

明 細 書

発明の名称：ピラゾロピリミジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、皮膚疾患の予防及び／または治療剤として有用なピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩等に関する。

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）、抗炎症薬（特許文献14）及び皮膚疾患の治療薬（特許文献15）として有用なピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体がそれぞれ知られている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 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：欧州特許出願公開第0328700号明細書

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

特許文献15：国際公開第2009/041663パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

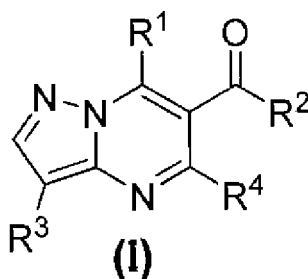
[0004] 本発明の目的は、皮膚疾患の予防及び／または治療剤として有用なピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明は、以下の（１）～（３３）に関する。

（１） 式（Ⅰ）

[0006] [化1]

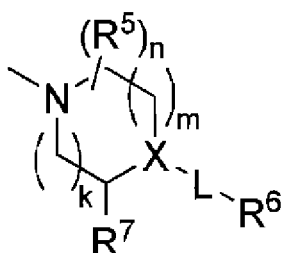


[0007] 〔式中、 R^1 は $-NR^{1a}R^{1b}$ （式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表すか、または R^{1a} 及び R^{1b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する）、 $-OR^{1c}$ （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) 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

[0008] [化2]



[0009] [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、

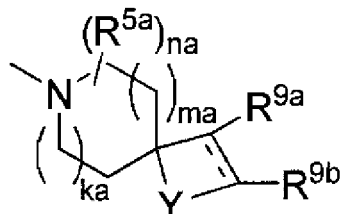
R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、

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 と一緒にって結合を形成する) を表し、

R^7 は R^8 と一緒に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]、

[0010] [化3]



[0011] {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R⁵と同義であり、

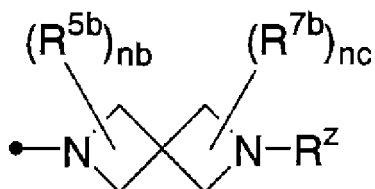
—は、単結合または二重結合を表し、

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置換基を有していてもよい少なくとも一つの二重結合を有する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有していてもよいカルボニルを形成し、Z^aはC(=O)、O、S、SO、SO₂またはNR¹²（式中、R¹²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 $-\text{CR}^{11c}\text{R}^{11d}-\text{Z}^b-$ （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} または

[0012] [化4]



[0013]（式中、 R^z 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、 R^{5b} および R^{7b} は同一または異なって、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、 nb は0～2の整数を表し、 nc は0～2の整数を表し、 nb が2の場合にはそれぞれの R^{5b} は同一または異なってもよく、 nc が2の場合にはそれぞれの R^{7b} は同一または異なってもよい）を表し、

R^3 は $-\text{S}(0)_2\text{R}^{13a}$ [式中、 R^{13a} はヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、 $-\text{NR}^{13b}\text{R}^{13c}$ （式中、 R^{13b} 及び R^{13c} 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コキシ、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を表すか、または R^{13b} 及び R^{13c} 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）、 $-\text{NR}^{13d}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13e}$ （式中、 R^{13d} 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を表し、 R^{13e} は水素原子、置換基を有していても

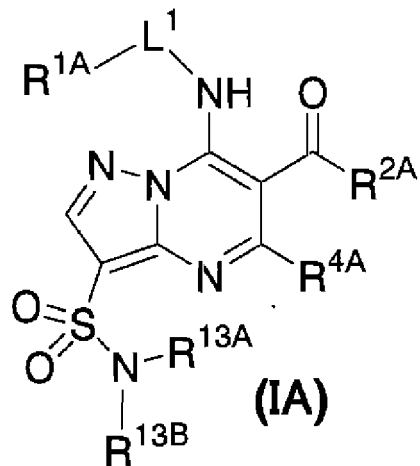
よい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいN-モノ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN-シクロアルキルアミノ、置換基を有していてもよいN-モノアリールアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジアリールアミノ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表す)、 $-NR^{13f}C(=S)R^{13g}$ (式中、 R^{13f} 及び R^{13g} はそれぞれ前記 R^{13d} 及び R^{13e} と同義である) または $-NR^{13h}S(O)_2R^{14}$ (式中、 R^{13h} は前記 R^{13d} と同義であり、 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] 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学的に許容される塩。

(2) 式 (IA)

[0014]

[化5]



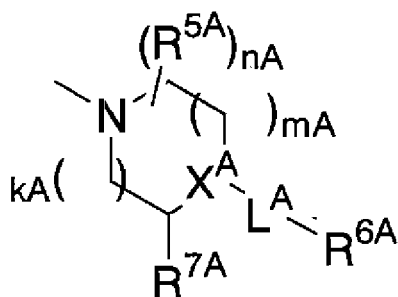
[0015] [式中、

L¹は単結合またはメチレンを表し、

R^{1A}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アラルキル、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、

R^{2A}は

[0016] [化6]



[0017] [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、

kA、mAおよびL^Aはそれぞれ前記k、mおよびLと同義であり、

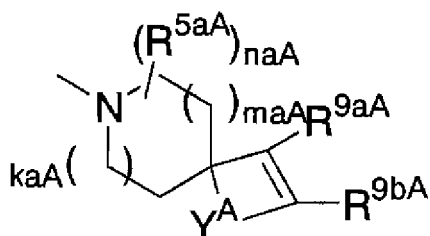
R^{5A} はハロゲンまたは低級アルキルを表し、

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」、

[0018] [化7]



[0019] {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、

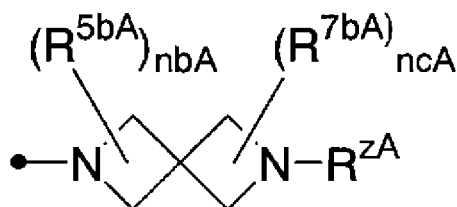
maA および kaA はそれぞれ前記 ma および ka と同義であり、

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 、 S_0 、 S_0_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 $-\text{CR}^{11\text{cA}}\text{R}^{11\text{dA}}-\text{Z}^{\text{bA}}-$ (式中、 $\text{R}^{11\text{cA}}$ 、 $\text{R}^{11\text{dA}}$ 及び Z^{bA} はそれぞれ前記 $\text{R}^{11\text{aA}}$ 、 $\text{R}^{11\text{bA}}$ 及び Z^{aA} と同義である)を表す} または

[0020] [化8]



[0021] (式中、 R^{ZA} 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、 $\text{R}^{5\text{bA}}$ および $\text{R}^{7\text{bA}}$ は同一または異なって、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、 nbA は0~2の整数を表し、 ncA は0~2の整数を表し、 nbA が2の場合にはそれぞれの $\text{R}^{5\text{bA}}$ は同一または異なってもよく、 ncA が2の場合にはそれぞれの $\text{R}^{7\text{bA}}$ は同一または異なってもよい)を表し、

$\text{R}^{13\text{A}}$ 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を表すか、または $\text{R}^{13\text{A}}$ は $\text{R}^{13\text{B}}$ 及び隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成し、

$\text{R}^{13\text{B}}$ 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コキシ、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、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基または $\text{COR}^{13\text{e1}}$ (式中、 $\text{R}^{13\text{e1}}$ は前記 $\text{R}^{13\text{e}}$ と同義である)を表すか、または $\text{R}^{13\text{B}}$ は $\text{R}^{13\text{A}}$ 及び隣接する窒素原子と一緒になっ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学的に許容される塩。

(3) L¹が単結合である前記(2)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(4) R^{1A}が置換基を有していてもよいアリールである前記(2)または(3)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(5) R^{1A}が置換基を有していてもよいフェニルである前記(2)または(3)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(6) 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(2)または(3)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(7) R^{4A}が水素原子である前記(2)～(6)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学的に許容される塩。

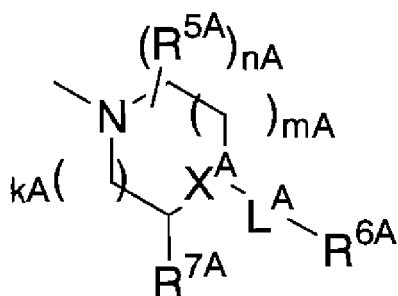
(8) R^{13A}が水素原子であり、R^{13B}が置換基を有していてもよい低級アルキルである前記(2)～(7)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(9) R^{13A}が水素原子であり、R^{13B}がCOR^{13e1} (式中、R^{13e1}は前記と同義である)である前記(2)～(7)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学的に許容される塩。

(10) R^{13A}が水素原子であり、R^{13B}がCOR^{13e2} (式中、R^{13e2}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または置換基を有していてもよいN-モノアリールアミノを表す)である前記(2)～(7)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学的に許容される塩。

(11) R^{2A}が

[化9]

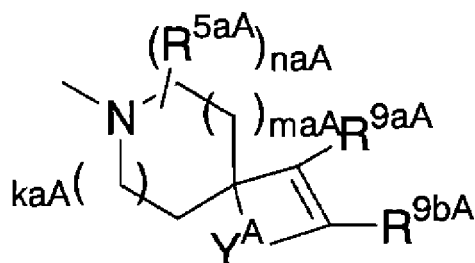


[0023] (式中、 n_A 、 m_A 、 k_A 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 L^A 及び X^A はそれぞれ前記と同義である)である前記(2)～(10)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(12) R^{6A} が置換基を有していてもよいフェニルである前記(11)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(13) R^{2A} が

[0024] [化10]



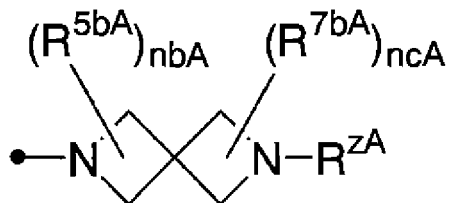
[0025] (式中、 na_A 、 ma_A 、 ka_A 、 R^{5aA} 、 R^{9aA} 、 R^{9bA} 及び Y^A はそれぞれ前記と同義である)である前記(2)～(10)のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(14) 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 $-CHR^{10aA}-CHR^{10bA}-$ (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)。

義である)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学的に許容される塩。

(15) R^{2A} が

[0026] [化11]



[0027] (式中、 R^{ZA} 、 R^{5bA} 、 R^{7bA} 、 nbA 及び ncA はそれぞれ前記と同義である)である前記(2)～(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学的に許容される塩。

(16) R^{ZA} が置換基を有していてもよいフェニルである前記(15)記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(17) 前記(1)～(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学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(1)～(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学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(1)～(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学的に許容される塩の有効量を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)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

(24) 皮膚疾患が皮膚炎である前記(22)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

(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)記載の皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

(26) 皮膚疾患の予防及び／または治療に使用するための、前記(1)～(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学的に許容される塩。

(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）記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（２８） 皮膚疾患が皮膚炎である前記（２６）記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（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）記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（３０） 皮膚疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記（１）～（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学的に許容される塩の使用。

（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）記載の使用。

（３２） 皮膚疾患が皮膚炎である前記（３０）記載の使用。

（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）記載の使用。

発明の効果

[0028] 本発明により、皮膚疾患の予防及び／または治療剤として有用なピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩等が提供される。

発明を実施するための形態

[0029] 本明細書において、式（Ⅰ）及び式（ⅠＡ）で表される化合物を、それぞれ化

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。

[0030] アルキレン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。

シクロアルキル及びN-シクロアルキルアミノのシクロアルキル部分としては、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。

アリールならびにN-モノアリールアミノ及びN,N-ジアリールアミノのアリール部分としては、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。

[0031] 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。

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、ベンゾジオキサソリニル、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、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、オキセタニル等が挙げられる。

- [0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 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それぞれ対応する脂肪族環が挙げられる。

少なくとも一つの二重結合を有する脂肪族環としては、前記脂肪族環のうち一つ以上の二重結合を有する脂肪族環があげられ、例えば、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、テトラヒドロ-2H-ピラン、2H-オキサゾン、2H-チオキサゾン、ジヒドロインドリン、ジヒドロイソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾオキサゾリン、ジヒドロベンゾチオキサゾリン、ジヒドロ-2H-クロマン、ジヒドロ-1H-クロマン、ジヒドロ-2H-チオクロマン、ジヒドロ-1H-チオクロマン、ジヒドロベンゾジオキサン等が挙げられる。

[0035] 芳香族環としては、前記アリール及び芳香族複素環基にそれぞれ対応する芳香族環が挙げられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

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C₆₋₁₄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；OR^{16a}（式中、R^{16a}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)R^{17a}
 (式中、R^{17a}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) ; 及び-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 C_{6-14} アリールスルホニルを表す) からの群から選ばれる置換基が挙げられる。なお、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置換基群-1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 C_{6-14} アリールであってもよい。

[0036] 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N-モノアリールアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジアリールアミノ、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 C_{1-10} 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 C_{6-14} アリール及び前記置換基群-1で挙げた置換基からの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ールにおける置換基は、前記に加え、アリー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 C_{4-8} シクロアルキル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が縮合した環も含む。置換基を有していてもよいフェニルにおける置換基は、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 C_{4-8} シクロアルキル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が縮合した環も含む。置換基を有していてもよいアラルキルのアリール部分における置換基は、前記に加え、アラルキルのアリー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 C_{4-8} シクロアルキル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が縮合した環も含む。

[0037] 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-シクロアルキルアミノ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基

を有していてもよい少なくとも一つの二重結合を有する脂肪族環、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 C_{1-10} 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 C_{6-14} アリー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は、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が縮合した環も含む。

[0038] 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} アリールオキシカルボニル； C_{7-16} アラ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} アリールカルバモイルからなる群を意味する。

[0039] 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。

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。

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} アルキル部分は同一でも異なってもよい。

[0040] 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からアルキレン部分が除かれた部分としては、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。

[0041] 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。

[0042] 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。

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} のアルキレン等が挙げられ、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つ除いた基等が挙げられる。

[0043] 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からアルキレン部分が除かれた部分としては、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ニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、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。

[0044] 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

ニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、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。

