

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-528389

(P2009-528389A)

(43) 公表日 平成21年8月6日(2009.8.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 Z	4 C O 7 1
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	C O 7 D 495/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 69 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-557512 (P2008-557512)	(71) 出願人	504003226
(86) (22) 出願日	平成19年3月2日 (2007.3.2)		シーブイ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年10月9日 (2008.10.9)		C V T h e r a p e u t i c s , I n c .
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/063143		アメリカ合衆国94304カリフォルニア州パロ・アルト、ポーター・ドライブ3172番
(87) 国際公開番号	W02007/103776	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成19年9月13日 (2007.9.13)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/778,821	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成18年3月2日 (2006.3.2)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	60/815,745		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成18年6月21日 (2006.6.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 A₂A アデノシン受容体拮抗剤

(57) 【要約】

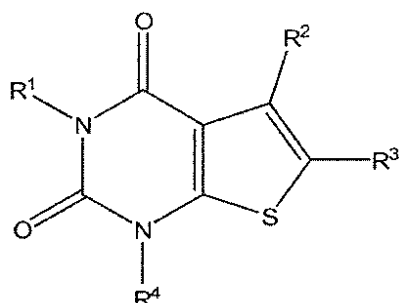
本発明は、式 I で表される A₂A アデノシン受容体拮抗剤である新規化合物、ならびに種々の疾患状態、たとえば、肥満、「運動障害」（パーキンソン病、ハンチントン舞踏病およびカタレプシー）を始めとする CNS 障害、脳虚血、興奮毒性、認知性および生理学的障害、うつ病、ADHD、および薬物依存（アルコール依存、アンフェタミン依存、カンナビノイド依存、コカイン依存、ニコチン依存およびオピオイド類依存）の哺乳動物の処置におけるそれらの使用、および免疫応答の強化におけるそれらの使用に関する。また、本発明は、そのような化合物を製造する方法、およびそれらを含む薬学的組成物にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、水和物または多型であって、式中、

R^1 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、場合によっては置換された C_{2-4} アルケニル、または場合によっては置換された C_{2-4} アルキニルであり；

R^2 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、または酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む、場合によっては置換された 5 員または 6 員単環式複素環であり；

R^3 は、水素、 $-C(O)NR^5R^6$ （式中、 R^5 および R^6 は、水素、場合によっては置換された低級アルキルから独立して選択される）、または酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む、場合によっては置換された 5 員または 6 員単環式複素環またはヘテロアリールであり；あるいは

20

R^2 および R^3 は、一緒になって、場合によっては置換されたアルキレン基であり、該アルキレン基は、結合して、場合によっては置換された 5 員または 6 員環状アルケニル環、またはヘテロ原子が酸素または窒素である 5 員または 6 員複素環を形成し；

R^4 は、水素または場合によっては置換された C_{1-4} アルキルである、化合物。

【請求項 2】

R^4 が水素である請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

R^2 および R^3 が一緒に結合して、場合によっては置換された 5 員または 6 員環状アルケニル環を形成する請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 がエチルである、すなわち 3-エチル-1, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロベンゾ [b] チオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンである請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 が水素である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

40

3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

5-メチル-3-プロパー-2-エニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

5-メチル-3-プロパー-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-(2-フリル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

50

3, 5-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンおよび

3-エチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンからなる群から選択される請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R³ が、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む、場合によっては置換された5員または6員単環式複素環またはヘテロアリアルである請求項2に記載の化合物。

【請求項8】

3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-[3-ベンジル(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)]-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-6-(3-フリル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-[1-ベンジルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(3-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-6-(6-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-6-(2-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

6-(3-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-ピロール-2-イル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(2-フリル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

6-(2-フリル)-3, 5-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3, 5-ジメチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(3-メチル(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

10

20

30

40

50

3-エチル-5-メチル-6-(4-メチル(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(2-ピリジル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

1-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-((4 S) -4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-プロピル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-((4 R) -4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-プロピル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-((4 S) -4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-((4 S) -4-エチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-((5 R) -5-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン; および

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンからなる群から選択される請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R³ が C(O)NR⁵R⁶ である請求項2に記載の化合物。

【請求項10】

(3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ(1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル))-N-メチルカルボキサミド、

N-メチル(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-プロピル(1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル))カルボキサミド、

N-((1 R) -2-ヒドロキシーイソプロピル)(3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ(1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル))カルボキサミド; および

(3, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ(1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル))-N-メチルカルボキサミドからなる群から選択される請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R⁴ が、場合によっては置換された C₁₋₄ アルキルである請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R² がメチルである請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R³ が水素である請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

1, 5-ジメチル-3-プロパ-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン; および

3-エチル-1-メチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンからなる群から選択される請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

10

20

30

40

50

R³が、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む、場合によっては置換された5員または6員単環式複素環またはヘテロアリールである請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

6-((5R)-5-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-エチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(2-フリル)-1,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(3-フリル)-1,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(4-メチル(2-チエニル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-ピロール-2-イル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

1,5-ジメチル-3-(2-プロピルメチル)-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[1,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;および

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンからなる群から選択される請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

治療的に有効な量の請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、水和物または多型を含む薬学的組成物。

【請求項18】

A_{2A}受容体拮抗剤化合物で治療することができる哺乳動物の疾患または状態を治療する方法であって、治療的に有効な用量の請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、水和物または多型を、該処置を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項19】

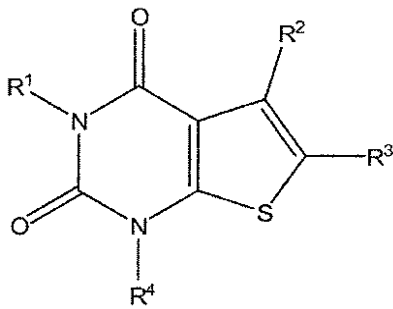
疾患状態が、肥満、CNS障害(「運動障害」、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病およびカタレプシーを含む)、脳虚血、興奮毒性、認知性および生理学的障害、うつ病、ADHDおよび薬物依存(アルコール依存、アンフェタミン依存、カンナビノイド依存、コカイン依存、ニコチン依存およびオピオイド依存を含む)からなる群から選択される請求項18に記載の方法。

