、ベンゾオキセピニル、ベンゾオキサジアゼピニル、ベンゾチエピニル、ベンゾチアゼピニル、ベンゾチアジアゼピニル、ベンゾチエピニル、ベンゾチアゼピニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、アクリジニル、フェナジニル、ジベンゾフラニル、キサントニル、ジベンゾチオフェニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フェノキサチニル、チアンスレニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、ペリミジニル等が挙げられる。

- [0027] 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3~8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)等が挙げられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、アゼパニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニル、ジヒドロイン

ドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル等が挙げられる。

[0028] 脂肪族環としては、前記シクロアルキル及び脂肪族複素環基に対応する脂肪族環が挙げられる。

芳香族環としては、前記アリール及び芳香族複素環基に対応する芳香族環が挙げられる。

ハロゲン及びハロゲン置換低級アルキルにおけるハロゲン部分は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

[0029] 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいN-モノ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル及び置換基を有していてもよい低級アルカノイルにおける置換基(置換基群-1)としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、ハロゲン;スルファニル;ニトロ;シアノ;下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル;下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基;下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基;下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀アルキルスルファニル;下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆アリールスルファニル;下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀アルキルスルホニル;下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル;OR¹⁶(式中、R¹⁶は水素原子、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀アルキル、下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル、下記置換基群Bから

選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルカノイル、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アロイル、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルスルホニルまたは下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールスルホニルを表す); C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷はアミノ、ヒドロキシ、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキル、下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルコキシ、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールオキシ、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルアミノ、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいジC₁₋₁₀ アルキルアミノまたは下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールアミノを表す); -NR^{18a}R^{18b} (式中、R^{18a}及びR^{18b}は同一または異なって、水素原子、ホルミル、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキル、下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルカノイル、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アロイル、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルコキシカルボニル、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルスルホニルまたは下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールスルホニルを表す)からなる群から選ばれる置換基が挙げられ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、

置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル及び置換基を有していてもよい低級アルカノイルにおける置換基は前記に加え、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリアルであってもよい。

[0030] 置換基を有していてもよいアリアル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族環及び置換基を有していてもよいベンゼン環における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀アルキル、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリアル及び前記置換基群-1で挙げた置換基からなる群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基を有していてもよいアリアルにおける置換基が、前記に加え、アリアル部分と下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₄₋₈シクロアルキル環の縮環または下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環の縮環を形成してもよい。置換基を有していてもよいフェニルにおける置換基が、前記に加え、フェニル部分と下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₄₋₈シクロアルキル環の縮環または下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環の縮環を形成してもよい。置換基を有していてもよいアラルキルのアリアル部分における置換基が、前記に加え、アラルキルのアリアル部分と下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₄₋₈シクロアルキル環の縮環または下記置換基群Cから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環の縮環を形成してもよい。

[0031] 置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい含窒素複素環基及び置換基を有していてもよい脂肪族環における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、オキソ、下記置換基群Aから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₁₋₁₀アルキル、下記置換基群Bから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリアル及び前記置換基群-1で挙げた置換基からなる群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基を有していてもよいシクロアルキルに

おける置換基が、前記に加え、シクロアルキル部分と下記置換基群Bから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいベンゼン環の縮環を形成してもよい。

[0032] 置換基群Aは、ハロゲン;ヒドロキシ;スルファニル;ニトロ;シアノ;カルボキシ;カルバモイル; C_{3-8} シクロアルキル;ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシ及びトリフルオロメチルからなる群(置換基群a)から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーール;脂肪族複素環基;芳香族複素環基;ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノ及び C_{1-10} アルコキシカルボニルからなる群(置換基群b)から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ; C_{3-8} シクロアルコキシ;前記置換基群aから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーールオキシ;前記置換基群aから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{7-16} アラールキルオキシ; C_{2-11} アルカノイルオキシ; C_{7-15} アロイルオキシ; C_{1-10} アルキルスルホニルオキシ;トリフルオロメタンスルホニルオキシ; C_{6-14} アリーールスルホニルオキシ;p-トルエンスルホニルオキシ; C_{1-10} アルキルスルファニル; C_{6-14} アリーールスルファニル; $-NR^{19a}R^{19b}$ (式中、 R^{19a} 及び R^{19b} は同一または異なって、水素原子;ホルミル;前記置換基群bから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキル; C_{3-8} シクロアルキル;前記置換基群aから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーール;芳香族複素環基;前記置換基群aから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_{7-16} アラールキル; C_{2-11} アルカノイル; C_{7-15} アロイル; C_{1-10} アルコキシカルボニル; C_{7-16} アラールキルオキシカルボニル; C_{1-10} アルキルスルホニル;トリフルオロメタンスルホニル; C_{6-14} アリーールスルホニルまたはp-トルエンスルホニルを表す); C_{2-11} アルカノイル; C_{3-8} シクロアルキルカルボニル; C_{7-15} アロイル;脂肪族複素環カルボニル;芳香族複素環カルボニル; C_{1-10} アルコキシカルボニル; C_{6-14} アリーールオキシカルボニル; C_{7-16} アラールキルオキシカルボニル; C_{1-10} アルキルカルバモイル;ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル及び C_{6-14} アリーールカルバモイルからなる群を意味する。

14

[0033] 置換基群Bは、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル及び前記置換基群Aで挙げられた置換基からなる群を意味する。

[0034] 置換基群Cは、オキソ、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル及び前記置換基群Aで挙

げられた置換基からなる群を意味する。

[0035] ここで示した C_{1-10} アルキルならびに C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{1-10} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ及びジ C_{1-10} アルキルアミノの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示で挙げた基が例示される。ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル及びジ C_{1-10} アルキルアミノにおける2つの C_{1-10} アルキルは同一でも異なってもよい。

[0036] C_{3-8} シクロアルキルならびに C_{3-8} シクロアルコキシ及び C_{3-8} シクロアルキルカルボニルの C_{3-8} シクロアルキル部分としては、例えば前記シクロアルキルの例示で挙げた基が例示される。

C_{4-8} シクロアルキル環が縮環したアリール及び C_{4-8} シクロアルキル環がアラルキルのアリール部分に縮環したアラルキルのアリール部分としては、例えば炭素数8~16の、シクロアルキル縮環アリールが挙げられ、より具体的にはインダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル等が挙げられる。

C_{4-8} シクロアルキル環が縮環したフェニルとしては、例えば炭素数8~12の、シクロアルキル縮環フェニルが挙げられ、より具体的にはインダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル等が挙げられる。

ベンゼン環が縮環したシクロアルキルとしては、例えば炭素数8~12の、ベンゼン環縮環シクロアルキルが挙げられ、より具体的にはインダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル等が挙げられる。

[0037] C_{6-14} アリール、ならびに C_{6-14} アリールオキシ、 C_{6-14} アリールアミノ、 C_{6-14} アリールスルファニル、 C_{7-15} アロイル、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ及び C_{6-14} アリールカルバモイルのアリール部分としては、例えば前記アリールの例示で挙げた基が例示される。

[0038] C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{7-16} アラルキル及び C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルのアリール部分としては、例えば前記アリールの例示で挙げた基が例示され、アルキレン部分としては、例えば C_{1-10} のアルキレンが挙げられ、より具体的には前記低級アルキ

ルの例示で挙げた基から水素原子を1つ除いた基が挙げられる。

[0039] 脂肪族複素環基及び脂肪族複素環カルボニルの脂肪族複素環基部分としては、例えば前記脂肪族複素環基の例示で挙げた基が例示される。

芳香族複素環基及び芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分としては、例えば前記芳香族複素環基の例示で挙げた基が例示される。

脂肪族複素環が縮環したアリール及び脂肪族複素環がアラルキルのアリール部分に縮環したアラルキルのアリール部分としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む4～7員の単環性脂肪族複素環基が縮環したアリールが挙げられ、より具体的にはジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

脂肪族複素環が縮環したフェニルとしては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む4～7員の単環性脂肪族複素環基が縮環したフェニルが挙げられ、より具体的にはジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

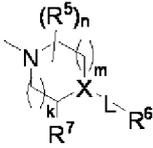
ハロゲンとしては、例えば前記ハロゲンの例示で挙げた原子が例示される。

化合物(I)の各基において、

R^1 としては、 $NR^{1a}R^{1b}$ (式中、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ前記と同義である)が好ましく、より好ましくは R^{1a} 及び R^{1b} の一方として水素原子、他方として置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基である場合が選択され、 R^{1a} 及び R^{1b} の一方として水素原子、他方として置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいアリールである場合がさらに好ましい。また、 R^{1a} 及び R^{1b} の一方として水素原子、他方として置換基を有していてもよい芳香族複素環基である場合もさらに好ましい。

R^2 が、

[化11]



である場合には、

R^5 としては、置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、より好ましくは低級アルキルである場合が選択される。

R^6 としては、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよいアリールである場合が選択され、さらに好ましくは置換基を有していてもよいフェニルである場合が選択される。

R^7 としては、水素原子または低級アルキルが好ましい。

Xとしては、窒素原子または CR^{8a} (式中、 R^{8a} は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す)である場合が好ましく、より好ましくは CR^{8a} (式中、 R^{8a} は前記と同義である)である場合が選択される。

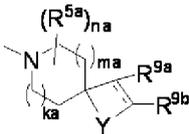
Lとしては、単結合が好ましい。

k及びmとしては、それぞれ1が好ましい。

nとしては、0または1が好ましく、より好ましくは0である場合が選択される。

また、 R^2 が、

[化12]



である場合には、

R^{5a} としては、置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、より好ましくは低級アルキルである場合が選択される。

R^{9a} 及び R^{9b} としては、それぞれが隣接する炭素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい芳香族環が好ましく、より好ましくはそれぞれが隣接する炭素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよいベンゼン環である場合が

選択される。

Yとしては、 $-\text{CHR}^{10a}-\text{CHR}^{10b}-$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{CR}^{10c}=\text{CR}^{10d}-$ (式中、 R^{10c} 及び R^{10d} はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{O}-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}-$ (式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ前記と同義である) または $-\text{CR}^{11c}\text{R}^{11d}-\text{O}-$ (式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ前記と同義である) が好ましく、より好ましくは $-\text{CHR}^{10aa}-\text{CHR}^{10ba}-$ (式中、 R^{10aa} 及び R^{10ba} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す)、 $-\text{CR}^{10ca}=\text{CR}^{10da}-$ (式中、 R^{10ca} 及び R^{10da} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す)、 $-\text{O}-\text{CR}^{11aa}\text{R}^{11ba}-$ (式中、 R^{11aa} 及び R^{11ba} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す)、 $-\text{CR}^{11ca}\text{R}^{11da}-\text{O}-$ (式中、 R^{11ca} 及び R^{11da} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す) である場合が選択される。

ka及びmaとしては、それぞれ1が好ましい。

naとしては、0または1が好ましく、より好ましくは0である場合が選択される。

R^3 としては、カルボキシまたは $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13a}\text{R}^{13b}$ (式中、 R^{13a} 及び R^{13b} はそれぞれ前記と同義である) が好ましく、より好ましくは R^{13a} 及び R^{13b} の一方として水素原子、他方として $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ (式中、 R^{14} は前記と同義である) である場合が選択され、さらに好ましくは R^{13a} 及び R^{13b} の一方として水素原子、他方として $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14c}$ (式中、 R^{14c} は前記 R^{14b} と同義である) である場合が選択される。

R^4 としては、水素原子が好ましい。

化合物(I)としては、上記で示した好ましい置換基態様が一つ以上それぞれ組み合わせられた化合物が好ましい。

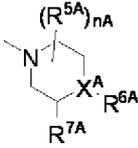
化合物(IA)の各基において、

R^{1A} としては、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよいアリールである場合が選択され、さらに好ましくは置換基を有していてもよいフェニルである場合が選択される。置換基を有していてもよい芳香族複素環基である場合もより好ましい態様である。

L^1 としては、単結合またはメチレンが好ましい。

R^{2A} が、

[化13]



である場合には、

R^{5A} としては、低級アルキルが好ましい。

R^{6A} としては、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよいアリールである場合が選択され、さらに好ましくは置換基を有していてもよいフェニルである場合が選択される。

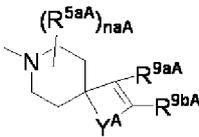
R^{7A} としては、水素原子または低級アルキルが好ましい。

X^A としては、窒素原子または CR^{8Aa} (式中、 R^{8Aa} は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す)が好ましく、より好ましくは CR^{8Aa} (式中、 R^{8Aa} は前記と同義である)である場合が選択される。

nA としては、0または1が好ましく、より好ましくは0である場合が選択される。

また、 R^{2A} が、

[化14]



である場合には、

R^{5aA} としては、低級アルキルが好ましい。

R^{9aA} 及び R^{9bA} としては、それぞれが隣接する炭素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましい。

Y^A としては、 $-CHR^{10aA}-CHR^{10bA}-$ (式中、 R^{10aA} 及び R^{10bA} はそれぞれ前記と同義である)、 $-CR^{10cA}=CR^{10dA}-$ (式中、 R^{10cA} 及び R^{10dA} はそれぞれ前記と同義である)、 $-O-CR^{11aA}R^{11bA}-$ (式中、 R^{11aA} 及び R^{11bA} はそれぞれ前記と同義である)または $-CR^{11cA}R^{11dA}-O-$ (式中、 R^{11cA} 及び R^{11dA} はそれぞれ前記と同義である)が好ましく、より好ましくは $-CHR^{10aAa}-CHR^{10bAa}-$ (式中、 R^{10aAa} 及び R^{10bAa} は同一または異なって、水素原子または低級アル

キルを表す)、 $-\text{CR}^{10cAa}=\text{CR}^{10dAa}-$ (式中、 R^{10cAa} 及び R^{10dAa} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す)、 $-\text{O}-\text{CR}^{11aAa}\text{R}^{11bAa}-$ (式中、 R^{11aAa} 及び R^{11bAa} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す)、 $-\text{CR}^{11cAa}\text{R}^{11dAa}-\text{O}-$ (式中、 R^{11cAa} 及び R^{11dAa} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す)である場合が選択される。

naAとしては、0または1が好ましく、より好ましくは0である場合が選択される。

R^{13A} 及び R^{13B} としては、同一または異なって、水素原子または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14A}$ (式中、 R^{14A} は前記と同義である)が好ましく、より好ましくは R^{13A} 及び R^{13B} の一方として水素原子、他方として $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14A}$ (式中、 R^{14A} は前記と同義である)である場合が選択され、さらに好ましくは R^{13A} 及び R^{13B} の一方として水素原子、他方として $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14B}$ (式中、 R^{14B} は前記と同義である)である場合が選択される。

R^{4A} としては、水素原子が好ましい。

化合物(IA)としては、上記で示した好ましい置換基態様が一つ以上それぞれ組み合わせられた化合物が好ましい。

[0040] 化合物(I)及び(IA)の薬理的に許容される塩は、例えば薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(I)及び(IA)の薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、エンボン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、薬理的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等の塩が挙げられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

[0041] また、化合物(I)及び(IA)の薬理的に許容される塩には四級アンモニウム塩が含まれる。四級アンモニウム塩とは、化合物中の窒素原子が、Rx(Rxは、低級アルキルまたはフェニルによって置換された低級アルキルを表す。ここで低級アルキルは前記と同義である。)により四級化されたものを表す。

さらに、化合物(I)及び(IA)の薬理的に許容される塩には、N-オキシドも含まれる。N-オキシドとは化合物中の窒素原子が、酸化されたものを表す。化合物(I)及び(IA)は任意の酸化方法、例えばm-クロロ過安息香酸、空気酸化、肝臓抽出物等の酸化試薬を用いてN-オキシドとすることができる。

[0042] 本発明における皮膚疾患とは、病変が皮膚に現れる疾患のことを指す。具体例として、尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粗糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬、線状皮膚炎等が挙げられるが、本発明における皮膚疾患はこれらに限定されるものではない。

[0043] 本発明における皮膚炎とは、前記皮膚疾患のうち、内因的もしくは外因的に免疫系が活性化して皮膚に症状が引き起こされる疾患のことを指す。具体例として、尋常性座瘡、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、花粉症皮膚炎、乾癬、薬疹、エリテマトーデス、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症等が挙げられるが、本発明における皮膚炎はこれらに限定されるものではない。

本発明における治療は、適用される疾患もしくは状態、あるいはこのような疾患もしくは状態の一つまたはそれ以上の症状の進行を逆転し、緩和し、阻害することを指す。さらには、疾患の寛解前、もしくは症状が軽微の時、その進行を阻害するために適用する場合も含む。皮膚疾患では、定期的・慢性的に増悪・寛解を繰り返すことがあるが、治療剤及び／または予防剤は寛解期間の延長ならびに増悪の予防を行うためにも用いられる。予防剤は疾患の発症の予防を行うためにも用いられる。

本明細書中で用いられる増悪は、疾患の症状が悪化することを指す。

本明細書中で用いられる寛解は、疾患の症状が一時的もしくは永続的に、軽減または消失することを指す。さらに寛解時とは寛解している状態を示し、寛解期間とは、寛解している状態が継続する期間を意味する。

[0044] 本発明で使用される化合物(I)及び本発明の化合物(IA)にはプロドラッグも含まれる。プロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、化合物(I)または(IA)に変換する化合物である。本発明に適用可能なプロドラッグは多くの種類が知られ、公知の文献(例えば医薬品の開発、廣川書店、1990年、第7巻、163ページ参照)から適当なプロドラッグを選択し、公知の方法を用いて合成することが可能である。例えば、化合物(I)及び(IA)のプロドラッグとしては、化合物(I)及び(IA)がアミノを有する場合、そのアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物、化合物(I)及び(IA)がヒドロキシを有する場合、そのヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物、化合物(I)及び(IA)がカルボキシを有する場合、そのカルボキシがエステル化、アミド化された化合物等が例示される。また、化合物(I)及び(IA)のプロドラッグは、水和物、非水和物及び溶媒和物のいずれであってもよく、化合物(I)及び(IA)と同様に薬理的に許容される酸または塩基と塩を形成していてもよい。

本明細書中で用いられる好ましい化合物は、薬理的な活性に留まらず、物理的な安定性、生理的条件下での安定性、生体に対する安全性等、皮膚疾患の予防及び/または治療剤・医薬品もしくは使用される目的に要求される多様な評価項目のうち1つもしくはそれ以上の項目について望ましい性質を有する化合物を示す。

本発明で使用される化合物(I)及び本発明の化合物(IA)、ならびにそれらの薬理的に許容される塩には、生物に対して好ましくない作用を示す場合がある。このような場合にも、適切な投与量、投与方法を用いて、好ましくない作用を低減しつつ、本発明の予防及び/または治療剤、ならびに医薬品としての有用性を発揮することができる。

[0045] 本発明で使用される化合物(I)及び本発明の化合物(IA)の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明は、

これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

[0046] 本発明で使用される化合物(I)及び本発明の化合物(IA)、ならびにそれらの薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物として存在することもあるが、本発明はこれら付加物も包含する。

[0047] 本発明は、本発明で使用される化合物(I)及び本発明の化合物(IA)に含まれる、一つまたはそれ以上の原子が、同位元素で標識された化合物を包含する。同位元素の中で例えば³H(トリチウム)または¹⁴Cのような放射性同位元素が組み込まれた化合物は、化合物の組織分布調査や、皮膚疾患の予防及び/または治療剤のスクリーニングに有用である。

[0048] 本明細書中で使用される同位元素とは、通常天然に見出される原子価または質量数と異なる原子価または質量数を有する原子を指す。本発明の化合物における同位元素の例として、例えば、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Cl等が挙げられる。

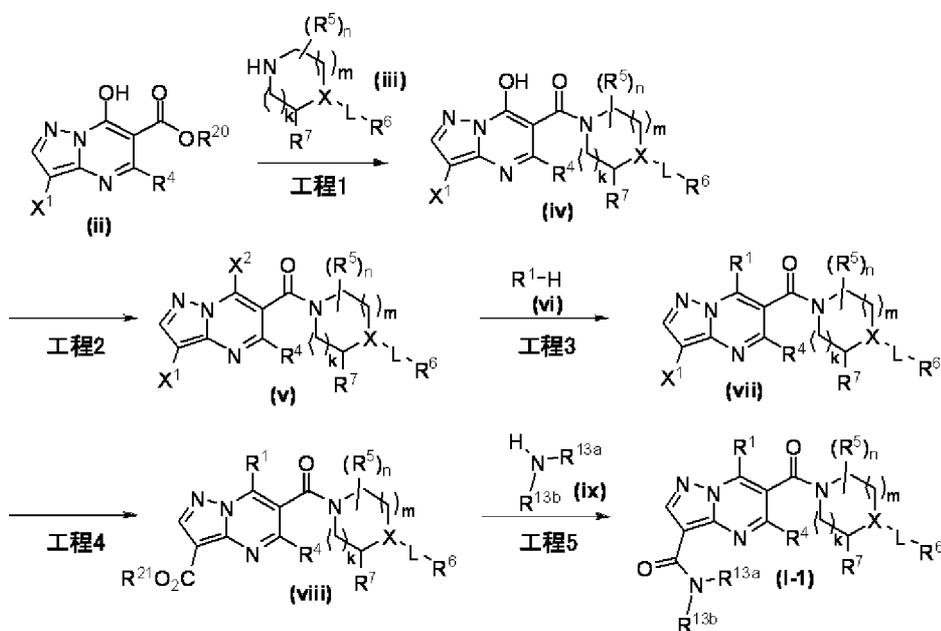
[0049] 本明細書で用いられる不活性溶媒としては、有機もしくは無機の溶媒であつて、室温もしくは反応温度において液状で、反応の前後で化学構造が変化しない物質を指す。具体的には、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、1,2-ジメトキシエタン(DME)、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ブタノール、2-プロパノール、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、水、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルイミダゾール、N-メチルピロリジン、N-メチルピロリジノン、ジメチルプロピレンウレア、ヘキサン、ペンタン、ニトロベンゼン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジフェニルエーテル、ダウサームA(Dowtherm A、登録商標)、ポリ塩化ジフェニル、テトラリン、ヘプタン、オクタン、キシレン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、N,N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、1,2-ジクロロエタンなどが例示されるが、これらに限定されるものではない。

[0050] 次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、または該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons Inc.(1999年)等に記載の方法]等を用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて反応工程の順序を変えることもできる。

[0051] 製造法1

[0052] [化15]



[0053] (式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 X 、 L 、 k 、 m 及び n はそれぞれ前記と同義であり、 R^{20} 及び R^{21} は同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、 X^1 及び X^2 は同一または異なって脱離基を表す。脱離基としては、例えばベンゼンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ、低級アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、芳香族複素環カルボニルオキシ等のカルボン酸類から水素原子を1つ除いてできる基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子が挙げられる)

本製造法の工程1～工程5の任意の工程の間に、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 X 、 X^1 及び X^2 の変換反応をそれぞれ行うことができる。

本製造法における化合物(viii)は、化合物(I)に含まれる化合物である。

[0054] [工程1]

化合物(iv)は、以下の方法1~4によって化合物(ii)と化合物(iii)を反応させることで得ることができる。

R²⁰が低級アルキルである化合物(ii)は、公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、第25巻、235頁、1982年に記載の方法]またはそれらに準じた方法により合成することができる。

R²⁰が水素原子である化合物(ii)は、以下の方法5によってR²⁰が低級アルキルである化合物(ii)から得ることができる。

[0055] (方法1)

R²⁰が水素原子である化合物(ii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~5当量の酸ハロゲン化剤を用いて、-20 °C~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-10~30 °Cの間の温度で、15分間~48時間、好ましくは1~18時間処理し、化合物(ii)の酸ハライドを得る。このとき必要に応じて、0.01~0.5当量のDMF、ピリジン等を添加してもよい。得られた酸ハライドを不活性溶媒中、1~5当量、好ましくは1~3当量の塩基の存在下、0.5~2当量、好ましくは1~1.2当量の化合物(iii)と-20 °C~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-10~30 °Cの間の温度で、15分間~48時間、好ましくは1~10時間反応させることにより、化合物(iv)を得ることができる。

酸ハライドを得る反応に用いる不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレンまたはトルエンが好ましい。

酸ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、オキサリルクロリド等が挙げられる。

酸ハライドと化合物(iii)との反応に用いる不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレンまたは

DMFが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等が挙げられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

[0056] (方法2)

R²⁰が水素原子である化合物(ii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~5当量、好ましくは1~3当量の塩基の存在下、1~20当量、好ましくは1~5当量の混合酸無水物化試薬と-30~40 °Cの間の温度、好ましくは-30~0 °Cの間の温度で、5分間~24時間、好ましくは10分間~2時間反応させ、化合物(ii)の混合酸無水物を調製する。得られた混合酸無水物を0.5~2当量、好ましくは1~1.2当量の化合物(iii)と-30~40 °Cの間の温度、好ましくは-30~30 °Cの間の温度で、5分間~24時間、好ましくは10分間~2時間反応させることにより、化合物(iv)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でもTHF、DMFまたはアセトニトリルが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。中でもN-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンが好ましい。

混合酸無水物化試薬としては、例えばクロロギ酸イソブチル、クロロギ酸エチル、ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド等が挙げられる。中でもクロロギ酸イソブチルまたはメシルクロリドが好ましい。

[0057] (方法3)

R²⁰が水素原子である化合物(ii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~10当量の塩基の存在下または非存在下、1~20当量、好ましくは1~5当量の縮合剤の存在下、0.5~10当量、好ましくは0.5~5当量の化合物(iii)と、-30~60 °Cの間の温度、好ましくは-30~40 °Cの間の温度で、30分間~72時間、好ましくは1~18時間反応させることにより、化合物(iv)を得ることができる。このとき0.5~2当量の例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)もしくはその水和物(HOBt·H₂O)、

または3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン等を添加してもよい。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、DMSO、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等があげられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレン、DMF、THFまたはアセトニトリルが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、中でもN,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンが好ましい。

縮合剤としては、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドもしくはその塩酸塩、1,1'-カルボニルジイミダゾール、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム、メシル酸1-ベンゾトリアゾリル、トシル酸1-ベンゾトリアゾリル、ベンゼンスルホン酸1-ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、1-プロピルホスホン酸無水物環状三量体等が挙げられ、中でも1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドもしくはその塩酸塩または1-プロピルホスホン酸無水物環状三量体が好ましい。