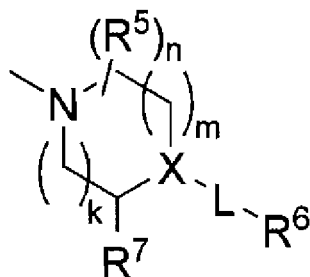
[0045] 化合物 (I) の各基において、

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} の一方が水素原子、他方が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} の一方が水素原子、他方が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（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の置換基としては、低級アルキルまたはハロゲンが好ましく、その数は2または3が好ましい）。また、 R^{1a} 及び R^{1b} の一方が水素原子、他方が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。

[0046] R^2 が、

[0047] [化12]



[0048] 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。

[0049] 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。

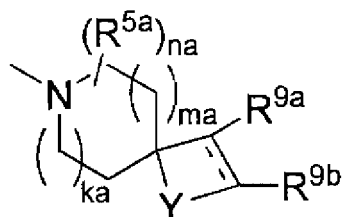
L としては、単結合が好ましい。

[0050] 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、

[0051] [化13]



[0052] 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置換基を有していてもよい芳香族環を形成するのが好ましく、より好ましくはそれぞれが隣接する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよいベンゼン環を形成する場合が選択される。

[0053] Y としては、 $-CHR^{10a}-CHR^{10b}-$ （式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である

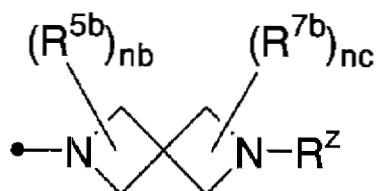
）、 $-\text{CR}^{10c}=\text{CR}^{10d}-$ （式中、 R^{10c} 及び R^{10d} はそれぞれ前記と同義である）、 $-\text{O}-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}-$ （式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ前記と同義である）または $-\text{CR}^{11c}\text{R}^{11d}-\text{O}-$ （式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ前記と同義である）が好ましく、より好ましくは $-\text{CHR}^{10aa}-\text{CHR}^{10ba}-$ （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。

[0054] 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。

また、 R^2 が

[0055] [化14]



[0056] である場合には、

R^2 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。

[0057] R^{5b} および R^{7b} としては、同一または異なって、ハロゲン、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、より好ましくはハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキ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低級アルキルである場合が選択さ

れる。

nbとしては、0が好ましく、ncとしては、0が好ましい。

[0058] R^3 としては、以下の (A) 又は (B) である場合が好ましい。

(A) $S(0)_2NR^{13b}R^{13c}$ (式中、 R^{13b} 及び R^{13c} はそれぞれ前記と同義である)、より好ましくは、 R^{13b} が水素原子であり、 R^{13c} が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または置換基を有していてもよいシクロアルキルである場合

(B) $S(0)_2NR^{13d}C(=O)R^{13e}$ (式中、 R^{13d} 及び R^{13e} はそれぞれ前記と同義である)、より好ましくは R^{13d} が水素原子であり、 R^{13e} が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N-シクロアルキルアミノ、置換基を有していてもよいN-モノアリールアミノまたは置換基を有していてもよいN,N-ジアリールアミノである場合

R^4 としては、水素原子が好ましい。

[0059] 化合物 (I) としては、上記で示した好ましい置換基態様が二つ以上それぞれ組み合わせられた化合物が好ましい。

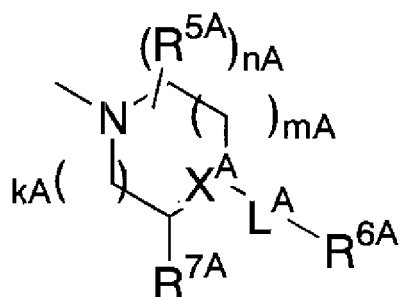
化合物 (IA) の各基において、

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アリール、置換基を有していてもよいフェニルの置換基としては、低級アルキルまたはハロゲンが好ましく、その数は2または3が好ましい)。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。

[0060] I^1 としては、単結合が好ましい。

R^{2A} が、

[0061] [化15]



[0062] 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。

[0063] L^A としては、結合が好ましい。

R^{7A} としては、水素原子または低級アルキルが好ましい。

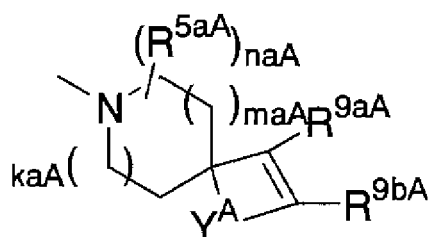
X^A としては、窒素原子または $-CR^{8Aa}$ （式中、 R^{8Aa} は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す）が好ましく、より好ましくは $-CR^{8Aa}$ （式中、 R^{8Aa} は前記と同義である）である場合が選択される。

[0064] mA および kA 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。

また、 R^{2A} が、

[0065] [化16]



[0066] である場合には、

R^{5aA} としては、低級アルキルが好ましい。

kaA および maA としては、それぞれ1が好ましい。

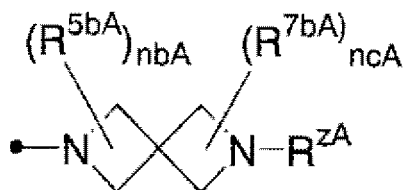
R^{9aA} 及び R^{9bA} としては、それぞれが隣接する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよいベンゼン環を形成するのが好ましい。

[0067] Y^A としては、 $-\text{CHR}^{10aA}-\text{CHR}^{10bA}-$ （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）、 $-O-\text{CR}^{11aA}\text{R}^{11bA}-$ （式中、 R^{11aA} 及び R^{11bA} はそれぞれ前記と同義である）または $-\text{CR}^{11cA}\text{R}^{11dA}-O-$ （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 $-\text{CHR}^{10aAa}-\text{CHR}^{10bAa}-$ （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）、 $-O-\text{CR}^{11aAa}\text{R}^{11bAa}-$ （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）または $-\text{CR}^{11cAa}\text{R}^{11dAa}-O-$ （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。

[0068] 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。

また、 R^{2A} が、

[0069] [化17]



[0070] である場合には、

R^{2A} 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。

- [0071] R^{5bA} および R^{7bA} としては、同一または異なって、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が好ましく、より好ましくはハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキ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低級アルキルである場合が選択される。

nbA としては、0が好ましく、 ncA としては、0が好ましい。

- [0072] R^{13A} としては、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が好ましく、水素原子がより好ましい。

R^{13B} としては、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低級アルコキシまたは CoR^{13e1} （式中、 R^{13e1} は前記と同義である）が好ましく、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル（該ハロゲン置換低級アルキルにおけるハロゲン部分は前記ハロゲンと同義であり、低級アルキル部分は前記アルキレンと同義である）または CoR^{13e2} （式中、 R^{13e2} は前記と同義である）である場合がより好ましい。

- [0073] 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二つ以上それぞれ組み合わされた化合物が好ましい。さらに、「課題を解決するための手段」において挙げた（3）～（16）に記載の化合物（IA）を、上記で示した好ましい置換基態様で限定した化合物が好ましい。「課題を解決するための手段」において挙げた（3）～（16）に記載の化合物（IA）を、上記で示した好ましい置換基態様が二つ以上それぞれ組み合わされた置換基態様で限定した化合物も、より好ましい。

- [0074] 化合物（I）及び（IA）の薬学的に許容される塩は、例えば薬学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）の薬学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等の有機酸塩等が挙げられ、薬学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、薬学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、薬学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、薬学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。

[0075] また、化合物 (I) 及び (IA) の薬学的に許容される塩には四級アンモニウム塩が包含される。四級アンモニウム塩とは、化合物中の窒素原子が、Rx (Rxとしては、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等が挙げられる。ここでそれぞれの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) の薬学的に許容される塩には、N-オキシド体も含まれる。N-オキシド体とは化合物中の窒素原子が、酸化されたものを表す。N-オキシドではない化合物 (I) 及び (IA) を用いて、任意の酸化方法で、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、化合物 (I) 及び化合物 (IA) のN-オキシド体を得ることができる。

[0076] 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。具体例としては、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、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。

本発明には化合物 (I) 及び化合物 (IA) のプロドラッグ体も包含される。化合物 (I) 及び化合物 (IA) のプロドラッグ体とは、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) に変換される化合物である。プロドラッグ体として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) に基づいて適当なプロドラッグ体を選択し、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) のプロドラッグ体としては、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、アルキル化またはリソ酸化された化合物、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、リソ酸化またはホウ酸化された化合物

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または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) のプロドラッグ体は、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) と同様に薬学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。

- [0080] 本明細書中で用いられる好ましい化合物は、薬理学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。

本発明の化合物 (I) 及び化合物 (IA)、ならびにそれらの薬学的に許容される塩は、生物に対して好ましくない作用を示す場合もある。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、皮膚疾患の予防及び／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。

- [0081] 本発明の化合物 (I) 及び化合物 (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。

本発明の化合物 (I) 及び化合物 (IA)、ならびにそれらの薬学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。

- [0082] 化合物 (I) 及び化合物 (IA) 中の各原子の一部またはすべては、それぞれ対応する同位体原子で置き換わっていてもよく、本発明は、これら同位体原子で置き換わった化合物も包含する。例えば、化合物 (I) 中の水素原子の一部またはすべては、原子量 2 の水素原子（重水素原子）であってもよい。同位体原子の中で例えば³H（トリチウム）または¹⁴Cのような放射性同位体原子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。

[0083] 例えば、化合物(I) 中の各原子の一部またはすべてが、それぞれ対応する同位体原子で置き換わった化合物は、市販のビルディングブロックを用いて、上記各製造法と同様な方法で製造することができる。また、化合物(I) 中の水素原子の一部またはすべてが重水素原子で置き換わった化合物は、例えば、1) 過酸化重水素を用い、塩基性条件下にカルボン酸などを重水素化する方法（米国特許第3849458号明細書参照）、2) イリジウム錯体を触媒として用い、重水を重水素源として用いてアルコール、カルボン酸などを重水素化する方法[ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ(J. Am. Chem. Soc.), Vol. 124, No. 10, 2092 (2002) 参照]、3) パラジウムカーボン触媒を用い、重水素源として重水素ガスのみを用いて脂肪酸を重水素化する方法[リピッズ (LIPIDS), Vol. 9, No. 11, 913 (1974) 参照]、4) 白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウムなどの金属を触媒として用い、重水または重水および重水素ガスを重水素源として用いてアクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、メタクリル酸メチルなどを重水素化する方法（特公平5-19536号公報、特開昭61-277648号公報および特開昭61-275241号公報参照）、5) パラジウム、ニッケル、銅または亜クロム酸銅などの触媒を用い、重水を重水素源として用いて、アクリル酸、メタクリル酸メチルなどを重水素化する方法（特開昭63-198638号公報参照）などを用いて合成することもできる。

[0084] 本明細書中で使用される同位体原子とは、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体原子の例として、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が挙げられる。

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って、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。

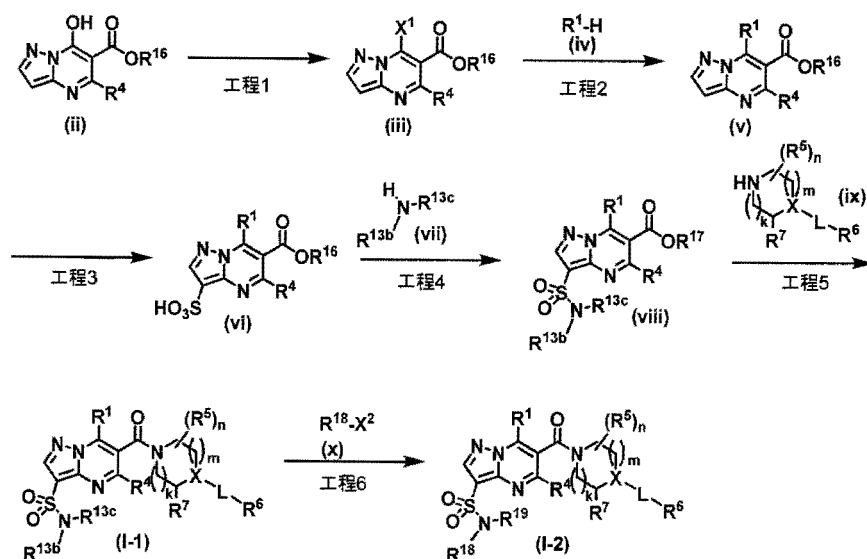
[0085] 次に化合物（I）の製造法について説明する。

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・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。

製造法 1

[0086]

[化18]



[0087] [式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{13b}、R^{13c}、X、L、k、m及びnはそれぞれ前記と同義であり、R¹⁶は低級アルキル（該低級アルキルは前記と同義である）を表し、R¹⁷は水素原子または低級アルキル（該低級アルキルは前記と同義である）を表し、R¹⁸は-C(=O)R^{13e}（式中、R^{13e}は前記と同義である）、-C(=S)R^{13g}（式中、R^{13g}は前記と同義である）または-S(O)₂R¹⁴（式中、R¹⁴は前記と同義である）を表し、R¹⁹は前記R^{13d}と同義であり、X²は塩素原子、臭素原子またはヒドロキシを表し、X¹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（該低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分は前記低級アルカノイルと同義である）、アリールカルボニルオキシ（該アリールカルボニルオキシのアリール部分は前記アリールと同義である）、芳香族複素環カルボニルオキシ（該芳香族複素環カルボニルオキシの芳香族複素環部分は前記芳香族複素環基と同義である）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、フッ素原子等が挙げられる]

本製造法の（工程1）～（工程6）の任意の工程の間に、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷

、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 X^1 及び X^2 の変換反応をそれぞれ行うことができる。

(工程1)

化合物 (iii) は、化合物 (ii) 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、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ と $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ との間の温度で15分間～24時間反応させることにより得ることができる。

[0088] 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^1 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。

[0089] 好ましくは、オキシ塩化リンを用い、無溶媒で $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ と $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ との間の温度で反応を行う。

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49巻、2526頁、2006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。

(工程2)

化合物 (v) は、化合物 (iii) と0.5～10当量、好ましくは1～3当量の化合物 (iv) を不活性溶媒中もしくは無溶媒で、用いる溶媒の融点と沸点との間の温度で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、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。

[0090] 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]ウンデカ-7-エン (1, 8-Diazabicyclo[5. 4. 0]undec-7-ene、DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン (1, 5-Diazabicyclo[4. 3. 0]non-5-ene、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。

[0091] 極超短波は、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、300W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アセトニトリルを用い、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、50℃と120℃との間の温度で1~24時間反応させる。