【請求項20】

哺乳動物の冠状血管盗流現象を予防するために冠動脈拡張を阻害する方法であって、治療的に有効な用量の請求項1に記載の化合物を、該予防を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項21】

式 I I :
【化 2】



10

の化合物であって、式中、

R^1 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、場合によっては置換された C_{2-4} アルケニル、または場合によっては置換された C_{2-4} アルキニルであり；

R^2 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、または酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む、場合によっては置換された 5 員または 6 員単環式複素環であり；

R^3 は、 $-COOR^7$ 、 $-C(O)R^8$ 、または場合によっては置換された低級アルキルであり、ここで、 R^7 は、水素または場合によっては置換された低級アルキルであり、 R^8 は、水素または場合によっては置換された低級アルキルであり；

20

R^4 は、水素または場合によっては置換された C_{1-4} アルキルである、化合物。

【請求項 22】

3-エチル-5, 6-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン；

エチル 3, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレート；

5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-プロピル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸；

エチル 5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-プロパー-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレート；および

30

エチル 1, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-プロパー-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレートからなる群から選択される請求項 21 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、2006 年 3 月 2 日に出願された米国仮特許出願番号 60/778, 821、および 2006 年 6 月 21 日に出願された米国仮特許出願番号 60/815, 745 に対する優先権を主張する。これらの米国仮特許出願の全開示は、本明細書中に参考として援用される。

40

【0002】

(発明の分野)

本発明は、 A_{2A} アデノシン受容体拮抗剤である新規化合物、種々の疾患状態、たとえば、肥満、「運動障害」（パーキンソン病、ハンチントン舞踏病およびカタレプシー）を始めとする CNS 障害、大脳虚血、興奮毒性、認知性および生理学的障害、うつ病、ADHD、および薬物依存（アルコール、アンフェタミン、カンナビノイド、コカイン、ニコチンおよびオピオイド類）の哺乳動物の処置におけるそれらの使用、および免疫応答の強化におけるそれらの使用に関する。また、本発明は、そのような化合物を製造する方法、

50

およびそれらを含む薬学的組成物にも関する。

【背景技術】

【0003】

(背景)

アデノシンの効果は、アデノシン受容体を介して伝達され、これらは、4つの一般的サブタイプ、すなわち、 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} および A_3 に細分され、その全てが、重要な生理的プロセスを調節する（（非特許文献1；非特許文献2）。たとえば、 A_1 アデノシン受容体の刺激により、AV結節筋細胞の活性電位の継続期間が短くなり、振幅が減少するので、AV結節筋細胞の無反応期が延長される。したがって、 A_1 受容体の刺激により、結節内回帰性頻拍の停止および心房細動および粗動の間の心室の搏動の制御を始めとする、上室性頻拍を処置する方法が提供される。 A_{2A} 受容体の細胞表面を刺激することにより、冠状動脈抵抗血管が拡張され、この現象は、薬理学的ストレスによるイメージングに有用である。 A_{2B} 受容体は、マスト細胞活性化、ぜんそく、血管拡張、細胞成長の調整、腸管機能および神経分泌物の調節に関連している（非特許文献3参照）。 A_3 アデノシン受容体は、細胞増殖プロセスを調節する。特に、 A_3 受容体拮抗剤である化合物は、癌、心臓疾患、不妊症、腎臓疾患およびCNS障害の治療処置および／または予防処置に有用性がある。

10

【0004】

アデノシンは、中枢神経系における重要な内因性プリン神経調節物質である。近年、 A_{2A} 受容体は、大脳基底核、運動機能において重要であることが知られている脳の領域において豊富に存在することが確認されている。ハロペロドールまたはMPTP（N-メチル-4-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン）の投与により、試験動物においてパーキンソン病に似た症状が作り出され、これらの症状は、 A_{2A} 受容体拮抗剤の投与により逆転できることが示されている（たとえば、非特許文献4参照）。

20

【0005】

また、 A_{2A} 受容体拮抗剤は、神経保護特性を有する。 A_{2A} 拮抗剤は、ラットおよびスナネズミにおいて、海馬でのカイニン酸塩誘導興奮毒性をブロックし、虚血により誘発されるグルタミン酸塩および大脳皮質からのアスパラギン酸塩の放出を減少させ、そして虚血により誘導される損傷の拡大を抑えることが示されている。さらに、 A_{2A} 受容体介在神経保護に関する証拠は、一過性虚血後の脳の梗塞面積も神経脱落症状も、 A_{2A} 受容体ノックアウトマウスにおいて抑制されることが実証された研究からも上がっている。

30

【0006】

A_{2A} アデノシン受容体の刺激により、冠動脈抵抗血管が拡張される。この現象は、薬理学的ストレスによるイメージングには有用であるが、過剰な血管拡張は冠状血管盗流現象となる可能性があるため、内因性アデノシンが高い患者には有利ではない。虚血は、健全な動脈に結合するより都合のよい血管拡張により起こる血流が低下した動脈により、血管床で起こるかもしれないので、冠状血管盗流現象は組織損傷を起こす可能性がある。したがって、 A_{2A} 拮抗剤は冠状血管盗流現象を予防するであろう。

【0007】

アデノシン情報伝達は薬物依存に関与することが示されている。乱用される全ての主な薬物（アヘン、コカイン、エタノールなど）は、ニューロンにおけるドーパミン情報伝達を直接または間接的に変調し、それらは特に高濃度の A_{2A} アデノシン受容体を含む側座核において見出される。常習性物質の依存度は、アデノシン情報伝達経路により増大されることが示され、 A_{2A} アデノシン受容体拮抗剤の投与により、常習性物質の枯渇が減らされることが示されている（たとえば、非特許文献5、および非特許文献6参照）。

40

【0008】

また、アデノシン受容体、特に A_{2A} アデノシン受容体は、免疫応答を制限する中止メカニズムとして作用することによって、インビボで炎症において、下流調節の役割を果たし（特許文献1参照）、その結果、種々の疾患の発生過程の間、正常な組織を過剰な免疫性障害から保護することが実証されている。