[0058] (方法4)

R²⁰が低級アルキルである化合物(ii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量の化合物(iii)を用い、1~10当量の有機金属化合物を用いて-78℃~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-30℃~用いる溶媒の沸点の間の温度で15分間~48時間、好ましくは1~18時間処理し、反応させることにより、化合物(iv)を得ることができる。

不活性溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ヘキサン、ペンタン等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。

有機金属化合物としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、トリメチルアルミニウム等が挙げられ、中でもn-ブチルリチウムまたはトリメチルアルミニウムが好ましい。

[0059] (方法5)

R^{20} が低級アルキルである化合物(ii)を溶媒中または無溶媒で、0.5~50当量の適当な塩基を用いて -30°C ~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0°C ~用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間~48時間処理し、反応させることにより、 R^{20} が水素原子である化合物(ii)を得ることができる。

溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、THF、DME、DMF、DMSO、ジオキサン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメキシド、カリウムエトキシド、ヨウ化リチウム/ピリジン等が挙げられる。中でも水酸化ナトリウムまたはヨウ化リチウム/ピリジンが好ましい。

[0060] [工程2]

化合物(v)は、化合物(iv)を不活性溶媒中もしくは無溶媒で、0.5~50当量、好ましくは溶媒量の脱離基導入試薬と、 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、15分間~48時間反応させることにより得ることができる。

脱離基導入試薬は用いる脱離基により適当な試薬を選択することができる。例えば、 X^2 が塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子である場合にはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、トリクロロアセチルクロリド、三塩化リン、三臭化リン、塩化アセチル、塩化チオニル等を用いることができる。このとき0.5~3当量の例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等を添加してもよい。

好ましくは、オキシ塩化リンを用い、無溶媒で $80\sim 120^{\circ}\text{C}$ にて反応を行う。

[0061] [工程3]

化合物(vii)は、化合物(v)と0.5~10当量、好ましくは1~3当量の化合物(vi)を不活性溶媒中もしくは無溶媒で、用いる溶媒の融点~沸点の間の温度で15分間~48時間反応させ、必要に応じ塩基を用い、さらに必要に応じて、1~20気圧の加圧条件下で、100~500ワット(W)のエネルギーを有する極超短波(microwave)を照射することにより得ることができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化

バリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、ナトリウムオキシド、カリウムオキシド、水酸化リチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、*N*-メチルピペリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン (DBN)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、アンバーリストA-21 (ロームアンドハース社製)、AG 1-X8 (バイオラッド製)、ポリビニルピリジン、モルホリノメチルポリスチレン等が挙げられる。

極超短波としては、1GHz～1THzの電磁波を指し、好ましくは2450MHzが用いられる。

照射エネルギーとしては、300ワットがより好ましい。

好ましくは不活性溶媒として、DMF、*N,N*-ジメチルアセトアミドまたは*N*-メチルピロリジンを、塩基として炭酸カリウム、トリエチルアミンまたは*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを用い、80～120 °Cで1～24時間反応させる。

[0062] [工程4]

化合物(viii)は、以下の方法1または2によって、化合物(vii)より得ることができる。

[0063] (方法1)

化合物(vii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1～20当量の金属試薬を用いて-78 °C～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-30 °C～用いる溶媒の沸点の間の温度で15分間～48時間、好ましくは1～18時間処理し、化合物(vii)の金属化物を調製する。得られた金属化物を50～300当量、好ましくは100～200当量の二酸化炭素または5分間～24時間のバブリング下の二酸化炭素と-30～40 °Cの間の温度、好ましくは-30～30 °Cの間の温度で、5分間～24時間、好ましくは10分間～2時間反応させることにより、R²¹が水素原子である化合物(viii)を得ることができる。

金属化物の調製には多くの方法が知られ(実験化学講座第4版、丸善、1992年、第25巻、10ページ、51ページ、60ページ他参照)、応用が可能である。

金属試薬としては、例えば*n*-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、イソプロピルマグ

ネシウムクロリド、フェニルマグネシウムブロミド、メチルリチウム、ナトリウム、マグネシウム等を用いることができる。このとき1~20当量の例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン、ビス[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]エーテル、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン等を添加してもよい。中でもn-ブチルリチウムとN,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはイソプロピルマグネシウムクロリドとビス[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]エーテルの組み合わせが好ましい。

不活性溶媒としては、例えばTHF、DME、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でもTHFまたはジエチルエーテルが好ましい。

[0064] (方法2)

化合物(vii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~5当量の塩基及び0.05~1当量、好ましくは0.05~0.10当量のパラジウム触媒存在下、一酸化炭素雰囲気下で1~20当量の水またはアルコールと反応させることにより化合物(viii)を得ることができる。反応は0~150℃の間の温度、好ましくは20~120℃の間の温度で、通常1~72時間行われる。

不活性溶媒としては、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、ジオキサン、THF、グライム、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、ピリジン、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、スルホラン等が挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。中でもトルエン、DMFまたはN,N-ジメチルアセトアミドが好ましい。また、本工程では反応剤として水またはアルコールを使用しており、これらを溶媒として兼用できる。

アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、i-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール、i-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコールなどを挙げるることができる。中でもエタノールまたはn-プロピルアルコールが好ましい。

パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(II)、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロパラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、[2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]パラジウム(II)クロリド、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トルイルホスフィン)パラジウム(II)、[1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]パラジウム(II)ジクロリド、ビス(アセタート)ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム(II)トリフルオロアセタート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができ、また、0.05~1当量、好ましくは0.05~0.15当量の、例えばトリフェニルホスフィン、*o*-トルイルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、トリシクロヘキシルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン等の有機リン化合物を、上記のパラジウム触媒にさらに加えて用いることもできる。中でもテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トルイルホスフィン)パラジウム(II)または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが好ましい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウム*tert*-ブトキシド、水酸化タリウム、炭酸タリウム、炭酸銀、酸化銀等の無機塩基、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)、AG 1-X8(バイオラッド社製)等の塩基性アニオン交換レジン、ポリビニルピリジン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等を用いることができ、中でも炭酸セシウムが好ましい。

一酸化炭素圧としては、通常、常圧~30 kg/cm²が好ましい。

R²¹が低級アルキルである化合物(viii)は、前記の工程1の方法5と同様な方法によって、R²¹が水素原子である化合物(viii)に変換することができる。

[0065] [工程5]

化合物(I-1)は、以下の方法1~4によって化合物(viii)と化合物(ix)を反応させることで得ることができる。

[0066] (方法1)

R²¹が水素原子である化合物(viii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~5当量の酸ハロゲン化剤を用いて、-20 °C~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-10~30 °Cの間の温度で、15分間~48時間、好ましくは1~18時間処理し、化合物(viii)の酸ハライドを得る。このとき必要に応じて、0.01~0.5当量のDMF、ピリジン等を添加してもよい。得られた酸ハライドを不活性溶媒中、1~5当量、好ましくは1~3当量の塩基の存在下、0.5~2当量、好ましくは1~1.2当量の化合物(ix)と-20 °C~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-10~30 °Cの間の温度で、15分間~48時間、好ましくは1~10時間反応させることにより、化合物(I-1)を得ることができる。

酸ハライドを得る反応に用いる不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレンまたはトルエンが好ましい。

酸ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、オキサリルクロリド等が挙げられる。

酸ハライドと化合物(ix)との反応に用いる不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレンまたはDMFが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等が挙げられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

[0067] (方法2)

R^{21} が水素原子である化合物(viii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~5当量、好ましくは1~3当量の塩基の存在下、1~20当量、好ましくは1~5当量の混合酸無水物化試薬と-30~40 °Cの間の温度、好ましくは-30~0 °Cの間の温度で、5分間~24時間、好ましくは10分間~2時間反応させ、化合物(viii)の混合酸無水物を調製する。得られた混合酸無水物を0.5~2当量、好ましくは1~1.2当量の化合物(ix)と-30~40 °Cの間の温度、好ましくは-30~30 °Cの間の温度で、5分間~24時間、好ましくは10分間~2時間反応させることにより、化合物(I-1)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でもTHF、DMFまたはアセトニトリルが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。中でもN-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンが好ましい。

混合酸無水物化試薬としては、例えばクロロギ酸イソブチル、クロロギ酸エチル、ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド等が挙げられる。中でもクロロギ酸イソブチルまたはメシルクロリドが好ましい。

[0068] (方法3)

R^{21} が水素原子である化合物(viii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~10当量の塩基の存在下または非存在下、1~20当量、好ましくは1~5当量の縮合剤の存在下、0.3~20当量、好ましくは0.4~10当量の化合物(ix)と、-30~100 °Cの間の温度、好ましくは-30~70 °Cの間の温度で、30分間~72時間、好ましくは1~18時間反応させることにより、化合物(I-1)を得ることができる。このとき0.5~2当量の例えばHOBt、HOBt \cdot H₂O、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン等を添加してもよい。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、DMSO、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレン、DMF、THFまたはア

セトニトリルが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN等が挙げられ、中でもDBU、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンが好ましい。

縮合剤としては、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドもしくはその塩酸塩、1,1'-カルボニルジイミダゾール、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム、メシル酸1-ベンゾトリアゾリル、トシル酸1-ベンゾトリアゾリル、ベンゼンスルホン酸1-ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、1-プロピルホスホン酸無水物環状三量体等が挙げられ、中でも1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドもしくはその塩酸塩または1,1'-カルボニルジイミダゾールが好ましい。

[0069] (方法4)

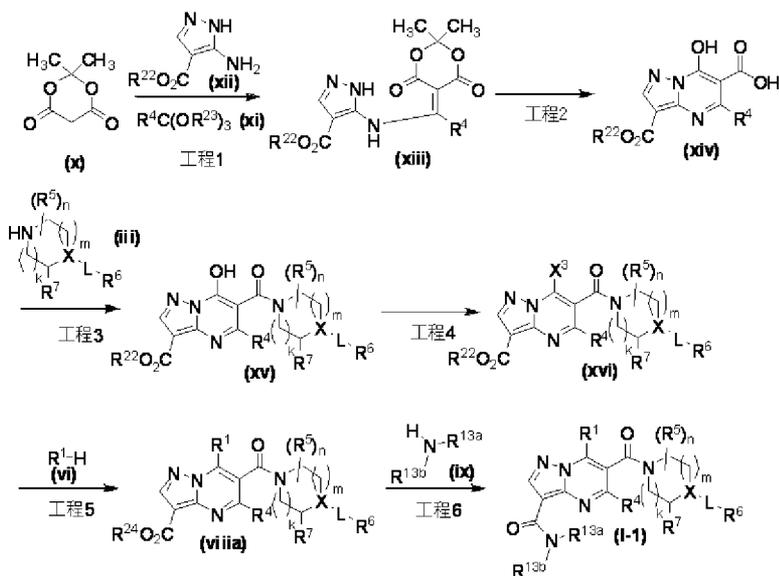
R^{21} が低級アルキルである化合物(viii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量の化合物(ix)と1~10当量の有機金属化合物を用いて-78℃~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-30℃~用いる溶媒の沸点の間の温度で15分間~48時間、好ましくは1~18時間処理し、反応させることにより、化合物(I-1)を得ることができる。

不活性溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ヘキサン、ペンタン等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。

有機金属化合物としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、トリメチルアルミニウム等が挙げられ、中でもn-ブチルリチウムまたはトリメチルアルミニウムが好ましい。

[0070] 製造法2

[0071] [化16]



[0072] (式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 X 、 L 、 k 、 m 及び n はそれぞれ前記と同義であり、 R^{22} 及び R^{23} は同一または異なって、低級アルキルを表し、 R^{24} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、 X^3 は脱離基を表す。脱離基としては、例えばベンゼンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ、低級アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、芳香族複素環カルボニルオキシ等のカルボン酸類から水素原子を1つ除いてできる基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子が挙げられる)

本製造法の工程1～工程6の任意の工程の間に、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{22} 、 R^{24} 、 X 及び X^3 の変換反応をそれぞれ行うことができる。

本製造法における化合物(viii)及び(xv)は、化合物(I)に含まれる化合物である。

[0073] [工程1]

化合物(x)を不活性溶媒中または無溶媒で、1～20当量、好ましくは1～5当量の化合物(xi)と80～150℃の間の温度、好ましくは100～140℃の間の温度で、10分間～24時間、好ましくは30分間～4時間反応させ、次いで0.5～2当量、好ましくは0.8～1.2当量の化合物(xii)と0～150℃の間の温度、好ましくは100～140℃の間で、10分間～24時間、好ましくは30分間～4時間反応させることにより、化合物(xiii)を得ることができる。

化合物(x)、(xi)及び(xii)は、市販品として得られるか、または公知の方法で合成することができる。

不活性溶媒としては、例えば1,2-ジクロロエタン、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でもトルエンが好ましい。

[0074] [工程2]

化合物(xiii)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~10当量、好ましくは1~5当量の塩基の存在下、1~20当量、好ましくは1~5当量のルイス酸試薬と-30~40℃の間の温度、好ましくは-30~30℃の間の温度で、5分間~24時間、好ましくは10分間~2時間反応させることにより、化合物(xiv)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DMF、トルエン、DMF、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でもクロロホルムまたは塩化メチレンが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。中でもN-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンが好ましい。

ルイス酸試薬としては、例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホナート、トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホナート、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート等が挙げられる。中でもトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートまたはトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホナートが好ましい。

[0075] [工程3]

化合物(xv)は、以下の方法1~3によって化合物(xiv)と化合物(iii)を反応させることで得ることができる。

(方法1)

化合物(xiv)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~5当量の酸ハロゲン化剤を用いて、-20℃~用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-10~30℃の間の温度で、15分間~48時間、好ましくは1~18時間処理し、化合物(xiv)の

酸ハライドを得る。このとき必要に応じて、0.01～0.5当量のDMF、ピリジン等を添加してもよい。得られた酸ハライドを不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～3当量の塩基の存在下、0.5～2当量、好ましくは1～1.2当量の化合物(iii)と-20℃～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは-10～30℃の間の温度で、15分間～48時間、好ましくは1～10時間反応させることにより、化合物(xv)を得ることができる。

酸ハライドを得る反応に用いる不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレンまたはトルエンが好ましい。

酸ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、オキサリルクロリド等が挙げられる。

酸ハライドと化合物(iii)との反応に用いる不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレンまたはDMFが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等が挙げられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

[0076] (方法2)

化合物(xiv)を不活性溶媒中または無溶媒で、1～5当量、好ましくは1～3当量の塩基の存在下、1～20当量、好ましくは1～5当量の混合酸無水物化試薬と-30～40℃の間の温度、好ましくは-30～0℃の間の温度で、5分間～24時間、好ましくは10分間～2時間反応させ、化合物(xiv)の混合酸無水物を調製する。得られた混合酸無水物を0.5～2当量、好ましくは1～1.2当量の化合物(iii)と-30～40℃の間の温度、好ましくは-30～30℃の間の温度で、5分間～24時間、好ましくは10分間～2時間反応させることにより、化合物(xv)を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等があげられ、これらは単独

でまたは混合物として用いられる。中でもTHF、DMFまたはアセトニトリルが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。中でもN-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンが好ましい。

混合酸無水物化試薬としては、例えばクロロギ酸イソブチル、クロロギ酸エチル、ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド等が挙げられる。中でもクロロギ酸イソブチルまたはメシルクロリドが好ましい。

[0077] (方法3)

化合物(xiv)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~10当量の塩基の存在下または非存在下、1~20当量、好ましくは1~5当量の縮合剤の存在下、0.5~10当量、好ましくは0.5~5当量の化合物(iii)と、-30~60 °Cの間の温度、好ましくは-30~40 °Cの間の温度で、30分間~72時間、好ましくは1~18時間反応させることにより、化合物(xv)を得ることができる。このとき0.5~2当量の例えばHOBt、HOBt・H₂Oまたは3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン等を添加してもよい。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、DMSO、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレン、DMF、THFまたはアセトニトリルが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、中でもN, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンが好ましい。

縮合剤としては、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドまたはその塩酸塩、1,1'-カルボニルジイミダゾール、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム、メシル酸1-ベンゾトリアゾリル、トシル酸1-ベンゾトリアゾリル、ベンゼンスルホン酸1-ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、1-プロピルホスホン酸無水物環状三量体

等が挙げられ、中でも1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドもしくはその塩酸塩または1-プロピルホスホン酸無水物環状三量体が好ましい。

[0078] [工程4]

化合物(xvi)は、化合物(xv)を不活性溶媒中もしくは無溶媒で、0.5~50当量、好ましくは溶媒量の脱離基導入試薬と、-30~150 °Cの間の温度で15分間~24時間反応させることにより得ることができる。

脱離基導入試薬は用いる脱離基により適当な試薬を選択することができる。例えば、 X^3 が塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子である場合にはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、トリクロロアセチルクロリド、三塩化リン、三臭化リン、塩化アセチル、塩化チオニル等を用いることができる。このとき0.5~3当量の例えばN, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等を添加してもよい。

好ましくは、オキシ塩化リンを用い、無溶媒で80~120 °Cにて反応を行う。

[0079] [工程5]

化合物(viii)は、化合物(xvi)と0.5~10当量、好ましくは1~3当量の化合物(vi)を不活性溶媒中もしくは無溶媒で、用いる溶媒の融点~沸点の間の温度で15分間~24時間反応させ、必要に応じ塩基を用い、さらに必要に応じて、1~20気圧の加圧条件下で、100~500ワット(W)のエネルギーを有する極超短波(microwave)を照射することにより得ることができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水酸化リチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルピペリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、DBU、DBN、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)、AG 1-X8(バイオラッド製)、ポリビニルピリジン、モルホリノメチルポリスチレン等が挙げられる。

極超短波としては、1GHz~1THzの電磁波を指し、好ましくは2450MHzが用いられ

る。

照射エネルギーとしては、300ワットがより好ましい。

好ましくは不活性溶媒としては、DMF、N,N-ジメチルアセトアミドまたはN-メチルピロリジノンを用い、塩基としては、炭酸カリウム、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを用い、80~120 °Cの間の温度で1~24時間反応させる。

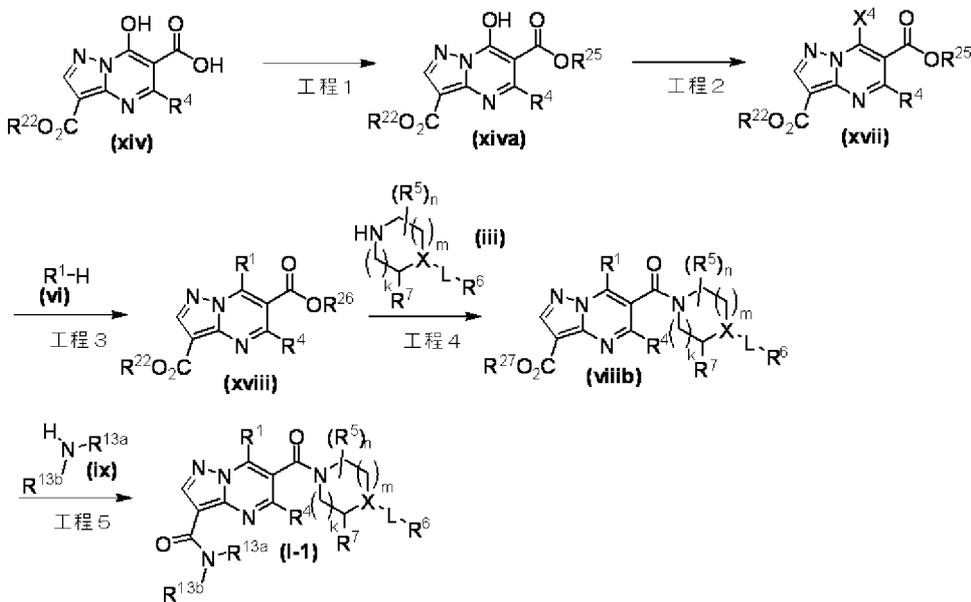
R²⁴が水素原子である化合物(viia)は、前記の製造法1の工程1の方法5と同様な方法によってR²⁴が低級アルキルである化合物(viia)より得ることができる。

[0080] [工程6]

化合物(I-1)は、前記の製造法1の工程5の方法1~4と同様な方法によって化合物(viia)と化合物(ix)を反応させることによって得ることができる。

[0081] 製造法3

[0082] [化17]



[0083] (式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{13a}、R^{13b}、R²²、X、L、k、m及びnはそれぞれ前記と同義であり、R²⁵は低級アルキルを表し、R²⁶及びR²⁷は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、X⁴は脱離基を表す。脱離基としては、例えばベンゼンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ、低級アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、芳香族複素環カルボニルオキシ等のカルボン酸類から水素原子を1つ除いてできる基、塩素原子、臭素原子、

ヨウ素原子、フッ素原子が挙げられる)

本製造法の工程1～工程5の任意の工程の間に、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、X及び X^4 の変換反応をそれぞれ行うことができる。

本製造法における化合物(viii**b**)は、化合物(1)に含まれる化合物である。

[0084] [工程1]

化合物(xiv**a**)は、以下の方法によって前記の製造法2の工程2で得られる化合物(xiv)より得ることができる。

化合物(xiv)を不活性溶媒中または無溶媒で、1～20当量、好ましくは1～5当量の酸ハロゲン化剤を用いて、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、15分間～48時間、好ましくは1～18時間処理し、化合物(xiv)の酸ハライドを得る。このとき必要に応じて、0.01～0.5当量のDMF、ピリジン等を添加してもよい。得られた酸ハライドを不活性溶媒中、1～10当量、好ましくは1～5当量の塩基の存在下、0.5～2当量、好ましくは1～1.2当量または溶媒量のアルコールと $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ～ $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、15分間～48時間、好ましくは1～10時間反応させることにより、化合物(xiv**a**)を得ることができる。

酸ハライドを得る反応に用いる不活性溶媒としては、例えば1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも1,2-ジクロロエタン、塩化メチレンまたはトルエンが好ましい。

酸ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、オキサリルクロリド等が挙げられる。

酸ハライドとアルコールとの反応に用いる不活性溶媒としては、例えば1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも1,2-ジクロロエタン、塩化メチレンまたはDMFが好ましい。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等が挙げられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、*i*-プロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*i*-ブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、*n*-ペンチルアルコール、*n*-ヘキシルアルコール、*n*-ヘプチルアルコール、*n*-オクチルアルコール、*n*-ノニルアルコール、*n*-デシルアルコールなどを挙げることができる。中でもエタノールまたはメタノールが好ましい。

[0085] [工程2]

化合物(xvii)は、前記の製造法2の工程4と同様な方法によって、化合物(xiva)より得ることができる。

[0086] [工程3]

R^{26} が低級アルキルである化合物(xviii)は、前記の製造法2の工程5と同様な方法によって、化合物(xvii)より得ることができる。

本反応下において、 R^{22} 及び/または R^{25} が水素原子に変換される場合、本製造法の工程1と同様な方法によって、それぞれ低級アルキルに変換することができる。

R^{26} が水素原子である化合物(xviii)は、前記の製造法1の工程1の方法5と同様な方法によって R^{26} が低級アルキルである化合物(xviii)より得ることができる。

[0087] [工程4]

R^{27} が低級アルキルである化合物(viii**b**)は、前記の製造法1の工程1の方法1~4と同様な方法によって化合物(xviii)と化合物(iii)を反応させることにより得ることができる。

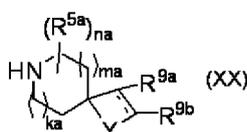
R^{27} が水素原子である化合物(viii**b**)は、前記の製造法1の工程1の方法5と同様な方法によって R^{27} が低級アルキルである化合物(viii**b**)より得ることができる。

[0088] [工程5]

化合物(I-1)は、前記の製造法1の工程5の方法1~4と同様な方法によって化合物(viii**b**)と化合物(ix)を反応させることによって得ることができる。

[0089] 下記の化合物(I-2)は、対応する環状アミンである化合物(XX)

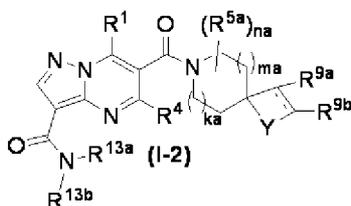
[化18]



(式中、 --- 、 R^{5a} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 Y 、 ka 、 ma 及び na はそれぞれ前記と同義である)

を用い、上記製造法1～3と同様な方法で製造することができる。

[0090] [化19]



(式中、 --- 、 R^1 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 Y 、 ka 、 ma 及び na はそれぞれ前記と同義である)

[0091] 化合物(I)及び(IA)における各官能基の変換は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第2版(Comprehensive Organic Transformations 2nd edition)、R. C.ラロック(Larock)著、Vch Verlagsgesellschaft Mbh(1999年)等に記載の方法]、またはそれらに準じた方法で行うこともできる。

[0092] 上記各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0093] 化合物(I)及び(IA)の塩を取得したいとき、化合物(I)及び(IA)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)または(IA)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0094] 本発明によって得られる化合物(I)及び(IA)の具体例の構造式を表1または表2に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。表中のPhはフェニルを表す。

[0095] [表1-1]

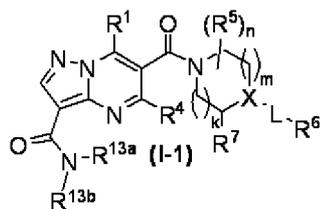
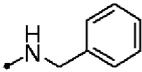
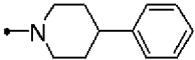
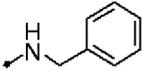
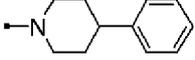


表1-1

化合物 番号	-R ¹	(R ⁵) _n () _m X-L-R ⁶ () _k R ⁷	-R ⁴	-R ^{13a}	-R ^{13b}
a-1			H	H	
a-2			H	H	
a-3			H	H	
a-4			H	H	
a-5			H	H	
a-6			H	H	
a-7			H	H	
a-8			H	H	
a-9			H	H	
a-10			H	H	