(工程3)

化合物(vi)は、化合物(v)を不活性溶媒中もしくは無溶媒で、0.5~10当量、好ましくは1~3当量のスルホニル化剤と、-30℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で15分間~48時間反応させることにより得ることができる。

[0092] 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、スルホラン、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-ジクロロエタンまたは塩化メチレンが好ましい。

スルホニル化剤としては、例えばクロロスルホン酸、発煙硫酸、三酸化硫黄、二酸化硫黄等が挙げられる。

(工程4)

化合物(viii)は、以下の方法によって化合物(vi)より得ることができる。

[0093] 化合物 (vi) 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℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で

、15分間~48時間、好ましくは1~18時間処理し、化合物 (vi) のアルホソ酸

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。得られたアルホソ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、0.5~5当量、好ましくは1~2.5当量

の化合物 (vii) と-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは-10

℃と30℃との間の温度で、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、R¹⁷が低級アルキルである化合物 (viii-b) を得ることができ

る。

[0094] アルホソ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、ジオキサソ、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独または混

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、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ

塩化リン等が挙げられる。

[0095] アルホソ酸ハライドと化合物 (vii) 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、T

HF、DME、トルエン、DMF、ジオキサソ、酢酸エチル等が挙げられ、これらは

単独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

[0096] R¹⁷が水素原子である化合物 (viii-a) は、R¹⁷が低級アルキルである化合物

(viii-b) 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

℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは0℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で5分間～48時間処理することにより得ることができる。

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。

[0097] 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、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、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。中でも水酸化リチウムまたはヨウ化リチウム／ピリジンが好ましい。

なお、例えば、以下の反応を行うことで、化合物(Ⅰ)において R^3 が $-SO_3H$ である化合物(Ⅰ-a)、化合物(Ⅰ)において R^3 が $-S(O)_2R^{13j}$ （式中、 R^{13j} は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す。低級アルコキシは前記低級アルコキシと同義であり、置換低級アルコキシにおける置換基は前記と同義である）である化合物(Ⅰ-b)を製造することができる。

[0098] 化合物(vi)の3位置換基($-SO_3H$)を保護した化合物Aを製造した後に、化合物Aに対して工程5と同様の反応を行うことで、化合物Aの6位置換基($COOR^{16j}$)がアミドに変換された化合物Bを製造することができる。次いで、化合物Bの3位置換基（保護された $-SO_3H$ 基）を脱保護することにより、化合物(Ⅰ-a)を製造することができる。

工程4の前段に従い、化合物(vi)のスルホン酸ハライドを得た後に、置換基を有していてもよい低級アルコールと反応させることで、化合物(vi)の3位置換基が $-S(O)_2R^{13j}$ （式中、 R^{13j} は前記と同義である）である化合物Cを製造することができる。次いで、化合物Cに対して、工程5と同様の反応を行うことで、化合物(Ⅰ-b)を製造することができる。

[0099] 化合物(Ⅰ-a)の製造において3位置換基の保護およびその脱保護は、例えば、前述の「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、行うことができる。

(工程5)

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

<方法1>

R¹⁷が水素原子である化合物(viii-a)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で、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは-10℃と30℃との間の温度で、15分間～48時間、好ましくは1～18時間処理し、化合物(viii-a)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℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは-10℃と30℃との間の温度で、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。

[0100] 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、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル等が挙げられる。

[0101] 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。

<方法 2>

R¹⁷が水素原子である化合物 (viii-a) 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℃と40℃との間の温度、好ましくは-30℃と0℃との間の温度で、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-a) 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℃と40℃との間の温度、好ましくは-30℃と30℃との間の温度で、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。

[0102] 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。

[0103] 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。

<方法 3>

R¹⁷が水素原子である化合物 (viii-a) 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 (ix) と、-30℃と60℃との間の温度、好ましくは-30℃と40℃との間の温度で、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。

[0104] 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。

[0105] 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, 1'-カルボニルジイミダゾールまたは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が好ましい。

<方法4>

R¹⁷が低級アルキルである化合物(viii-b)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の存在下、-78℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは-30℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で15分間~48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。

[0106] 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。

[0107] R^{13b} が水素原子である化合物 (I-1c) は、 R^{13b} がtert-ブチルである化合物 (I-1b) を不活性溶媒中または無溶媒で、0.5~50当量または溶媒量の酸で、-30℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは0℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~48時間処理することによっても得ることができる。このとき0.5~3当量のp-アニソールまたはトリエチルシランを添加してもよい。

[0108] 不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、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1,2-ジクロロエタンが好ましい。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などが挙げられ、中でもトリフルオロ酢酸が好ましい。

(工程6)

化合物 (I-2) は、 R^{13b} が水素原子である化合物 (I-1c) と化合物 (x) を反応させることで得ることができる (以下の<方法1>~<方法4>)。

<方法1>

化合物 (I-1c) 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当量の塩基の存在下、1~20当量、好ましくは1~5当量の X^2 が塩素原子または臭素原子である化合物 (x) と、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは-10℃と50℃との間の温度で、15分間~48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-2) を得ることができる。

[0109] 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。中でもピリジン、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、2,6-ルチジン、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、ピリジンまたは4-(ジメチルアミノ)ピリジンが好ましい。

<方法2>

X²がヒドロキシである化合物(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当量の酸ハロゲン化剤を用いて、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは-10℃と30℃との間の温度で、15分間~48時間、好ましくは1~18時間処理し、化合物(x)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、1~20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当量の化合物(1-1c)と-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度、好ましくは-10℃と50℃との間の温度で、15分間~48時間、好ましくは1~18時間反応させることにより、化合物(1-2)を得ることができる。

[0110] 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、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル等が挙げられる。

[0111] 酸ハライドと化合物(1-1c)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。中でもピリジン、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、2,6-ルチジン、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、ピリジンまたは4-(ジメチルアミノ)ピリジンが好ましい。

<方法3>

X²がヒドロキシである化合物(x)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℃と40℃との間の温度、好ましくは-30℃と0℃との間の温度で、5分間~24時間、好ましくは10分間~2時間反応させ、化合物(x)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(1-1c)と-30℃と40℃との間の温度、好ましくは-30℃と30℃との間の温度で、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(1-2)を得ることができる。

[0112] 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。

[0113] 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。

<方法4>

X²がヒドロキシである化合物(x)を不活性溶媒中または無溶媒で、1~20当量、好ましくは1~10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0.1~10当量の化合物(1-1c)と、-30℃と100℃との間の温度、好ましくは0℃と80℃との間の温度で、30分間~72時間、好ましくは1~30時間反応させることにより、

化合物 (I-2) 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、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。

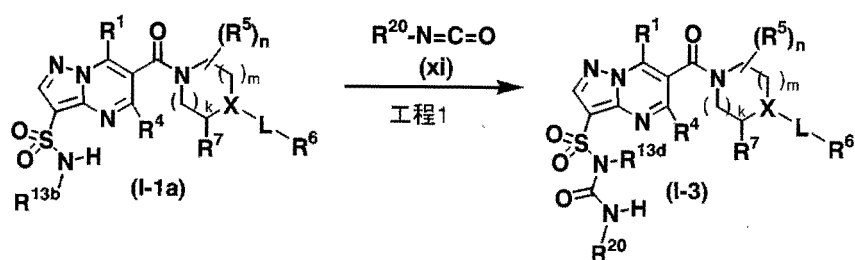
[0114] 不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ピリジン、THF、DME、トルエン、DMF、DMSO、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でも塩化メチレン、DMF、THFまたはアセトニトリルが好ましい。

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。

[0115] 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。

製造法 2

[0116] [化19]



[0117] [式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13b} 、 R^{13d} 、 X 、 L 、 k 、 m 及び n はそれぞれ前記と同義であり、 R^{20} は置換基を有していてもよい低級アルキル（該低級アルキルは前記と同義であり、置換低級アルキルにおける置換基は前記と同義である）または置換基を有していてもよいアリール（該アリールは前記と同義であり、置換アリールにおける置換基は前記と同義である）を表す]

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

（工程1）

化合物（I-3）は、化合物（I-1）の中で R^{13c} が水素原子である化合物（I-1a）を不活性溶媒中もしくは無溶媒で、1～20当量、好ましくは1～5当量の塩基の存在下、0.5～50当量、好ましくは3～20当量の化合物（xi）またはその等価体と、 -30°C と 150°C との間の温度で15分間～48時間反応させることにより得ることができる。

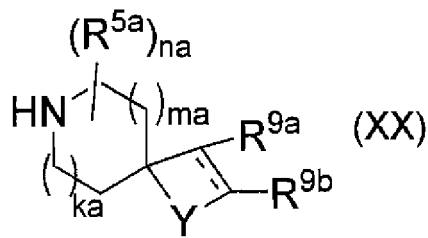
[0118] 不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、THF、DME、トルエン、DMF、ジオキサン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられ、これらは単独でまたは混合物として用いられる。中でもジオキサン、アセトンまたはメチルエチルケトンが好ましい。

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、2,6-ルチジン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、中でも炭酸カリウムまたは N,N -ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

[0119] 下記の化合物（I-4）、（I-5）、（I-6）は、対応する環状アミンである化合物（XX）

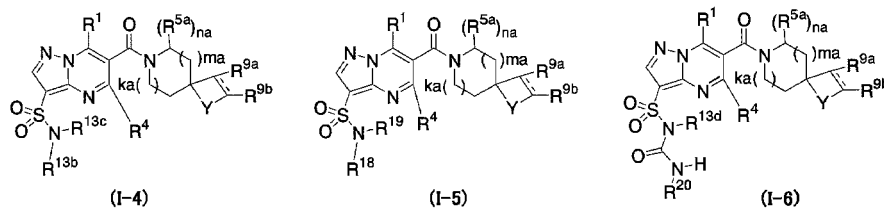
[0120]

[化20]



[0121] (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、上記の製造法1および2と同様な方法を用いて製造することができる。

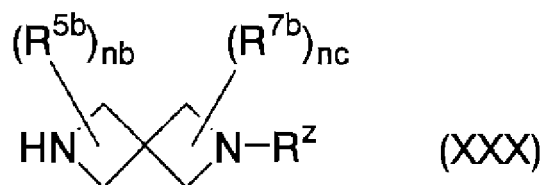
[0122] [化21]



[0123] (式中、 --- 、 R^1 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 Y 、 ka 、 ma 及び na はそれぞれ前記と同義である)

下記の化合物 (I-9)、(I-10)、(I-11) は、対応するアミンである化合物 (XXX)

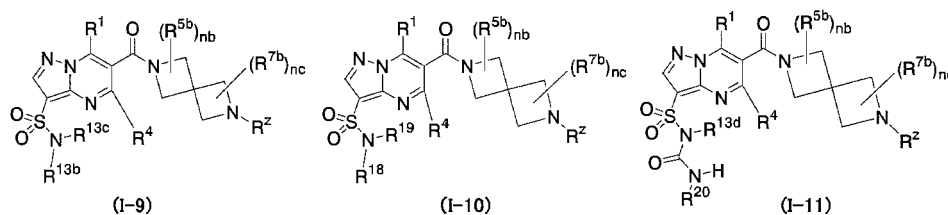
[0124] [化22]



[0125] (式中、 R^z 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 nb 及び nc はそれぞれ前記と同義である)を用い、上記の製造法1および2と同様な方法を用いて製造することができる。

[0126]

[化23]



[0127] (式中、 R^1 、 R^4 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^Z 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 nb 及び nc はそれぞれ前記と同義である)

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。

[0128] 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。

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。

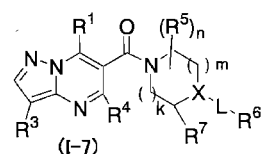
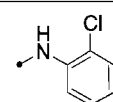
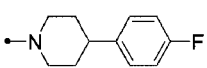
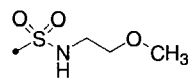
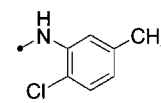
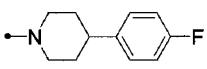
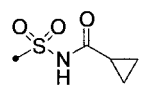
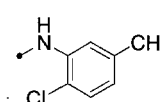
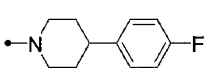
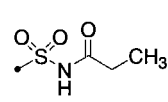
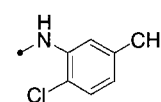
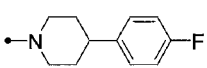
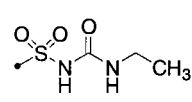
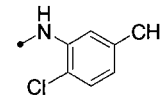
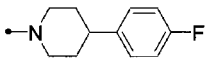
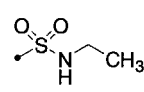
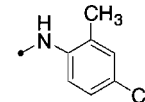
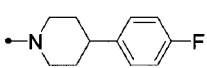
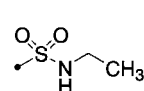
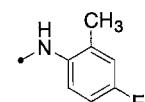
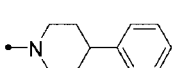
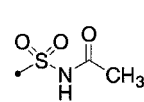
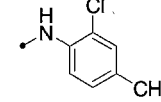
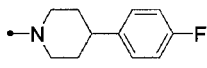
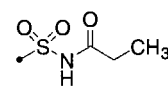
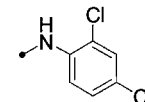
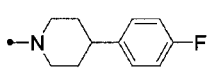
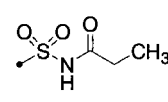
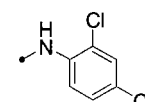
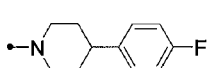
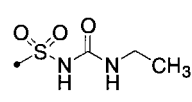
[0129] 本発明によって得られる化合物 (I) 及び (IA) の具体例の構造式を表1-1～表1-8に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

[0130]

[表1-1]

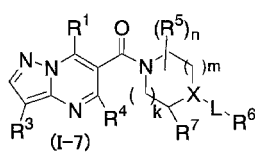
表1-1 (I-7)				
化合物 番号	$\bullet$ -R ¹	$\bullet$ -N $\left(\begin{array}{c} (R^5)_n \\ \text{---} \end{array}\right)_m$ $\left(\begin{array}{c} \text{---} \\ k \end{array}\right)$ -X-L-R ⁶ $\left(\begin{array}{c} \text{---} \\ R^7 \end{array}\right)$	$\bullet$ -R ⁴	$\bullet$ -R ³
a-1			$\bullet$ -H	
a-2			$\bullet$ -H	
a-3			$\bullet$ -H	
a-4			$\bullet$ -H	
a-5			$\bullet$ -H	
a-6			$\bullet$ -H	
a-7			$\bullet$ -H	
a-8			$\bullet$ -H	
a-9			$\bullet$ -H	
a-10			$\bullet$ -H	