50

【0009】

したがって、 A_{2A} アデノシン受容体を介して情報伝達を阻害することによって、哺乳動物の免疫応答は強化され、延長され、したがって、たとえば A_{2A} アデノシン拮抗剤がワクチンとともに共投与された場合、ワクチンの効果を増加させる。したがって、 A_{2A} 受容体の調整に関連する種々の疾患状態、特に、虚血による組織損傷のような心臓血管関連疾患、パーキンソン病のようなCNS関連疾患の処置、薬物依存の処置および免疫性の改善において有用な効力のある A_{2A} 拮抗剤である化合物を提供することが望まれている。該化合物は、 A_{2A} 受容体に対して選択性があり、したがって、他のアデノシン受容体の相互作用によって引き起こされる副作用を回避することが好ましい。

【特許文献1】米国特許出願公開第2005/0220799号明細書

10

【非特許文献1】G. L. Stiles, K. A. Jacobson, およびM. F. Jarvis, Wiley-Liss: New York, (1997); 第29-37ページ

【非特許文献2】V. Ralevic; G. Burnstock, G. Pharmacol. Rev. (1998) 第50巻, 413-492

【非特許文献3】Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, Drug Dev Res 45:198; Feoktistova, Trends Pharmacol Sci 19:148-153

【非特許文献4】「Piperazine Derivatives of [1, 2, 4] Triazolo [1, 5-a] [1, 3, 5] triazine as Potent and Selective Adenosine A_{2A} Receptor Antagonists», Chi B. Vu, Journal of Medicinal Chemistry, 2004

20

【非特許文献5】「The Critical Role of Adenosine A_{2A} Receptors and G $\beta\gamma$ Subunits in Alcoholism and Addiction: From Cell Biology to Behavior», by Ivan DiamondおよびLina Yao, (The Cell Biology of Addiction, 2006, 第291-316ページ)

【非特許文献6】「Adaptations in Adenosine Signaling in Drug Dependence: Therapeutic Implications», Stephen P. HackおよびMacdonald J. Christie, Critical Review in Neurobiology, 第15巻, 235-274 (2003)

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

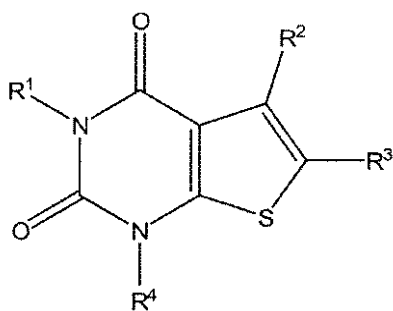
(発明の要旨)

本発明の目的は、 A_{2A} 受容体拮抗剤を提供することである。したがって、第一の態様では、本発明は、式I:

40

【0011】

【化 3】



10

(式中、

a. R^1 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、場合によっては置換された C_{2-4} アルケニル、または場合によっては置換された C_{2-4} アルキニルであり；

b. R^2 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、または場合によっては酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む、置換された 5 員または 6 員単環式複素環であり；

c. R^3 は、水素、 $-C(O)NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 は、水素、場合によっては置換された低級アルキルから独立して選択される)、場合によっては置換された、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員単環式複素環またはヘテロアリールであり；あるいは

d. R^2 および R^3 は、一緒になって、場合によっては置換されたアルキレン基と結合し、場合によっては置換された 5 員または 6 員環状アルケニル環、またはヘテロ原子が酸素または窒素である 5 員または 6 員複素環を形成し；

e. R^4 は、水素、または場合によっては置換された C_{1-4} アルキルである) の化合物、または

f. その薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、水和物または多型に関する。

20

【0012】

さらに別の本発明の実施形態では、治療的に有効な量の式 I の A_{2A} 受容体拮抗剤と、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体とを含む医薬製剤が提供される。製剤は、経口投与のためのものが好ましい。

30

【0013】

本発明の第三の実施形態では、 A_{2A} 受容体拮抗剤で処置することができる、哺乳動物の疾患または状態の処置において式 I の化合物を使用する方法が提供される。該方法は、治療的に有効な用量の式 I の化合物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む。そのような疾患として、肥満、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病およびカタレプシー、および脳虚血、興奮毒性、および認知性および生理学的障害、が挙げられるが、これらに限定されず、薬物依存の処置も含まれる。また、式 I の化合物は、冠血管拡張の阻害にも有用で、該処置は、冠盗血を予防する。

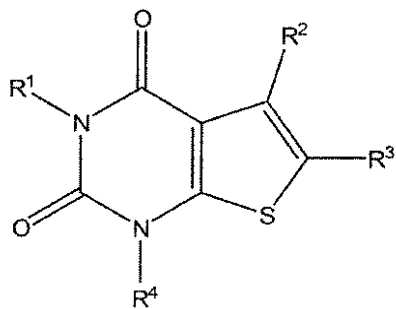
40

【0014】

本発明の第四の実施形態では、本発明は、式 I I :

【0015】

【化 4】



10

(式中、

R^1 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、場合によっては置換された C_{2-4} アルケニル、または場合によっては置換された C_{2-4} アルキニルであり；

R^2 は、水素、場合によっては置換された C_{1-4} アルキル、または酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む、場合によっては置換された 5 員または 6 員単環式複素環であり；

R^3 は、 $-COOR^7$ 、 $-C(O)R^8$ 、または場合によっては置換された低級アルキルであり、ここで、 R^7 は、水素または場合によっては置換された低級アルキルであり、 R^8 は、水素または場合によっては置換された低級アルキルであり；

R^4 は、水素または場合によっては置換された C_{1-4} アルキルである) の化合物に関する。

20

【0016】

今のところ、本発明の使用に関し好ましい化合物は、以下が挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-6-(3-フリル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(2-チエニル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-5-(2-フリル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(1,3-オキサゾリン-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

(3,5-ジメチル-2,4-ジオキソ(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))-N-メチルカルボキサミド；

5-メチル-3-プロパ-2-イニル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-1,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[b]チオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン；

3,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-

50

ジオン；

N-メチル（5-メチル-2，4-ジオキソ-3-プロピル（1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-6-イル））カルボキサミド；

（3-エチル-5-メチル-2，4-ジオキソ（1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-6-イル））-N-メチルカルボキサミド；

3-エチル-5，6-ジメチル-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

エチル3，5-ジメチル-2，4-ジオキソ-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-6-カルボキシレート；