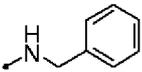
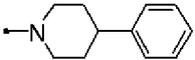
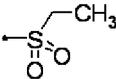
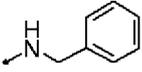
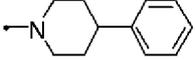
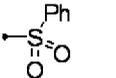
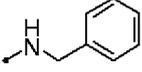
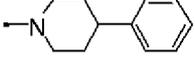
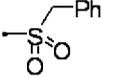
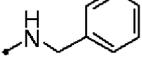
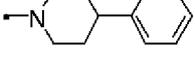
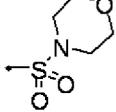
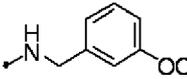
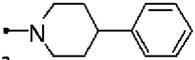
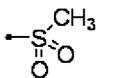
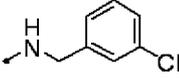
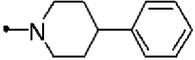
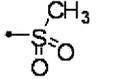
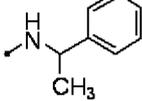
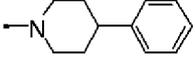
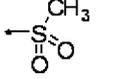
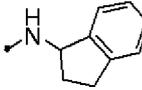
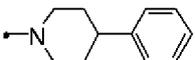
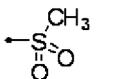
[0096] [表1-2]

表1-2

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow N \begin{matrix} (R^5)_n \\ \diagup \\ \diagdown \\ (R^7)_k \end{matrix} \begin{matrix} ()^m \\ \diagdown \\ \diagup \\ X-L-R^6 \end{matrix}$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-11			$\leftarrow H$	$\leftarrow CH_2CH_2-O-CH_2CH_2 \rightarrow$	
a-12			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	$\leftarrow H$

[0097] [表1-3]

表1-3

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow N \begin{matrix} (R^5)_n \\ \diagup \\ \diagdown \\ (R^7)_k \end{matrix} \begin{matrix} ()^m \\ \diagdown \\ \diagup \\ X-L-R^6 \end{matrix}$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-13			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-14			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-15			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-16			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-17			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-18			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-19			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-20			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

[0098] [表1-4]

表1-5

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow N \begin{matrix} (R^5)_n \\ \diagup \\ \diagdown \\ (R^7)_k \end{matrix} \begin{matrix} ()_m \\ \diagdown \\ \diagup \\ X-L-R^6 \end{matrix}$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-31			H	H	
a-32			H	H	
a-33			H	H	
a-34			H	H	
a-35			H	H	
a-36			H	H	
a-37			H	H	
a-38			H	H	
a-39			H	H	
a-40			H	H	

[0100] [表1-6]

表1-7

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow N \begin{matrix} (R^5)_n \\ \text{---} \\ (R^7)_k \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} X-L-R^6$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-51			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-52			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-53			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-54			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-55			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-56			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-57			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-58			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-59			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-60			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

[0102] [表1-8]

表1-8

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow N \begin{matrix} (R^5)_n \\ \diagup \\ \diagdown \\ (R^7)_k \end{matrix} X-L-R^6$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-61			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-62			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-63			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-64			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-65			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-66			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-67			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-68			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-69			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-70			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

[0103] [表1-9]

表1-9

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\begin{matrix} (R^5)_n \\ \diagdown \\ \text{---N---} \\ \diagup \\ ()_m \\ \text{---X---L---R}^6 \\ \diagdown \\ ()_k \\ \text{---R}^7 \end{matrix}$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-71			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-72			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-73			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-74			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-75			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-76			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-77			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-78			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-79			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-80			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

[0104] [表1-10]

表1-10

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow N \begin{matrix} (R^5)_n \\ \backslash \\ \text{---} \\ / \\ (R^7)_k \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} X-L-R^6$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-81			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-82			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-83			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-84			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-85			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-86			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-87			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-88			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-89			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-90			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

[0105] [表1-11]

表1-11

化合物 番号	$-R^1$	$(R^5)_n$ $()^m$ $()^k$ N X-L-R ⁶ R ⁷	$-R^4$	$-R^{13a}$	$-R^{13b}$
a-91			H	H	
a-92			H	H	
a-93			H	H	
a-94			H	H	
a-95			H	H	
a-96			H	H	
a-97			H	H	
a-98			H	H	
a-99			H	H	
a-100			H	H	

[0106] [表1-12]

表1-12

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow N \begin{matrix} (R^5)_n \\ \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \diagdown \\ (R^7)_k \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \diagdown \\ X-L-R^6 \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{matrix}$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-101			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-102			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-103			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-104			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

[0107] [表2-1]

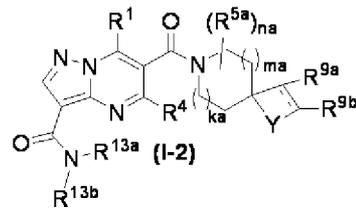


表2-1

化合物 番号	←R ¹	(R ^{5a}) _{na} ←N ←R ^{9a} ←R ^{9b}	←R ⁴	←R ^{13a}	←R ^{13b}
a-105			←H	←H	
a-106			←H	←H	
a-107			←H	←H	
a-108			←H	←H	
a-109			←H	←H	
a-110			←H	←H	

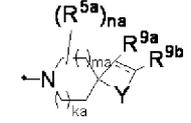
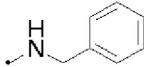
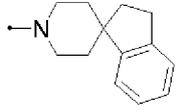
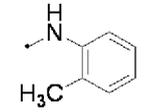
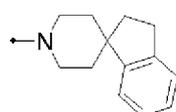
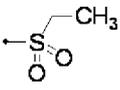
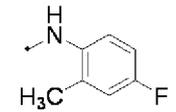
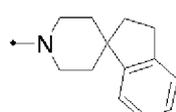
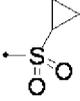
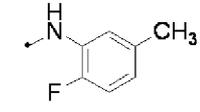
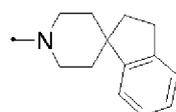
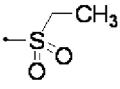
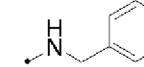
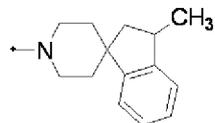
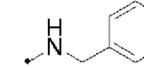
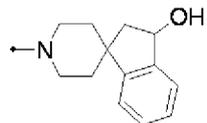
[0108] [表2-2]

表2-2

化合物 番号	$\leftarrow R^1$		$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-111			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-112			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-113			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-114			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-115			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-116			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-117			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-118			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

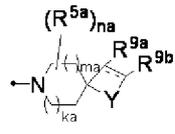
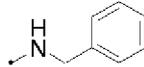
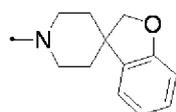
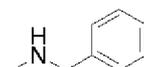
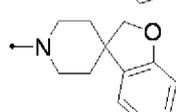
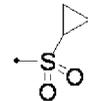
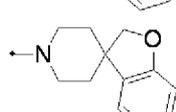
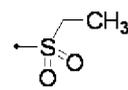
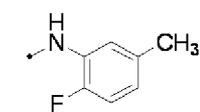
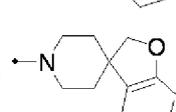
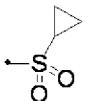
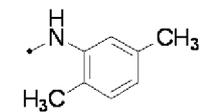
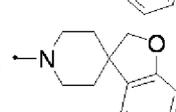
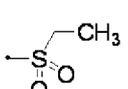
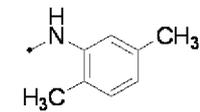
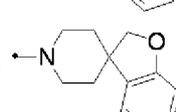
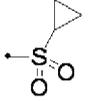
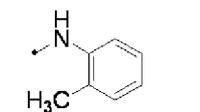
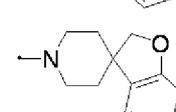
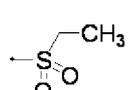
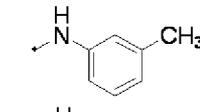
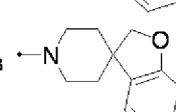
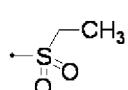
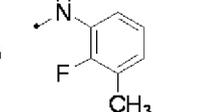
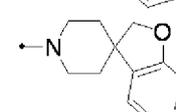
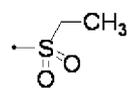
[0109] [表2-3]

表2-3

化合物 番号	$\leftarrow R^1$		$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-119			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-120			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-121			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-122			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-123			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-124			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

[0110] [表2-4]

表2-4

化合物 番号	$\leftarrow R^1$		$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-125			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-126			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-127			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-128			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-129			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-130			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-131			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-132			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-133			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

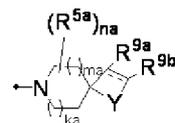
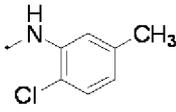
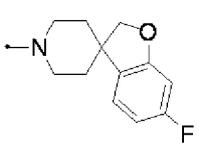
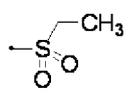
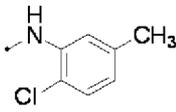
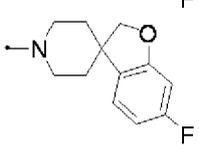
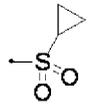
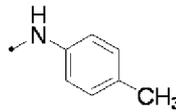
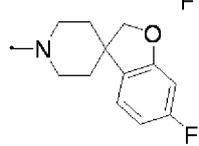
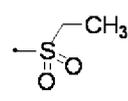
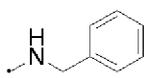
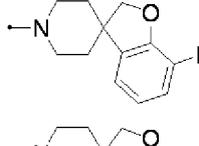
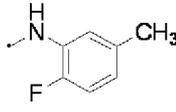
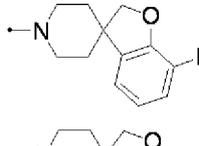
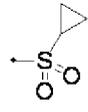
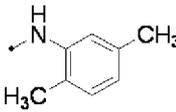
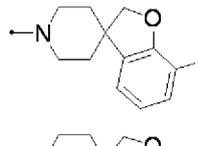
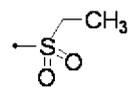
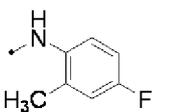
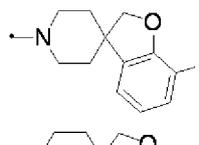
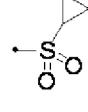
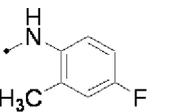
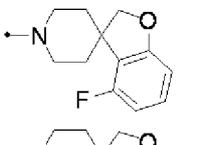
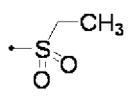
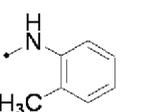
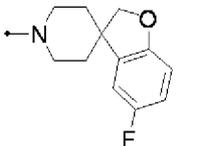
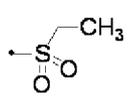
[0111] [表2-5]

表2-5

化合物 番号	$\leftarrow R^1$		$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-134			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-135			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-136			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-137			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-138			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-139			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-140			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	
a-141			$\leftarrow H$	$\leftarrow H$	

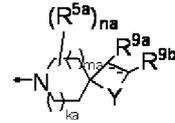
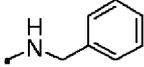
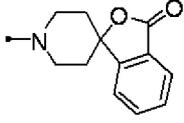
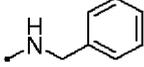
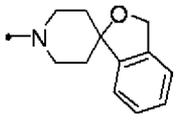
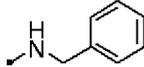
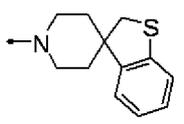
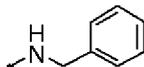
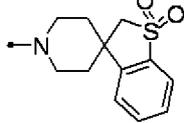
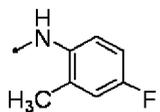
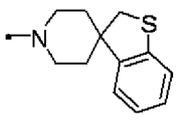
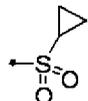
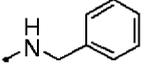
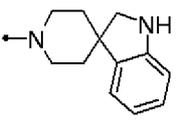
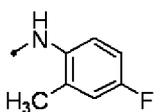
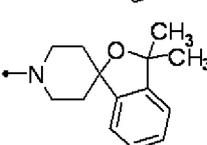
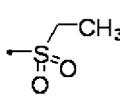
[0112] [表2-6]

表2-6

化合物 番号	-R ¹		-R ⁴	-R ^{13a}	-R ^{13b}
a-142			-H	-H	
a-143			-H	-H	
a-144			-H	-H	
a-145			-H	-H	
a-146			-H	-H	
a-147			-H	-H	
a-148			-H	-H	
a-149			-H	-H	
a-150			-H	-H	

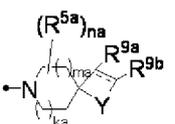
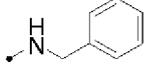
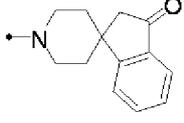
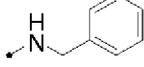
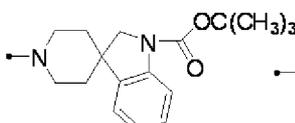
[0113] [表2-7]

表2-7

化合物番号	$\leftarrow R^1$	$(R^{5a})_{na}$ 	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-151			H	H	
a-152			H	H	
a-153			H	H	
a-154			H	H	
a-155			H	H	
a-156			H	H	
a-157			H	H	

[0114] [表2-8]

第2-8

化合物番号	$\leftarrow R^1$	$(R^{5a})_{na}$ 	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^{13a}$	$\leftarrow R^{13b}$
a-158			H	H	
a-159			H	H	

[0115] 次に、代表的な化合物の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

[0116] 試験例1:マウスジニトロフルオロベンゼン誘発耳介浮腫反応に対する抑制作用

BALB/cマウス(雌性、日本チャールス・リバー社供給)を5~6週齢で購入し、検疫・馴化の後、体重増加が順調、かつ外見上に異常が認められない個体を用い、7週齢で試験を開始した。動物は室温19~25 °C、湿度30~70%、一日12時間照明(午前7時~午後7時)の飼育室にて、プラスチックゲージに6匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

試験の前日に腹部の剃毛を行ったBALB/cマウスの剃毛部に、ジニトロフルオロベンゼン(ナカライテスク社製)のアセトン(和光純薬工業社製)溶液[濃度0.5% [重量(w)/体積(v)%]]を100 μL塗布することにより感作を行った。感作後5日目にジニトロフルオロベンゼン-アセトン溶液[濃度0.2%(w/v%)]を耳介の表裏にそれぞれ10 μLずつ、計20 μLを塗布することにより反応を惹起した。濃度1%(w/v%)になるようアセトンに溶解した試験化合物を反応惹起の1時間前と3時間後において耳介の表裏にそれぞれ10 μLまたは40 μLずつ、計20 μLまたは計80 μLを塗布投与した。塗布後、塗布部位をドライヤーで風乾させた。

試験化合物を塗布投与した群を試験化合物投与群、試験化合物の代わりに溶媒であるアセトン塗布投与した群を溶媒投与群とした。また、感作及び反応惹起を行わず、試験化合物の代わりにアセトン塗布投与した群を正常群とした。反応を惹起する直前と惹起24時間後に、ダイヤルシクネスゲージ(尾崎製作所社製G-1A)を用いて耳介の厚さを測定し、その差を耳介浮腫とした。耳介浮腫の抑制率(%)は下記の式に従って計算した。結果を表3に示す。

[0117] [数1]

$$\text{耳介浮腫抑制率 (\%)} = \frac{\text{溶媒投与群の値} - \text{試験化合物投与群の値}}{\text{溶媒投与群の値} - \text{正常群の値}} \times 100$$

[0118] [表3]

化合物番号	試験化合物濃度(%)	耳介浮腫抑制率(%)
a-1	1	20
a-57	1	35
a-59	1	6
a-81	1	25
a-84	1	25
a-96	1	10
a-126	1	10
a-137	1	5

- [0119] 以上の結果より、本発明の化合物は耳介浮腫を抑制し、皮膚疾患を治療する作用を有することが分かった。
- [0120] 本発明で使用される化合物(I)及び本発明の化合物(IA)、ならびにそれらの薬理的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。
- [0121] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として本発明で使用される化合物(I)もしくは本発明の化合物(IA)、またはそれらの薬理的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理的に許容される一種またはそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤等)と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。
- [0122] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内、外用等の非経口を挙げることができる。
- [0123] 投与形態としては、例えば錠剤、注射剤、軟膏剤等が挙げられる。
- 錠剤は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等を用いて製造でき、経口投与に適當である。
- 注射剤等は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液等の希釈剤または溶剤等を用いて製造できる。
- 軟膏剤は、ワセリン等の基材にステアリアルアルコール等の添加剤を用いて製造できる。
- [0124] 本発明で使用される化合物(I)及び本発明の化合物(IA)、ならびにそれらの薬理的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01～1000 mg、好ましくは0.05～100 mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与、外用等の場合、成人一人あたり0.001～1000 mg、好ましくは0.01～100 mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数

に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0125] 以下、本発明を実施例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例及び参考例に限定されることはない。

なお、実施例及び参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)は、270 MHzまたは300 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

実施例 1

[0126] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-1)

[工程1]

3-ブロモ-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

エチル3-ブロモ-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート(ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第25巻、235頁、1982年)(11.0 g, 38.5 mmol)をエタノール(134 mL)に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(134 mL, 269 mmol)を加え、60 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、エタノールを減圧留去し、氷冷下2 mol/L塩酸(140 mL)を加え、室温にて30分攪拌した。析出物を濾取し、水(100 mL)、2-プロパノール(50 mL)にて洗浄し、標記化合物(9.9 g, 99%)を得た。

ESI-MS m/z: 259 (M+H)⁺; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ): 8.14 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

[工程2]

3-ブロモ-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-ブロモ-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(6.3 g, 24.5 mmol)及び4-フェニルピペリジン(7.9 g, 49.0 mmol)を塩化メチレン(120 mL)に懸濁させ、0 °Cでトリエチルアミン(13.7 mL, 98.1 mmol)及び50% 1-プロピルホスホン酸無水物環状三量体-酢酸エチル溶液(6.0 g, 49.0 mmol)を加え、0 °Cで2時

間攪拌した。反応混合物に4-フェニルピペリジン(7.9 g, 49.0 mmol)、トリエチルアミン(13.7 mL, 98.1 mmol)及び50% 1-プロピルホスホン酸無水物環状三量体-酢酸エチル溶液(6.0 g, 49.0 mmol)を加え、0 °Cで更に2時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸(100 mL)を加え、有機層と水層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に2 mol/L塩酸(100 mL)を加え、30 °Cで2時間攪拌した後、析出物を濾取し、水(100 mL)にて洗浄し標記化合物(7.7 g, 78%)を得た。

ESI-MS m/z : 401 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.56-1.92 (m, 4H), 2.75-2.89 (m, 2H), 3.07-3.20 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 13.17 (br s, 1H).

[工程3]

3-ブromo-7-クロロ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
工程2で得られた3-ブromo-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(7.7 g, 19.1 mmol)にオキシ塩化リン(100 mL)、N,N-ジエチルアニリン(6.1 mL, 38.3 mmol)を加え、加熱還流下5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル(100 mL)にて希釈し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300 mL)にて中和し、有機層と水層を分離した。有機層を10%クエン酸水溶液(50 mL)、飽和食塩水(100 mL)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより標記化合物(7.5 g, 93%)を得た。

ESI-MS m/z : 420 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.78-1.95 (m, 3H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.79-3.03 (m, 2H), 3.22-3.41 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.29 (br s, 0.5H), 8.54 (br s, 0.5H).

[工程4]

7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程3で得られた3-ブromo-7-クロロ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(3.0 g, 7.2 mmol)をN-メチルピロリジノン(30 mL)に溶解し、ベン

ジルアミン (2.0 mL, 17.9 mmol) を加え、70 °C で2時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (10 mL)、水 (100 mL) を加え、室温で1時間攪拌した後、析出物を濾取し、水 (50 mL) にて洗浄し標記化合物 (3.2 g, 90%) を得た。

ESI-MS m/z : 491 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.59 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 3H), 4.11-4.36 (m, 2H), 4.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.20-7.44 (m, 9H), 8.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

[工程5]

7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

ビス[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]エーテル (4.1 mL, 25.7 mmol) をTHF (15 mL) に溶解し、氷冷下、2 mol/Lイソプロピルマグネシウムクロリド-THF溶液 (13.0 mL, 25.7 mmol) を滴下し、室温で5分攪拌した。この混合物に氷冷下、工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.4 g, 2.9 mmol) のTHF懸濁液 (5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、二酸化炭素ガスを30分間バブリングした後、反応混合物を氷冷した1 mol/L塩酸 (100 mL) に滴下した。室温で1時間攪拌した後、析出物を濾取し、水 (50 mL) にて洗浄し標記化合物 (0.9 g, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 456 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.48-1.65 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 3H), 4.05-4.50 (m, 2H), 4.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.21-7.44 (m, 8H), 7.70 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

[工程6]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-1)

工程5で得られた7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.9 g, 1.9 mmol) をDMF (15 mL) に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.2 g, 7.6 mmol) を加え、室温下で2時間攪拌した。反応混合物にメタンスルホンアミド (0.9 g, 9.5 mmol)、DBU (1.4 g, 9.5 mmol) を加え、60 °C で1時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (5 mL)、水 (60 mL) を加え、

室温で1時間攪拌した後、析出物を濾取し、水 (50 mL) にて洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5) で精製することにより化合物 a-1 (0.8 g, 81%) を得た。

ESI-MS m/z : 533 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.48-1.64 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.68-4.11 (m, 2H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.68 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 2

[0127] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物 a-2)

メタンスルホンアミドの代わりにシクロプロパンスルホンアミド (0.11 g, 0.88 mmol) を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物 a-2 (0.06 g, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 559 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09-1.16 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 4H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.58-2.77 (m, 2H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.91 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.20-7.43 (m, 8H), 7.67 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.68 (br s, 1H).

実施例 3

[0128] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]トリフルオロメタンスルホンアミド (化合物 a-3)

メタンスルホンアミドの代わりにトリフルオロメタンスルホンアミド (0.38 g, 2.64 mmol) を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物 a-3 (0.17 g, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 587 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35-1.61 (m, 2H), 1.78-1.97 (m, 2H), 2.65-2.89 (m, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.15-7.33 (m, 10H), 7.50-7.52 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).

実施例 4

[0129] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]-N'-メチルスルファミド (化合物 a-4)

メタンスルホンアミドの代わりにN-メチルスルファミド (WO01/83459, 0.25 g, 2.31 m

mol)を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物a-4(0.02 g, 13%)を得た。

ESI-MS m/z: 548 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.54-1.63 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.17-4.32 (m, 2H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.01-7.42 (m, 10H), 7.80 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

実施例 5

[0130] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]-N',N'-ジメチルスルファミド(化合物a-5)

メタンスルホンアミドの代わりにN,N-ジメチルスルファミド(WO01/83459, 0.28 g, 2.31 mmol)を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物a-5(0.04 g, 23%)を得た。

ESI-MS m/z: 562 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52-1.63 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.63-2.78 (m, 3H), 3.04 (s, 6H), 4.21-4.24 (m, 2H), 4.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.15-7.44 (m, 9H), 7.65-7.67 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).

実施例 6

[0131] N-[7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-6)

[工程1]

3-ブromo-7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに3-フルオロベンジルアミン(1.0 g, 3.29 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして標記化合物(1.67 g, 98%)を得た。

[工程2]

7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.67 g, 3.26 mmol)を用い、実施例1の工程5と同様にして標記化合物(1.43 g, 80%)を得た。

[工程3]

N-[7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-6)

工程2で得られた7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.09 g, 0.18 mmol)、メタンスルホンアミド(0.1 g, 1.08 mmol)を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物a-6(0.06 g, 64%)を得た。

ESI-MS m/z: 551 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.55-1.61 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.64-2.82 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.10-4.40 (m, 2H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.01-7.42 (m, 9H), 7.82 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H).

実施例 7

[0132] N-[7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド(化合物a-7)

実施例6の工程2で得られた7-(3-フルオロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.09 g, 0.18 mmol)を用い、メタンスルホンアミドの代わりにエタンスルホンアミド(0.11 g, 1.08 mmol)を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物a-7(0.04 g, 38%)を得た。

ESI-MS m/z: 565 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.51-1.72 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 3H), 3.60 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.22-4.31 (m, 2H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.01-7.41 (m, 9H), 7.79-7.86 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

実施例 8

[0133] N-[7-シクロヘキシルメチルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-8)

[工程1]

3-ブロモ-7-シクロヘキシルメチルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりにシクロヘキシルメチルアミン(1.0 g, 3.29 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして標記化合物(1.67 g, 98%)を得た。

[工程2]

7-シクロヘキシルメチルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-シクロヘキシルメチルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.67 g, 3.26 mmol)を用い、実施例1の工程5と同様にして標記化合物(1.43 g, 80%)を得た。

[工程3]

N-[7-シクロヘキシルメチルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-8)

工程2で得られた7-シクロヘキシルメチルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.08 g, 0.17 mmol)、メタンスルホンアミド(0.11 g, 0.87 mmol)を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物a-8(80 mg, 32%)を得た。

ESI-MS m/z: 539 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.88-2.11 (m, 13H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.73-2.97 (m, 3H), 3.35 (br s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.45-3.63 (m, 2H), 7.13-7.35 (m, 5H), 7.65 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H).

実施例 9

[0134] N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-9)

[工程1]

3-ブromo-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに3-ピコリルアミン(0.53 g, 4.90 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして標記化合物(0.38 g, 81%)を得た。

[工程2]

6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(ピリジン-3-

-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.38 g, 0.77 mmol)を用い、実施例1の工程5と同様にして標記化合物(0.10 g, 28%)を得た。

[工程3]

N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-9)

工程2で得られた6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.05 g, 0.11 mmol)、メタンスルホンアミド(0.052 g, 0.550 mmol)を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物a-9(0.03 g, 58%)を得た。

ESI-MS m/z: 534 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.21-2.04 (m, 4H), 2.31-2.80 (m, 2H), 3.19-3.58 (m, 5H), 4.32-4.71 (m, 1H), 4.75-4.90 (m, 2H), 7.13-7.43 (m, 6H), 7.62-7.71 (m, 2H), 8.39-8.51 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 9.34-9.49 (m, 1H).