[表1-2]

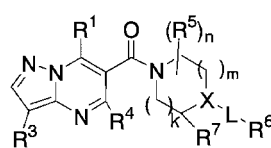
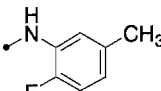
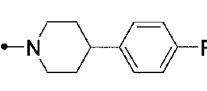
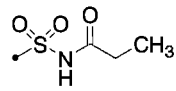
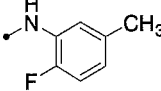
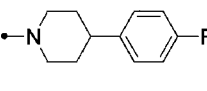
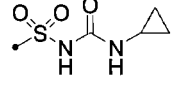
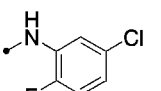
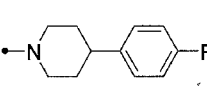
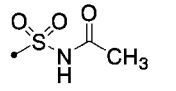
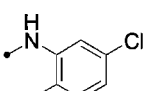
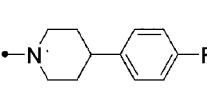
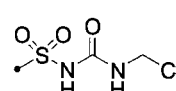
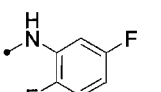
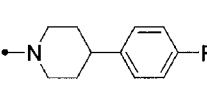
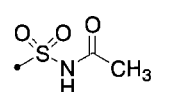
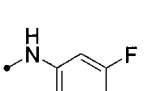
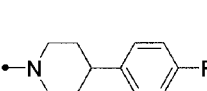
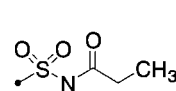
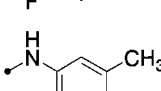
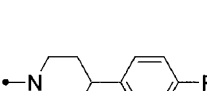
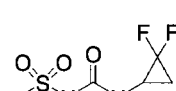
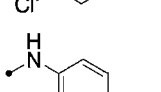
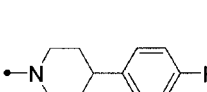
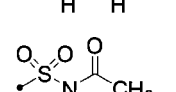
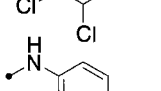
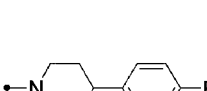
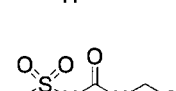
 (I-7)				
化合物 番号	$\bullet$ -R ¹	$(R^5)_n$ $\bullet$ -N $\left(\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}\right)_m$ $\left(\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}\right)_k$ -X-L-R ⁶ $\bullet$ -R ⁷	$\bullet$ -R ⁴	$\bullet$ -R ³
a-11			$\bullet$ -H	
a-12			$\bullet$ -H	
a-13			$\bullet$ -H	
a-14			$\bullet$ -H	
a-15			$\bullet$ -H	
a-16			$\bullet$ -H	
a-17			$\bullet$ -H	
a-18			$\bullet$ -H	
a-19			$\bullet$ -H	
a-20			$\bullet$ -H	

[表1-3]

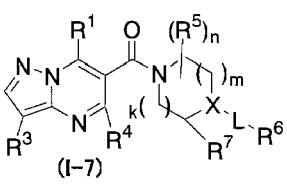
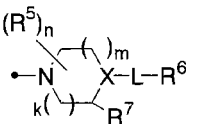
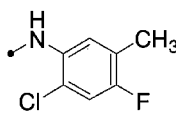
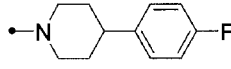
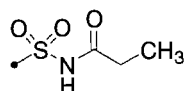
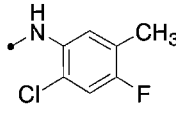
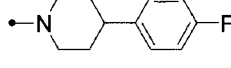
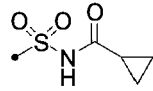
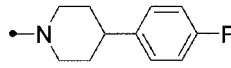
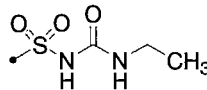
表1-3

				
化合物 番号	---R^1	$\text{---N}^{\text{(R}^5\text{)}_n\text{---}}\text{---X---L---R}^6$ ---R^7	---R^4	---R^3
a-21			---H	
a-22			---H	
a-23			---H	
a-24			---H	
a-25			---H	
a-26			---H	
a-27			---H	
a-28			---H	
a-29			---H	
a-30			---H	

[表1-4]

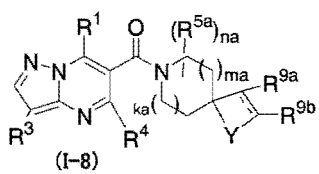
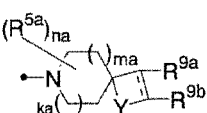
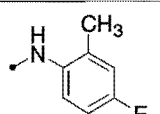
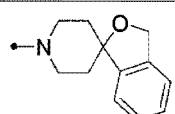
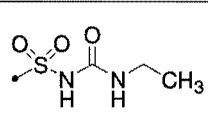
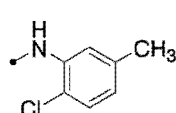
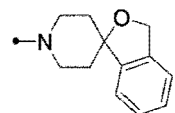
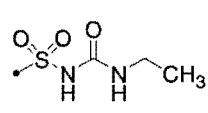
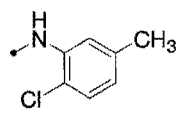
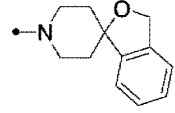
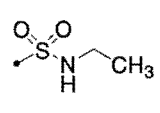
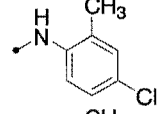
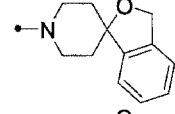
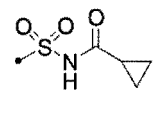
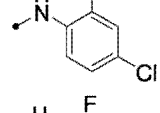
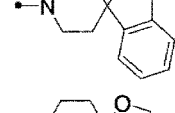
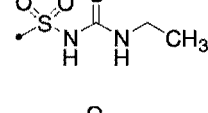
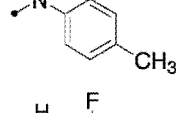
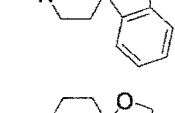
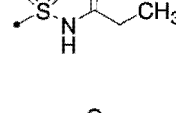
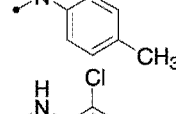
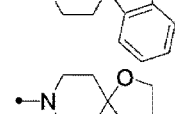
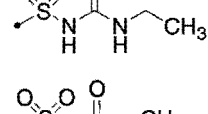
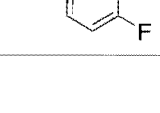
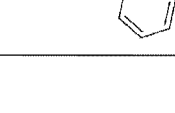
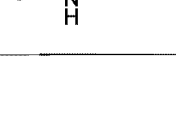
 (I-7)				
化合物 番号	$\bullet$ -R ¹	$\bullet$ -N ^{(R⁵)_n} $\bullet$ -N ^{(R⁵)_n} $\bullet$ -N ^{(R⁵)_n}	$\bullet$ -R ⁴	$\bullet$ -R ³
a-31			$\bullet$ -H	
a-32			$\bullet$ -H	
a-33			$\bullet$ -H	
a-34			$\bullet$ -H	
a-35			$\bullet$ -H	
a-36			$\bullet$ -H	
a-37			$\bullet$ -H	
a-38			$\bullet$ -H	
a-39			$\bullet$ -H	

[表1-5]

表1-5  (I-7)				
化合物 番号	•R ¹	 •R⁴	•R ³	
a-40			•H	
a-41			•H	
a-42			•H	

[0135]

[表1-6]

 (I-8)				
化合物 番号	$\bullet$ -R ¹		$\bullet$ -R ⁴	$\bullet$ -R ³
a-43			$\bullet$ -H	
a-44			$\bullet$ -H	
a-45			$\bullet$ -H	
a-46			$\bullet$ -H	
a-47			$\bullet$ -H	
a-48			$\bullet$ -H	
a-49			$\bullet$ -H	
a-50			$\bullet$ -H	

[0136]

[表1-7]

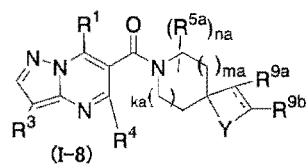


表1-7

化合物 番号	$\bullet\text{--R}^1$	$(\text{R}^{5a})_{na}$ $\bullet\text{--N}_{ka}\text{--}(\text{---})_{ma}\text{---}$ R^{9a} R^{9b} Y	$\bullet\text{--R}^4$	$\bullet\text{--R}^3$
a-51			$\bullet\text{--H}$	
a-52			$\bullet\text{--H}$	
a-53			$\bullet\text{--H}$	
a-54			$\bullet\text{--H}$	
a-55			$\bullet\text{--H}$	
a-56			$\bullet\text{--H}$	
a-57			$\bullet\text{--H}$	
a-58			$\bullet\text{--H}$	
a-59			$\bullet\text{--H}$	

[表1-8]

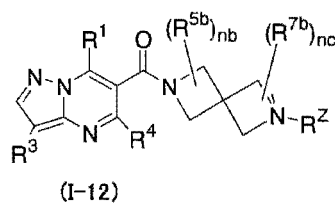


表1-8

化合物 番号	$\bullet$ -R ¹	$(R^{5b})_{nb}$ $\bullet$ -N	$(R^{7b})_{nc}$ N-R ^z	$\bullet$ -R ⁴	$\bullet$ -R ³
a-60				$\bullet$ -H	
a-61				$\bullet$ -H	

[0138] 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。

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℃、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。

[0139] 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 μ L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 μ Lずつ、計20 μ L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 μ Lずつ計20 μ L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。

[0140] 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、ダイヤルシックネスゲージ（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2に示す。

[0141] [数1]

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

[0142] [表2]

表2	
化合物番号	耳介浮腫抑制率 (%)
a-6	30
a-14	25
a-43	40

[0143] 試験例2：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℃、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。

[0144] 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50%アセトン／50%エタノール（w／v %）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ずつ計20 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。

[0145] 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50%アセトン／50%エタノール（w／v %）を塗布投与した群を溶媒投与群とした。また、反応惹起を行わず、試験化合物の代わりに50%アセトン／50%エタノール（w／v %）を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、ダイアルシックネスゲージ（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。

[0146] [数2]

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

[0147]

[表3]

表3	
化合物番号	耳介浮腫抑制率 (%)
a-22	16
a-27	47
a-40	32
a-60	5

[0148] 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。

本発明の化合物 (I) 及び化合物 (IA)、ならびにそれらの薬学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。

[0149] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として本発明の化合物 (I) もしくは本発明の化合物 (IA)、またはそれらの薬学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、活性成分を薬学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。

[0150] 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。

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。

[0151] 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ルアルコール等の添加剤を用いて

製造できる。

本発明の化合物 (I) 及び本発明の化合物 (IA)、ならびにそれらの薬学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。

[0152] 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

[0153] 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-イルスルホニル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物a-1)

(工程1)

エチル 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

エチル 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 (ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第49巻、2526頁、2006年) (3.20 g, 15.5 mmol) をオキシ塩化リン (30 mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.4 mL, 30.9 mmol) を加え、100 °Cで3時間加熱攪拌した。原料消失を確認した後、オキシ塩化リンを減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下した。飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液に、酢酸エチルを加え3回抽出し、併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。

[0154] 得られた残渣をN,N-ジメチルアセトアミド (30 mL) に溶解し、4-フルオロ-2-メチルアニリン (2.2 mL, 20.1 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.4 mL, 30.9 mmol) を加え80 °Cで2時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に5%クエン酸水溶液を滴下した後、クロロホルムを加え3回抽出し、併せた有機層を無水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 (3.14 g, 65%) を得た。

ESI-MS m/z : 315 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.55–7.09 (m, 3H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.69 (s, 1H).

(工程2)

6-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-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル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 (0.500 g, 1.59 mmol) を塩化メチレン (6 mL) に溶解し、クロロスルホン酸 (0.21 mL, 3.19 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテル及び2-プロパノールの1/1の混合溶媒を加え、1時間室温で攪拌した。生じた結晶を吸引ろ過し、2-プロパノールで洗浄することにより、標記化合物 (0.580 g, 92%) を得た。

ESI-MS m/z : 395 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.96–7.46 (m, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-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

工程2で得られた6-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-3-スルホン酸 (0.400 g, 1.01 mmol) を1,2-ジクロロエタン (4 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.29 mL, 4.05 mmol) 及びDMF (0.024 mL, 0.304 mmol) を加え2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン (4 mL) に溶解し、tert-ブチルアミン (0.21 mL, 2.02 mmol) 及びトリエチルアミン (0.35 mL, 2.53 mmol) を滴下し室温で2時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を滴下し、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水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 (0.29 g, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 450 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.82–7.12 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

(工程4)

N-tert-ブチル-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-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 (0.28 g, 0.624 mmol) をエタノール (2 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を添加した後、80 °Cで4時間加熱攪拌した。氷冷下、反応液に2 mol/L 塩酸をpHが1になるまで滴下し、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。

[0155] 上記で得られた残渣 (0.265 g) をDMF (3 mL) に溶解し、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 (0.142 g, 0.748 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (0.113 g, 0.748 mmol) 及び4-フェニルピペリジン (0.120 g, 0.748 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水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 (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 (0.143 g, 41%) を得た。

ESI-MS m/z : 565 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.28 (s, 9H), 1.39–1.58 (m, 2H), 1.77–1.89 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.59–2.74 (m, 1H), 3.85–4.26 (m, 4H), 5.04 (s, 1H), 6.89–7.40 (m, 8H), 8.16 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

(工程5)

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-スルホンアミド

工程4で得られるN-tert-ブチル-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-スルホンアミド (0.874 g, 1.548 mmol) をトリフルオロ酢酸 (13 mL) に溶解し、アニソール (0.4 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。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 (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製することにより、標記化合物 (0.442 g, 56%) を得た。
ESI-MS m/z : 509 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.57–1.71 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.64–2.73 (m, 1H), 3.78–3.82 (m, 2H), 4.01–4.05 (m, 2H), 7.05–7.33 (m, 10H), 8.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