3-エチル-5-メチル-6-〔1-ベンジルピラゾール-4-イル〕-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

5-メチル-3-（2-メチルプロピル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-〔3-ベンジル（1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）〕-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

5-メチル-3-プロパ-2-エニル-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-ピロール-2-イル-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

5-メチル-3-（2-メチルプロピル）-6-（1，3-オキサゾリン-2-イル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

5-メチル-3-（2-メチルプロピル）-6-（1，3-オキサゾール-2-イル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

6-（3-フリル）-5-メチル-3-（2-メチルプロピル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-（4-メチル（2-チエニル））-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-（3-メチル（2-チエニル））-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3，5-ジメチル-6-（2-チエニル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

6-（2-フリル）-3，5-ジメチル-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-（シクロプロピルメチル）-5-メチル-6-（2-チエニル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-（シクロプロピルメチル）-5-メチル-6-（2-フリル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-（1，3-チアゾール-2-イル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-エチル-5-メチル-6-（2-ピリジル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

3-エチル-6-（2-フリル）-1，5-ジメチル-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

1，5-ジメチル-3-（2-メチルプロピル）-6-（1，3-オキサゾール-2-イル）-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジオン；

5-メチル-2，4-ジオキソ-3-プロピル-1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-6-カルボン酸；

N-（（1R）-2-ヒドロキシーイソプロピル）（3-エチル-5-メチル-2，4-ジオキソ（1，3-ジヒドロチオフェノ〔2，3-d〕ピリミジン-6-イル））カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

1-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-プロピル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(3-フリル)-1,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(4-メチル(2-チエニル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン

3-エチル-1,5-ジメチル-6-ピロール-2-イル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

1,5-ジメチル-3-プロパ-2-イニル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(6-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(2-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-エチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((5R)-5-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-エチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((5R)-5-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1-メチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

1,5-ジメチル-3-(2-プロピルメチル)-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[1,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

エチル5-メチル-2,4-ジオキソ-3-プロパ-2-イニル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート;および

10

20

30

40

50

エチル 1, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-プロパー 2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレート。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

(発明の詳細な説明)

(定義および一般的なパラメータ)

本明細書において使用される以下の用語および語句は、他に示唆がある内容を除いて、一般的に以下に記載する意味を持つものである。

【0019】

用語「アルキル」は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有する一価の、分岐状または非分岐状、飽和炭化水素鎖を言う。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、テトラデシルなどの基が例示される。

10

【0020】

用語「置換アルキル」は、以下を言う。

【0021】

1) 先に定義したアルキル基であって、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有する基。他に明確な記載によって制約されていない限り、全ての置換基は、場合によっては、アルキル、アリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノおよび-S(O)_nR (式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である) から選択される1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい。

20

30

【0022】

2) 先に定義したアルキル基であって、酸素、硫黄およびNR_a- (式中、R_aは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される) から独立して選択された1～10個の原子が割り込んでいる基。全ての置換基は、場合によっては、アルキル、アリール、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノまたは-S(O)_nR (式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である) でさらに置換されてもよい。あるいは

40

3) 先に定義したアルキル基であって、1、2、3、4または5個の先に定義した置換基を有し、かつ先に定義したように1～10個の原子が割り込んでいる基。

【0023】

用語「低級アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する一価の分岐状または非分岐状飽和炭化水素鎖を言う。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ヘキシルなどのような基が例示される。

【0024】

用語「置換低級アルキル」は、先に定義した低級アルキルであって、置換アルキルに関し定義した、1～5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基を有する基、また

50

は先に定義した低級アルキル基であって、置換アルキルに関し定義した、1、2、3、4または5個の原子が割り込んだ基、または先に定義した低級アルキル基であって、先に定義した1、2、3、4または5個の置換基を有し、かつ先に定義した1、2、3、4または5個の原子が割り込んだ基を言う。

【0025】

用語「アルキレン」は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する、分岐状または非分岐状飽和炭化水素鎖の二価の基を言う。この用語は、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン異性体（たとえば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ）などのような基が例示される。

10

【0026】

用語「低級アルキレン」は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する分岐状または非分岐状飽和炭化水素鎖の二価の基を言う。

【0027】

用語「低級アルキレン」は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する分岐状または非分岐状飽和炭化水素鎖の二価の基を言う。

【0028】

用語「置換アルキレン」は、以下を言う。

【0029】

(1) 先に定義したアルキレン基であって、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基を有する基。他に明確な記載によって制約されていない限り、全ての置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ （式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい。あるいは

20

30

(2) 先に定義したアルキレン基であって、酸素、硫黄および NR_a- （式中、 R_a は、水素、場合によっては置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される）から独立して選択される1～20個の原子、またはカルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミドおよびスルホニルから選択される基が割り込んだ基。

40

【0030】

(3) 先に定義したアルキレン基であって、先に定義した1、2、3、4または5個の置換基を有し、かつ先に定義した1～20個の原子が割り込んでいる基。置換アルキレンの例として、クロロメチレン ($-\text{CH}(\text{Cl})-$)、アミノエチレン ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$)、メチルアミノエチレン ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$)、2-カルボキシプロピレン異性体 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$)、エトキシエチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、エチルメチルアミノエチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$)などが挙げられる。

【0031】

50

用語「アラルキル」は、アルキレン基に共有結合するアリール基であって、アリールおよびアルキレンは本明細書で定義する通りである。「場合によっては置換されたアラルキル」は、場合によっては置換されたアルキレン基に共有結合された場合によっては置換されたアリール基を言う。そのようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどが例示される。

【0032】

用語「アルコキシ」は、基： $R-O-$ （式中、Rは、場合によっては置換されたアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキル、または基： $-Y-Z$ （式中、Yは、場合によっては置換されたアルキレンであり、Zは、場合によっては置換されたアルケニル、場合によっては置換されたアルキニル、または場合によっては置換されたシクロアルケニルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは本明細書で定義する通りである）である。好ましいアルコキシ基は、場合によっては置換されたアルキル- $O-$ であり、たとえば、例示として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