実施例 10

[0135] N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2-チオフエンメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-10)

[工程1]

3-ブロモ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2-チオフエンメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-チオフエンメチルアミン(0.41 g, 3.6 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして標記化合物(0.27 g, 85%)を得た。

[工程2]

6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2-チオフエンメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2-チオフエンメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(260 mg, 0.52 mmol)を用い、実施例1の工程5と同様にして標記化合物(0.21 g, 86%)を得た。

[工程3]

N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2-チオフエンメチルアミノ)ピラゾロ[1,

5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-10)

工程2で得られた6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2-チオフェンメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.06 g, 0.13 mmol)、メタンスルホンアミド(0.064 g, 0.65 mmol)を用い、実施例1の工程6と同様にして化合物a-10(0.02 g, 29%)を得た。

ESI-MS m/z: 539 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.40-2.02 (m, 4H), 2.37-2.80 (m, 2H), 3.22-3.48 (m, 5H), 4.38-4.84 (m, 1H), 4.88-5.07 (m, 2H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.15-7.36 (m, 5H), 7.40-7.46 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.40-9.50 (m, 1H).

実施例 11

[0136] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]モルホリン(化合物a-11)

実施例1の工程5で得られた7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.08 g, 0.18 mmol)をDMF(1 mL)に溶解し、モルホリン(0.02 mL, 0.21 mmol)、3-[(3-ジメチルアミノ)プロピル]-1-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.04 g, 0.21 mmol)、HOBt(0.03 g, 0.21 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液(1 mL)、水(10 mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、析出物を濾取し、水(20 mL)にて洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10)で精製することにより化合物a-11(0.02 g, 18%)を得た。

ESI-MS m/z: 525 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.50-1.61 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 9H), 4.83 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 8H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

実施例 12

[0137] 7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物a-12)

モルホリンの代わりに28%アンモニア水(1 mL)を用い、実施例11と同様にして化合物a-12(0.01 g, 27%)を得た。

ESI-MS m/z : 455 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.50-1.60 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.60-2.71 (m, 4H), 4.86 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 7.13-7.42 (m, 10H), 7.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

実施例 13

[0138] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-13)

メタンスルホンアミドの代わりにエタンスルホンアミド (0.278 g, 2.64 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.196 g, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 547 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.28 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 1.35-1.88 (m, 4H), 2.42-2.63 (m, 3H), 3.57 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 4.32-4.70 (m, 2H), 4.70-4.93 (m, 2H), 7.05-7.45 (m, 10H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.29-9.53 (m, 1H), 10.55-10.91 (m, 1H).

実施例 14

[0139] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物a-14)

メタンスルホンアミドの代わりにベンゼンスルホンアミド (0.17 g, 0.88 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.08 g, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 595(M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49-1.66 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.65-2.77 (m, 3H), 3.68-4.11 (m, 2H), 4.92 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.12-7.51 (m, 15H), 7.68 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 15

[0140] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]フェニルメタンスルホンアミド (化合物a-15)

メタンスルホンアミドの代わりにフェニルメタンスルホンアミド (0.15 g, 0.88 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.08 g, 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 609(M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.67 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.61-2.77 (m, 3H), 3.68-4.11 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.12-7.51 (m, 15H), 7.68 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 16

[0141] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]モルホリン-4-スルホンアミド (化合物a-16)

メタンスルホンアミドの代わりにモルホリン-4-スルホンアミド (0.182 g, 1.10 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.088 g, 66%) を得た。

ESI-MS m/z: 604 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.48-1.72 (m, 2H), 1.77-2.01 (m, 2H), 2.51-2.89 (m, 3H), 3.43-3.55 (m, 4H), 3.71-3.86 (m, 4H), 4.03-4.51 (m, 2H), 4.84-4.97 (m, 2H), 7.08-7.49 (m, 10H), 7.57-7.79 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H).

実施例 17

[0142] N-[7-(3-メトキシベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-17)

[工程1]

3-ブロモ-7-(3-メトキシベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに3-メトキシベンジルアミン (0.48 mL, 3.72 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.27 g, 73%) を得た。

[工程2]

7-(3-メトキシベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(3-メトキシベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.27 g, 0.52 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.20 g, 79%) を得た。

[工程3]

N-[7-(3-メトキシベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-17)

工程2で得られた7-(3-メトキシベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.06 g, 0.12 mmol)、メタンスルホンア

ミド (0.06 g, 0.62 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.06 g, 69%)を得た。

ESI-MS m/z: 563 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49-1.64 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.66-3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.89 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.80-6.89 (m, 3H), 7.15-7.35 (m, 6H), 7.65 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 18

[0143] N-[7-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-18)

[工程1]

3-ブromo-7-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに3-クロロベンジルアミン (0.44 mL, 3.58 mmol)を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.19 g, 51%)を得た。

[工程2]

7-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.19 g, 0.36 mmol)を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.16 g, 92%)を得た。

[工程3]

N-[7-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-18)

工程2で得られた7-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.08 g, 0.16 mmol)、メタンスルホンアミド (0.08 g, 0.82 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.02 g, 22%)を得た。

ESI-MS m/z: 568 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.50-1.67 (m, 2H), 1.80-1.95 (m,

2H), 2.62-2.78 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.66-3.89 (m, 2H), 4.95 (br s, 2H), 7.09-7.34 (m, 9H), 8.04 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 19

[0144] N-[7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-19)

[工程1]

エチル5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサソ-5-イリデン)メチルアミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

メルドラム酸 (15.3 g, 106 mmol) をトルエン (450 mL) に溶解させた後、オルトギ酸トリエチル (17.6 mL, 106 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、エチル 3-アミノ-4-ピラゾールカルボキシレート (15g, 96.7 mmol) を加え、3時間加熱還流した後、反応液を室温まで放冷し、10時間室温で攪拌した。析出した結晶をろ別し、得られた結晶をジイソプロピルエーテル (100 mL) にて洗浄し、終夜、40°C にて減圧乾燥させることにより、標記化合物 (26.3 g, 88%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.69 (s, 6H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 11.7 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 13.5 (br s, 1H).

[工程2]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたエチル5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサソ-5-イリデン)メチルアミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (14.9 g, 45.6 mmol) を塩化メチレン (227 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (25 mL, 182 mmol) を加えた後、氷冷下にてトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (33.2 mL, 182 mmol) を、反応内温10°C以下を保ちながら約10分間かけて滴下し、1時間室温下にて攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、エタノール (75 mL) を10分間で滴下した。滴下終了後、10時間室温で攪拌した後、析出した結晶をろ別し、得られた結晶を冷エタノール (50 mL) にて洗浄し、終夜、40°Cにて減圧乾燥させることにより、標記化合物 (10.5 g, 91%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 8.30 (s,

1H), 8.42 (s, 1H).

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3-ブromo-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の代わりに、工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (2.48 g, 9.9 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物(2.64 g, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56-1.90 (m, 3H), 2.73-2.80 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.59-4.63 (m, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H).

[工程4]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3-ブromo-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.0 g, 2.5 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.614 g, 59 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 3H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.99 (dt, $J = 13.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.26-3.38 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.93-4.98 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H), 8.67 (br d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 8.74(s, 1H).

[工程5]

3-エトキシカルボニル-7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.30 g, 0.73 mmol) をN, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) に溶解し、1-フェネチルアミン (0.187 mL, 1.45 mmol) を加え、70°C下で2時間

加熱した。反応液に10% クエン酸水溶液 (10 mL)、水 (10 mL) を加え、室温下1時間攪拌した後、析出物を濾取し、水 (10 mL) にて洗浄し標記化合物 (0.399 g, 99%) を得た。

ESI-MS m/z : 498 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.13-1.98 (m, 5H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.34-4.78 (m, 4H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.14-5.54 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20-7.45 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

[工程6]

7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程5で得られた3-エトキシカルボニル-7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.399 g, 0.73 mmol) をエタノール (10 mL)とTHF (15 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、75 °Cで3時間間攪拌した。この混合物を室温まで冷却後、エタノールとTHFを減圧留去し、氷冷下2 mol/L 塩酸 (10 mL) を加え室温にて30分攪拌した。析出物を濾取し、水 (20 mL) にて洗浄し、標記化合物 (0.254 g, 74%) を得た。

ESI-MS m/z : 470 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04-2.70 (m, 5H), 1.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.39-5.82 (m, 5H), 7.00-7.76 (m, 10H), 8.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

[工程7]

N-[7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-19)

工程6で得られた7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.11 mmol)、メタンスルホンアミド (0.052 g, 0.55 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.033 g, 55%) を得た。

ESI-MS m/z : 547 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.15-2.68 (m, 5H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.91-5.78 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 6.86-7.81 (m, 11H), 8.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

実施例 20

[0145] N-[7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-20)

[工程1]

7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

1-アミノインダン (0.09 mL, 0.71 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (220 mg, 89%) を得た。

[工程2]

7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (220 mg, 0.43 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (154 mg, 74%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-20)

工程2で得られた7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.104 mmol)、メタンスルホンアミド (39 mg, 0.42 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (33 mg, 57%) を得た。

ESI-MS m/z: 559 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.72 (br s, 2H), 1.98-2.11 (m, 3H), 2.68-3.17 (m, 8H), 3.43 (s, 3H), 4.48 (br s, 1H), 7.18-7.34 (m, 10H), 8.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.78 (br s, 1H).

実施例 21

[0146] N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-21)

[工程1]

メチル 3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (27.0 g, 0.11 mol) を1,2-ジクロロエタン (320 mL) に懸濁させ、塩化チオニル (39 mL, 0.54 mol) を加えた後、DMF (22 mL) を加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。残渣を塩化メチレン (300 mL) に懸濁させ、氷浴下、トリエチルアミン (75 mL, 0.54 mol) を加えた後にメタノール (50 mL) を30分かけて滴下し、室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、その残渣を氷の入った2 mol/L塩酸 (約500 mL) に加え、析出した固体をろ別し、得られた固体を水 (50 mL) にて洗浄することにより、標記化合物 (27.5 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

[工程2]

メチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート 3-ブromo-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程1で得られたメチル3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (13.7 g, 51.0 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (14.1 g, 96 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

[工程3]

メチル 7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

3-ブromo-7-クロロ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程2で得られたメチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (7.0 g, 24.4 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (6.4 g, 73 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.42 (q, $J = 7.0$, 2H), 5

.58 (br s, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

[工程4]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程3で得られたメチル 7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (6.4 g, 17.7 mmol) をピリジン (90 mL) に溶解し、ヨウ化リチウム (23.7 g, 0.18 mol) を加え、95 °Cにて4時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、氷の入った2 mol/L塩酸 (約500 mL) に反応液を滴下し室温にて1時間攪拌した後、析出した固体をろ別し、得られた固体をイソプロパノール (100 mL) にて洗浄し、終夜、50°Cにて減圧乾燥させることにより、標記化合物 (5.2 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.27 (q, $J = 7.0$, 2H), 5.52 (br s, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 8.51 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 13.50 (br s, 1H).

[工程5]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.20 g, 0.58 mmol) をDMF (2 mL) に溶解し、3-メチル-4-フェニルピペリジン塩酸塩(ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、第12巻、709頁、0.15 g, 0.70 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.13 g, 0.70 mmol) 及び、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (0.10 g, 0.70 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を滴下した後、析出した固体をろ別し、得られた固体を水にて洗浄し、終夜、50°Cにて減圧乾燥させることにより、標記化合物 (0.23 g, 81%) を得た。

[工程6]

7-ベンジルアミノ-6-(3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

3-エトキシカルボニル-7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程5で得られた7-ベンジルアミノ-3-エト

キシカルボニル-6-(3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.23 g, 0.47 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.21 g, 92%) を得た。

[工程7]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-21)

工程6で得られた7-ベンジルアミノ-6-(3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.209 g, 0.445 mmol)、メタンスルホンアミド (0.211 g, 2.23 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.042 g, 17%) を得た。

ESI-MS m/z : 547 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.69-0.74 (m, 3H), 1.23-1.84 (m, 2H), 2.00-2.35 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 3H), 3.66-3.89 (m, 2H), 4.88 (br s, 2H), 7.09-7.42 (m, 10H), 7.64 (br s, 1H), 8.24 (s, 0.3H), 8.26 (s, 0.7H), 8.57 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H).

実施例 22

[0147] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-22)

[工程1]

エチル3-ブロモ-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート
3-ブロモ-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、既知のエチル3-ブロモ-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第25巻、235頁、8.13 g, 28.6 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (7.32 g, 84%) を得た。

[工程2]

エチル 7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程1で得られたエチル3-ブロモ-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (7.35 g, 24.0 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (8.32 g,

92%) を得た。

[工程3]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

3-エトキシカルボニル-7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程2で得られたエチル 7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.20 g, 5.86 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (1.36 g, 67%) を得た。

[工程4]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.150 g, 0.400 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン (0.091 g, 0.480 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.177 g, 80%) を得た。

[工程5]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.165 g, 0.317 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.153 g, 100%) を得た。

[工程6]

N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-22)

工程5で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.153 g, 0.317 mmol)、メタンスルホンアミド (0.175 g, 1.85 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.099 g, 56%) を得た。

ESI-MS m/z: 564 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44-1.73 (m, 2H), 1.73-1.98 (m, 2H), 2.49-3.01 (m, 2H), 3.01-3.24 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.10-4.69 (

m, 2H), 4.89 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.79–7.00 (m, 2H), 7.00–7.14 (m, 1H), 7.14–7.50 (m, 6H), 7.51–7.83 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 23

[0148] N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(チオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-23)

[工程1]

3-ブロモ-7-ベンジルアミノ-6-[4-(チオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.10 g, 0.29 mmol)、4-(チオフエン-2-イル)ピペリジン塩酸塩 (0.07 g, 0.35 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.14 g, 99%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(チオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-ベンジルアミノ-6-[4-(チオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.14 g, 0.28 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.06 g, 44%) を得た。

[工程3]

N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(チオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-23)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(チオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.06 g, 0.12 mmol)、メタンスルホンアミド (0.057 g, 0.600 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.02 g, 31%) を得た。

ESI-MS m/z: 539 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49–1.64 (m, 2H), 1.81–1.91 (m, 2H), 2.60–2.77 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.66–3.89 (m, 2H), 4.89 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 3.0, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.15–7.35 (m, 5H), 7.66 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H).

実施例 24

[0149] N-{6-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-24)

[工程1]

エチル3-ブロモ-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

ベンジルアミンの代わりにo-トルイジン (2.33 mL, 21.8 mmol) を用い、実施例22工程2と同様にして標記化合物 (5.09 g, 94%) を得た。

[工程2]

3-ブロモ-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

エチル 7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラートの代わりに、工程1で得られたエチル3-ブロモ-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (5.09 g, 13.6 mmol) を用い、実施例22工程3と同様にして標記化合物 (2.13 g, 45%) を得た。

[工程3]

3-ブロモ-6-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾール-5-イル)ピペリジン塩酸塩(0.193 g, 0.957 mmol) を用い、工程2で得られた3-ブロモ-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.300 g, 0.869 mmol) より、実施例22工程4と同様にして標記化合物 (0.116 g, 27%) を得た。

[工程4]

6-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-ブロモ-6-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾ-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.122 g, 0.246 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.094 g, 82%) を得た。

[工程5]

N-{6-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-24)

工程4で得られた6-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.094 g, 0.203 mmol)、エタンスルホンアミド (0.110 g, 1.01 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.025 g, 22%) を得た。

ESI-MS m/z : 554 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.63-1.85 (m, 2H), 1.88-2.12 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.55-2.99 (m, 2H), 2.99-3.18 (m, 1H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.70-3.93 (m, 2H), 7.08-7.44 (m, 5H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.51 (br s, 1H).

実施例 25

[0150] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-25)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.215 g, 0.625 mmol)、4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン塩酸塩 (WO 2004/094371, 0.129 g, 0.687 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.155 g, 52%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.125 g, 0.260 mmol) を用い、実施例22工程5と同様にして標記化合物 (0.108 g, 93%) を得た。

[工程3]

N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-25)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.102 g, 0.229 mmol)、メタンスルホンアミド (0.109 g, 1.14 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.064 g, 53%) を得た。

ESI-MS m/z : 523 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.74-2.25 (m, 4H), 2.51-3.06 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.19-4.41 (m, 2H), 4.81-5.00 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.22-7.43 (m, 6H), 7.52 (s, 1H), 7.66-7.90 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H)

.

実施例 26

[0151] N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-26)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.174 g, 0.506 mmol)、4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.120 g, 0.556 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.231 g, 90%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.220 g, 0.4331 mmol) を用い、実施例22工程5と同様にして標記化合物 (0.183 g, 89%) を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-26)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.090 g, 0.190 mmol)、メタンスルホンアミド (0.094 g, 0.951 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.025 g, 24%) を得た。

ESI-MS m/z : 551 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32-1.50 (m, 2H), 1.60-1.83 (m, 2H), 2.32-2.74 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.68-4.39 (m, 2H), 4.66-4.91 (m, 2H), 6.80-7.08 (m, 4H), 7.08-7.35 (m, 5H), 7.45-7.67 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.61 (br s, 1H).

実施例 27

[0152] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-27)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.174 g, 0.506 mmol)、4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.120 g, 0.556 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.35 g, 90%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.220 g, 0.4331 mmol) を用い、実施例22工程5と同様にして標記化合物 (0.072 g, 35%) を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1

,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-27)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.035 g, 0.074 mmol)、メタンスルホンアミド (0.038 g, 0.375 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.011 g, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 551 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.48-1.75 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 2H), 2.39-2.89 (m, 2H), 2.89-3.15 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.84-4.59 (m, 2H), 4.82-4.98 (m, 2H), 6.97-7.49 (m, 9H), 7.61-7.80 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 28

[0153] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-28)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の代わりに、実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.20 g, 0.58 mmol)、4-(2-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.15 g, 0.69 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.25 g, 85%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.25 g, 0.49 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.19 g, 83%) を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5

-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-28)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.09 g, 0.19 mmol)、メタンスルホンアミド (0.090 g, 0.950 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.03 g, 30%)を得た。

ESI-MS m/z : 547 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.59 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.11-4.36 (m, 2H), 4.93 (br s, 2H), 7.11-7.45, (m, 9H), 7.69 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 29

[0154] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-29)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の代わりに、実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.20 g, 0.58 mmol)、4-(3-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.15 g, 0.69 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.22 g, 77%)を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.22 g, 0.44 mmol)を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.19 g, 92%)を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-29)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.09 g, 0.19 mmol)、メタンスルホンアミド (0.090 g, 0.950 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.04 g, 38%)を得た。

ESI-MS m/z : 547 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52-1.59 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.11-4.36 (m, 2H), 4.92 (br s, 2H), 7.11-7.51 (m, 9H), 7.70 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.76 (br s, 1H).

実施例 30

[0155] N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-30)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の代わりに、実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.20 g, 0.58 mmol)、4-(4-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.15 g, 0.69 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.22 g, 77%)を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.22 g, 0.44 mmol)を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.20 g, 95%)を得た。

[工程3]

N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-30)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル

ル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.09 g, 0.19 mmol)、メタンスルホンアミド (0.090 g, 0.950 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.03 g, 28%)を得た。

ESI-MS m/z: 547 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52-1.59 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.11-4.36 (m, 2H), 4.92 (br s, 2H), 7.11-7.51 (m, 9H), 7.70 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.76 (br s, 1H).

実施例 31

[0156] N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-31)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.16 g, 0.47 mmol)、4-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン (WO2004/094371, 0.09 g, 0.57 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして、標記化合物 (0.20 g, 0.41 mmol)を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

3-エトキシカルボニル-7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.21 g, 0.41 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.14 g, 71%)を得た。

[工程3]

N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-31)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル

ル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.14 g, 0.29 mmol)、メタンスルホンアミド (0.138 g, 1.45 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.04 g, 26%)を得た。

ESI-MS m/z: 535 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.59 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.11-4.36 (m, 2H), 4.94 (br s, 2H), 7.25-7.43 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 8.56-8.61 (m, 3H), 9.14 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H).

実施例 32

[0157] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-32)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.20 g, 0.58 mmol)、4-(オキサゾール-2-イル)ピペリジン (WO2001/036980, 0.11 g, 0.70 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして、標記化合物 (0.20 g, 72%)を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

3-エトキシカルボニル-7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.20 g, 0.42 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.16 g, 81%)を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-32)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カル

ボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.08 g, 0.17 mmol)、メタンスルホンアミド(0.081 g, 0.850 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物(0.04 g, 46%)を得た。

ESI-MS m/z : 524 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.59 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.02-4.21 (m, 2H), 4.87 (br s, 2H), 7.08 (br s, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.62 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).

実施例 33

[0158] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-33)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.20 g, 0.58 mmol)、4-(4-クロロフェニル)ピペリジン(0.14 g, 0.70 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして、標記化合物(0.24 g, 81%)を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

3-エトキシカルボニル-7-(1-フェネチルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程1で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.24 g, 0.46 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物(0.19 g, 87%)を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-33)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.09 g, 0.19 mmol)、メタンスルホンアミド(0.090 g, 0.950 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物(0.05 g, 47%)を得た。

ESI-MS m/z: 567 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.59 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.91-4.15 (m, 2H), 4.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.23-7.43 (m, 7H), 7.72 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H).

実施例 34

[0159] N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド(化合物a-34)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(583 mg, 2.32 mmol)、4-メチル-4-フェニルピペリジン(ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第41巻、5320頁、590 mg, 2.79 mmol)を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物(650 mg, 69%)を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3-ブromo-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(650 mg, 1.59 mmol)を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物(429 mg, 63%)を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (210 mg, 0.49 mmol)、*o*-トルイジン (0.08 mL, 0.74 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (153 mg, 63%) を得た。

[工程4]

7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (153 mg, 0.32 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (107 mg, 72%) を得た。

[工程5]

N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-34)

工程4で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (60 mg, 0.13 mmol)、エタンスルホンアミド (56 mg, 0.51 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (20 mg, 28%) を得た。

ESI-MS m/z : 561 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.21 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.31-3.36 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.08-7.40 (m, 9H), 8.28 (br s, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

実施例 35

[0160] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-35)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.150 g, 0.400 mmol)、1-(2-メチルフェニル)ピペラジン (0.084 g, 0.480

mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.170 g, 79%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.160 g, 0.317 mmol) を用い、実施例22工程5と同様にして標記化合物 (0.149 g, 100%) を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-35)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.149 g, 0.317 mmol)、メタンスルホンアミド (0.175 g, 1.82 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.072 g, 41%) を得た。

ESI-MS m/z: 548 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 2.59-2.97 (m, 4H), 3.12-3.95 (m, 7H), 4.84-4.96 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.98-7.11 (m, 1H), 7.11-7.48 (m, 7H), 7.60-7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.69 (br s, 1H).

実施例 36

[0161] N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-36)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.091 g, 0.243 mmol)、1-(2-クロロフェニル)ピペラジン (0.057 g, 0.239 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.102 g, 69%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]

ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.102 g, 0.184 mmol) を用い、実施例22工程5と同様にして標記化合物 (0.087 g, 94%) を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-36)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.087 g, 0.177 mmol)、メタンスルホンアミド (0.084 g, 0.855 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.025 g, 25%) を得た。

ESI-MS m/z : 569 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.80-3.06 (m, 4H), 3.06-3.91 (m, 7H), 4.82-5.01 (m, 2H), 6.90-7.11 (m, 2H), 7.18-7.50 (m, 7H), 7.60-7.86 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H).

実施例 37

[0162] N-{6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-37)

[工程1]

3-ブロモ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾ-5-イル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、1-(2-クロロフェニル)ピペラジン (0.135 g, 0.691 mmol) を用い、実施例24工程3と同様にして標記化合物 (0.291 g, 96%) を得た。

[工程2]

6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.280 g, 0.533 mmol) を用い、実施

例1工程5と同様にして標記化合物 (0.220 g, 84%) を得た。

[工程3]

N-(6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)エタンスルホンアミド (化合物a-37)

工程2で得られた6-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.110 g, 0.224 mmol)、エタンスルホンアミド(0.049 g, 0.448 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.025 g, 19%) を得た。

ESI-MS m/z: 583 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.82-3.00 (m, 4H), 3.26-3.49 (m, 4H), 3.62 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.94-7.06 (m, 2H), 7.16-7.41 (m, 6H), 8.32 (s, 1H), 8.34-8.38 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

実施例 38

[0163] N-(7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)メタンスルホンアミド (化合物a-38)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の代わりに、実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (0.06 g, 0.35 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.11 g, 62%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.11 g, 0.22 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.04 g, 34%) を得た。

[工程3]

N-{7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}メタンスルホンアミド (化合物a-38)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.04 g, 0.08 mmol)、メタンスルホンアミド (0.038 g, 0.400 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.02 g, 48%) を得た。

ESI-MS m/z : 552 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.91-3.21 (m, 4H), 3.26-3.52 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.91 (br s, 2H), 6.95-7.06 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 7H), 7.83 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.67 (br s, 1H).

実施例 39

[0164] N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-39)

[工程1]

3-ブロモ-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりにo-トルイジン (0.27 mL, 2.50 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.88 g, 99%) を得た。

[工程2]

7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.88 g, 1.78 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.65 g, 81%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-39)

工程2で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)

ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.30 g, 0.66 mmol)、エタンスルホンアミド (0.35 g, 3.30 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.21 g, 58%)を得た。

ESI-MS m/z : 547 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85-4.15 (m, 2H), 7.14-7.39 (m, 9H), 8.33 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).

実施例 40

[0165] N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-40)

実施例39工程2で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.30 g, 0.66 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.40 g, 3.3 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.23 g, 63%)を得た。

ESI-MS m/z : 559 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.17 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 4H), 1.79-1.83 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 3H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.89-4.11 (m, 2H), 7.14-7.39 (m, 9H), 8.32 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).