(工程6)

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-イルスルホニル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物a-1)

シクロプロパンカルボン酸 (0.066 g, 0.768 mmol) をDMF (0.8 mL) に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.125 g, 0.768 mmol) を添加した。室温で30分間攪拌した後、工程5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-スルホンアミド (0.078 g, 0.154 mmol) 及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.140 g, 0.922 mmol) を加え、80°Cで3時間攪拌した。5% クエン酸水溶液を加えて反応を停止し、析出した結晶をろ取した。得ら

れた結晶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=10/1）で精製することにより、標記化合物（0.026 g, 29%）を得た。

ESI-MS m/z : 577 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.82–0.90 (m, 2H), 1.00–1.06 (m, 2H), 1.44–1.55 (m, 2H), 1.56–1.61 (m, 1H), 1.80–1.85 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.61–2.71 (m, 1H), 3.83–4.15 (m, 4H), 6.96 (td, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.14–7.23 (m, 4H), 7.30–7.36 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)

実施例 2

[0156] N-エチル-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-スルホンアミド（化合物a-2）

（工程1）

エチル 3-(N-エチルスルファモイル)-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1工程2で得られる6-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-3-スルホン酸（0.500 g, 1.268 mmol）と、tert-ブチルアミンの代わりにエチルアミン（2.0 mol/L THF溶液; 2.5 mL, 5.071 mmol）を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物（0.178 g, 33%）を得た。

（工程2）

N-エチル-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-スルホンアミド（化合物a-2）

工程1で得られたエチル 3-(N-エチルスルファモイル)-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（0.178 g, 0.423 mmol）を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物（0.057 g, 25%）を得た。

ESI-MS m/z : 537 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.43–1.55 (m, 2H), 1.80–1.86 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.62–2.71 (m, 1H), 3.02–3.12 (m, 2H), 3.75–4.00 (m, 4H), 4.94 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.14–7.36 (m, 6H), 8.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

実施例 3

[0157] N-エチル-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-3-スルホンアミド (化合物a-3)

実施例2工程1で得られるエチル 3-(N-エチルスルファモイル)-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 (0.483 g, 1.145 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.099 g, 0.458 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.020 g, 3%) を得た。

ESI-MS m/z : 555 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42–1.52 (m, 2H), 1.78–1.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.61–2.70 (m, 1H), 3.02–3.12 (m, 2H), 3.93–4.19 (m, 4H), 5.04 (s, 1H), 6.87–7.20 (m, 7H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

実施例 4

[0158] 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]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-4)

(工程1)

エチル 7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-3-[N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例1工程2で得られる6-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-3-スルホン酸 (0.970 g, 2.460 mmol) と、tert-ブチルアミンの代わりに2,2,2-トリフルオロエチルアミン (0

.975 g, 9.838 mmol)を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (1.024 g, 87%) 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]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-4)

工程1で得られるエチル 7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-3-[N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (0.142 g, 0.298 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.072 g, 0.335 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.028 g, 21%) を得た。

ESI-MS m/z : 609 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39–1.52 (m, 2H), 1.79–1.84 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.60–2.69 (m, 1H), 3.69–3.80 (m, 2H), 4.11–4.30 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 6.91–7.20 (m, 7H), 8.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

実施例 5

[0159] N-シクロプロピル-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-3-スルホンアミド (化合物a-5)

(工程1)

エチル 3-(N-シクロプロピルスルファモイル)-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1工程2で得られる6-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-3-スルホン酸 (0.400 g, 1.145 mmol) と、tert-ブチルアミンの代わりにシクロプロピルアミン (0.261 g, 4.580 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (0.496 g, 100%) を得た。

(工程2)

N-シクロプロピル-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-3-スルホンアミド (化合物a-5)

工程1で得られたエチル 3-(N-シクロプロピルスルファモイル)-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 (0.496 g, 1.145 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.072 g, 0.335 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.0283 g, 3%) を得た。

ESI-MS m/z : 567 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.61-0.64 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.61-2.69 (m, 1H), 4.07-4.23 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 6.91-7.20 (m, 7H), 8.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

実施例 6

[0160] 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-イルスルホニル]シクロプロパンカルボキサミド (化合物a-6)

(工程1)

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

エチル 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 (3.00 g, 14.5 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロアニリン (2.77 g, 21.7 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (1.44 g, 31%) を得た。

(工程2)

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

工程1で得られたエチル 7-(2-クロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (1.44 g, 4.55 mmol) を用い、実施例1工程2

と同様にして標記化合物 (1.70 g, 94%) を得た。

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (1.70 g, 4.30 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (1.94 g, 100%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (1.94 g, 4.30 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.804 g, 33%) を得た。

(工程5)

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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-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-スルホンアミド (0.804 g, 1.417 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.499 g, 69%) を得た。

(工程6)

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-イルスルホニル]シクロプロパンカルボキサミド
(化合物a-6)

工程5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-スルホンアミド (0.050 g, 0.098 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, 29%) を

得た。

ESI-MS m/z : 579 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.84–0.90 (m, 2H), 1.01–1.06 (m, 2H), 1.36–1.50 (m, 2H), 1.56–1.59 (m, 1H), 1.76–1.81 (m, 2H), 2.56–2.64 (m, 1H), 3.61–3.74 (m, 2H), 4.12–4.32 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.20–7.42 (m, 6H), 7.54–7.59 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

実施例 7

[0161] 7-(2-クロロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-7)

実施例6工程5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-スルホンアミド (0.050 g, 0.098 mmol) をアセトン (0.5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.041 g, 0.293 mmol) 及びエチルイソシアネート (0.017 g, 0.245 mmol) を加えて50℃で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1) で精製することにより、標記化合物 (0.027 g, 48%) を得た。

ESI-MS m/z : 582 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35–1.47 (m, 2H), 1.77–1.81 (m, 2H), 2.57–2.65 (m, 1H), 3.22–3.31 (m, 2H), 3.72–3.85 (m, 2H), 4.15–4.30 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.20–7.44 (m, 6H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.52 (s, 2H).

実施例 8

[0162] メチル 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-イルスルホニルカルバマート (化合物a-8)

実施例6工程5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-スルホンアミド (0.070 g, 0.137 mmol) をジクロロメタン (0.7 mL) に溶解し、溶液を0°Cに冷却した。ピリジン (0.325 g, 4.110 mmol) 及びクロロギ酸メチル (0.350 g, 3.699 mmol) を加え、室温で48時間攪拌した後、1 mol/L 塩酸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2回抽出した。有機層を併せ、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=99/1) で精製することにより、標記化合物 (0.031 g, 40%) を得た。

ESI-MS m/z : 569 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35–1.51 (m, 2H), 1.76–1.81 (m, 2H), 2.56–2.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.06–4.40 (m, 4H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.20–7.43 (m, 6H), 7.57 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

実施例 9

[0163] N-{7-(2-クロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}シクロプロパンカルボキサミド (化合物a-9)

(工程1)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

実施例6工程3で得られるエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (4.25 g, 8.82 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン(1.87 g, 10.46 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (2.42 g, 59%) を得た。

(工程2)

7-(2-クロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程1で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (2.24 g, 4.14 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (1.49 g, 68%) を得た。

(工程3)

N-{7-(2-クロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (化合物a-9)

工程2で得られた7-(2-クロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.080 g, 0.151 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.080 g, 89%) を得た。

ESI-MS m/z : 597 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.64-0.82 (m, 4H), 1.40-1.78 (m, 4H), 1.98-2.23 (m, 1H), 2.62-2.75 (m, 1H), 2.93-3.08 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.76-4.02 (m, 2H), 7.09-7.55 (m, 8H), 8.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

実施例 10

[0164] 7-(2-クロロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-10)

実施例9工程2で得られた7-(2-クロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.080 g, 0.151 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.106 g, 94%) を得た。

ESI-MS m/z : 600 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21-1.69 (m, 4H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.75-4.04 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.09-7.57 (m, 8H), 8.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).

実施例 11

[0165] 7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(2-メトキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-11)

(工程1)

エチル 7-(2-クロロフェニルアミノ)-3-[N-(2-メトキシエチル)スルファモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例6工程2で得られる7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (0.400 g, 1.008 mmol) と、tert-ブチルアミンの代わりに2-メトキシエチルアミン (0.303 g, 4.032 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (0.459 g, 100%) を得た。

(工程2)

7-(2-クロロフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(2-メトキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-11)

工程1で得られたエチル 7-(2-クロロフェニルアミノ)-3-[N-(2-メトキシエチル)スルファモイル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (0.459 g, 1.008 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (0.158 g, 0.881 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.086 g, 15%) を得た。

ESI-MS m/z: 587 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31-1.45 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.89-4.26 (m, 4H), 5.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

実施例 12

[0166] N-{7-(2-クロロ-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-イルスルホニル}シクロ
プロパンカルボキサミド(化合物a-12)

(工程1)

エチル 7-(2-クロロ-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

エチル 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 (5
.00 g, 24.1mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-5-
メチルアニリン(8.54 g, 60.3 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標
記化合物 (2.94 g, 37%) を得た。

(工程2)

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

工程1で得られたエチル 7-(2-クロロ-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 (2.94 g, 8.89 mmol) を用い、実施
例1工程2と同様にして標記化合物 (3.60 g, 99%) を得た。

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-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

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-(エトキシカル
ボニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (3.00 g, 7.30 mmol) を
用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (3.30 g, 97%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-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-スルホンア
ミド

工程3で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-
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 (2.31 g, 4.96 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフ

エニル) ピペリジン (0.92 g, 5.14 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.85 g, 41%) を得た。

(工程5)

7-(2-クロロ-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-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-スルホンアミド (0.85 g, 1.42 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.42 g, 55%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2-クロロ-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-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (化合物a-12)

工程5で得られた7-(2-クロロ-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-スルホンアミド (0.08 g, 0.147 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, 80%) を得た。

ESI-MS m/z : 611 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.82-0.89 (m, 2H), 1.00-1.06 (m, 2H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 2H), 4.12-4.32 (m, 2H), 6.94-7.13 (m, 5H), 7.22 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H).

実施例 13

[0167] N-{7-(2-クロロ-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-イルスルホニル} エタンカルボキサミド (化合物a-13)

実施例12工程5で得られた7-(2-クロロ-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-

スルホンアミド (0.08 g, 0.147 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.055 mL, 0.737 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.081 g, 92%) を得た。

ESI-MS m/z : 599 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35–1.48 (m, 2H), 1.71–1.76 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.52–2.61 (m, 1H), 3.61–3.74 (m, 2H), 4.12–4.32 (m, 2H), 6.94–7.14 (m, 5H), 7.23 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.80 (brs, 1H).

実施例 14

[0168] 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-14)

実施例12工程5で得られた7-(2-クロロ-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-スルホンアミド (0.08 g, 0.147 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.056 g, 62%) を得た。

ESI-MS m/z : 614 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.16 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35–1.39 (m, 2H), 1.72–1.77 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.54–2.61 (m, 1H), 3.21–3.31 (m, 2H), 3.61–3.74 (m, 2H), 4.12–4.32 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.95–7.14 (m, 5H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H).

実施例 15

[0169] N-エチル-7-(2-クロロ-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-スルホンアミド (化合物a-15)

(工程1)

エチル 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-(N-エチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

実施例12工程2で得られる7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (0.72 g, 1.75 mmol) と、tert-ブチルアミンの代わりにエチルアミン (2.0 mol/L THF溶液; 3.5 mL, 7.01 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (0.67 g, 87%) を得た。

(工程2)

N-エチル-7-(2-クロロ-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-スルホンアミド (化合物a-15)

工程1で得られたエチル 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-(N-エチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (0.084 g, 0.205 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (0.030 g, 0.183 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.019 g, 16%) を得た。

ESI-MS m/z : 571 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.20–1.43 (m, 2H), 1.62–1.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.52–2.62 (m, 1H), 3.03–3.10 (m, 2H), 3.20–4.40 (m, 4H), 4.97 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.90–7.27 (m, 6H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

実施例 16

[0170] N-エチル-7-(4-クロロ-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-スルホンアミド (化合物a-16)

(工程1)

エチル 7-(4-クロロ-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

エチル 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 (5.00 g, 24.1 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに4-クロロ-2-

メチルアニリン (5.13 g, 36.2 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (3.80 g, 48%) を得た。

(工程2)

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

工程1で得られたエチル 7-(4-クロロ-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 (3.80 g, 11.5 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (4.58 g, 97%) を得た。

(工程3)

エチル 7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-3-(N-エチルスルファモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (1.00 g, 2.43 mmol) と、tert-ブチルアミンの代わりにエチルアミン (2.0 mol/L THF溶液; 4.9 mL, 9.74 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (1.01 g, 95%) を得た。

(工程4)

N-エチル-7-(4-クロロ-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-スルホンアミド (化合物a-16)

工程3で得られたエチル 7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-3-(N-エチルスルファモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (0.33 g, 0.77 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (0.26 g, 1.44 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.029 g, 6%) を得た。

ESI-MS m/z : 569 ($M - H$)⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.30–1.50 (m, 2H), 1.72–1.87 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.58–2.80 (m, 1H), 3.02–3.12 (m, 2H), 3.25–4.03 (m, 2H), 4.05–4.28 (m, 2H), 4.90 (t,

J = 5.9 Hz, 1H), 6.95–7.30 (m, 6H), 7.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

実施例 17

[0171] 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-イルスルホニル]アセトアミド (化合物a-17)

実施例1工程5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-スルホンアミド (0.098 g, 0.175 mmol)をピリジン (2 mL)に溶解し、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.023 g, 0.189 mmol)及び塩化アセチル (0.25 mL, 3.50 mmol)を加え、50 °Cで2時間加熱攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を滴下し、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水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 (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 (0.013 g, 14%)を得た。

ESI-MS m/z: 551 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44–1.62 (m, 2H), 1.72–1.91 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.56–2.76 (m, 1H), 3.63–4.43 (m, 4H), 6.91–7.04 (m, 1H), 7.04–7.37 (m, 7H), 8.28 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

実施例 18

[0172] N-{7-(2-クロロ-4-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-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-18)

(工程1)