【0033】

「アルキルチオ」は、基： $R-S-$ （式中、Rは、アルコキシに関する定義の通りである）を言う。

【0034】

用語「アルケニル」は、好ましくは2~20個の炭素原子、より好ましくは2~10個の炭素原子、さらにより好ましくは2~6個の炭素原子と、1~6個の、好ましくは1個の二重結合（ビニル）とを有する、一価の分岐状または非分岐状不飽和炭化水素基を言う。好ましいアルケニル基として、エテニルまたはビニル（ $-CH=CH_2$ ）、1-プロピレンまたはアリル（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、イソプロピレン（ $-C(CH_3)=CH_2$ ）、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどが挙げられる。アルケニルが窒素に結合する場合は、該二重結合は、窒素に対し α 位で存在しえない。

【0035】

用語「低級アルケニル」は、2~6個の炭素原子を有する先に定義したアルケニルを言う。

【0036】

用語「置換アルケニル」は、先に定義したアルケニル基であって、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ アルキル、 SO_2 -アリールおよび $-SO_2$ -ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基を有する基を言う。他に明確な記載によって制約されていない限り、全ての置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ （式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される、1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい。

【0037】

用語「アルキニル」は、好ましくは2~20個の炭素原子、より好ましくは2~10個の炭素原子、さらにより好ましくは2~6個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは1~6個のアセチレン（三重結合）不飽和部位を有する、不飽和炭化水素の一価の基

を言う。好ましいアルキニル基として、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロパルギル (またはプロパー1-イン-3-イル、 $-CH_2C \equiv CH$) などが挙げられる。アルキニルが窒素に結合する場合、三重結合は、窒素に対し α 位で存在し得ない。

【0038】

用語「置換アルキニル」は、先に定義したアルキニル基であって、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基を有する基を言う。他に明確な記載によって制約されていない限り、全ての置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ (式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である) から選択される1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい。

10

【0039】

20

用語「アミノカルボニル」は、基： $-C(O)NRR$ (式中、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または2個のR基が結合し、複素環基 (たとえば、モルホリノ) を形成する) を言う。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ (式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である) から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。

【0040】

30

用語「アシルアミノ」は、基： $-NRC(O)R$ (式中、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである) を言う。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ (式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である) から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよい。

【0041】

40

用語「アシルオキシ」は、基： $-O(O)C-$ アルキル、 $-O(O)C-$ シクロアルキル、 $-O(O)C-$ アリール、 $-O(O)C-$ ヘテロアリールおよび $-O(O)C-$ ヘテロシクリルを言う。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノまたは $-S(O)_nR$ (式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である) でさらに置換されてもよい。

【0042】

用語「アリール」は、単環 (たとえば、フェニル)、複数環 (たとえば、ビフェニル)、または複数の縮合環 (たとえば、ナフチルまたはアントリル) を有する、6～20個の炭素原子の芳香族系炭素環基を言う。好ましいアリールとして、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

【0043】

50

用語「アリーレン」は、先に定義したアリール基の二価の基を言う。この用語は、1, 4-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 2-フェニレン、1, 4'-ビフェニレンなどの基が例示される。

【0044】

他に明確な記載によって制約されていない限り、アリールまたはアリーレン置換基に関し、該アリールまたはアリーレン基は、場合によっては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換されうる。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノおよび-S(O)_nR（式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよい。

10

20

【0045】

用語「アリールオキシ」は、基：アリール-O-（式中、アリール基は先に定義した通りである）を言い、先に定義したように、場合によっては置換されたアリール基も含む。用語「アリールチオ」は、基：R-S-（式中、Rは、アリールに関し定義した通りである）を言う。

【0046】

用語「アミノ」は、基：-NH₂を言う。

【0047】

用語「置換アミノ」は、基：-NRR（式中、各Rは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル（たとえば、ベンジルオキシカルボニル）、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択されるが、2個のR基が水素、あるいは基：-Y-Z（式中、Yは、場合によっては置換されたアルキレンであり、Zは、アルケニル、シクロアルケニルまたはアルキニルである）であることはない）を言う。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノおよび-S(O)_nR（式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよい。

30

【0048】

用語「カルボキシアルキル」は、基：-C(O)O-アルキルまたは-C(O)O-シクロアルキル（ここで、アルキルおよびシクロアルキルは、本明細書で定義する通りである）を言い、場合によっては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノまたは-S(O)_nR（式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）でさらに置換されてもよい。

40

【0049】

用語「シクロアルキル」は、単環または複数の縮合環を有する3～20個の炭素原子の炭素環基を言う。そのようなシクロアルキル基の例示として、単環構造、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなど、複数の環構造、たとえば、アダマンタニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、1, 3, 3-トリメチルビシ

50

クロ〔2. 2. 1〕ヘプチー2-イル、(2, 3, 3-トリメチルビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチー2-イル)、またはアリアル基が縮合する炭素環基、たとえば、インダンなどが挙げられる。

【0050】

用語「置換シクロアルキル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリアル、-SO-ヘテロアリアル、-SO₂-アルキル、SO₂-アリアルおよび-SO₂-ヘテロアリアルからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基を有するシクロアルキル基を言う。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノおよび-S(O)_nR(式中、Rは、アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり、nは、0、1または2である)から選択される1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい。

【0051】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、ブロモ、クロロおよびヨードを言う。

【0052】

用語「アシル」は、基：-C(O)R(式中、Rは、水素、場合によっては置換されたアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクリル、場合によっては置換されたアリアルおよび場合によっては置換されたヘテロアリアルを示す。

【0053】

用語「ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の環内に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを有する、芳香族環状基から誘導されるラジカル(すなわち、完全不飽和)を言う。そのようなヘテロアリアル基は、単環(たとえば、ピリジルまたはフリル)、あるいは複数の縮合環(たとえば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾチエニル)を有する。ヘテロアリアルの例として、〔1, 2, 4〕オキサジアゾール、〔1, 3, 4〕オキサジアゾール、〔1, 2, 4〕チアジアゾール、〔1, 3, 4〕チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、および窒素含有ヘテロアリアル化合物のN-オキシドおよびN-アルコキシ誘導体、たとえば、ピリジン-N-オキシド誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

他に明確な記載によって制約されていない限り、ヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン置換基に関して、該ヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン基は、場合によっては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオー

ル、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選択される1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換されうる。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ （式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよい。

10

【0055】

用語「ヘテロアラルキル」は、アルキレン基に共有結合するヘテロアリール基を言い、該ヘテロアリールおよびアルキレンは、本明細書に定義される。「場合によっては置換されたヘテロアラルキル」は、場合によっては置換されたアルキレン基に共有結合する場合によっては置換されたヘテロアリール基を言う。そのようなヘテロアラルキル基は、3-ピリジルメチル、キノリン-8-イルエチル、4-メトキシチアゾール-2-イルプロピルなどが例示される。

【0056】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、基： $ヘテロアリール-O-$ を言う。

【0057】

用語「ヘテロシクリル」は、環内に1～40個の炭素原子と、1～10個のヘテロ原子、好ましくは窒素、硫黄、リンおよび／または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを有する、単環または複数の縮合環を有する一価の飽和または部分的に不飽和の基を言う。複素環基は、単環または複数の縮合環を有することができ、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジノ、ジヒドロピリジノなどが挙げられる。

20

【0058】

他に明確な記載によって制約されていない限り、複素環置換基に関し、該複素環基は、場合によっては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個、好ましくは1、2または3個の置換基で置換されうる。他に明確な記載によって制約されていない限り、全置換基は、場合によっては、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ （式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよい。

30

40

【0059】

用語「チオール」は、基： $-SH$ を言う。

【0060】

用語「置換アルキルチオ」は、基： $-S-$ 置換アルキルを言う。

【0061】

用語「ヘテロアリールチオール」は、基： $-S-$ ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリール基は先に定義した通りである）をいい、先に定義したとおり、場合によっては置換さ

50

れたヘテロアリール基を含む。

【0062】

用語「スルホキシド」は、基： $-S(O)R$ （式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）を言う。「置換スルホキシド」は、基： $-S(O)R$ （式中、Rは、本明細書で定義する、置換アルキル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである）を言う。

【0063】

用語「スルホン」は、基： $-S(O)_2R$ （式中、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）を言う。「置換スルホン」は、基： $-S(O)_2R$ （式中、Rは、本明細書で定義する、置換アルキル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである）を言う。

10

【0064】

用語「ケト」は、基： $-C(O)-$ を言う。

【0065】

用語「チオカルボニル」は、基： $-C(S)-$ を言う。

【0066】

用語「カルボキシ」は、基： $-C(O)-OH$ を言う。

【0067】

「任意の」または「場合によっては」は、事象または状況が起こっても起こらなくてもよいことを実質的に記載し、この表現には、該事象または状況が起こる場合と起こらない場合とを含む。

20

【0068】

用語「式Iおよび式IIの化合物」は、開示した本発明の化合物、および該化合物の薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能なエステル、プロドラッグ、水和物および多型を包含するものである。さらに、本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を有してもよく、ラセミ混合物として、または独立したエナンチオマーまたはジアステレオマーとして生成することができる。任意の式Iの化合物において存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する（2のn乗の立体異性体が存在する可能性があり、ここで、nは不斉中心の数である）。独立した立体異性体は、合成の適切な段階で、中間体のラセミ混合物または非ラセミ混合物を分割することによって、あるいは従来の方法による式Iの化合物の分割によって、得ることができる。独立した立体異性体（独立したエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む）および立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本発明の範囲内に包含され、他の特別な示唆がない限り、その全ては、本明細書の構造式によって示されるものである。

30

【0069】

「異性体」は、同じ分子式を持つ、異なる化合物である。

【0070】

「立体異性体」は、原子の空間的配置の仕方だけが異なる異性体である。

【0071】

「エナンチオマー」は、互いに重なることのない鏡像である立体異性体のペアである。エナンチオマーのペアの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」は、適正な場合は、ラセミ混合物を示す場合に使用される。

40

【0072】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を持つが、互いの鏡像ではない立体異性体である。

【0073】

絶対立体化学は、カーン・インゴールド・プレローグR-Sシステムに従って指定されるものである。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSで指定される。絶対配置がわからない分割化合物は、それらがナトリウムD線の波長での偏光板を回転する方向（右旋性または左旋性）によって、(+)または(-)

50

）と呼ぶ。

【0074】

「局所投与」は、治療剤を傷および周辺上皮の表面へ送達することと定義される。

【0075】

「非経口投与」は、治療剤の注射による患者への全身的送達である。

【0076】

用語「治療的に有効な量」は、そのような処置を必要とする哺乳動物へ投与した時、以下に定義する処置を発揮するのに十分な式 I の化合物の量を言う。治療的に有効な量は、使用される治療剤の特定活性、および患者の年齢、全身状態、他の疾患状態の存在、および栄養状態によって、変化する。さらに、患者が受けているかもしれない他の投薬は、治療的に有効な量の投与する治療剤の決定に影響を及ぼすであろう。

10

【0077】

用語「処置」または「処置すること」は、哺乳動物の疾患における任意の処置を意味し、

(i) 疾患の予防、すなわち、疾患の臨床症状が発現しないようにすること；

(i i) 疾患を阻害すること、すなわち、臨床症状の発症を阻止すること；および／または

(i i i) 疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状を後退させることが挙げられる。

【0078】

多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基／またはカルボキシル基、あるいはこれらに類似の基の存在によって、酸および／または塩基塩を形成することができる。用語「薬学的に受容可能な塩」は、生物学的効果および式 I の化合物の特性を保持し、生物学的その他で望ましくないものではない塩を言う。薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機および有機塩基から製造することができる。無機塩基から誘導される塩として、単なる例示であるが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩として、一級、二級および三級アミン類の塩、たとえば、アルキルアミン類、ジアルキルアミン類、トリアルキルアミン類、置換アルキルアミン類、ジ（置換アルキル）アミン類、トリ（置換アルキル）アミン類、アルケニルアミン類、ジアルケニルアミン類、トリアルケニルアミン類、置換アルケニルアミン類、ジ（置換アルケニル）アミン類、トリ（置換アルケニル）アミン類、シクロアルキルアミン類、ジ（シクロアルキル）アミン類、トリ（シクロアルキル）アミン類、置換シクロアルキルアミン類、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン類、シクロアルケニルアミン類、ジ（シクロアルケニル）アミン類、トリ（シクロアルケニル）アミン類、置換シクロアルケニルアミン類、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン類、アリールアミン類、ジアリールアミン類、トリアリールアミン類、ヘテロアリールアミン類、ジヘテロアリールアミン類、トリヘテロアリールアミン類、複素環式アミン類、ジ複素環式アミン類、トリ複素環式アミン類、アミンの置換基の少なくとも2つは異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環などからなる群から選択されるジアミン類およびトリアミン類の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。また、2個または3個の置換基がアミノ窒素と一緒にあって、複素環またはヘテロアリール基を形成するアミン類も含まれる。