実施例 41

[0166] N-[7-(4-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-41)

[工程1]

3-ブromo-7-(4-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりにp-トルイジン (0.77 g, 7.15 mmol)を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.18 g, 51%)を得た。

[工程2]

7-(4-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]

ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(4-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.18 g, 0.36 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.17 g, 100%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-41)

工程2で得られた7-(4-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.17 g, 0.36 mmol)、エタンスルホンアミド (0.20 g, 1.89 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.03 g, 14%) を得た。

ESI-MS m/z : 547 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.57-2.68 (m, 3H), 3.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85-4.15 (m, 2H), 7.13-7.35 (m, 9H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

実施例 42

[0167] N-[7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-42)

[工程1]

3-ブロモ-7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりにm-トルイジン (0.077 g, 0.715 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.196 g, 56%) を得た。

[工程2]

7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.196 g, 0.40 mmol) を用い、実施例1工程5と

同様にして標記化合物 (0.123 g, 80%) を得た。

[工程3]

N-[7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-42)

工程2で得られた7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.061 g, 0.14 mmol)、エタンスルホンアミド (0.073 g, 0.70 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.021 g, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 547 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85-4.15 (m, 2H), 7.10-7.38 (m, 9H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

実施例 43

[0168] N-[7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-43)

[工程1]

3-ブロモ-7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-クロロアニリン (0.23 mL, 2.14 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.61 g, 84%) を得た。

[工程2]

7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.61 g, 1.19 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.51 g, 90%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-

a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-43)

工程2で得られた7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.25 g, 0.53 mmol)、エタンスルホンアミド (0.32 g, 2.63 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.14 g, 47%)を得た。

ESI-MS m/z : 567 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 3H), 3.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85-4.15 (m, 2H), 7.13-7.43 (m, 8H), 7.55-7.58 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

実施例 44

[0169] N-[7-(2-メトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-44)

[工程1]

3-ブromo-7-(2-メトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-メトキシアニリン (0.081 mL, 0.71 mmol)を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.21 g, 88%)を得た。

[工程2]

7-(2-メトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(2-メトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.21 g, 0.42 mmol)を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.110 g, 55%)を得た。

[工程3]

N-[7-(2-メトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-44)

工程2で得られた7-(2-メトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.054 g, 0.11 mmol)、エタンスルホンアミド

ド (0.059 g, 0.55 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.031 g, 34%) を得た。

ESI-MS m/z: 563 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 3H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85-4.15 (m, 2H), 6.95-7.36 (m, 9H), 8.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

実施例 45

[0170] N-[7-(2-メチルチオフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-45)

[工程1]

3-ブロモ-7-(2-メチルチオフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-メチルチオアニリン (0.090 g, 0.71 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.232 g, 93%) を得た。

[工程2]

7-(2-メチルチオフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(2-メチルチオフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.232 g, 0.44 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.157 g, 73%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-メチルチオフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-45)

工程2で得られた7-(2-メチルチオフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.077 g, 0.16 mmol)、エタンスルホンアミド (0.084 g, 0.80 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.040 g, 43%) を得た。

ESI-MS m/z: 579 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51-1.5

9 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 3H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85-4.15 (m, 2H), 7.12-7.37 (m, 9H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

実施例 46

[0171] N-[7-(2-メタンスルホニルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-46)

実施例45工程3で得られたN-[7-(2-メチルチオフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (0.02 g, 0.03 mmol) をアセトニトリル (1 mL)、水 (0.5 mL) に溶解し、OXONE (0.05 mg, 0.08 mmol) を加え、40°Cにて1時間攪拌した。反応液に、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5) で精製することにより標記化合物 (0.02 g, 71%) を得た。

ESI-MS m/z: 611 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85-4.15 (m, 2H), 7.12-7.37 (m, 9H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

実施例 47

[0172] N-[7-(ビフェニル-2-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-47)

[工程1]

7-(ビフェニル-2-イルアミノ)-3-ブロモ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりにビフェニル-2-アミン (0.120 g, 0.71 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.272 g, 100%) を得た。

[工程2]

7-(ビフェニル-2-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(ビフェニル-2-イルアミノ)-3-ブロモ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.272 g, 0.47 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.202 g, 80%) を得た。

[工程3]

N-[7-(ビフェニル-2-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-47)

工程2で得られた7-(ビフェニル-2-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (61 mg, 0.14 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (73 mg, 0.70 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (21 mg, 27%) を得た。

ESI-MS m/z: 621 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.14 (m, 2H), 1.46-1.65 (m, 4H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.74-2.89 (m, 3H), 3.06-3.12 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 7.19-7.55 (m, 14H), 8.34 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H).

実施例 48

[0173] N-[7-(2-ベンジロキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-48)

[工程1]

7-(2-ベンジロキシフェニルアミノ)-3-ブロモ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-ベンジロキシアニリン (356 mg, 1.79 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (696 mg, 99%) を得た。

[工程2]

7-(2-ベンジロキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2-ベンジロキシフェニルアミノ)-3-ブロモ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (690 mg, 1.19 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (469 mg, 72%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-ベンジロキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-48)

工程2で得られた7-(2-ベンジロキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (200 mg, 0.37 mmol)、エタンスルホンアミド (192 mg, 1.85 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (146 mg, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 570 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40-1.51 (m, 2H), 1.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.97 (br s, 2H), 5.04 (s, 2H) 7.02-7.35 (m, 14H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

実施例 49

[0174] N-[7-(2-ヒドロキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-49)

実施例48工程3で得られたN-[7-(2-ベンジロキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (120 mg, 0.19 mmol) をTHF (5 mL) に溶解し、10 wt%パラジウム-活性炭 (12 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて7時間、その後60°Cにて1時間攪拌した。放冷後、反応液をろ過し得られた溶媒を減圧留去することによって標記化合物 (85 mg, 88 %) を得た。

ESI-MS m/z : 549 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.89-3.06 (m, 1H), 3.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.69-3.84 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13-7.34 (m, 7H), 8.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 10.76 (br s, 1H).

実施例 50

[0175] N-[7-(2-ジフルオロメトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-50)

[工程1]

3-ブromo-7-(2-ジフルオロメトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-ジフルオロメトキシアニリン (0.09 mL, 0.48 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (248 mg, 96%) を得た。

[工程2]

7-(2-ジフルオロメトキシ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(2-ジフルオロメトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (248 mg, 0.46 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (126 mg, 54%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-ジフルオロメトキシフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-50)

工程2で得られた7-(2-ジフルオロメトキシ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (63 mg, 0.12 mmol)、エタンスルホンアミド (63 mg, 0.60 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (45 mg, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 599 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.54-2.80 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 6.64 (t, $J = 72.8$ Hz, 1H), 7.13-7.45 (m, 9H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 51

[0176] N-[7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-51)

[工程1]

3-ブromo-7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに4-フルオロアニリン (0.07 mL, 0.71 mmol) を用い、実施

例1工程4と同様にして標記化合物 (228 mg, 96%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (228 mg, 0.46 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (121 mg, 57%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-51)

工程2で得られた7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (55 mg, 0.12 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (72 mg, 0.59 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (30 mg, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 563 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.17 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 3H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.96-4.22 (m, 2H), 7.13-7.36 (m, 9H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).

実施例 52

[0177] N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド (化合物a-52)

実施例39工程2で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.12 g, 0.27 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド (WO1984/02650, 0.21 g, 1.33 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.07 g, 43%) を得た。

ESI-MS m/z : 601 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.59 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.85-4.15 (m, 2H), 4.38 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.14-7.39 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

実施例 53

[0178] N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]-3,5-ジメチルイソキサゾール-4-スルホンアミド (化合物a-53)

実施例39工程2で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.08 g, 0.18 mmol)、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-スルホンアミド (0.16 g, 0.88 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.07 g, 66%) を得た。

ESI-MS m/z: 614 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.43-1.57 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.83-4.28 (m, 4H), 7.15-7.39 (m, 9H), 8.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

実施例 54

[0179] N-[7-(o-トリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]-5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (化合物a-54)

実施例39工程2で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.08 g, 0.18 mmol)、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (0.18 g, 0.88 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.10 g, 90%) を得た。

ESI-MS m/z: 647 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40-1.53 (m, 2H), 1.81 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87-4.21 (m, 4H), 7.15-7.39 (m, 9H), 8.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

実施例 55

[0180] N-[7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-55)

[工程1]

3-ブromo-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに3-フルオロ-2-メチルアニリン (134 mg, 1.07 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (356 mg, 97%) を得た。

[工程2]

7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (350 mg, 0.69 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (251 mg, 65%) を得た。

[工程3]

N-[7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-55)

工程2で得られた7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (125 mg, 0.26 mmol)、エタンスルホンアミド (139 mg, 1.32 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (53 mg, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 565 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.34 (br s, 3H), 2.65-2.69 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.85-4.20 (m, 2H), 7.00-7.36 (m, 8H), 8.36-8.38 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

実施例 56

[0181] N-[7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-56)

実施例55工程2で得られた7-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (125 mg, 0.26 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (160 mg, 1.32 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (17 mg, 11%) を得た。

ESI-MS m/z : 577 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.15 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.65-2.72 (m

, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.80-4.20 (m, 2H), 7.00-7.36 (m, 8H), 8.35 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

実施例 57

[0182] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-57)

[工程1]

3-ブロモ-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに4-フルオロ-2-メチルアニリン (0.06 mL, 0.54 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (176 mg, 96%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (176 mg, 0.35 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (94 mg, 57%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-57)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (47 mg, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (52 mg, 0.5 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (16 mg, 28%) を得た。

ESI-MS m/z: 565 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.64-2.73 (m, 3H), 3.61 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.07 (br s, 2H), 6.97 (dt, J = 2.8, 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 6H), 8.26 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H).

実施例 58

[0183] N-[7-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-58)

[工程1]

3-ブromo-7-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに3-クロロ-2-メチルアニリン (0.07 mL, 0.54 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (165 mg, 88%) を得た。

[工程2]

7-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (165 mg, 0.32 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (106 mg, 68%) を得た。

[工程3]

N-[7-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-58)

工程2で得られた7-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (53 mg, 0.11 mmol)、エタンスルホンアミド (58 mg, 0.55 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (32 mg, 50%) を得た。

ESI-MS m/z : 582 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.97 (br s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.05 (br s, 2H), 7.14-7.46 (m, 8H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 59

[0184] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-59)

[工程1]

3-ブromo-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-フルオロ-5-メチルアニリン (0.08 mL, 0.71 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (238 mg, 98%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (237 mg, 0.47 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (176 mg, 79%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-59)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (87 mg, 0.18 mmol)、エタンスルホンアミド (94 mg, 0.90 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (25 mg, 25%) を得た。

ESI-MS m/z : 565 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.62-2.70 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 7.08-7.35 (m, 8H), 8.42 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 60

[0185] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-60)

実施例59工程2で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(87 mg, 0.18 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (109 mg, 0.90 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (62 mg, 59%) を得た。

ESI-MS m/z : 577 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.12-1.16 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 4H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.61-2.65 (m, 3H), 3.08-3.14 (m, 1H), 4.04 (br s, 2H), 7.07-7.35 (m, 8H), 8.42 (br s, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 61

[0186] N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-61)

[工程1]

3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2,5-ジメチルアニリン (0.09 mL, 0.71 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (230 mg, 95%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (229 mg, 0.45 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (199 mg, 94%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-61)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (99 mg, 0.21 mmol)、エタンスルホンアミド (110 mg, 1.05 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (50 mg, 42%) を得た。

ESI-MS m/z : 561 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 7.06-7.34 (m, 8H), 8.33 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H).

実施例 62

[0187] N-[7-(2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-62)

[工程1]

3-ブロモ-7-(2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-メチル-5-トリフルオロメチルアニリン (126 mg, 0.72 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (259 mg, 97%) を得た。

[工程2]

7-(2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (259 mg, 0.46 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (212 mg, 88%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-62)

工程2で得られた7-(2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.19 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (115 mg, 0.95 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (54 mg, 45%) を得た。

ESI-MS m/z: 627 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.18 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 4.05 (br s, 2H), 7.17-7.59 (m, 8H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H).

実施例 63

[0188] N-[7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-63)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (100 mg, 0.24 mmol)、4-フルオロ-3-メチルアニリン (46 mg, 0.36 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (120 mg, 99%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (120 mg, 0.24 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (94 mg, 83%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-63)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (60 mg, 0.13 mmol)、エタンスルホンアミド (56 mg, 0.51 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.041 g, 57%) を得た。

ESI-MS m/z: 565 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.33 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.58-2.67 (m, 3H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 6.87-7.35 (m, 8H), 8.40 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 64

[0189] N-[7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-64)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (100 mg, 0.24 mmol)、2-フルオロ-3-メチルアニリン (46 mg, 0.36 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (120 mg, 99%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (120 mg, 0.24 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (75 mg, 66%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-64)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (35 mg, 0.074 mmol)、エタンスルホンアミド (33 mg, 0.30 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (30 mg, 73%) を得た。

ESI-MS m/z : 565 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.61-2.70 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.04 (br s, 2H), 7.09-7.36 (m, 8H), 8.42 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 65

[0190] N-[7-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-65)

[工程1]

3-ブromo-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-クロロ-3-フルオロアニリン (0.13 mL, 1.07 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (228 mg, 60%) を得た。

[工程2]

7-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (228 mg, 0.43 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (154 mg, 73%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-65)

工程2で得られた7-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (77 mg, 0.16 mmol)、エタンスルホンアミド (84 mg, 0.80 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (28 mg, 28%) を得た。

ESI-MS m/z: 586 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36-1.55 (m, 3H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 2H), 3.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.05 (br s, 2H), 7.13-7.39 (m, 8H), 8.47(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

実施例 66

[0191] N-[7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-66)

[工程1]

メチル 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例21工程2で得られたメチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリ

ミジン-6-カルボキシラート(2.2 g, 7.13 mmol) と2-クロロ-5-メチルアニリン (1.64 g, 11.6 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (2.78 g, 92 %) を得た。

[工程2]

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたメチル 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.78 g, 7.15 mmol) を用い、実施例21工程4と同様にして標記化合物 (2.48 g, 92%) を得た。

[工程3]

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (72 mg, 0.17 mmol) 、4-フェニルピペリジン (37 mg, 0.26 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (72 mg, 84%) を得た。

[工程4]

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (72 mg, 0.14 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (44 mg, 65%) を得た。

[工程5]

N-[7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-66)

工程4で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (40 mg, 0.08 mmol) 、エタンスルホンアミド (36 mg, 0.33 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (17 mg, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 582 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40–1.49 (m, 2H), 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.76–1.81 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.55–2.64 (m, 3H), 3.62 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.04 (br s, 2H), 7.11–7.44 (m, 8H), 8.47 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H).

実施例 67

[0192] N-[7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-67)

[工程1]

3-ブロモ-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに2-クロロ-4-フルオロアニリン (0.13 mL, 1.07 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (315 mg, 83%) を得た。

[工程2]

7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (310 mg, 0.59 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (230 mg, 79%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-67)

工程2で得られた7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (115 mg, 0.23 mmol)、エタンスルホンアミド (123 mg, 1.17 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (53 mg, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 585 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.51–1.55 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 2.61–2.76 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.92–4.22 (m, 2H), 7.05–7.51 (m, 8H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.47 (s, 1

H).

実施例 68

[0193] N-[7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-68)

[工程1]

3-ブromo-7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに4-アミノインダン (0.137 mL, 1.07 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (344 mg, 93%) を得た。

[工程2]

7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (325 mg, 0.63 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (190 mg, 63%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-68)

工程2で得られた7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (90 mg, 0.19 mmol)、エタンスルホンアミド (99 mg, 0.94 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (78 mg, 74%) を得た。

ESI-MS m/z: 573 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37-1.52 (m, 3H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.77-1.81 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.91-3.04 (m, 4H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 (br s, 2H), 7.03-7.34 (m, 8H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.54 (br s, 1H).

実施例 69

[0194] N-[7-(1-メチルピラゾール-5-イル)アミノ]-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピ

ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-69)

[工程1]

3-ブromo-7-(1-メチルピラゾール-5-イル)アミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ベンジルアミンの代わりに1-メチル-5-アミノピラゾール (0.035 g, 0.358 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.095 g, 84%) を得た。

[工程2]

7-(1-メチルピラゾール-5-イル)アミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(1-メチルピラゾール-5-イル)アミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.080 g, 0.167 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.074 g, 100%) を得た。

[工程3]

N-[7-(1-メチルピラゾール-5-イル)アミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-69)

工程2で得られた7-(1-メチルピラゾール-5-イル)アミノ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.074 g, 0.167 mmol)、エタンスルホンアミド (0.091 g, 0.833 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.027 g, 30%) を得た。

ESI-MS m/z : 537 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.59-1.75 (m, 2H), 1.80-1.99 (m, 2H), 2.52-3.02 (m, 3H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00-4.62 (m, 2H), 7.11-7.43 (m, 7H), 7.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

実施例 70

[0195] N-[7-(2-メチル-3-ピリジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-70)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-メチル-3-ピリジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カ

ルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.20 g, 0.48 mmol)、3-アミノ-2-メチルピリジン (0.105 g, 0.97 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.150 g, 64%) を得た。

[工程2]

7-(2-メチル-3-ピリジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-メチル-3-ピリジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.150 g, 0.31 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.115 g, 81%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-メチル-3-ピリジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-70)

工程2で得られた7-(2-メチル-3-ピリジルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.11 mmol)、エタンスルホンアミド (0.052 g, 0.55 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.019 g, 31%) を得た。

ESI-MS m/z : 548 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31-1.65 (m, 2H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76-1.91 (m, 2H), 2.40-2.82 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.23-3.60 (m, 1H), 3.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.84-4.24 (m, 2H), 7.11-7.40 (m, 6H), 7.58 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.57 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

実施例 71

[0196] N-[7-(4-メチル-3-チエニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-71)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-メチル-3-チエニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-

カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.20 g, 0.48 mmol)、3-アミノ-4-メチルチオフェン (0.110 g, 0.97 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.099 g, 42%) を得た。

[工程2]

7-(4-メチル-3-チエニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-メチル-3-チエニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.099 g, 0.20 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.076 g, 80%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-メチル-3-チエニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-71)

工程2で得られた7-(4-メチル-3-チエニルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.11 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.048 g, 0.44 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.005 g, 8%) を得た。

ESI-MS m/z: 565 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09-1.19 (m, 2H), 1.42-1.66 (m, 4H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.58-2.78 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 1H), 3.24-4.82 (m, 3H), 7.01-7.41 (m, 7H), 8.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

実施例 72

[0197] N-[7-(4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-72)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.20 g, 0.48 mmol)、4-アミノインドール (0.128 g, 0.97 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.240 g, 98%) を得た。

[工程2]

7-(4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.240 g, 0.47 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.197 g, 85%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド(化合物a-72)

工程2で得られた7-(4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.050 g, 0.46 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.009 g, 15%) を得た。

ESI-MS m/z : 572 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03-1.72 (m, 4H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.51-4.38 (m, 3H), 3.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.89-7.50 (m, 9H), 8.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

実施例 73

[0198] N-[7-(7-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-73)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(7-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン

ン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.25 g, 0.61 mmol)、7-アミノインドール (0.128 g, 0.97 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.310 g, 99%) を得た。

[工程2]

7-(7-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(7-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.310 g, 0.61 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.269 g, 92%) を得た。

[工程3]

N-[7-(7-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド(化合物a-73)

工程2で得られた7-(7-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.080 g, 0.73 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.015 g, 27%) を得た。

ESI-MS m/z: 572 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08-1.74 (m, 4H), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.56-4.15 (m, 3H), 3.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.68 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.39 (m, 8H), 7.71 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

実施例 74

[0199] N-[7-(5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-74)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.15 g, 0.36 mmol)、5-アミノインドール (

0.072 g, 0.54 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.184 g, 99%) を得た。

[工程2]

7-(5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.184 g, 0.36 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.170 g, 98%) を得た。

[工程3]

N-[7-(5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド(化合物a-74)

工程2で得られた7-(5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.092 g, 0.84 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.020 g, 35%) を得た。

ESI-MS m/z : 572 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.15-1.82 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.40-2.59 (m, 2H), 2.60-4.15 (m, 3H), 3.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.00-7.37 (m, 7H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).

実施例 75

[0200] N-[7-(6-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-75)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(6-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.15 g, 0.36 mmol)、6-アミノインドール (0.054 g, 0.72 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.179 g, 98%)

を得た。

[工程2]

7-(6-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(6-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.179 g, 0.35 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.168 g, 98%) を得た。

[工程3]

N-[7-(6-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド(化合物a-75)

工程2で得られた7-(6-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.092 g, 0.84 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.020 g, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 572 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17-1.87 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.34-3.06 (m, 3H), 3.11-4.26 (m, 2H), 3.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.99-7.49 (m, 8H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

実施例 76

[0201] N-[7-(1-メチル-5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-76)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(1-メチル-5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.15 g, 0.36 mmol)、1-メチル-5-アミノインドール (0.072 g, 0.49 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.169 g, 90%) を得た。

[工程2]

7-(1-メチル-5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(1-メチル-5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.169 g, 0.32 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.134 g, 84%) を得た。

[工程3]

N-[7-(1-メチル-5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-76)

工程2で得られた7-(1-メチル-5-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.065 g, 0.6 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.028 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 586 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08-1.93 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.39-3.29 (m, 3H), 3.31-4.56 (m, 2H), 3.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.53 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.00-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).

実施例 77

[0202] N-[7-(1-メチル-4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-77)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(1-メチル-4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.15 g, 0.36 mmol)、1-メチル-4-アミノインドール (0.076 g, 0.52 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.169 g, 90%) を得た。

[工程2]

7-(1-メチル-4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(1-メチル-4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.169 g, 0.32 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.133 g, 84%) を得た。

[工程3]

N-[7-(1-メチル-4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-77)

工程2で得られた7-(1-メチル-4-インドリルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.065 g, 0.6 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.026 g, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 586 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92-1.67 (m, 4H), 1.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.28-3.00 (m, 3H), 3.10-4.73 (m, 2H), 3.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.89-7.41 (m, 9H), 8.40 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

実施例 78

[0203] N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(5-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-78)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(5-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.10 g, 0.24 mmol)、5-アミノキノリン (0.069 g, 0.48 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.108 g, 86%) を得た。

[工程2]

6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(5-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

ン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(5-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.108 g, 0.21 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.092 g, 88%) を得た。

[工程3]

N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(5-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-78)

工程2で得られた6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(5-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.065 g, 0.6 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.002 g, 3%) を得た。

ESI-MS m/z : 584 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.11-1.79 (m, 4H), 1.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.37-3.05 (m, 3H), 3.45-4.45 (m, 2H), 3.63 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.78 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.06 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 10.50 (s, 1H).

実施例 79

[0204] N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(8-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-79)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(8-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.10 g, 0.24 mmol)、8-アミノキノリン (0.069 g, 0.48 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.125 g, 99%) を得た。

[工程2]

6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(8-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

ン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(8-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.125 g, 0.24 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.091 g, 64%) を得た。

[工程3]

N-[6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(8-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-79)

工程2で得られた6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-(8-キノリルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.04 g, 0.08 mmol)、エタンスルホンアミド (0.055 g, 0.5 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.014 g, 30%) を得た。

ESI-MS m/z : 584 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.12-1.69 (m, 4H), 1.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.15-2.85 (m, 3H), 3.11-4.15 (m, 2H), 3.63 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.58-6.75 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.54-7.80 (m, 4H), 8.30 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.97 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).

実施例 80

[0205] N-[7-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-80)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程4で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.15 g, 0.36 mmol)、2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン (0.088 g, 0.54 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.194 g, 99%) を得た。

[工程2]

7-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.194 g, 0.36 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.153 g, 83%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド(化合物a-80)

工程2で得られた7-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.063 g, 0.58 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.027 g, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 603 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32-1.86 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 3.7$ Hz, 6H), 2.47-2.95 (m, 3H), 3.09 (s, 2H), 3.23-4.38 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.82-7.37 (m, 8H), 8.37 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

実施例 81

[0206] N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-81)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (1.17 g, 4.65 mmol)、4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (1.0 g, 5.58 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物(1.18 g, 62%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3-ブromo-7-ヒドロキシ-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの代わりに、工程1で得られた3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.17 g, 2.85 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.183 g, 15%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.090 g, 0.21 mmol)、2-フルオロ-5-メチルアニリン (0.053 g, 0.42 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.109 g, 99%) を得た。

[工程4]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3 で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルアニリノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.109 g, 0.21 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.082 g, 80%) を得た。

[工程5]

N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド(化合物a-8 1)

工程4で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.04 g, 0.081 mmol)、エタンスルホンアミド (0.053 g, 0.49 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.021 g, 46%) を得た。

ESI-MS m/z : 583 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.22-1.91 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.52-3.23 (m, 3H), 3.55-4.45 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.95-7.31 (m, 7H), 8.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

実施例 82

[0207] N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-82)

実施例81工程4で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (68 mg, 0.14 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (84 mg, 0.69 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (45 mg, 55%) を得た。

ESI-MS m/z : 595 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09-1.18 (m, 2H), 1.31-1.57 (m, 4H), 1.71-1.89 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.55-2.71 (m, 3H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.95-4.14 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.16-7.23 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.59 (br s, 1H).

実施例 83

[0208] N-{6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-83)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例81工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.10 g, 0.23 mmol)、3-メチルアニリン (0.038 g, 0.35 mmol)を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.13 g, 98%) を得た。

[工程2]

6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1 で得られた3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.113 g, 0.23 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.103 g, 94%) を得た。

[工程3]

N-{6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-83)

工程2で得られた6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.11 mmol)、エタンスルホンアミド (0.070 g, 0.64 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.022 g, 37%) を得た。

ESI-MS m/z : 565 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31-1.83 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.47-3.05 (m, 3H), 3.30-4.97 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.93-7.40 (m, 8H), 8.43 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

実施例 84

[0209] N-{7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-84)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例81工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.10 g, 0.23 mmol)、4-フルオロ-2-メチルアニリン(0.044 g, 0.35 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.114 g, 96%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-

[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.114 g, 0.22 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.082 g, 72%) を得た。

。

[工程3]

N-{7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド(化合物a-8 4)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.067 g, 0.61 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.023 g, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 583 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32-1.91 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.55-3.18 (m, 3H), 3.48-4.68 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.83-7.39 (m, 7H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

実施例 85

[0210] N-{7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-8 5)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例81工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.10 g, 0.23 mmol)、4-フルオロ-3-メチルアニリン(0.044 g, 0.35 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.119 g, 99%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.119 g, 0.23 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.103 g, 91%) を得た。

。

[工程3]

N-{7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド(化合物a-85)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.067 g, 0.61 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.038 g, 64%) を得た。

ESI-MS m/z: 583 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33-1.88 (m, 4H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.52-3.07 (m, 3H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.68-4.46 (m, 2H), 6.95-7.32 (m, 7H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

実施例 86

[0211] N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-86)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例81工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.10 g, 0.23 mmol)、2,5-ジメチルアニリン (0.042 g, 0.35 mmol)を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.118 g, 99%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.118 g, 0.23 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.066 g, 59%) を得た。

[工程3]

N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-86)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.05 g, 0.10 mmol)、エタンスルホンアミド (0.067 g, 0.62 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.039 g, 65%) を得た。

ESI-MS m/z: 579 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34-1.87 (m, 4H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.16-2.96 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.71-4.33 (m, 2H), 6.93-7.33 (m, 7H), 8.33 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).