エチル7-(2-クロロ-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

エチル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 (15.0 g, 72.4 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-4-

メチルアニリン (20.5 g, 144.7 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (8.37 g, 35%) を得た。

(工程2)

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

工程1で得られたエチル7-(2-クロロ-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 (8.37 g, 25.3 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (10.7 g, 100%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-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

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-4-メチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (10.66 g, 25.3 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (11.17 g, 95%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-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 (11.17 g, 24.0 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (5.93 g, 33.09 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (8.33 g, 63%) を得た。

(工程5)

7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-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

ジブ-3-スルホニアミド (3.80 g, 6.34 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (2.22 g, 64%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1-カルボニル]ピリミジン-3-イル}プロピオン酸 (化合物a-18)

工程5で得られた7-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1-カルボニル]ピリミジン-3-スルホニアミド (0.050 g, 0.092 mmol) を基質とし、シクロプロピルカルボクシ酸の代わりにプロピオン酸 (0.034 mL, 0.460 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, 93%) を得た。

ESI-MS m/z : 599 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 2.35 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.56-2.65 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 4H), 6.96-7.29 (m, 6H), 7.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例 19

[0173] N-{7-(2,4-ジクロロフェニル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1-カルボニル]ピリミジン-3-イル}スルホニアミド (化合物a-19)

(工程1)

エチル7-(2,4-ジクロロフェニル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-1-カルボニル]ピリミジン-3-スルホニアミド

エチル7-ヒドロキシプロパノイルピリミジン-6-カルボキシラート (7.50 g, 36.2 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルフェニルの代わりに2,4-ジクロロフェニル (5.30 g, 32.6 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (9.09 g, 72%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパノイルピリミジン-6-カルボキシラート

リミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (9.09 g, 25.9 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (8.69 g, 78%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (8.69 g, 20.2 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (7.74 g, 79%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.98 g, 6.13 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (1.5 g, 8.18 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (1.57 g, 41%) を得た。

(工程5)

7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (1.57 g, 2.53 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (1.30 g, 91%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}プロピオンア

ミド (化合物a-19)

工程5で得られた7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.033 mL, 0.444 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, 62%) を得た。

ESI-MS m/z : 619 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.37–1.48 (m, 2H), 1.79–1.83 (m, 2H), 2.36 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.61–2.69 (m, 1H), 4.09–4.35 (m, 4H), 6.97–7.13 (m, 4H), 7.32–7.35 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

実施例 20

[0174] 7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-20)

実施例19工程5で得られた7-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.038 g, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 634 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.35–1.48 (m, 2H), 1.80–1.84 (m, 2H), 2.62–2.70 (m, 1H), 3.21–3.30 (m, 2H), 4.00–4.11 (m, 4H), 6.66–6.69 (m, 1H), 6.98–7.13 (m, 4H), 7.34–7.36 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

実施例 21

[0175] 7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-21)

(工程1)

エチル7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

エチル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 (5.0 g, 24.1 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-4-フルオロアニリン (2.81 g, 19.3 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (5.56 g, 69%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (5.55 g, 16.6 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (6.09 g, 88%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (6.09 g, 14.7 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (4.98 g, 72%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (4.98 g, 10.60 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (1.43 g, 7.97 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (2.95 g, 93%) を得た。

(工程5)

7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (2.95 g, 4.89 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (2.24 g, 84%) を得た。

(工程6)

7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-21)

工程5で得られた7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.10 g, 0.18 mmol) と、エチルイソシアナートの代わりにシクロプロピルイソシアナート (0.046 g, 0.549 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.055 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 630 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.28-0.36 (m, 2H), 0.52-0.65 (m, 2H), 1.20-1.90 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.72-4.12 (m, 2H), 6.53-6.55 (m, 1H), 7.05-7.62 (m, 7H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.35-10.62 (m, 2H).

実施例 22

[0176] N-{7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-22)

(工程1)

エチル7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

エチル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 (7.50 g, 36.2 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2,5-ジクロロアニリン (5.30 g, 32.6 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (8.64 g, 68%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (8.64 g, 24.6 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (9.51 g, 90%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (9.51 g, 22.1 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (8.52 g, 79%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.95 g, 6.06 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (1.5 g, 8.18 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (2.35 g, 70%) を得た。

(工程5)

7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (2.35 g, 3.79 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (1.56 g, 73%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2, 5-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル} プロピオンアミド (化合物a-22)

工程5で得られた7-(2, 5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.033 mL, 0.444 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, 92%) を得た。

ESI-MS m/z : 619 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.36 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 4.23-4.53 (m, 4H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

実施例 23

[0177] 7-(2, 5-ジクロロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-23)

実施例22工程5で得られた7-(2, 5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.034 g, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 634 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.95-4.30 (m, 4H), 6.60-6.63 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.10

-7.15 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H).

実施例 24

[0178] N-{7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}アセトアミド (化合物a-24)

実施例22工程5で得られた7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.07 g, 0.12 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりに酢酸 (0.036 mL, 0.62 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.048 g, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 605 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.25-1.83 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.84-4.18 (m, 2H), 7.05-7.72 (m, 7H), 8.42 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H), 12.17 (br s, 1H).

実施例 25

[0179] N-{7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}-3-メチルオキセタン-3-カルボキサミド (化合物a-25)

実施例22工程5で得られた7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.07 g, 0.12 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりに3-メチルオキセタン-3-カルボン酸 (0.072 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 (0.063 g, 76%) を得た。

ESI-MS m/z : 661 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.31-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.07-7.37 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H).

実施例 26

[0180] N-{7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}ホルムアミド (化合物a-26)

実施例22工程5で得られた7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.10 g, 0.18 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにギ酸 (0.033 mL, 0.89 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, 34%) を得た。

ESI-MS m/z : 591 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20–1.80 (m, 4H), 2.23–2.29 (m, 1H), 2.50–2.58 (m, 1H), 2.70–2.74 (m, 1H), 3.05–3.12 (m, 1H), 3.85–4.20 (m, 2H), 7.10–7.75 (m, 7H), 8.47 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 10.55 (br s, 1H).

実施例 27

[0181] 7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-27)

(工程1)

7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホン酸

実施例22工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (0.5 g, 1.16 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (1.42 g, 7.94 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.57 g, 63%) を得た。

(工程2)

7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-27)

工程1で得られた7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホン酸 (0.15 g, 0.27 mmol) と、tert-ブチルアミンの代わりに0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.089 g, 1.06 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (0.069 g, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 593 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20–1.81 (m, 4H), 2.23–2.29 (m, 1H), 2.68–2.74 (m, 1H), 3.07–3.12 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.81–4.20 (m, 2H), 7.10–7.75 (m, 7H), 8.44 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

実施例 28

[0182] 7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-N-エトキシ-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-スルホンアミド (化合物a-28)

実施例27工程1で得られた7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホン酸 (0.15 g, 0.27 mmol) と、tert-ブチルアミンの代わりに0-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.104 g, 1.06 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (0.036 g, 22%) を得た。

ESI-MS m/z : 607 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.20–1.81 (m, 4H), 2.23–2.29 (m, 1H), 2.68–2.74 (m, 1H), 3.07–3.12 (m, 1H), 3.92 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.81–4.20 (m, 2H), 7.10–7.75 (m, 7H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

実施例 29

[0183] N-{7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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-イルスルホ

ニル} プロピオンアミド (化合物a-29)

(工程1)

エチル7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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

エチル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 (5.0 g, 24.1 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-5-トリフルオロメチルアニリン (4.25 g, 21.7 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (6.49 g, 70%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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 (6.49 g, 16.9 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (7.26 g, 93%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (7.26 g, 15.6 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (5.44 g, 69%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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 (2.87 g, 5.52 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-

フルオロフェニル) ピペリジン (1.37 g, 7.62 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (2.63 g, 79%) を得た。

(工程5)

7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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-スルホンアミド (2.63 g, 4.03 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (1.30 g, 54%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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-イルスルホンニル} プロピオンアミド (化合物a-29)

工程5で得られた7-(2-クロロ-5-トリフルオロ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-スルホンアミド (0.050 g, 0.084 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.031 mL, 0.419 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.048 g, 87%) を得た。

ESI-MS m/z : 653 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 2.37 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.59-2.67 (m, 1H), 3.40-3.55 (m, 4H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

実施例 30

[0184] 7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-30)

(工程1)

エチル7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

エチル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 (3.5 g, 16.9 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-5-フルオロアニリン (2.21 g, 15.2 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (4.27 g, 75%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (4.27 g, 12.8 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (4.75 g, 90%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (4.75 g, 11.5 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (4.16 g, 77%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (4.16 g, 8.85 mmol) を用い、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (2.04 g, 11.4 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (3.54 g, 77%) を得た。

(工程5)

7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (3.54 g, 5.87 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (2.71 g, 84%) を得た。

(工程6)

7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-30)

工程5で得られた7-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.091 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.053 g, 93%) を得た。

ESI-MS m/z : 617 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.42–1.55 (m, 2H), 1.81–1.87 (m, 2H), 2.63–2.72 (m, 1H), 3.21–3.30 (m, 2H), 3.97–4.24 (m, 4H), 6.62–6.65 (m, 1H), 6.97–7.14 (m, 6H), 7.49–7.53 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

実施例 31

[0185] 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-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-22)

(工程1)

エチル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

エチル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 (5.0 g, 24.1 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-フルオロ-5-

メチルアニリン (2.43 g, 19.3 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (3.80 g, 50%) を得た。

(工程2)

6-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-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル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 (3.80 g, 12.1 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (3.53 g, 74%) を得た。

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-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

工程2で得られた6-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-3-スルホン酸 (3.53 g, 8.95 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (2.59 g, 64%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-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-3-スルホンアミド

工程3で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-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 (1.29 g, 2.89 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (0.73 g, 4.06 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (1.40 g, 95%) を得た。

(工程5)

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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-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-3-スルホンアミド (1.40 g, 2.40 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (1.06 g, 84%) を得た。

(工程6)

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-イルスルホニル} プロピオンアミド (化合物a-22)

工程5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-スルホンアミド (0.10 g, 0.19 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.071 mL, 0.95 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.032 g, 40%) を得た。

ESI-MS m/z : 583 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.00–1.78 (m, 4H), 2.05–2.11 (m, 1H), 2.22 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.67–2.72 (m, 1H), 2.92–2.98 (m, 1H), 3.70–4.13 (m, 2H), 7.03–7.35 (m, 7H), 8.38 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 12.11 (br s, 1H).

実施例 32

[0186] 7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-32)

実施例31工程5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-スルホンアミド (0.10 g, 0.19 mmol) と、エチルイソシアナートの代わりにシクロプロピルイソシアナート (0.048 g, 0.57 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.053 g, 62%) を得た。

ESI-MS m/z : 610 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.31–0.37 (m, 2H), 0.52–0.59 (m, 2H), 1.00–1.78 (m, 4H), 2.04–2.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.38–2.44 (m, 1H), 2.68–2.72 (m, 1H), 2.92–2.97 (m, 1H), 3.66–4.10 (m,

2H), 6.52–6.57 (m, 1H), 7.04–7.35 (m, 7H), 8.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.30–10.60 (m, 2H).

実施例 33

[0187] N-{7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}アセトアミド (化合物a-33)

(工程1)

エチル7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

エチル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 (2.0 g, 9.65 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに5-クロロ-2-フルオロアニリン (1.26 g, 8.69 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (2.07 g, 64%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.07 g, 6.18 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (2.19 g, 85%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (2.19 g, 5.28 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (1.82 g, 73%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホン

アミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (1.82 g, 3.87 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (0.88 g, 4.89 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にし、て標記化合物 (0.92 g, 47%) を得た。

(工程5)

7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.92 g, 1.53 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にし、て標記化合物 (0.72 g, 86%) を得た。

(工程6)

N-{7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}アセトアミド (化合物a-33)

工程5で得られた7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.091 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりに酢酸 (0.026 mL, 0.457 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にし、て標記化合物 (0.047 g, 87%) を得た。

ESI-MS m/z : 589 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.47-1.55 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 1H), 3.31-3.60 (m, 4H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

実施例 34

[0188] 7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-34)

実施例33工程5で得られた7-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.091 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.039 g, 68%) を得た。

ESI-MS m/z : 618 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.48–1.60 (m, 2H), 1.86–1.90 (m, 2H), 2.66–2.75 (m, 1H), 3.20–3.29 (m, 2H), 3.98–4.30 (m, 4H), 6.63–6.66 (m, 1H), 6.98–7.04 (m, 2H), 7.11–7.20 (m, 3H), 7.29–7.34 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

実施例 35

[0189] N-{7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル} アセトアミド (化合物a-35)

(工程1)

エチル 7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ) ピラゾロ[1,5-a] ピリミジン-6-カルボキシラート

エチル 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 (2.0 g, 9.65 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2,5-ジフルオロアニリン (1.12 g, 8.69 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (1.72 g, 56%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ) ピラゾロ[1,5-a] ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル 7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ) ピラゾロ[1,5-a] ピリミジン-6-カルボキシラート (1.72 g, 5.40 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (1.86 g, 86%) を得た。

(工程3)

エチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (1.86 g, 4.67 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (1.38 g, 65%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (1.38 g, 3.04 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (0.70 g, 3.88 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.64 g, 43%) を得た。

(工程5)

7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.64 g, 1.10 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, 88%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}アセトアミド (化合物a-35)

工程5で得られた7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.094 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりに酢酸

(0.027 mL, 0.471 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.046 g, 84%) を得た。

ESI-MS m/z : 573 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.48–1.58 (m, 2H), 1.83–1.89 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.65–2.73 (m, 1H), 3.38–3.56 (m, 4H), 6.91–7.24 (m, 7H), 8.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

実施例 36

[0190] N-{7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-36)

実施例35工程5で得られた7-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.094 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.035 mL, 0.471 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.048 g, 86%) を得た。

ESI-MS m/z : 587 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.47–1.58 (m, 2H), 1.83–1.87 (m, 2H), 2.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64–2.73 (m, 1H), 3.41–3.58 (m, 4H), 6.91–7.24 (m, 7H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例 37

[0191] 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(2,2-ジフルオロシクロプロピルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-37)

2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸 (0.067 g, 0.552 mmol) を1,4-ジオキサン (2mL) に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド (0.182 g, 0.66 mmol)、及びトリエチルアミン (0.092 mL, 0.66 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を放冷後、実施例12工程5で得られた7-(2-クロロ-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-スルホンアミド (0.10 g, 0.18 mmol)、及び炭酸

カリウムを加え50℃にて3時間撹拌した。5% クエン酸水溶液を加えて反応を停止し、析出した結晶をろ取した。得られた結晶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=10/1）で精製することにより、標記化合物（0.014 g, 11%）を得た。

ESI-MS m/z : 662 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.96–1.90 (m, 5H), 2.07–2.12 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.68–2.72 (m, 1H), 2.94–2.98 (m, 1H), 3.13–3.15 (m, 1H), 3.76–3.80 (m, 1H), 3.98–4.01 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 7.03–7.52 (m, 8H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H).