20

30

40

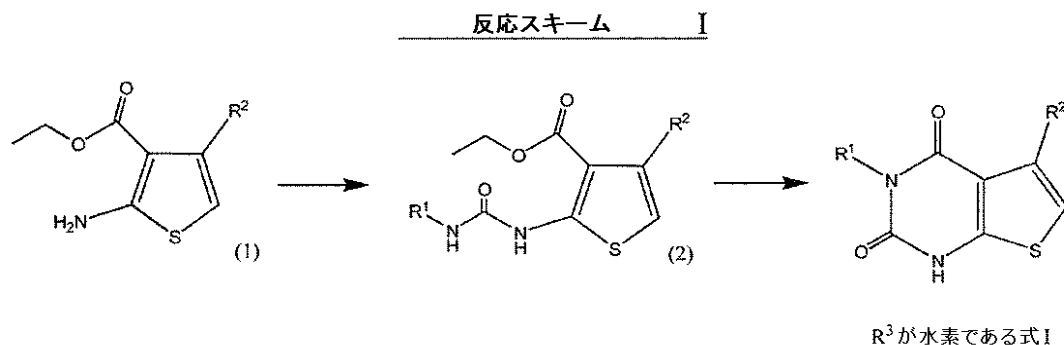
【0079】

適切なアミン類の具体例として、単なる例示であるが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン類、テオブロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが挙げられる。

【0080】

50

【化 6】



10

(ステップ 1 – 式 (2) の化合物の製造)

式 (1) の化合物は市販されている。先ず、式： R^1CO_2H のカルボン酸をジフェニルホスホリルアジドおよび塩基と反応させ、得られた混合物を式 (1) の化合物と反応させ、式 (2) の化合物を得る。一般的に、カルボン酸を不活性溶剤、たとえばベンゼンまたはトルエンに溶解し、ジフェニルホスホリルアジドおよび第三級有機塩基、たとえばトリエチルアミンを加え、混合物を還流温度で約 1 時間攪拌する。次いで、式 (1) の化合物を加え、混合物を約 10～24 時間還流する。反応が実質的に完了した時、式 (2) の生成物を従来のやり方、たとえば、酢酸エチルと水との間で分配し、生成物を、たとえば、クロマトグラフィーや再結晶によって精製して単離する。

20

【0089】

ジフェニルホスホリルアジドおよび塩基の存在下での (1) と式： R^1CO_2H のカルボン酸との反応は、実際は、(1) と式： R^1NCO のイソシアネートとの反応であることに注意すべきである。多くのイソシアネートは市販されていて、あるいは当該分野で周知の方法により製造してもよく、前記反応において R^1CO_2H 、ジフェニルホスホリルアジドおよび塩基の混合物の代わりに、直接使用することができる。

【0090】

(ステップ 2 – 式 I (式中、 R^3 は水素である) の化合物の製造)

式 (2) の化合物を、プロトン性溶媒、たとえば、エタノール中のナトリウムエトキシド中で、アルコキシドとの反応により環化して、式 I の化合物を得る。反応は、ほぼ室温で約 1～8 時間で行われる。反応が実質的に完了した時、式 I (式中、 R^3 は水素である) の生成物は、従来のやり方で単離され、精製される。

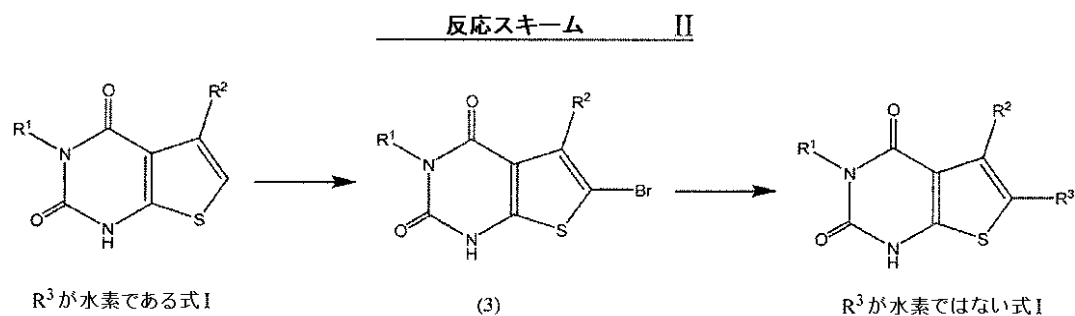
30

【0091】

式 I I (式中、 R^3 は、芳香族基である) の化合物を製造する一方法を反応スキーム I I に示す。

【0092】

【化 7】



40

(ステップ 1 – 式 (3) の化合物の製造)

式 I (式中、 R^3 は水素である) の化合物を、臭素化試薬、たとえば、N-ブロモスクシンイミドと反応させる。一般的に、式 I の化合物を不活性溶剤、たとえばクロロホルムに溶解し、約 0℃ に冷却する。次いで臭素化剤を加え、2 種の化合物を、反応が完了する

50

まで、たとえば約 5 ～ 60 分攪拌する。反応が実質的に完了した時、式 (3) の生成物を、従来のやり方、たとえば塩化メチレンと水との間で分配することによって単離および精製する。溶剤を除去することによって、式 (3) の化合物を得る。

【0093】

(ステップ 2 ー式 I の化合物の製造)