実施例 87

[0212] N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-87)

実施例86工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(97 mg, 0.20 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (120 mg, 1.00 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (37 mg, 32%) を得た。

ESI-MS m/z: 591 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08-1.19 (m, 2H), 1.30-1.53 (m, 4H), 1.69-1.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 3H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 6.94-7.16 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.64 (br s, 1H).

実施例 88

[0213] N-{6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-88)

[工程1]

メチル 7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例21工程2で得られたメチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.8 g, 9.9 mmol)、2,5-ジメチルアニリン (1.5 mL, 11.8 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (2.99 g, 81%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたメチル 7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.99 g, 8.13 mmol) を用い、実施例21工程4と同様にして標記化合物 (2.5 g, 87%) を得た。

[工程3]

6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (220 mg, 0.62 mmol)、4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (WO2004/069798, 217 mg, 0.93 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物(232 mg, 70%) を得た。

[工程4]

6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (232 mg, 0.43 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (202 mg, 93%) を得た。

[工程5]

N-{6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-88)

工程4で得られた6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.20 mmol)、エタンスルホンアミド (105 mg, 1.0 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (79 mg, 66%) を得た。

ESI-MS m/z : 597 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35-1.39 (m, 2H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 3H), 3.61 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.01 (br s, 2H), 6.83-6.96 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.35 (br s, 2H), 8.62 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

実施例 89

[0214] N-{6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-89)

実施例88工程4で得られた6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.20 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (121 mg, 1.0 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (79 mg, 65%) を得た。

ESI-MS m/z : 609 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.11-1.16 (m, 2H), 1.35-1.38 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 3H), 3.09-3.16 (m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.35 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.64 (br s, 1H).

実施例 90

[0215] N-{6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-90)

[工程1]

メチル 3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]

ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例21工程2で得られたメチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート(4.0 g, 14.0 mmol) と2-フルオロ-5-メチルアニリン (2.4 mL, 20.9 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (2.45 g, 47%) を得た。

[工程2]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたメチル 3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.45 g, 6.6 mmol) を用い、実施例21工程4と同様にして標記化合物(1.98 g, 84%) を得た。

[工程3]

6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (150 mg, 0.42 mmol) 、4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (WO2004/069798、127 mg, 0.55 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (63 mg, 28%) を得た。

[工程4]

6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (63 mg, 0.12 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (57 mg, 93%) を得た。

[工程5]

N-[6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合

物a-90)

工程4で得られた6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (57 mg, 0.11 mmol)、エタンスルホンアミド (58 mg, 0.55 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (39 mg, 59%) を得た。

ESI-MS m/z : 601 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.39-1.45 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 3.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.05 (br s, 2H), 6.85-6.99 (m, 2H), 7.05-7.29 (m, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 91

[0216] N-(6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)エタンスルホンアミド (化合物a-91)

[工程1]

6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例90工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (160 mg, 0.46 mmol)、4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (WO2007/018998、160 mg, 0.69 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (117 mg, 47%) を得た。

[工程2]

6-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (117 mg, 0.22 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (97 mg, 86%) を得た。

[工程3]

N-[6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-91)

工程2で得られた6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (48 mg, 0.09 mmol)、エタンスルホンアミド (47 mg, 0.45 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (33 mg, 62%) を得た。

ESI-MS m/z : 601 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.62 (br s, 2H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.61 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.04 (br s, 2H), 6.75-6.88 (m, 2H), 7.06-7.21 (m, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 92

[0217] N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-92)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例90工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.5 g, 1.40 mmol)、4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.38 mg, 1.67 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.58 mg, 78%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.58 mg, 1.10 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.56 g, 100%) を得た。

。

[工程3]

N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-92)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.3 g, 0.60 mmol)、エタンスルホンアミド (0.31 g, 2.98 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.27 g, 75%) を得た。

ESI-MS m/z : 595 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36-1.50 (m, 2H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 3.90-4.18 (m, 4H), 6.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.06-7.22 (m, 5H), 8.42 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 10.50 (s, 1H).

実施例 93

[0218] N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-93)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例90工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (120 mg, 0.33 mmol)、4-(2-ナフチル)ピペリジン塩酸塩 (WO1997/037979、100 mg, 0.40 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (89 mg, 49%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-

[4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (89 mg, 0.16 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (69 mg, 82%) を得た。

[工程3]

N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-93)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (69 mg, 0.13 mmol)、エタンスルホンアミド (68 mg, 0.65 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (48 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z: 614 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.62-2.91 (m, 3H), 3.62 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.10 (br s, 2H), 7.09-7.32 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 3H), 8.45 (br s, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.51 (br s, 1H).

実施例 94

[0219] N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-フルオロピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-94)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-[4-(2-フルオロピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例88工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (100 mg, 0.29 mmol)、4-(2-フルオロピリジン-5-イル)ピペリジン (WO2004/069798, 87 mg, 0.34 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (100 mg, 71%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-フルオロピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-[4-(2-フ

ルオロピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (100 mg, 0.20 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (83 mg, 84%)を得た。

[工程3]

N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-フルオロピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-94)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(2-フルオロピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (82 mg, 0.17 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (100 mg, 0.84 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (21 mg, 22%)を得た。

ESI-MS m/z: 590 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.01-1.25 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.65-2.92 (m, 5H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 3.92-4.08 (m, 1H), 7.01-7.20 (m, 4H), 7.82-7.98 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 10.90 (br s, 1H).

実施例 95

[0220] N-[6-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-95)

[工程1]

6-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例88工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (150 mg, 0.42 mmol)、4-シクロヘキシルピペリジン (US4308382、120 mg, 0.72 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (211 mg, 99%)を得た。

[工程2]

6-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた6-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2,5-ジメチル

エニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (211 mg, 0.42 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (152 mg, 76%) を得た。

[工程3]

N-[6-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-95)

工程2で得られた6-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-カルボニル)-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (75 mg, 0.16 mmol)、エタンスルホンアミド (84 mg, 0.80 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (50 mg, 55%) を得た。

ESI-MS m/z: 568 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.87-1.22 (m, 9H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.55-1.74 (m, 11H), 2.33 (s, 6H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H).

実施例 96

[0221] N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-96)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.500 g, 1.44 mmol)、4-フルオロ-4-フェニルピペリジン(WO2002/13824, 0.340 g, 1.73 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.630 g, 86%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.700 g, 1.38 mmol) を用い、実施例1工程

5と同様にして標記化合物 (0.406 g, 62%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-96)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.030 g, 0.634 mmol)、メタンスルホンアミド (0.064 g, 0.676 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.263 g, 75%) を得た。

ESI-MS m/z : 551 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.71-2.17 (m, 4H), 2.78-3.29 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.98-4.67 (m, 2H), 4.81-5.06 (m, 2H), 7.19-7.50 (m, 10H), 7.67-7.86 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H).

実施例 97

[0222] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-97)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (1.55 g, 6.18 mmol)、4-フルオロ-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (2.0 g, 9.27 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物 (1.72 g, 68%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.66 g, 4.03 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (515 mg, 30%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (250 mg, 0.58 mmol)、4-フルオロ-2-メチルアニリン (0.1 mL, 0.87 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (219 mg, 73%) を得た。

[工程4]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (219 mg, 0.42 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (189 mg, 92%) を得た。

[工程5]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-97)

工程4で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (95 mg, 0.19 mmol)、エタンスルホンアミド (100 mg, 0.95 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (32 mg, 29%) を得た。

ESI-MS m/z : 583 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.69-1.99 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.99 (br s, 2H), 3.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.98 (br s, 2H), 6.95-7.44 (m, 8H), 8.28 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 98

[0223] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-98)

実施例97工程4で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(95 mg, 0.19 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド(115 mg, 0.95 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物(21 mg, 19%)を得た。

ESI-MS m/z: 595 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.12-1.14 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.79-2.00 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.06-3.16 (m, 3H), 3.91 (br s, 2H), 6.94-7.44 (m, 8H), 8.26 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H).

実施例 99

[0224] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-99)

[工程1]

エチル3-ブロモ-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例22工程1で得られたエチル3-ブロモ-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート(400 mg, 1.31 mmol)、2-フルオロ-5-メチルアニリン(0.18 mL, 1.57 mmol)を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物(410 mg, 91%)を得た。

[工程2]

3-ブロモ-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたエチル3-ブロモ-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート(470 mg, 1.19 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物(333 mg, 77%)を得た。

[工程3]

3-ブロモ-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-ブロモ-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(333 mg, 0.91 mmol)、4-フルオロ-4-フェニルピペリジン塩酸

塩 (296 mg, 1.37 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (139 mg, 29%) を得た。

[工程4]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-ブromo-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (138 mg, 0.26 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (71 mg, 56%) を得た。

[工程5]

N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-9)

工程4で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (71 mg, 0.14 mmol)、エタンスルホンアミド (73 mg, 0.70 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (35 mg, 43%) を得た。

ESI-MS m/z: 584 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.98 (br s, 2H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (br s, 2H), 7.09-7.43 (m, 8H), 8.42 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.47 (br s, 1H).

実施例 100

[0225] N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-100)

[工程1]

エチル3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例22工程1で得られたエチル3-ブromo-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (400 mg, 1.31 mmol)、2,5-ジメチルアニリン (0.19 mL, 1.57 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (345 mg, 68%) を得た。

[工程2]

3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたエチル3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (331 mg, 0.85 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (231 mg, 75%) を得た。

[工程3]

3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (231 mg, 0.64 mmol) 、4-フルオロ-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (207 mg, 0.96 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (208 mg, 62%) を得た。

[工程4]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-ブromo-7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (208 mg, 0.40 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (91 mg, 47%) を得た。

[工程5]

N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-100)

工程4で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (91 mg, 0.19 mmol) 、エタンスルホンアミド (100 mg, 0.95 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (38 mg, 35%) を得た。

ESI-MS m/z : 579 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.71-1.99 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.98 (br s, 2H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.87 (br s, 2H), 7.06-7.41 (m, 8H), 8.34 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H).

実施例 101

[0226] N-[7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-101)

[工程1]

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例66工程2で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(100 mg, 0.27 mmol)、4-フルオロ-4-フェニルピペリジン塩酸塩(86 mg, 0.40 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物(103 mg, 72%)を得た。

[工程2]

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(103 mg, 0.19 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物(72 mg, 74%)を得た。

[工程3]

N-[7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-101)

工程2で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(71 mg, 0.14 mmol)、エタンスルホンアミド(74 mg, 0.7 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物(18 mg, 22%)を得た。

ESI-MS m/z: 600 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69-1.98 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.98 (br s, 2H), 3.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (br s, 2H), 7.14-7.46 (m, 8H), 8.47 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.47 (br s, 1H).

実施例 102

[0227] N-(6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル)エタンスルホンアミド
(化合物a-102)

[工程1]

エチル3-ブロモ-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート

実施例22工程1で得られたエチル3-ブロモ-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (3.5 g, 11.4 mmol)、4-フルオロ-2-メチルアニリン(1.53 mL, 22.8 mmol)を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (4.48 g, 99%)を得た。

[工程2]

3-ブロモ-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたエチル3-ブロモ-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (4.48 g, 11.4 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (3.03 g, 73%)を得た。

[工程3]

3-ブロモ-6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-ブロモ-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (100 mg, 0.27 mmol)、4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (WO2008/012622、71 mg, 0.33 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (71 mg, 48%)を得た。

[工程4]

6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-ブロモ-6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (71 mg, 0

.13 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (26 mg, 40%) を得た。

[工程5]

N-{6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物a-102)

工程4で得られた6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (26 mg, 0.05 mmol)、エタンスルホンアミド (27 mg, 0.26 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (9 mg, 30%) を得た。

ESI-MS m/z : 601 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.71-2.20 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.99 (br s, 2H), 3.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.93 (br s, 2H), 6.92-7.01 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.9, 5.3$ Hz, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 103

[0228] N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物 a-103)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例88工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (100 mg, 0.28 mmol)、4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (79 mg, 0.34 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (80 mg, 54%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-[4-フル

オロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (80 mg, 0.15 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (64 mg, 81%) を得た。

[工程3]

N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物 a-103)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (64 mg, 0.12 mmol)、エタンスルホンアミド (51 mg, 0.48 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (18 mg, 25%) を得た。

ESI-MS m/z : 597 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.67-2.00 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.99 (br s, 2H), 3.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.93 (br s, 2H), 7.04-7.16 (m, 4H), 7.21-7.32 (m, 3H), 8.34 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H).

実施例 104

[0229] N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド (化合物 a-104)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例88工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (110 mg, 0.31 mmol)、4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (79 mg, 0.37 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (119 mg, 75%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジ

ン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (119 mg, 0.23 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (107 mg, 95%) を得た。

[工程3]

N-{7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル}エタンスルホンアミド(化合物a-104)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (45 mg, 0.09 mmol)、エタンスルホンアミド (49 mg, 0.47 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (21 mg, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 577 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.23 (br s, 2H), 2.34 (s, 6H), 3.48 (br s, 2H), 3.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.86 (br s, 2H), 5.88 (br s, 1H), 6.99-7.32 (m, 7H), 8.32 (br s, 2H), 8.63 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H).

実施例 105

[0230] N-[7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-105)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.091 g, 0.242 mmol)、スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩 (WO2004/028459, 0.059 g, 0.267 mmol) を用い、実施例22工程4と同様にして標記化合物 (0.127 g, 95%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[

1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.150 g, 0.276 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.132 g, 100%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-105)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.125 g, 0.260 mmol)、メタンスルホンアミド(0.123 g, 1.30 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.043 g, 29%) を得た。

ESI-MS m/z : 557 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.12-1.48 (m, 2H), 1.78-2.10 (m, 2H), 2.40-3.26 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.96-4.52 (m, 2H), 4.84-5.07 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.14-7.55 (m, 9H), 7.62-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H).

実施例 106

[0231] N-[7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-106)

[工程1]

3-ブロモ-7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

4-(3-メチル-1,2,4-オキサゾール-5-イル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.800 g, 3.61 mmol) を用い、実施例24工程3と同様にして標記化合物 (1.10 g, 65%) を得た。

[工程2]

7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブロモ-7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピ

ペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.1 g, 2.15 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.742 g, 72%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-106)

工程2で得られた7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.080 g, 0.167 mmol)、メタンスルホンアミド (0.080 g, 0.834 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.007 g, 7.5%) を得た。

ESI-MS m/z: 557 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.74-2.16 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.63-3.24 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.69-4.20 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.20-7.54 (m, 8H), 8.31-8.48 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H).

実施例 107

[0232] N-[7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-107)

実施例106工程2で得られた7-(2-メチルフェニル)アミノ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.249 g, 0.520 mmol)、エタンスルホンアミド (0.238 g, 2.60 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.036 g, 11%) を得た。

ESI-MS m/z: 571 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.18-1.39 (m, 2H), 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.55-1.97 (m, 2H), 2.39-2.53 (m, 2H), 2.68-3.28 (m, 3H), 3.62 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.13-7.55 (m, 8H), 8.32-8.52 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H).

実施例 108

[0233] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-108)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.420 g, 1.68 mmol)、スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.450 g, 2.02 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物(0.300 g, 43%)を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.300 g, 0.730 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.210 g, 65%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.070 g, 0.160 mmol)、2-フルオロ-5-メチルアニリン (0.030 g, 0.240 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.074 g, 87%) を得た。

[工程4]

7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.740 g, 0.14 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.053 g, 77%) を得た。

[工程5]

N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-108)

工程4で得られた7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.053 g, 0.11 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.07 g, 0.43 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.051 g, 79%) を得た。

ESI-MS m/z : 601 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.17 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.46-1.50 (m, 2H), 1.87 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.86-4.05 (m, 4H), 6.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 7H), 8.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例 109

[0234] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-109)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例108工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.07 g, 0.16 mmol)、4-フルオロ-2-メチルアニリン (0.03 g, 0.24 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.073 g, 88%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.073 g, 0.14 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.063 g, 91%) を

得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-109)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.03 g, 0.06 mmol)、エタンスルホンアミド (0.032 g, 0.30 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.013 g, 37%) を得た。

ESI-MS m/z: 589 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.89 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.77-4.10 (m, 4H), 6.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

実施例 110

[0235] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-110)

実施例109工程2で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.03 g, 0.06 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.037 g, 0.30 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.021 g, 58%) を得た。

ESI-MS m/z: 601 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.18 (m, 2H), 1.35 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.88 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.85-4.11 (m, 4H), 6.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 8.28 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

実施例 111

[0236] N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボ

ニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-111)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.138 g, 0.406 mmol)、3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン] (参考例7, 0.097 g, 0.447 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.180 g, 85%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.180 g, 0.346 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして、標記化合物 (0.130 g, 76%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-111)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.130 g, 0.264 mmol)、メタンスルホンアミド (0.126 g, 1.32 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.096 g, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 571 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20-1.51 (m, 2H), 1.80-2.09 (m, 2H), 2.09-2.30 (m, 3H), 2.59-3.26 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.04-4.55 (m, 2H), 4.86-5.08 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.17-7.59 (m, 9H), 7.64-7.89 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H).

実施例 112

[0237] N-[7-ベンジルアミノ-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-112)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.100 g, 0.2949 mmol)、2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン] (参考例6, 0.064 g, 0.324 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.103 g, 67%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.100 g, 0.346 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして、標記化合物 (0.078 g, 82%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-112)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.078 g, 0.158 mmol)、メタンスルホンアミド (0.075 g, 0.791 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.055 g, 61%) を得た。

ESI-MS m/z : 571 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.12-1.38 (m, 2H), 1.77-2.05 (m, 5H), 2.94-3.36 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.14-4.67 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 1H), 7.20-7.54 (m, 8H), 7.66-7.89 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 113

[0238] N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-113)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例88工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.100 g, 0.282 mmol) を用い、2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン] (0.062 g, 0.313 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.098 g, 65%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.095 g, 0.178 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.053 g, 59%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-113)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.053 g, 0.105 mmol)、エタンスルホンアミド (0.057 g, 0.587 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.033 g, 52%) を得た。

ESI-MS m/z : 599 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09-1.18 (m, 2H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.67-1.86 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.08-3.52 (m, 2H), 3.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.94-4.37 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.03-7.31 (m, 6H), 7.31-7.44 (m, 1H), 8.36-8.45 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H).

実施例 114

[0239] N-[6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-114)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.533 g, 2.12 mmol)、2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン] (0.465 g, 2.34 mmol) を用い、実施例19工程3と同様にして、標記化合物(0.712 g, 70%)を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.712 g, 1.65 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.660 g, 88%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.220 g, 0.488 mmol)、アニリン (0.054 mL, 0.585 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.191 g, 79%) を得た。

[工程4]

6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.197 g, 0.389 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.153 g, 82%) を得た。

[工程5]

N-[6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-114)

工程4で得られた6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.030 g, 0.063 mmol)、メタンスルホンアミド (0.030 g, 0.313 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.026 g, 60%) を得た。

ESI-MS m/z: 557 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.50-1.85 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 3.29-3.61 (m, 5H), 3.95-4.27 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.06-7.17 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.36-7.53 (m, 3H), 7.53-7.66 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.58-8.73 (m, 2H), 10.66 (s, 1H).

実施例 115

[0240] N-[6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-115)

実施例114工程4で得られた6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-フェニルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.090 g, 0.188 mmol)、エタンスルホンアミド (0.102 g, 0.939 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.068 g, 63%) を得た。

ESI-MS m/z: 571 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.55-1.85 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 3.33-3.77 (m, 4H), 3.83-4.35 (m, 2H), 6.38-6.42 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 3H), 7.35-7.52 (m, 3H), 7.52-7.69 (m, 2H), 8.47-8.58 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

実施例 116

[0241] N-[7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-116)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4

'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

アニリンの代わりに4-フルオロアニリン (0.056 mL, 0.585 mmol) を用い、実施例114の工程3と同様にして、標記化合物(0.200 g, 78%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.200 g, 0.380 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして、標記化合物 (0.180 g, 95%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物 a-116)

工程2で得られた7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.040 g, 0.083 mmol)、メタンスルホンアミド (0.040 g, 0.417 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.034 g, 71%) を得た。

ESI-MS m/z: 575 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.64-1.89 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 3.27-3.79 (m, 5H), 3.98-4.36 (m, 2H), 6.40-6.44 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1H), 7.20-7.46 (m, 7H), 8.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.64 (br s, 1H).

実施例 117

[0242] N-[7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物 a-117)

実施例116工程2で得られた7-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-(2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.100 g, 0.209 mmol)、エタンスルホンアミド (0.113 g, 1.04 mmol) を用い、実施例1工

程6と同様にして標記化合物 (0.031 g, 25%) を得た。

ESI-MS m/z : 589 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.15-1.37 (m, 2H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.72-1.89 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 3.32-3.79 (m, 4H), 4.05-4.45 (m, 2H), 6.38-6.46 (m, 1H), 7.07-7.22 (m, 1H), 7.22-7.50 (m, 7H), 8.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 118

[0243] N-[7-ベンジルアミノ-6-(3'-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-118)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3'-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.066 g, 0.194 mmol)、3'-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン] (WO2004/028459, 0.043 g, 0.213 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.091 g, 90%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(3'-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3'-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.075 g, 0.144 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして、標記化合物 (0.049 g, 69%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3'-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-118)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(3'-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.049 g, 0.0825 mmol)、メタンスルホンアミド (0.039 g, 0.413 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.037 g, 79%) を得た。

ESI-MS m/z : 571 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.15–0.45 (m, 3H), 1.20–1.37 (m, 1H), 1.90–2.25 (m, 2H), 2.40–3.00 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.15–4.66 (m, 2H), 4.85–5.04 (m, 2H), 6.41–6.58 (m, 1H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.10–7.53 (m, 9H), 7.66–7.83 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H).

実施例 119

[0244] N-[7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インダン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-119)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-(スピロ[インダン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

4-(2-メトキシフェニル)ピペリジンの代わりに、スピロ[インダン-1, 4'-ピペリジン]塩酸塩 (WO2006/023852, 0.092 g, 0.412 mmol) を用い、実施例22工程4と同様にして標記化合物 (0.156 g, 81%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インダン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-(スピロ[インダン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.150 g, 0.291 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.090 g, 64%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インダン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-119)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インダン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.090 g, 0.187 mmol)、メタンスルホンアミド(0.039 mg, 0.412 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.070 g, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 559 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.23–1.37 (m, 2H), 1.64–1.90 (m, 2H), 1.90–2.14 (m, 2H), 2.56–3.06 (m, 4H), 3.38–3.49 (m, 3H), 3.93–4.28 (m, 2H),

4.85-5.01 (m, 2H), 7.01-7.14 (m, 1H), 7.14-7.56 (m, 8H), 7.73 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

実施例 120

[0245] N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-120)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.27 g, 1.06 mmol)、スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.3 g, 1.32 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物(0.29 g, 64%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.29 g, 0.68 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.15 g, 49%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.15 g, 0.33 mmol)、o-トルイジン (0.053 g, 0.5 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.14 g, 85%) を得た。

[工程4]

7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.14 g, 0.28 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.12 g, 90%) を得た。

[工程5]

N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-120)

工程4で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.06 g, 0.13 mmol)、エタンスルホンアミド (0.066 g, 0.62 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.073 g, 100%) を得た。

ESI-MS m/z: 573 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.46-1.53 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.70-4.06 (m, 4H), 7.09-7.23 (m, 4H), 7.29-7.42 (m, 4H), 8.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).

実施例 121

[0246] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-121)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例120工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.08 g, 0.18 mmol)、4-フルオロ-2-メチルアニリン (0.034 g, 0.27 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.088 g, 91%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.088 g, 0.17 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.063 g, 76%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-121)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.04 g, 0.08 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.049 g, 0.40 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.043 g, 88%) を得た。

ESI-MS m/z : 603 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09-1.18 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 2.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.74-4.06 (m, 4H), 7.00 (td, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 4H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

実施例 122

[0247] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-122)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例120工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.10 g, 0.23 mmol)、2-フルオロ-5-メチルアニリン (0.043 g, 0.34 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.108 g, 90%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.108 g, 0.21 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.083 g, 81%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-122)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(スピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.042 g, 0.085 mmol)、エタンスルホンアミド (0.045 g, 0.42 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.041 g, 82%) を得た。

ESI-MS m/z: 591 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.63-1.77 (m, 4H), 1.99 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.68-4.06 (m, 4H), 7.08-7.25 (m, 7H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).

実施例 123

[0248] N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-メチルスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-123)

実施例111工程3で得られたN-[7-ベンジルアミノ-6-(3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(0.035 g, 0.061 mmol) をエタノール (2.0 ml) に溶解させた後、10%パラジウム-炭素 (0.079 g, 0.382 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄、ろ液を減圧濃縮し残渣を得た。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶をろ別し、標記化合物 (0.011 g, 32%) を得た。

ESI-MS m/z : 573 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.46–1.69 (m, 4H), 1.89–2.08 (m, 1H), 2.29–2.50 (m, 1H), 2.59–2.98 (m, 2H), 3.15–3.33 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.05–4.48 (m, 2H), 4.82–5.04 (m, 2H), 6.96–7.14 (m, 1H), 7.14–7.50 (m, 8H), 7.59–7.80 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H).