実施例 38

[0192] N-{7-(2,3-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}アセトアミド
(化合物a-38)

(工程1)

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

エチル 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 (5.0 g, 24.1 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2,3-ジクロロアニリン (3.13 g, 19.3 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (5.36 g, 63%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2,3-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル7-(2,3-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (5.36 g, 15.3 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (6.00 g, 91%) を得た。

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,3-ジクロロフェニルアミノ

) ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2, 3-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (6.00 g, 13.9 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (4.56 g, 67%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2, 3-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2, 3-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (4.56 g, 9.38 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (2.31 g, 12.9 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (4.52 g, 85%) を得た。

(工程5)

7-(2, 3-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2, 3-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (4.52 g, 7.30 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (2.78 g, 68%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2, 3-ジクロロフェニルアミノ)-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-イルスルホニル}アセトアミド
(化合物a-38)

工程5で得られた7-(2, 3-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりに酢酸 (0.025 mL, 0.444 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, 61%) を得た。

ESI-MS m/z : 605 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.27–1.42 (m, 2H), 1.76–1.81 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.56–2.65 (m, 1H), 3.61–3.93 (m, 4H), 6.91–7.11 (m, 4H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).

実施例 39

[0193] 7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-39)

(工程1)

エチル 7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

エチル 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 (3.0 g, 14.5 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに3,4-ジクロロアニリン (1.88 g, 11.6 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (2.90 g, 57%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル 7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.90 g, 8.26 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (3.36 g, 94%) を得た。

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (3.36 g, 7.79 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (1.40 g, 37%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (1.40 g, 2.88 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (0.48 g, 2.65 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.35 g, 32%) を得た。

(工程5)

7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.35 g, 0.569 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.25 g, 79%) を得た。

(工程6)

7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-39)

工程5で得られた7-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.054 g, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 631 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 0.85-0.88 (m, 2H), 0.94-0.98 (m, 2H), 1.38-1.55 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.64-2.73 (m, 1H), 4.22-4.38 (m, 4H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

実施例 40

[0194] N-{7-(2-クロロ-4-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-イルスルホンニル}プロピオンアミド (化合物a-40)

(工程1)

エチル 7-(2-クロロ-4-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

エチル 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 (4.35 g, 21.0 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルアニリン (3.02 g, 18.9 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (5.54 g, 76%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-4-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-スルホン酸

工程1で得られたエチル 7-(2-クロロ-4-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 (5.54 g, 15.9 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (5.92 g, 87%) を得た。

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-4-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

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2-クロロ-4-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-スルホン酸 (5.92 g, 13.8 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (5.14 g, 77%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド

工程3で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-

4-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 (2.94 g, 6.07 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン (1.18 g, 6.58 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.90 g, 33%) を得た。

(工程5)

7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド
工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド (0.90 g, 1.45 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.59 g, 73%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2-クロロ-4-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-イルスルホンニル}プロピオンアミド (化合物a-40)

工程5で得られた7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.033 mL, 0.446 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, 95%) を得た。

ESI-MS m/z : 617 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.57-2.67 (m, 1H), 3.46-3.83 (m, 4H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例 41

[0195] N-{7-(2-クロロ-4-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-イルスルホ

ニル}シクロプロパンカルボキサミド (化合物a-41)

実施例40工程5で得られた7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.054 g, 96%) を得た。

ESI-MS m/z : 629 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 0.83–0.90 (m, 2H), 1.00–1.05 (m, 2H), 1.37–1.48 (m, 2H), 1.56–1.63 (m, 1H), 1.77–1.82 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.58–2.67 (m, 1H), 3.43–3.64 (m, 4H), 6.96–7.02 (m, 2H), 7.07–7.11 (m, 2H), 7.21–7.29 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

実施例 42

[0196] 7-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-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-スルホンアミド (化合物a-42)

実施例40工程5で得られた7-(2-クロロ-4-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-スルホンアミド (0.050 g, 0.089 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.050 g, 88%) を得た。

ESI-MS m/z : 632 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35–1.47 (m, 2H), 1.77–1.83 (m, 2H), 2.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.58–2.67 (m, 1H), 3.20–3.31 (m, 2H), 4.07–4.24 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.07–7.12 (m, 2H), 7.20–7.32 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

実施例 43

[0197] 7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-43)

(工程1)

N-tert-ブチル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

実施例1工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-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 (1.70 g, 3.78 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン塩酸塩 (0.83 g, 3.67 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.44 g, 30%) を得た。

(工程2)

7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程1で得られたN-tert-ブチル-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.44 g, 0.742 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.25 g, 63%) を得た。

(工程3)

N-(エチルカルバモイル)-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-43)

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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.05 g, 0.093 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.034 g, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 608 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.40–1.75 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 3.21–3.21 (m, 2H), 3.40–4.30 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.97–7.12 (m, 3H), 7.18–7.32 (m, 5H)

), 8.23 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

実施例 44

[0198] 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-44)

(工程1)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

実施例12工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-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 (1.00 g, 2.14 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン塩酸塩 (0.50 g, 2.23 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.41 g, 31%) を得た。

(工程2)

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程1で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.41 g, 0.673 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, 54%) を得た。

(工程3)

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-44)

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-[3H-スピロ(イ

ソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.085 g, 0.162 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.077 g, 48%) を得た。

ESI-MS m/z : 624 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40–1.80 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.40–4.30 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.66 (br-s, 1H), 6.99–7.35 (m, 6H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H).

実施例 45

[0199] N-エチル-7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-45)

実施例15工程1で得られたエチル7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-3-(N-エチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (0.156 g, 0.359 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン塩酸塩 (0.083 g, 0.366 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.035 g, 17%) を得た。

ESI-MS m/z : 581 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.45–2.00 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.93–2.99 (m, 2H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.10–3.40 (m, 1H), 3.58–4.00 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.12–7.38 (m, 5H), 7.38–7.52 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (br s, 1H).

実施例 46

[0200] N-{7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}シクロプロパンカルボキシアミド (化合物a-46)

(工程1)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(4-クロロ-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16工程2で得られた7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホン酸 (3.59 g, 8.74 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (3.96 g, 99%) を得た。

(工程2)

N-tert-ブチル-7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程1で得られたエチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(4-クロロ-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 (1.21 g, 2.59 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン (0.696 g, 3.08 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.974 g, 62%) を得た。

(工程3)

7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程2で得られたN-tert-ブチル-7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.85 g, 1.42 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.42 g, 55%) を得た。

(工程4)

N-{7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホンニル}シクロプロパンカルボキシアミド (化合物a-46)

工程3で得られた7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.080 g, 0.145 mmol) を用い、実施例1工程6と同様

にして標記化合物 (0.080 g, 89%) を得た。

ESI-MS m/z : 619 ($M - H$)⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.83–0.87 (m, 2H), 1.01–1.04 (m, 2H), 1.39–1.95 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 3.15–4.30 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 7.05–7.40 (m, 7H), 8.26 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

実施例 47

[0201] 7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-47)

実施例46工程3で得られた7-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.080 g, 0.145 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.090 g, 99%) を得た。

ESI-MS m/z : 622 ($M - H$)⁻; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.90–2.10 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 3.20–3.26 (m, 2H), 3.40–4.30 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 7.07–7.43 (m, 7H), 8.28 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

実施例 48

[0202] N-{7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-48)

(工程1)

エチル 7-(2-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

エチル 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 (5.0 g, 24.1 mmol) と、4-フルオロ-2-メチルアニリンの代わりに4-メチル-2-フルオロアニリン (6.04 g, 48.3 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして標記化合物 (4.05 g, 53%) を得た。

(工程2)

6-エトキシカルボニル-7-(2-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-3-スルホン酸

工程1で得られたエチル 7-(2-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 (4.05 g, 12.9 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして標記化合物 (5.31 g, 100%) を得た。

(工程3)

エチル 3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-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

工程2で得られた6-エトキシカルボニル-7-(2-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-3-スルホン酸 (5.31 g, 12.9 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (5.88 g, 99%) を得た。

(工程4)

N-tert-ブチル-7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-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 (2.94 g, 6.4 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン塩酸塩 (1.61 g, 7.12 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (1.03 g, 25%) を得た。

(工程5)

7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程4で得られたN-tert-ブチル-7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (1.03 g, 1.74 mmol) を用い、実施例

1工程5と同様にして標記化合物 (0.81 g, 87%) を得た。

(工程6)

N-{7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-48)

工程5で得られた7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.10 g, 0.19 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.069 mL, 0.93 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, 52%) を得た。

ESI-MS m/z : 593 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.40–2.00 (m, 4H), 2.23 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 3.10–3.96 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.37 (br t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.05–7.40 (m, 7H), 8.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.11 (s, 1H).

実施例 49

[0203] 7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-49)

実施例48工程5で得られた7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.08 g, 0.15 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.037 g, 40%) を得た。

ESI-MS m/z : 608 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.40–2.00 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.92–3.02 (m, 2H), 3.09–3.40 (m, 2H), 3.60–3.95 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.37 (br t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.22–7.38 (m, 5H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).

実施例 50

[0204] N-{7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-50)

(工程1)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

実施例21工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.50 g, 5.30 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン塩酸塩 (1.84 g, 8.16 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, 79%) を得た。

(工程2)

7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程1で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (2.45 g, 4.00 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (1.72 g, 77%) 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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-50)

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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミ

ジン-3-スルホンアミド (0.10 g, 0.18 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.067 mL, 0.90 mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.085 g, 77%) を得た。

ESI-MS m/z : 613 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.45–2.05 (m, 4H), 2.22 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.43–2.47 (m, 1H), 3.26–3.30 (m, 1H), 3.58–4.00 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.23–7.72 (m, 7H), 8.44 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.42 (br s, 1H).

実施例 51

[0205] N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-51)

(工程1)

N-tert-ブチル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

実施例31工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-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 (1.29 g, 5.76 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン塩酸塩 (0.92 g, 4.06 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (1.40 g, 81%) を得た。

(工程2)

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程1で得られたN-tert-ブチル-7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (1.40 g, 2.36 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.84 g, 67%) 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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-51)

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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.10 g, 0.19 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.069 mL, 0.93 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, 59%) を得た。

ESI-MS m/z : 583 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.42–2.00 (m, 4H), 2.22 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.24–2.30 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.10–4.00 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.14–7.35 (m, 7H), 8.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

実施例 52

[0206] N-{7-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}シクロプロパンカルボキシアミド (化合物a-52)

実施例51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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.10 g, 0.19 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, 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 605 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.60–0.86 (m, 4H), 1.45–1.98 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.32–2.36 (m, 1H), 3.10–3.96 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.12–7.40 (m, 7H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 12.42 (br s, 1H).

実施例 53

[0207] N-{7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'

-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}
プロピオンアミド (化合物a-53)

(工程1)

N-tert-ブチル-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

実施例22工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート (2.36 g, 4.89 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに3H-スピロイソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン塩酸塩 (1.48 g, 6.55 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (1.95 g, 71%) を得た。

(工程2)

7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程1で得られたN-tert-ブチル-7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (1.95 g, 3.10 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (1.68 g, 95%) を得た。

(工程3)

N-{7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-53)

工程2で得られた7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.05 g, 0.087 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.032 mL, 0.436 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, 49%) を得た。

ESI-MS m/z : 629 ($M + H$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.68–1.82 (m, 4H), 2.38 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.32–3.68 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 7.08–7.11 (m, 1H), 7.19–7.37 (m, 5H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

実施例 54

[0208] N-{7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}シクロプロパンカルボサミド (化合物a-54)

実施例53工程2で得られた7-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.05 g, 0.087 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, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 641 ($M + H$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$, δ): 0.84–0.90 (m, 2H), 1.00–1.05 (m, 2H), 1.65–1.70 (m, 1H), 1.73–1.81 (m, 4H), 3.39–3.63 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 7.08–7.11 (m, 1H), 7.20–7.36 (m, 5H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

実施例 55

[0209] N-{7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}アセトアミド (化合物a-55)

実施例44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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.07 g, 0.13 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりに酢酸 (0.036 mL, 0.63 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, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 595 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($DMSO-d_6$, δ): 1.60–1.90 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28–2.32 (m, 1H), 3.15–3.50 (m, 2H), 3.65–7.3 (m, 1H), 3.88–3.92 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.20–7.40 (m, 7H), 7.46 (d

, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.36 (br s, 1H).

実施例 56

[0210] N-{7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホン}プロピオンアミド (化合物a-56)

実施例44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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.07 g, 0.13 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.047 mL, 0.63mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.052 g, 67%) を得た。

ESI-MS m/z: 609 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42-2.00 (m, 4H), 2.23 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.15-3.40 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.18-7.36 (m, 6H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).

実施例 57

[0211] N-{7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホン}シクロブタンカルボキサミド (化合物a-57)

実施例44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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.07 g, 0.13 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりにシクロブタンカルボン酸 (0.061 mL, 0.63mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.049 g, 61%) を得た。

ESI-MS m/z: 634 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.46-2.15 (m, 11H), 2.33 (s, 3H), 3.05-3.35 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.19-7.36 (m, 6H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).

実施例 58

[0212] N-{7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}-3-メチルオキセタン-3-カルボキサミド (化合物a-58)

実施例44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-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.07 g, 0.13 mmol) と、シクロプロパンカルボン酸の代わりに3-メチルオキセタン-3-カルボン酸 (0.073 g, 0.63mmol) を用い、実施例1工程6と同様にして標記化合物 (0.050 g, 61%) を得た。

ESI-MS m/z : 651 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.38–1.98 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.20–3.24 (m, 1H), 3.50–3.73 (m, 2H), 3.86–3.90 (m, 1H), 4.20–4.24 (m, 2H), 4.62–4.66 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.18–7.39 (m, 6H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H).