実施例 124

[0249] N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-ヒドロキシスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-124) 及び

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン]メタンスルホンアミド (化合物a-158)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3-オキソスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.184 g, 0.544 mmol)、1-オキソスピロ[インダン-3,4'-ピペリジン] (WO2004/028459, 0.160 g, 0.598 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.280 g, 98%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3-オキソスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.280 g, 0.535 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして、標記化合物 (0.135 g, 50%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン]メタンスルホンアミド (化合物a-158)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.135 g, 0.273 mmol)、メ

タンスルホンアミド (0.129 g, 1.36 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.052 g, 33%) を得た。

[工程4]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-ヒドロキシスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン]メタンスルホンアミド(化合物a-124)

工程3で得られたN-[7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソスピロ[インダン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン]メタンスルホンアミド (0.031 g, 0.054 mmol)をメタノール (1.0 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.008 g, 0.217 mmol) を加え終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製することにより標記化合物 (0.008 g, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 575 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35-2.05 (m, 6H), 2.32-2.96 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.88-4.50 (m, 2H), 4.82-5.01 (m, 2H), 7.04-7.19 (m, 1H), 7.19-7.50 (m, 8H), 7.65-7.89 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H).

実施例 125

[0250] N-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-125)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.278 g, 0.808 mmol)、参考例1で得られた2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.200 g, 0.889 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.372 g, 89%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペ

リジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.370 g, 0.714 mmol) を用い、実施例1工程5と同様して標記化合物 (0.217 g, 63%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-125)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.105 g, 0.217 mmol)、メタンスルホンアミド(0.103 g, 1.09 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.058 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z: 561 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.59-1.89 (m, 4H), 2.36-3.15 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.63-4.17 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.81-5.08 (m, 2H), 6.74-6.98 (m, 2H), 6.98-7.55 (m, 7H), 7.62-7.87 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H).

実施例 126

[0251] N-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-126)

実施例125工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.105 g, 0.217 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.131 g, 1.09 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.059 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z: 587 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03-1.19 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.60-1.93 (m, 4H), 2.34-2.95 (m, 2H), 2.98-3.17 (m, 1H), 3.47-4.09 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.84-5.01 (m, 2H), 6.77-6.86 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 1H), 7.23-7.50 (m, 5H), 7.67-7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.66 (br s, 1H).

実施例 127

[0252] N-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)

ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-127)

実施例125工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.055 g, 0.114 mmol)、エタンスルホンアミド (0.062 g, 0.569 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.026 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z: 575 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.62-1.91 (m, 4H), 2.37-3.07 (m, 2H), 3.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73-4.18 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.83-5.02 (m, 2H), 6.77-6.86 (m, 1H), 6.86-6.98 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 7.24-7.51 (m, 5H), 7.66-7.86 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H).

実施例 128

[0253] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-128)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.5 g, 1.99 mmol)、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.54 g, 2.39 mmol)を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物 (0.49 g, 59%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.5 g, 1.18 mmol)を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.48 g, 93 %) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.24 g, 0.54 mmol)、2-フルオロ-5-メチルアニリン (0.1 g, 0.82 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.25 g, 88%) を得た。

[工程4]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.25 g, 0.47 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.19 g, 81%) を得た。

[工程5]

N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-128)

工程4で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.095 g, 0.19 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.12 g, 0.95 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.076 g, 66%) を得た。

ESI-MS m/z : 605 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-1.18 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.72-2.77 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.80-7.23 (m, 7H), 8.41-8.45 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

実施例 129

[0254] N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合

物a-129)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例128工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.24 g, 0.54 mmol)、2,5-ジメチルアニリン (0.098 g, 0.81 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.25 g, 86%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.24 g, 0.46 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.13 g, 58%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-129)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.065 g, 0.13 mmol)、エタンスルホンアミド (0.068 g, 0.65 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.033 g, 43%) を得た。

ESI-MS m/z : 589 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.63-1.72 (m, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.55-2.70 (m, 2H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.62-3.80 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.80-7.30 (m, 7H), 8.35 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

実施例 130

[0255] N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-130)

実施例129工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.065 g, 0.13 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド(0.079 g, 0.65 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.043 g, 55%) を得た。

ESI-MS m/z : 601 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.11-1.16 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.50-2.80 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.58-3.86 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.75-7.23 (m, 7H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

実施例 131

[0256] N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド

[工程1]

3-ブromo-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例24工程2で得られた3-ブromo-7-(2-メチルフェニルアミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.2 g, 0.58 mmol)、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.15 g, 0.69 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.28 g, 93%) を得た。

[工程2]

7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-ブromo-7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.27 g, 0.52 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.14 g, 56%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-131)

工程2で得られた7-(2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.07 g, 0.14 mmol)、エタンスルホンアミド (0.076 g, 0.72 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.04 g, 50%) を得た。

ESI-MS m/z : 575 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.66-1.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.54-2.86 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.71-3.85 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.15-7.43 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

実施例 132

[0257] N-[7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-132)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例128工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.2 g, 0.45 mmol)、*m*-トルイジン (0.073 g, 0.68 mmol)を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.21 g, 92%) を得た。

[工程2]

7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.21 g, 0.41 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.15 g, 75%) を得た。

[工程3]

N-[7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-132)

工程2で得られた7-(3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.75 g, 0.16 mmol)、エタンスルホンアミド (0.082 g, 0.78 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.057 g, 66%) を得た。

ESI-MS m/z : 575 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.54-2.86 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 4H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

実施例 133

[0258] N-[7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-133)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例128工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.2 g, 0.45 mmol)、2-フルオロ-3-メチルアニリン (0.085 g, 0.68 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.2 g, 85%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-

(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.2 g, 0.38 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.15 g, 7%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-133)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.07 g, 0.14 mmol)、エタンスルホンアミド (0.074 g, 0.7 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.044 g, 53%) を得た。

ESI-MS m/z : 593 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.67-1.76 (m, 4H), 2.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.61-2.88 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.71-3.88 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.81-7.25 (m, 7H), 8.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

実施例 134

[0259] N-[7-ベンジルアミノ-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物 a-134)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.193 g, 0.556 mmol)、参考例4で得られた6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.150 g, 0.616 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.232 g, 77%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イル

カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.220 g, 0.410 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.165 g, 80%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物 a-134)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.075 g, 0.149 mmol)、メタンスルホンアミド(0.070 g, 0.745 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.041 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 578 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.58-1.96 (m, 4H), 2.11-2.45 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.63-4.14 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.86-5.02 (m, 2H), 6.49-6.69 (m, 2H), 6.89-7.03 (m, 1H), 7.22-7.50 (m, 5H), 7.68-7.90 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H).

実施例 135

[0260] N-[6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-135)

[工程1]

メチル3-エトキシカルボニル-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例21工程2で得られたメチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (3.00 g, 10.6 mmol)、*m*-トルイジン (1.70 g, 1.73 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (3.51 g, 94%) を得た。

[工程2]

3-エトキシカルボニル-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボ

ン酸

メチル7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラートの代わりに、工程1で得られたメチル3-エトキシカルボニル-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (3.51 g, 9.90 mmol) を用い、実施例21工程4と同様にして標記化合物 (2.66 g, 79%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.130 g, 0.382 mmol)、6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.087 g, 0.420 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.130 g, 64%) を得た。

[工程4]

6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.130 g, 0.246 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.070 g, 57%) を得た。

[工程5]

N-[6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-135)

工程4で得られた6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(3-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.070 g, 0.140 mmol)、エタンスルホンアミド (0.076 g, 0.699 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.040 g, 48%) を得た。

ESI-MS m/z : 593 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.56-1.6

9 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.50-2.97 (m, 2H), 3.42-3.93 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 6.46-6.68 (m, 2H), 6.85-6.99 (m, 1H), 7.06-7.30 (m, 3H), 7.31-7.46 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.55-8.66 (m, 2H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 136

[0261] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタン
スルホンアミド (化合物a-136)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例90工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.130 g, 0.363 mmol)、6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.082 g, 0.399 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.148 g, 74%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.145 g, 0.265 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.109 g, 76%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタン
スルホンアミド(化合物a-136)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.109 g, 0.210 mmol)、エタンスルホンアミド (0.114 g, 1.05 mmol) を用い、

実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.061 g, 48%) を得た。

ESI-MS m/z : 611 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.61–1.88 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.54–2.90 (m, 2H), 3.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.70–3.99 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.47–6.69 (m, 2H), 6.91–7.04 (m, 1H), 7.10–7.25 (m, 3H), 8.43 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.47 (br s, 1H).

実施例 137

[0262] N-[7-(2, 5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-137)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例88工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.123 g, 0.347 mmol) を用い、6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.079 g, 0.382 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.142 g, 76%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.142 g, 0.261 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.115 g, 85%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2, 5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-137)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾ

フラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.100 g, 0.194 mmol)、エタンスルホンアミド (0.105 g, 0.969 mmol) を用い、実施例 1 工程 6 と同様にして標記化合物 (0.031 g, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 607 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.54-1.76 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.46-2.89 (m, 2H), 3.52-3.94 (m, 4H), 4.24-4.39 (m, 2H), 6.45-6.71 (m, 2H), 6.86-7.23 (m, 3H), 7.24-7.34 (m, 1H), 8.30-8.44 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H)

実施例 138

[0263] N-[7-(2, 5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物 a-138)

エタンスルホンアミドの代わりに、シクロプロパンスルホンアミド (0.052 g, 0.349 mmol) を用い、実施例 137 工程 3 と同様にして標記化合物 (0.030 g, 55%) を得た。

ESI-MS m/z : 619 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.08-1.19 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.45-2.89 (m, 2H), 3.00-3.19 (m, 1H), 3.53-3.94 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.44-6.67 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 1H), 8.31-8.46 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H).

実施例 139

[0264] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)エタンスルホンアミド (化合物 a-139)

[工程 1]

メチル 3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例 21 工程 2 で得られたメチル 7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.80 g, 9.87 mmol) と 4-フルオロ-2-メチルアニリン (1.85 g, 14.8 mmol) を用い、実施例 1 工程 4 と同様にして、標記化合物 (3.69 g, 100%) を得た。

[工程2]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたメチル 3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (3.69 g, 9.87 mmol) を用い、実施例21工程4と同様にして標記化合物 (2.70 g, 76%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.130 g, 0.363 mmol)、6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.082 g, 0.399 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.150 g, 75%) を得た。

[工程4]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.148 g, 0.271 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.115 g, 82%) を得た。

[工程5]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)]エタンスルホンアミド (化合物a-139)

工程4で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.110 g, 0.212 mmol)、エタンスルホンアミド (0.115 g, 1.06 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.065 g, 50%) を得た。

ESI-MS m/z: 611 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.63-1.7

7 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.60-2.89 (m, 2H), 3.60 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75-3.98 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.50-6.58 (m, 1H), 6.58-6.69 (m, 1H), 6.93-7.04 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 8.23-8.38 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 140

[0265] N-[7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)]エタンスルホンアミド (化合物a-140)

[工程1]

メチル3-エトキシカルボニル-7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例21工程2で得られたメチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (3.00 g, 10.6 mmol) と3-フルオロ-4-メチルアニリン (1.43 mL, 12.7 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (3.67 g, 94%) を得た。

[工程2]

3-エトキシカルボニル-7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたメチル 3-エトキシカルボニル7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.80 g, 7.52 mmol) を用い、実施例21工程4と同様にして標記化合物 (1.65 g, 61%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.130 g, 0.363 mmol)、6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.082 g, 0.399 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.191 g, 96%) を得た。

[工程4]

7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'

-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.185 g, 0.338 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.145 g, 83%) を得た。

[工程5]

N-[7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)]エタンスルホンアミド (化合物a-140)

工程4で得られた7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.140 g, 0.269 mmol)、エタンスルホンアミド (0.146 g, 1.35 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.102 g, 82%) を得た。

ESI-MS m/z: 611 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.54-1.87 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.56-3.18 (m, 2H), 3.58 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.68-4.03 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.54 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.62 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.91-7.13 (m, 3H), 7.20-7.39 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 10.42 (s, 1H).

実施例 141

[0266] N-[7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-141)

実施例140工程4で得られた7-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.113 g, 0.218 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.131 g, 1.09 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.089 g, 66%) を得た。

ESI-MS m/z: 623 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.04-1.22 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.46-2.92 (m, 2H), 3.02-3.20 (m, 1H), 3.53-3.98 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.46-6.69 (m, 2H), 6.86-7.01 (m, 1H), 7.04-7.33 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.50-8.54 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H).

実施例 142

[0267] N-[7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-142)

[工程1]

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例66工程2で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.130 g, 0.347 mmol)、6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩(0.079 g, 0.382 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物(0.195 g, 100%)を得た。

[工程2]

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.200 g, 0.355 mmol)を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物(0.146 g, 77%)を得た。

[工程3]

N-[7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-142)

工程2で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.140 g, 0.262 mmol)、エタンスルホンアミド(0.142 g, 1.31 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物(0.071 g, 43%)を得た。

ESI-MS m/z: 628 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.54-1.69 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.46-2.87 (m, 2H), 3.49-3.97 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 6.51-6

.68 (m, 2H), 6.87–6.98 (m, 1H), 7.09–7.28 (m, 2H), 7.41–7.52 (m, 1H), 8.45–8.60 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.46 (br s, 1H).

実施例 143

[0268] N-[7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-143)

実施例142工程2で得られた7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.160 g, 0.282 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド(0.170 g, 1.41 mmol)を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.087 g, 48%)を得た。

ESI-MS m/z: 640 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03–1.24 (m, 2H), 1.41–1.77 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.48–2.94 (m, 2H), 3.01–3.21 (m, 1H), 3.36–3.99 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.42–6.68 (m, 2H), 6.84–6.99 (m, 1H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.21–7.28 (m, 1H), 7.41–7.53 (m, 1H), 8.35–8.75 (m, 3H), 10.56 (br s, 1H).

実施例 144

[0269] N-[6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-144)

[工程1]

メチル 3-エトキシカルボニル-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例21工程2で得られたメチル7-クロロ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート(0.400 g, 1.51 mmol)と4-メチルアニリン (0.242 g, 2.26 mmol)を用い、実施例1工程4と同様にして、標記化合物 (0.191 g, 35%)を得た。

[工程2]

3-エトキシカルボニル-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

工程1で得られたメチル 3-エトキシカルボニル-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[

1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (0.110 g, 0.311 mmol) を用い、実施例21工程4と同様にして標記化合物 (0.060 g, 32%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.060 g, 0.176 mmol)、6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.040 mg, 0.194 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.083 g, 89%) を得た。

[工程4]

6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.080 g, 0.151 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.031 g, 41%) を得た。

[工程5]

N-[6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-144)

工程4で得られた6-(6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.031 g, 0.062 mmol)、エタンスルホンアミド (0.034 g, 0.309 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.022 g, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 593 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.55-1.82 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.56-3.13 (m, 2H), 3.46-3.91 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 6.45-6.56 (m, 1H), 6.56-6.70 (m, 1H), 6.86-7.00 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.51-8.66 (m, 2H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 145

[0270] N-[7-ベンジルアミノ-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物 a-145)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.416 g, 1.66 mmol)、参考例5で得られた7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.500 g, 1.99 mmol) を用い、実施例19工程3と同様にして、標記化合物 (0.570 g, 79%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.570 g, 1.30 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.510 g, 72%) を得た。

[工程3]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.250 g, 0.546 mmol)、ベンジルアミン (0.150 mL, 1.37 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.091 g, 31%) を得た。

[工程4]

7-ベンジルアミノ-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.090 g, 0.170 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.075 g, 88%) を得た。

[工程5]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物 a-145)

工程4で得られた7-ベンジルアミノ-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.075 g, 0.746 mmol)、メタンスルホンアミド(0.071g, 0.749 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.026 g, 30%) を得た。

ESI-MS m/z: 579 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.61-1.91 (m, 4H), 2.47-3.01 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.69-4.11 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.84-5.01 (m, 2H), 6.75-7.03 (m, 3H), 7.19-7.50 (m, 5H), 7.71-7.87 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.68 (br s, 1H).

実施例 146

[0271] N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-146)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例145工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.250 g, 0.546 mmol)、2-フルオロ-5-メチルフェニルアミン (0.150 mL, 1.37 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.155 g, 52%) を得た。

[工程2]

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.155 g, 0.283 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.130 g, 88%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-146)

工程2で得られた7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.130 g, 0.251 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.155 g, 0.125 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.066 g, 42%) を得た。

ESI-MS m/z : 623 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 4H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.55-2.97 (m, 2H), 3.03-3.22 (m, 1H), 3.71-4.01 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.79-7.04 (m, 3H), 7.09-7.34 (m, 3H), 8.37-8.51 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H).

実施例 147

[0272] N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-147)

[工程1]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例145工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.145 g, 0.318 mmol)、2,5-ジメチルフェニルアミン (0.046 mL, 0.372 mmol) を用い、実

実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.105 g, 61%) を得た。

[工程2]

7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.095 g, 0.175 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.063 g, 70%) を得た。

[工程3]

N-[7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-147)

工程2で得られた7-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.063 g, 0.122 mmol)、エタンスルホンアミド (0.066 g, 0.610 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.049 g, 66%) を得た。

ESI-MS m/z : 607 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.52-1.77 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.43-2.89 (m, 2H), 3.45-3.87 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 6.74-7.32 (m, 6H), 8.33-8.43 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

実施例 148

[0273] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-148)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例145工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.

145 g, 0.318 mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェニルアミン (0.041 mL, 0.372 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.095 g, 54%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.105 g, 0.192 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.079 g, 79%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-148)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.079 g, 0.152 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.092 g, 0.760 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.051 g, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 623 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08-1.20 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.53-2.91 (m, 2H), 3.02-3.18 (m, 1H), 3.70-4.08 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.83-7.24 (m, 6H), 8.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H).

実施例 149

[0274] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-149)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.430 g, 1.71 mmol)、参考例2で得られた4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.500 g, 2.05 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物 (0.260 g, 35%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.260 g, 0.591 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.175 g, 65%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.171 g, 0.372 mmol)、4-フルオロ-2-メチルアニリン (0.050 mL, 0.446 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.035 g, 17%) を得た。

[工程4]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.035 g, 0.064 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.025 g, 72%) を得た。

[工程5]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタン

スルホンアミド(化合物a-149)

工程4で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.025 g, 0.048 mmol)、エタンスルホンアミド (0.026 g, 0.241 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.008 g, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 611 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.59-1.88 (m, 2H), 1.95-2.21 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.51-3.01 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.79-4.14 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.52-6.71 (m, 2H), 6.93-7.25 (m, 4H), 8.22-8.39 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).

実施例 150

[0275] N-[6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-150)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.416 g, 1.66 mmol)、参考例3で得られた5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩 (0.500 g, 1.99 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物 (0.470 g, 54%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.470 g, 1.07 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.489 g, 100%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.260 g, 0.569 mmol)、2-メチルアニリン (0.091 mL, 0.853 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.151 g, 50%) を得た。

[工程4]

6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.145 g, 0.274 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.123 g, 89%) を得た。

[工程5]

N-[6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-150)

工程4で得られた6-(5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-7-(2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.122 g, 0.243 mmol)、エタンスルホンアミド (0.133 g, 1.23 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.121 g, 84%) を得た。

ESI-MS m/z : 593 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37-1.54 (m, 3H), 1.58-1.91 (m, 4H), 2.35-2.48 (m, 3H), 2.59-3.04 (m, 2H), 3.44-3.87 (m, 4H), 4.24-4.40 (m, 2H), 6.63-6.96 (m, 3H), 7.15-7.52 (m, 4H), 8.27-8.54 (m, 2H), 8.57-8.69 (m, 1H), 10.21-10.74 (m, 1H).

実施例 151

[0276] N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物

a-151)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.436 g, 1.74 mmol)、3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩 (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、1976年、第15巻、2628項, 0.500 g, 2.09 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物 (0.680 g, 89%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.350 g, 0.803 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.166 g, 45%) を得た。

[工程3]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.160 g, 0.352 mmol)、ベンジルアミン (0.100 mL, 0.881 mmol) を用い、実施例19工程5と同様にして標記化合物 (0.142 g, 76%) を得た。

[工程4]

7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた7-ベンジル-3-エトキシカルボニル-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.140 g,

0.266 mmol) を用い、実施例19工程6と同様の操作を行った後、1 mol/L塩酸で2時間加熱還流することで標記化合物 (0.120 g, 90%) を得た。

[工程5]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物 a-151)

工程4で得られた7-ベンジルアミノ-6-(3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.100 g, 0.201 mmol)、メタンスルホンアミド (0.096g, 1.01 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.099 g, 85%) を得た。

ESI-MS m/z: 575 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.66-1.86 (m, 2H), 1.90-2.16 (m, 2H), 2.92-3.26 (m, 2H), 3.33-3.50 (m, 3H), 3.83-4.67 (m, 2H), 4.81-5.02 (m, 2H), 7.19-7.52 (m, 6H), 7.52-7.65 (m, 1H), 7.65-7.87 (m, 2H), 7.87-7.99 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.69 (br s, 1H).

実施例 152

[0277] N-[7-ベンジルアミノ-6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-152)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-ブromo-6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例22工程3で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(0.754 g, 2.18 mmol)、3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩 (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、1976年、第15巻、2628項, 0.491 g, 0.218 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.484 g, 94%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-ブロモ-6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.480 g, 0.923 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.270 g, 56%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-152)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.130 g, 0.269 mmol)、メタンスルホンアミド(0.127g, 1.34 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.050 g, 33%) を得た。

ESI-MS m/z : 561 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.64-2.00 (m, 4H), 3.03-3.32 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.85-4.56 (m, 2H), 4.90-4.98 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.95-7.16 (m, 1H), 7.16-7.57 (m, 8H), 7.56-7.81 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.76 (br s, 1H).

実施例 153

[0278] N-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-153)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.28 g, 0.82 mmol)、2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-3,4'-ピペリジン] (US6013652, 0.24 g, 0.99 mmol)を用い、実施例21工程5と同様にして、標記化合物 (0.30 g, 70%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.302 g, 0.57 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.18 g, 6%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-153)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.18 g, 0.36 mmol)、メタンスルホンアミド (0.170 g, 1.79 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.079 g, 76%) を得た。

ESI-MS m/z : 577 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27-1.37 (m, 2H), 1.77-1.95 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.82-4.28 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 6.91-7.45 (m, 9H), 7.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

実施例 154

[0279] N-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-1,1-ジオキソ-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(化合物a-154)

実施例153工程3で得られたN-[7-ベンジルアミノ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド(0.048 g, 0.084 mmol) をアセトニトリル (2.5 mL) に溶解し、水 (1.25 mL) を添加した。オキソン (0.113 g, 0.18 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。有機層を分取し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (クロロホルム/メタノール=90/10) で精製することにより標記化合物 (0.029 g, 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 609 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20-1.39 (m, 2H), 1.76-2.06 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.95-4.62 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 7.26-7.58 (m, 6H), 7.64-7.85 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

実施例 155

[0280] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-155)

[工程1]

3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例19工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.4 g, 1.59 mmol)、2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン] (0.5 g, 2.07 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして、標記化合物 (0.39 g, 55%) を得た。

[工程2]

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程1で得られた3-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.39 g, 0.88 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.088 g, 22%) を得た。

[工程3]

3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

工程2で得られた7-クロロ-3-エトキシカルボニル-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.088 g, 0.19 mmol)、4-フルオロ-2-メチルアニリン (0.037 g, 0.29 mmol) を用い、実施例1

9工程5と同様にして標記化合物 (0.088 g, 83%) を得た。

[工程4]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程3で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.088 g, 0.16 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.069 g, 82%) を得た。

[工程5]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]シクロプロパンスルホンアミド (化合物a-155)

工程4で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(2H-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.068 g, 0.13 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (0.08 g, 0.66 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.069 g, 84%) を得た。

ESI-MS m/z: 621 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.11-1.17 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.68 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.77-4.07 (m, 4H), 6.95-7.22 (m, 7H), 8.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

実施例 156

[0281] N-[7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-156) 及び

N-[7-ベンジルアミノ-6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-159)

[工程1]

7-ベンジルアミノ-6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-

1'-イルカルボニル)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例21工程4で得られた7-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.363 g, 1.07 mmol)、参考例8で得られたtert-ブチルスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1-カルボキシレート (0.370 g, 1.28 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.518 g, 79%) を得た。

[工程2]

7-ベンジルアミノ-6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-ベンジルアミノ-6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-3-エトキシカルボニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.300 g, 0.492 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして、標記化合物 (0.076 g, 27%) を得た。

[工程3]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-159)

工程2で得られた7-ベンジルアミノ-6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.150 g, 0.258 mmol)、メタンスルホンアミド (0.122 g, 1.29 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.062 g, 25%) を得た。

[工程4]

N-[7-ベンジルアミノ-6-(スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (化合物a-156)

工程3で得られたN-[7-ベンジルアミノ-6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]メタンスルホンアミド (0.062 g, 0.094 mmol) を4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液に溶かし、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた結晶に酢酸エチルを加え吸引ろ過することで標記化合物 (0.036 g, 42%) を得た。

ESI-MS m/z : 560 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.37-1.92 (m, 4H), 3.35-3.70 (m, 8H), 4.17-4.63 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.18-7.55 (m, 9H), 8.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.41-9.55 (m, 1H), 10.74-10.98 (m, 1H).

実施例 157

[0282] N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(3,3-ジメチル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-157)

[工程1]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(3,3-ジメチル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例139工程2で得られた3-エトキシカルボニル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.14 g, 0.39 mmol)、3,3-ジメチル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン] (WO2005/092895, 0.12 g, 0.47 mmol) を用い、実施例21工程5と同様にして標記化合物 (0.17 g, 77%) を得た。

[工程2]

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(3,3-ジメチル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

工程1で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-3-エトキシカルボニル-6-(3,3-ジメチル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.17 g, 0.30 mmol) を用い、実施例19工程6と同様にして標記化合物 (0.12 g, 78%) を得た。

[工程3]

N-[7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(3,3-ジメチル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニル]エタンスルホンアミド (化合物a-157)

工程2で得られた7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(3,3-ジメチル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-

-カルボン酸 (0.12 g, 0.23 mmol)、エタンスルホンアミド (0.12 g, 1.17 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.084 g, 58%) を得た。

ESI-MS m/z: 621 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50 (s, 6 H), 1.63-1.81 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.80-4.37 (m, 4H), 6.99-7.13 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

[0283] 以下に、本発明の化合物の製剤例を示す。

[0284] 製剤例1: 常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物a-1 (40g)、乳糖 (286.8g) 及び馬鈴薯澱粉 (60g) を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液 (120g) を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム (1.2g) を加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機 (菊水社製RT-15型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あたり活性成分20mgを含有する) を得る。

処方 化合物a-1	20 mg
乳糖	143.4 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6 mg</u>
	200 mg

[0285] 製剤例2: 常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物a-1 (1g) およびD-マンニトール (5g) を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤 (1バイアルあたり活性成分2mgを含有する) を得る。

処方 化合物a-1	2 mg
D-マンニトール	10 mg
塩酸	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量

注射用蒸留水 適量

2.00 ml

[0286] 参考例1: 2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

[工程1]

4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]ピリジン

4-ピコリルクロリド塩酸塩 (4.00 g, 24.4 mmol) をアセトン (55 mL) に溶解し、炭酸カリウム (10.1 g, 73.2 mmol)、*o*-ヨードフェノール (6.97 g, 31.7 mmol) を加え、24時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた結晶に酢酸エチルを加え吸引ろ過した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、標記化合物 (4.02 g, 53%) を得た。

[工程2]

1-ベンジル-4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

工程1で得られた4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]ピリジン (4.00 g, 12.9 mmol) をアセトニトリル (40 mL) に溶解し、塩化ベンジル (1.77 mL 15.4 mmol) を加え6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、メタノール (40 mL) に溶解し-20°Cで水素化ホウ素ナトリウム (0.486 g, 12.9 mmol) を加え、室温まで昇温した。反応液に酢酸 (3.0 mL) を加え30分攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで数回抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、標記化合物 (1.1 g, 21%) を得た。

[工程3]

2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

工程2で得られた1-ベンジル-4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.09 g, 2.69 mmol) をトルエン (26 mL) に溶解し、水素化トリブチルスズ (1.66 mL, 6.19 mmol) を加え2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた油状物質を塩化メチレン (7.0 mL) に溶解し、0°Cにて1-クロロエチル (0.29 mL, 2.69 mmol) を滴下し室温で1時間攪拌した。塩化メチレンを減圧留去し、メタノール (10 mL) を加え1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し析出した白色結晶を酢酸エチルに懸濁

させ吸引ろ過することにより、標記化合物 (0.489 mg, 80%) を得た。

ESI-MS m/z : 190 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.99–2.23 (m, 2H), 2.25–2.52 (m, 2H), 3.16–3.40 (m, 2H), 3.50–3.70 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.16–7.26 (m, 1H), 7.37–7.53 (m, 2H), 9.22–9.53 (m, 1H).

[0287] 参考例2: 4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

[工程1]

4-[(2-ブromo-3-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン

o-ヨードフェノールの代わりに2-ブromo-3-フルオロフェノール (2.10 g, 12.8 mmol) を用い、参考例1工程1と同様にして標記化合物 (3.33 g, 69%) を得た。

[工程2]

1-ベンジル-4-[(2-ブromo-3-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]ピリジンの代わりに4-[(2-ブromo-3-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン (3.33 g, 8.86 mmol) を用い、参考例1工程2と同様にして標記化合物 (1.07 g, 32%) を得た。

[工程3]

4-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

1-ベンジル-4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに1-ベンジル-4-[(2-ブromo-3-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.07 g, 2.84 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.650 g, 93%) を得た。

ESI-MS m/z : 208 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.81–2.07 (m, 2H), 2.19–2.47 (m, 2H), 2.84–3.24 (m, 2H), 3.25–3.41 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.61–6.80 (m, 2H), 7.08–7.28 (m, 1H), 8.99–9.17 (m, 1H).

[0288] 参考例3: 5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

[工程1]

4-[(2-ブromo-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン

o-ヨードフェノールの代わりに2-ブromo-4-フルオロフェノール (4.70 g, 24.4 mmol) を用い、参考例1工程1と同様にして標記化合物 (3.26 g, 89%) を得た。

[工程2]

1-ベンジル-4-[(2-ブromo-4-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]ピリジンの代わりに4-[(2-ブromo-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン (3.25 g, 11.5 mmol) を用い、参考例1工程2と同様にして標記化合物 (1.76 g, 39%) を得た。

[工程3]

5-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

1-ベンジル-4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに1-ベンジル-4-[(2-ブromo-4-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.76 g, 4.69 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.900 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 208 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.74-1.91 (m, 2H), 1.97-2.21 (m, 21H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.20-3.43 (m, 2H), 4.51 (s, 2 H), 6.72-6.90 (m, 1H), 6.92-7.07 (m, 2H), 8.83-9.27 (m, 1H).

[0289] 参考例4: 6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

[工程1]

4-[(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン

o-ヨードフェノールの代わりに2-ブromo-5-フルオロフェノール (12.0 g, 62.8 mmol) を用い、参考例1工程1と同様にして標記化合物 (7.65 g, 64%) を得た。

[工程2]

1-ベンジル-4-[(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]ピリジンの代わりに4-[(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン (7.65 g, 20.4 mmol) を用い、参考例1工程2と同様にして標記化合物 (1.1 g, 14%) を得た。

[工程3]

6-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

1-ベンジル-4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに1-ベンジル-4-[(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (

8.77 g, 23.3 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして、標記化合物 (0.483 g, 8%) を得た。

ESI-MS m/z : 208 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.63-1.77 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 3H), 2.58-2.80 (m, 2H), 3.03-3.18 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.42-6.66 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 1H).

[0290] 参考例5: 7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

[工程1]

4-[(2-ブロモ-6-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン

o-ヨードフェノールの代わりに2-ブロモ-6-フルオロフェノール (4.70 g, 24.4 mmol) を用い、参考例1工程1と同様にして標記化合物 (3.25 g, 89%) を得た。

[工程2]

1-ベンジル-4-[(2-ブロモ-6-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]ピリジンの代わりに4-[(2-ブロモ-6-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン (3.25 g, 11.5 mmol) を用い、参考例1工程2と同様にして標記化合物 (3.45 g, 76%) を得た。

[工程3]

7-フルオロ-2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]塩酸塩

1-ベンジル-4-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに1-ベンジル-4-[(2-ブロモ-6-フルオロフェノキシ)メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.76 g, 4.69 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして、標記化合物 (1.06 g, 93%) を得た。

ESI-MS m/z : 208 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($DMSO-d_6$, δ): 1.78-1.98 (m, 2H), 1.98-2.20 (m, 2H), 2.86-3.13 (m, 2H), 3.23-3.43 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.84-7.03 (m, 2H), 7.03-7.19 (m, 1H), 8.88-9.22 (m, 1H).

[0291] 参考例6: 2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]

[工程1]

tert-ブチルビス(2-クロロエチル)カーバマート

ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(5.00 g, 28.0 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶

解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.62 g, 30.8 mmol)、トリエチルアミン (3.89 mL, 28.0 mmol) を加え3時間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、標記化合物 (5.84 g, 86%) を得た。

[工程2]

tert-ブチル2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

工程1で得られたtert-ブチルビス(2-クロロエチル)カーバマート (1.33 g, 5.49 mmol) をTHFに溶解し、氷冷下2-メチルインデン (1.00 g, 7.69 mmol)、水素化ナトリウム (2.16 g, 49.4 mmol) を加え3時間加熱還流した。氷冷下、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し酢酸エチルで数回抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、標記化合物 (1.19 g, 51%) を得た。

[工程3]

2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]

工程2で得られたtert-ブチル2-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.19 g, 3.98 mmol) を4 mol/L 塩化水素-1,4-ジオキサン (6 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣に酢酸エチルを加え吸引ろ過し白色結晶を得た。白色結晶に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、標記化合物 (0.790 g, 72%) を得た。

ESI-MS m/z : 200 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.68-1.96 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.31-3.51 (m, 2H), 6.36-6.44 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.78-7.90 (m, 1H).

[0292] 参考例7: 3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]

[工程1]

tert-ブチル1-メチル-1-ヒドロキシスピロ[インダン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

tert-ブチル1-オキソスピロ[インダン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.202

g, 0.671 mmol) をTHF(3 mL) に溶解し、氷冷下3 mmol/L メチルマグネシウムクロリド-THF溶液 (0.450 mL, 1.34 mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し、酢酸エチルで数回抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、標記化合物 (0.141 g, 66%) を得た。

[工程2]

tert-ブチル3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

工程1で得られたtert-ブチル1-メチル-1-ヒドロキスピロ[インダン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.140 g, 0.441 mmol) を塩化メチレン (2 mL) に溶解し、トルエンスルホン酸一水和物 (0.008 g, 0.044 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し酢酸エチルで数回抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮することにより、標記化合物 (0.108 g, 81%) を得た。

[工程3]

3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]

工程3で得られたtert-ブチル3-メチルスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.155 g, 0.518 mmol) を4 mol/L 塩化水素-1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣に酢酸エチルを加え吸引ろ過し白色結晶を得た。白色結晶に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、標記化合物 (0.097 g, 94%) を得た。

ESI-MS m/z : 200 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.22-1.45 (m, 2H), 2.07-2.24 (m, 4H), 2.95-3.18 (m, 2H), 3.22-3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 6.48-6.57 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 1H).

[0293] 参考例8: tert-ブチルスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1-カルボキシレート

[工程1]

ベンジル1-tert-ブチルオキシカルボニルスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

ベンジルスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (テトラヘドロン、1997年、第32巻、10983項、1.00 g、3.11 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.00 g、4.65 mmol)、トリエチルアミン (0.860 mL、6.21 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、標記化合物 (1.14 g、87%) を得た。

[工程2]

tert-ブチルスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1-カルボキシレート

工程1で得られたベンジル1-tert-ブチルオキシカルボニルスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.500 g、1.18 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (0.125 g) を加え水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。窒素で系内を置換した後、反応液をセライトろ過しエタノールで洗浄した。得られたろ液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (0.339 g、100%) を得た。

ESI-MS m/z : 289 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52-1.71 (m, 12H), 1.72-1.91 (m, 2H), 2.66-2.85 (m, 2H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.92-7.03 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 2H), 7.43-7.87 (m, 1H).

産業上の利用可能性

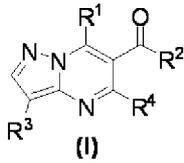
[0294] 本発明により、ピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び/または治療剤等を提供することができる。

[0295] 本出願は、日本で出願された特願2007-252804を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[1] 式(I)

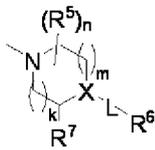
[化1]



[式中、 R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ (式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアリアル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表すか、または R^{1a} 及び R^{1b} が隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、 $-OR^{1c}$ (式中、 R^{1c} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリアル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表す)または $-SR^{1d}$ (式中、 R^{1d} は前記 R^{1c} と同義である)を表し、

 R^2 は

[化2]



[式中、 k 及び m はそれぞれ0~2の整数を表し(ただし、 k と m の合計は3以下である)、 n は0から4の整数を表し、 n が2、3または4である場合、それぞれの R^5 は同一でも異なってもよく、

L は単結合、アルキレン、 $C(=O)$ または SO_2 を表し、

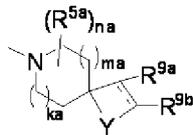
R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、

R^6 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

Xは窒素原子または $-CR^8$ (式中、 R^8 は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、または R^7 と一緒にになって結合を形成する)を表し、

R^7 は R^8 と一緒にになって結合を形成するか、または水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す]または

[化3]



{式中、ka、ma及びnaはそれぞれ前記k、m及びnと同義であり、

R^{5a} は前記 R^5 と同義であり、

—は、単結合または二重結合を表し、

R^{9a} 及び R^{9b} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{9a} 及び R^{9b} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族環もしくは置換基を有していてもよい芳香族環を形成し、

Yは $-CHR^{10a}-CHR^{10b}-$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、または R^{10a} 及び R^{10b} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族環を形成する)、 $-CR^{10c}=CR^{10d}-$ (式中、 R^{10c} 及び R^{10d} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{10c} 及び R^{10d} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族環もしくは置換基を有していてもよい芳香族環を形成する)、 $-Z^a-CR^{11a}R^{11b}-$ [式中、 R^{11a} 及び R^{11b} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{11a} 及び R^{11b} が隣接する炭素原子と

一緒になってカルボニルを形成し、 Z^a はC(=O)、O、S、SO、 SO_2 または NR^{12} (式中、 R^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表す)を表す]または $-CR^{11c}R^{11d}-Z^b-$ (式中、 R^{11c} 、 R^{11d} 及び Z^b はそれぞれ前記 R^{11a} 、 R^{11b} 及び Z^a と同義である)を表す}を表し、

R^3 はカルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-C(=O)NR^{13a}R^{13b}$ [式中、 R^{13a} 及び R^{13b} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアラルキルまたは $-S(O)_2R^{14}$ (式中、 R^{14} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいN-モノ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいアリアル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表す)を表すか、または R^{13a} 及び R^{13b} が隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する]または $-NR^{13c}R^{13d}$ (式中、 R^{13c} 及び R^{13d} はそれぞれ前記 R^{13a} 及び R^{13b} と同義である)を表し、

R^4 は水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、 $-NR^{15a}R^{15b}$ (式中、 R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記 R^{1a} 及び R^{1b} と同義である)、 $-OR^{15c}$ (式中、 R^{15c} は前記 R^{1c} と同義である)または $-SR^{15d}$ (式中、 R^{15d} は前記 R^{1c} と同義である)を表す]で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び/または治療剤。

- [2] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色糝糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様

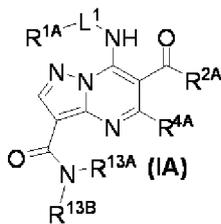
皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項1記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

[3] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項1記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

[4] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項1記載の皮膚疾患の予防及び／または治療剤。

[5] 式(IA)

[化4]

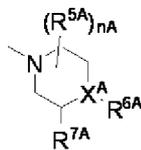


[式中、L¹は単結合またはアルキレンを表し、

R^{1A}は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

R^{2A}は

[化5]



[式中、nAは0から2の整数を表し、nAが2である場合、それぞれのR^{5A}は同一でも異なってもよく、

R^{5A}はハロゲンまたは低級アルキルを表し、

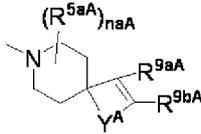
R^{6A}は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

X^Aは窒素原子または-CR^{8A} (式中、R^{8A}は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表すか、またはR^{7A}と一緒に結合を形成する)を表し、

R^{7A} は R^{8A} と一緒に結合を形成するか、または水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す]

または

[化6]



{式中、 naA 及び R^{5aA} はそれぞれ前記 nA 及び R^{5A} と同義であり、

R^{9aA} 及び R^{9bA} はそれぞれが隣接する炭素原子と一緒に結合して置換基を有していてもよい芳香族環を形成し、

Y^A は $-CHR^{10aA}-CHR^{10bA}-$ (式中、 R^{10aA} 及び R^{10bA} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す)、 $-CR^{10cA}=CR^{10dA}-$ (式中、 R^{10cA} 及び R^{10dA} は同一または異なって、

水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $-Z^{aA}-CR^{11aA}R^{11bA}-$ [

式中、 R^{11aA} 及び R^{11bA} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、または R^{11aA} 及び R^{11bA} が隣接する炭素原子と一緒に結合して

カルボニルを形成し、 Z^{aA} は $C(=O)$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR^{12A} (式中、 R^{12A} は水素

原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有して

いてもよいアラルキルを表す)を表す]または $-CR^{11cA}R^{11dA}-Z^{bA}-$ (式中、 R^{11cA} 、 R^{11dA} 及び Z^{bA} はそれぞれ前記 R^{11aA} 、 R^{11bA} 及び Z^{aA} と同義である)を表す}を表し、

R^{13A} 及び R^{13B} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアラル

キルまたは $-S(O)_2R^{14A}$ (式中、 R^{14A} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基

を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいN-モノ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジ低級アルキルアミノ、置換基を有していても

よいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表す)を表すか、ま

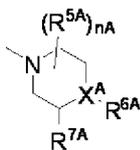
または R^{13A} 及び R^{13B} が隣接する窒素原子と一緒に結合して置換基を有していてもよい含窒

素複素環基を形成し、

R^{4A} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

- [6] L^1 が単結合またはメチレンである請求項5記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- [7] R^{1A} が置換基を有していてもよいアリアルである請求項5または6記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- [8] R^{1A} が置換基を有していてもよいフェニルである請求項5または6記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- [9] R^{1A} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項5または6記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- [10] R^{4A} が水素原子である請求項5～9のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- [11] R^{13A} が水素原子であり、 R^{13B} が $-S(O)_2R^{14A}$ (式中、 R^{14A} は前記と同義である)である請求項5～10のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- [12] R^{13A} が水素原子であり、 R^{13B} が $-S(O)_2R^{14B}$ (式中、 R^{14B} は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキルまたはシクロアルキルを表す)である請求項5～10のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。
- [13] R^{2A} が

[化7]

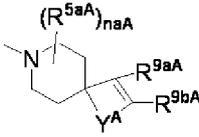


(式中、 nA 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 及び X^A はそれぞれ前記と同義である)である請求項5～12のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

- [14] R^{6A} が置換基を有していてもよいフェニルである請求項13記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

[15] R^{2A} が

[化8]



(式中、 naA 、 R^{5aA} 、 R^{9aA} 、 R^{9bA} 及び Y^A はそれぞれ前記と同義である)である請求項5~12のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩

。

[16] R^{9aA} 及び R^{9bA} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよいベンゼン環を形成し、 Y^A が $-\text{CHR}^{10aA}-\text{CHR}^{10bA}-$ (式中、 R^{10aA} 及び R^{10bA} はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{CR}^{10cA}=\text{CR}^{10dA}-$ (式中、 R^{10cA} 及び R^{10dA} はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{O}-\text{CR}^{11aA}\text{R}^{11bA}-$ (式中、 R^{11aA} 及び R^{11bA} はそれぞれ前記と同義である)または $-\text{CR}^{11cA}\text{R}^{11dA}-\text{O}-$ (式中、 R^{11cA} 及び R^{11dA} はそれぞれ前記と同義である)である請求項15記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

[17] 請求項5~16のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

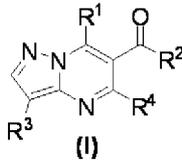
[18] 請求項5~16のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び/または治療剤。

[19] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色糝糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項18記載の皮膚疾患の予防及び/または治療剤。

[20] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項18記載の皮膚疾患の予防及び/または治療剤。

[21] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項18記載の皮膚疾患の予防及び/または治療剤。

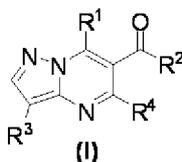
- [22] 請求項5～16のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を、必要とする対象に投与する工程を含む、皮膚疾患の予防及び／または治療方法。
- [23] 皮膚疾患が尋常性座瘡、蕁疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色糝糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項22記載の方法。
- [24] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項22記載の方法。
- [25] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項22記載の方法。
- [26] 皮膚疾患の予防及び／または治療剤の製造のための請求項5～16のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- [27] 皮膚疾患が尋常性座瘡、蕁疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色糝糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項26記載の使用。
- [28] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項26記載の使用。
- [29] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項26記載の使用。
- [30] 式(I)
[化9]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である)で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を、必要とする対象に投与する工程を含む、皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

- [31] 皮膚疾患が尋常性座瘡、蕁疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色糝糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項30記載の方法。
- [32] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項30記載の方法。
- [33] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項30記載の方法。
- [34] 皮膚疾患の予防及び／または治療剤の製造のための式(I)

[化10]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である)で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

- [35] 皮膚疾患が尋常性座瘡、蕁疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、ステーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色糝糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様

皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項34記載の使用。

[36] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項34記載の使用。

[37] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項34記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/08 (2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i 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) C07D487/04, A61K31/519, A61K31/5377, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/06, A61P17/08, A61P17/16 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004/110454 A1 (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 23 December, 2004 (23.12.04), Full text; particularly, Par. Nos. [0005] to [0017], [0021] to [0022], [0024] to [0032]; examples; Claims & JP 2005-023064 A	1-10, 17-21, 26-29, 34-37 11-16
X Y A	WO 2003/091256 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 November, 2003 (06.11.03), Full text; particularly, page 23, line 6 to page 24, line 14; page 31, line 19 to page 35, line 1; page 52, line 18 to page 53, line 1; page 59, line 15; examples; Claims & US 2006/89362 A1 & EP 1505068 A1 & CA 2483306 A & BR 309475 A & CN 1662537 A	1, 2, 34, 35 3, 4, 36, 37 5-21, 26-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 October, 2008 (23.10.08)		Date of mailing of the international search report 04 November, 2008 (04.11.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067563

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-520326 A (Howard Florey Institute of Experimental Physiology and Medicine), 07 September, 2006 (07.09.06), Full text; particularly, Par. No. [0008] & US 2007/37883 A1 & EP 1603543 A1 & WO 2004/075884 A1 & CA 2517416 A & CN 1774243 A	3, 4, 36, 37
A	WO 2002/40485 A1 (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 23 May, 2002 (23.05.02), Full text & JP 2002-212076 A & US 2004/43998 A1 & EP 1334973 A1 & AU 1522302 A & CA 2429067 A & CN 1474818 A	1-21, 26-29, 34-37
A	JP 2002-501532 A (Merck & Co., Inc.), 15 January, 2002 (15.01.02), Full text & US 6380203 B1 & GB 9800681 A & WO 1998/054093 A1 & CA 2291709 A & AU 734009 B	1-21, 26-29, 34-37
A	JP 5-112571 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 May, 1993 (07.05.93), Full text & US 5420128 A & EP 503099 A1 & WO 1992/006096 A1 & AU 653103 B & CN 1060844 A	1-21, 26-29, 34-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067563

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 22-25, 30-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22 to 25 and 30 to 33 pertain to a method for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/08(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D487/04, A61K31/519, A61K31/5377, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/06, A61P17/08, A61P17/16</p>											
<p>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</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年</p>											
<p>国際調査で使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)</p> <p>CAplus (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>WO 2004/110454 A1 (石原産業株式会社) 2004. 12. 23, 全文、特に、 [0005]-[0017]、[0021]-[0022]、[0024]-[0032]、実施例、請求の範囲 & JP 2005-023064 A</td> <td>1-10, 17-21, 26-29, 34-37 11-16</td> </tr> <tr> <td>X Y A</td> <td>WO 2003/091256 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003. 11. 06, 全文、特に、 第 23 頁第 6 行-第 24 頁第 14 行、第 31 頁第 19 行-第 35 頁第 1 行、 第 52 頁第 18 行-第 53 頁第 1 行、第 59 頁第 15 行、実施例、請求の 範囲 & US 2006/89362 A1 & EP 1505068 A1 & CA 2483306 A & BR 309475 A & CN 1662537 A</td> <td>1, 2, 34, 35 3, 4, 36, 37 5-21, 26-29</td> </tr> </tbody> </table>			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	X A	WO 2004/110454 A1 (石原産業株式会社) 2004. 12. 23, 全文、特に、 [0005]-[0017]、[0021]-[0022]、[0024]-[0032]、実施例、請求の範囲 & JP 2005-023064 A	1-10, 17-21, 26-29, 34-37 11-16	X Y A	WO 2003/091256 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003. 11. 06, 全文、特に、 第 23 頁第 6 行-第 24 頁第 14 行、第 31 頁第 19 行-第 35 頁第 1 行、 第 52 頁第 18 行-第 53 頁第 1 行、第 59 頁第 15 行、実施例、請求の 範囲 & US 2006/89362 A1 & EP 1505068 A1 & CA 2483306 A & BR 309475 A & CN 1662537 A	1, 2, 34, 35 3, 4, 36, 37 5-21, 26-29
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									
X A	WO 2004/110454 A1 (石原産業株式会社) 2004. 12. 23, 全文、特に、 [0005]-[0017]、[0021]-[0022]、[0024]-[0032]、実施例、請求の範囲 & JP 2005-023064 A	1-10, 17-21, 26-29, 34-37 11-16									
X Y A	WO 2003/091256 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003. 11. 06, 全文、特に、 第 23 頁第 6 行-第 24 頁第 14 行、第 31 頁第 19 行-第 35 頁第 1 行、 第 52 頁第 18 行-第 53 頁第 1 行、第 59 頁第 15 行、実施例、請求の 範囲 & US 2006/89362 A1 & EP 1505068 A1 & CA 2483306 A & BR 309475 A & CN 1662537 A	1, 2, 34, 35 3, 4, 36, 37 5-21, 26-29									
<p><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。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>23. 10. 2008</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>04. 11. 2008</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>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</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>當麻 博文</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>	<table border="1"> <tr> <td>4P</td> <td>3543</td> </tr> </table>	4P	3543							
4P	3543										

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
Y	JP 2006-520326 A (ハワード フローリー インスティテュート オブ エクスペリメンタル フィジオロジー アンド メディシン) 2006.09.07, 全文、特に、【0008】 & US 2007/37883 A1 & EP 1603543 A1 & WO 2004/075884 A1 & CA 2517416 A & CN 1774243 A	3, 4, 36, 37
A	WO 2002/40485 A1 (石原産業株式会社) 2002.05.23, 全文 & JP 2002-212076 A & US 2004/43998 A1 & EP 1334973 A1 & AU 1522302 A & CA 2429067 A & CN 1474818 A	1-21, 26-29, 34-37
A	JP 2002-501532 A (メルク エンド カンパニー インコーポレー テッド) 2002.01.15, 全文 & US 6380203 B1 & GB 9800681 A & WO 1998/054093 A1 & CA 2291709 A & AU 734009 B	1-21, 26-29, 34-37
A	JP 5-112571 A (大塚製薬株式会社) 1993.05.07, 全文 & US 5420128 A & EP 503099 A1 & WO 1992/006096 A1 & AU 653103 B & CN 1060844 A	1-21, 26-29, 34-37