実施例 59

[0213] 7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-N-(2,2-ジフルオロシクロプロピルカルバモイル)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-59)

実施例48工程5で得られた7-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.1 g, 0.18 mmol) を用い、実施例37と同様にして標記化合物 (0.012 g, 10%) を得た。

ESI-MS m/z : 672 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.75–1.30 (m, 1H), 1.34–1.47 (m, 1H), 1.50–1.85 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.00–4.25 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.90–7.35 (m, 8H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H).

実施例 60

[0214] N-{7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[6-(4-フルオロフェニル)-2,6-

ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-60)

(工程1)

N-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[6-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

実施例12工程3で得られたエチル3-(N-tert-ブチルスルファモイル)-7-(2-クロロ-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 (0.184 g, 0.395 mmol) と、4-フェニルピペリジンの代わりに、参考例1で得られる2-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアゾスピロ[3,3]ヘプタン (0.065 g, 0.336 mmol) を用い、実施例1工程4と同様にして標記化合物 (0.104 g, 50%) を得た。

(工程2)

7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[6-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド

工程1で得られたN-tert-ブチル-7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-[6-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピペリジン-1-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.104 g, 0.169 mmol) を用い、実施例1工程5と同様にして標記化合物 (0.058 g, 62%) 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-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルスルホニル}プロピオンアミド (化合物a-60)

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-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.045 g, 0.081 mmol) と、シクロプロパン

カルボン酸の代わりにプロピオン酸 (0.030 mL, 0.405 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, 54%) を得た。

ESI-MS m/z : 612 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.30 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.85 (s, 7H), 4.10–4.22 (m, 1H), 6.36–6.40 (m, 2H), 6.89–6.96 (m, 2H), 7.11–7.13 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).

実施例 61

[0215] 7-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-6-[6-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (化合物a-61)

実施例60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-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-スルホンアミド (0.010 g, 0.018 mmol) を用い、実施例7と同様にして標記化合物 (0.0073 g, 65%) を得た。

ESI-MS m/z : 627 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.52–2.69 (m, 2H), 3.21–3.29 (m, 2H), 3.86–4.37 (m, 6H), 6.41–6.45 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.91–6.97 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).

参考例1: 2-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン
(工程1)

tert-ブチル 6-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボキシレート

6-(tert-ブトキシカルボニル)-6-アザ-2-アゾスピロ[3,3]ヘプタン シュウ酸塩 (オーガニック・レターズ、第10巻、3525頁、2008年; 0.050 g, 0.103 mmol) をトルエン (2.5 mL) に溶解し、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (0.036 g, 0.206 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.009 g, 0.010 mmol)、(±)-バイナップ (BINAP) (0.019 g, 0.031 mmol)、カリ

ウム tert-ブトキシド (0.069 g, 0.617 mmol)、及びトリエチルアミン (0.05 g, 0.051 mmol) を添加した後、110 °Cで24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトろ過を行った。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=3/1) で精製することにより標記化合物 (0.029 g, 48%) を得た。

(工程2)

2-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン

工程1で得られたtert-ブチル 6-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.029 g, 0.098 mmol) をジクロロメタン (0.3 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.11 mL, 1.467 mmol) を添加した。室温で5時間攪拌した後、飽和炭酸水素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。有機層をあわせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 (0.013 g, 68%) を得た。

ESI-MS m/z : 193 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.51 (s, 1H), 3.81–3.98 (m, 8H), 6.34–6.44 (m, 2H), 6.87–6.95 (m, 2H).

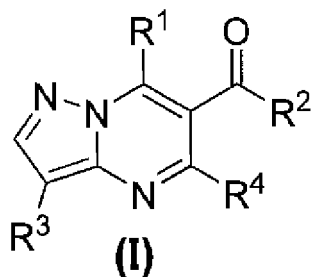
産業上の利用可能性

[0216] 本発明により、皮膚疾患の予防及び／または治療剤として有用なピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩等が提供される。

請求の範囲

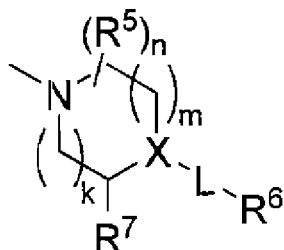
[請求項1] 式 (I)

[化24]



〔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）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

[化25]



[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R⁵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SO₂を表し、

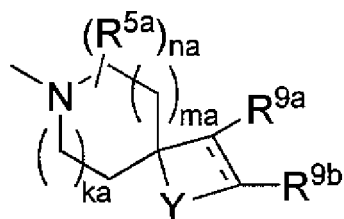
R⁵はハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、

R⁶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-CR⁸（式中、R⁸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R⁷と一緒にって結合を形成する）を表し、

R⁷はR⁸と一緒に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]、

[化26]



[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R⁵と同義であり、

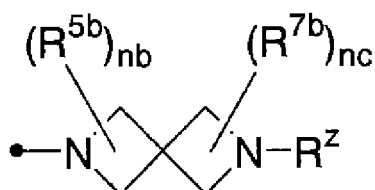
—は、単結合または二重結合を表し、

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 becoming 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 becoming 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 becoming 置換基を有していてもよい少なくとも一つの二重結合を有する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 becoming カルボニルを形成し、Z^aはC (=O)、O、S、SO、SO₂またはNR¹²（式中、R¹²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} または

[化27]



(式中、 R^Z 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、 R^{5b} および R^{7b} は同一または異なって、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、 nb は0~2の整数を表し、 nc は0~2の整数を表し、 nb が2の場合にはそれぞれの R^{5b} は同一または異なっているとしてもよく、 nc が2の場合にはそれぞれの R^{7b} は同一または異なっているとしてもよい)を表し、

R^3 は $-S(O)_2R^{13a}$ [式中、 R^{13a} はヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、 $-NR^{13b}R^{13c}$ (式中、 R^{13b} 及び R^{13c} 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コキシ、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を表すか、または R^{13b} 及び R^{13c} 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)、 $-NR^{13d}C(=O)R^{13e}$ (式中、 R^{13d} 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

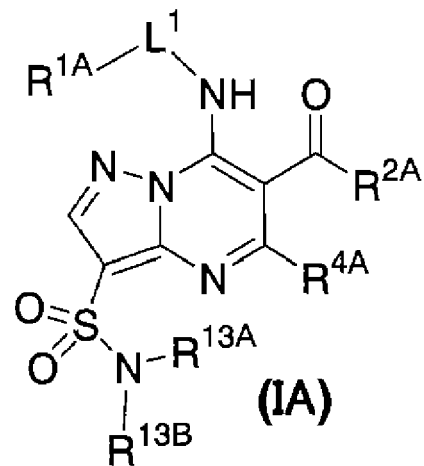
アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、 R^{13e} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいN-モノ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジ低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいN-シクロアルキルアミノ、置換基を有していてもよいN-モノアリールアミノ、置換基を有していてもよいN,N-ジアリールアミノ、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)、 $-NR^{13f}C(=S)R^{13g}$ (式中、 R^{13f} 及び R^{13g} はそれぞれ前記 R^{13d} 及び R^{13e} と同義である) または $-NR^{13h}S(O)_2R^{14}$ (式中、 R^{13h} は前記 R^{13d} と同義であり、 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] 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学的に許容される塩。

[請求項2]

式 (IA)

[化28]



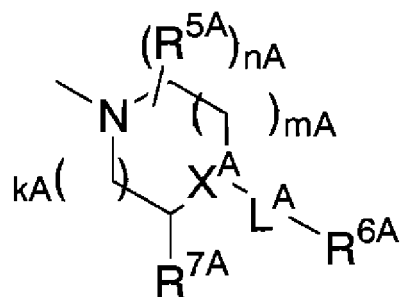
〔式中、

L¹は単結合またはメチレンを表し、

R^{1A}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アラルキル、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、

R^{2A}は

[化29]



〔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、

kA、mAおよびL^Aはそれぞれ前記k、mおよびLと同義であり、

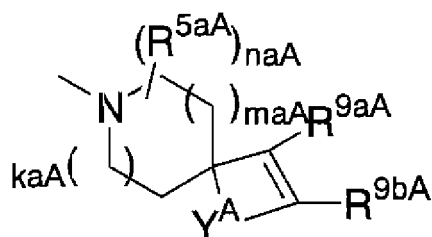
R^{5A}はハロゲンまたは低級アルキルを表し、

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]、

[化30]



{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、

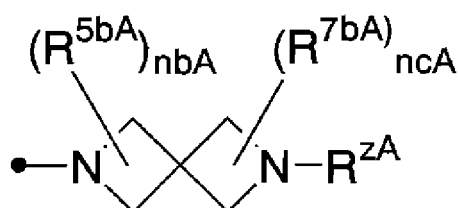
maA および kaA はそれぞれ前記 ma および ka と同義であり、

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 $-\text{CR}^{11\text{cA}}\text{R}^{11\text{dA}}-\text{Z}^{\text{bA}}-$ (式中、 $\text{R}^{11\text{cA}}$ 、 $\text{R}^{11\text{dA}}$ 及び Z^{bA} はそれぞれ前記 $\text{R}^{11\text{aA}}$ 、 $\text{R}^{11\text{bA}}$ 及び Z^{aA} と同義である)を表す} または

[化31]



(式中、 R^{zA} 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、 $\text{R}^{5\text{bA}}$ および $\text{R}^{7\text{bA}}$ は同一または異なって、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、 nbA は0~2の整数を表し、 ncA は0~2の整数を表し、 nbA が2の場合にはそれぞれの $\text{R}^{5\text{bA}}$ は同一または異なってもよく、 ncA が2の場合にはそれぞれの $\text{R}^{7\text{bA}}$ は同一または異なってもよい)を表し、

$\text{R}^{13\text{A}}$ 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を表すか、または $\text{R}^{13\text{A}}$ は $\text{R}^{13\text{B}}$ 及び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、

$\text{R}^{13\text{B}}$ 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コキシ、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

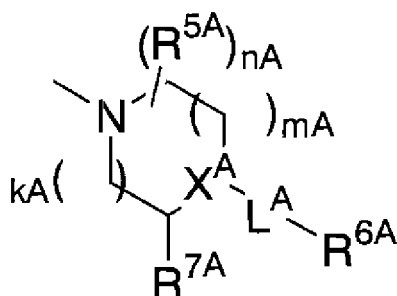
てもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基またはCOR^{13e1}（式中、R^{13e1}は前記R^{13e}と同義である）を表すか、またはR^{13B}はR^{13A}及び隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成し、R^{4A}は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]で表されるピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項3] Iが単結合である請求項2記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項4] R^{1A}が置換基を有していてもよいアリールである請求項2または3記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項5] 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2または3記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項6] 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2または3記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項7] R^{4A}が水素原子である請求項2～6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学的に許容される塩。
- [請求項8] R^{13A}が水素原子であり、R^{13B}が置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項2～7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学的に許容される塩。
- [請求項9] R^{13A}が水素原子であり、R^{13B}がCOR^{13e1}（式中、R^{13e1}は前記と同義である）である請求項2～7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学的に許容される塩。
- [請求項10] R^{13A}が水素原子であり、R^{13B}がCOR^{13e2}（式中、R^{13e2}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または置換基を有していてもよいN-モノアリールアミノを表す）である請求項2～7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学的に許容される塩。

[請求項11] R^{2A} が

[化32]

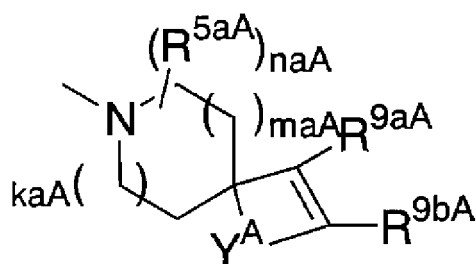


(式中、 nA 、 mA 、 kA 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 L^A 及び X^A はそれぞれ前記と同義である)である請求項2～10のいずれかに記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項12] 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11記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項13] R^{2A} が

[化33]



(式中、 naA 、 maA 、 kaA 、 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2～10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学的に許容される塩。

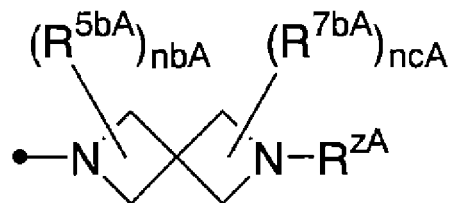
[請求項14] R^{9aA} 及び R^{9bA} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよいベンゼン環を形成し、 Y^A が $-CHR^{10aA}-CHR^{10bA}-$ (式中、 R^{10aA}

^A及び^{R10bA}はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{CR}^{10cA}=\text{CR}^{10dA}-$ (式中、^{R10cA}及び^{R10dA}はそれぞれ前記と同義である)、 $-\text{O}-\text{CR}^{11aA}\text{R}^{11bA}-$ (式中、^{R11aA}及び^{R11bA}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、^{R11cA}及び^{R11dA}はそれぞれ前記と同義である) 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学的に許容される塩。

[請求項15]

^{R2A}が

[化34]



(式中、^{RZA}、^{R5bA}、^{R7bA}、^{nbA}及び^{ncA}はそれぞれ前記と同義である) である請求項 2 ~ 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学的に許容される塩。

[請求項16]

^{RZA}が置換基を有していてもよいフェニルである請求項 15 記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項17]

請求項 1 ~ 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学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項18]

請求項 1 ~ 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学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。

[請求項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、バラ色皰癬疹、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。

[請求項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。

[請求項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。

[請求項22] 請求項 1～16 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学的に許容される塩の有効量を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。

[請求項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 記載の皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

[請求項24] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項 22 記載の皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

[請求項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 記載の皮膚疾患の予防及び／または治療方法。

[請求項26] 皮膚疾患の予防及び／または治療に使用するための、請求項 1～16 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学的に許容される塩。

[請求項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 記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項28] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項 26 記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項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 記載のピラゾロピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項30] 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 1 ～ 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学的に許容される塩の使用。

[請求項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 記載の使用。

[請求項32] 皮膚疾患が皮膚炎である請求項 30 記載の使用。

[請求項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 記載の使用。