式 (3) の化合物を、触媒量のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムの存在下、式： $R^3B(OH)_2$ の化合物 (これは、市販され、あるいは当該分野で周知の方法で製造される) と反応させる。一般的に、式 (3) の化合物を、不活性溶剤、たとえばジメトキシエタンに溶解し、式： $R^3B(OH)_2$ の化合物を、次いでパラジウム触媒および炭酸ナトリウム水溶液を加える。反応を略還流温度で約 8 ～ 24 時間行う。反応が実質的に完了した時、式 I の生成物を、従来のやり方、たとえば酢酸エチルと水との間で分配することによって、単離、精製する。溶剤を除去することによって、式 I の粗化合物を得、これをさらに、不活性溶剤、たとえば酢酸エチルから結晶することにより精製する。

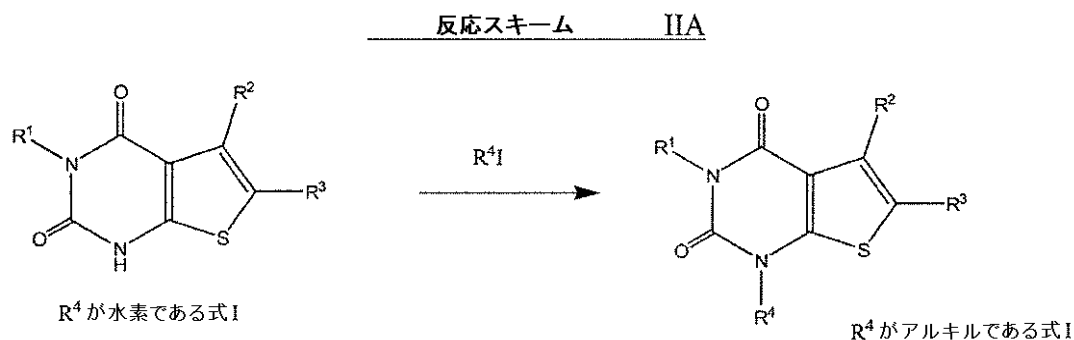
10

【0094】

式 I (式中、 R^4 は水素ではない) の化合物を製造する方法を反応スキーム I I A に示す。

【0095】

【化 8】



20

(式 I (式中、 R^4 はアルキルである) の化合物の製造)

式 I (式中、 R^4 は水素である) の化合物を、式： R^4 ハロ (式中、ハロは、クロロ、ブromoまたはヨードである) の化合物と反応させる。一般的には、式 I の化合物を極性溶剤、たとえば N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、式： R^4 ハロ、次いで塩基、たとえば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムを加える。反応を略室温で約 8 ～ 24 時間行う。反応が実質的に完了した時、式 I の生成物を、従来のやり方、たとえば、溶剤の除去、およびたとえばクロマトグラフィーによる残渣の精製により、単離および精製する。

30

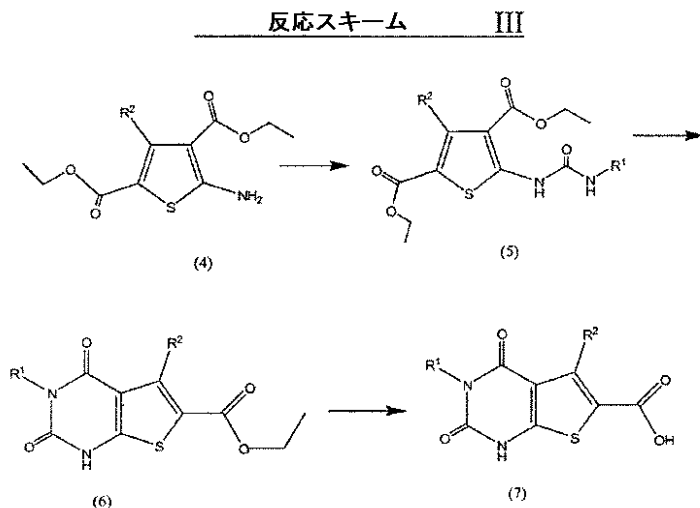
【0096】

R^3 が水素以外である本発明の化合物を精製する代替の方法は、式 (6) または (7) の中間体から出発するものであり、その製造法を反応スキーム I I I に示す。

【0097】

40

【化 9】



(ステップ 1—式 (5) の化合物の製造)

式 (4) の化合物は、市販されている。まず、式： R^1CO_2H のカルボン酸を、不活性溶剤、たとえばトルエン中で、ジフェニルホスホリルアジドおよび塩基、たとえばトリエチルアミンと還流温度で約 1.5 時間反応させる。次いで該混合物を 40°C 未満に冷却し、式 (4) の化合物を加え、混合物を約 24 時間還流する。反応が実質的に完了した時、式 (5) の生成物を、従来のやり方、たとえば酢酸エチルと水との間で分配することにより単離し、生成物をたとえばクロマトグラフィーにより精製する。

【0098】

(ステップ 2—式 (6) の化合物の製造)

プロトン性溶媒、たとえばエタノール中のナトリウムエトキシド中でのアルコキシドとの反応により、式 (5) の化合物を式 (6) の化合物に環化する。一般的に、式 (5) の化合物を、室温で、プロトン性溶媒、たとえばエタノールに溶解し、アルコキシド、たとえばナトリウムエトキシドを加える。混合物を室温で 4～24 時間、たとえば一晩保持する。反応が実質的に完了した時、式 (6) の生成物を、従来のやり方、たとえば、混合物を酸性とし、減圧下で溶剤を除去することによって、単離、精製する。

【0099】

(ステップ 3—式 (7) の化合物の製造)

次いで、式 (6) の化合物を、塩基との反応により加水分解し、式 (7) の化合物とする。一般的に、式 (6) の化合物を、プロトン性溶媒、たとえばエタノールであって、塩基、たとえば水酸化カリウムが中に存在する溶剤に溶解する。混合物を約 60°C で 4～24 時間、たとえば一晩保持する。反応が実質的に完了した時、式 (7) の生成物を、従来のやり方、たとえば、混合物を酸性にし、ろ過によって生成物を収集することによって、単離、精製する。

【0100】

次いで、式 (6) および (7) の化合物を、式 I の化合物を製造するために使用することができる。その例を以下の反応スキームに示す。たとえば、式 I の化合物 (R^3 は、オキサゾールまたは 1,3-オキサゾリンである) を製造するために、式 (7) の化合物をヒドロキシエチルアミンと反応させ、生成物を環化させる。

【0101】

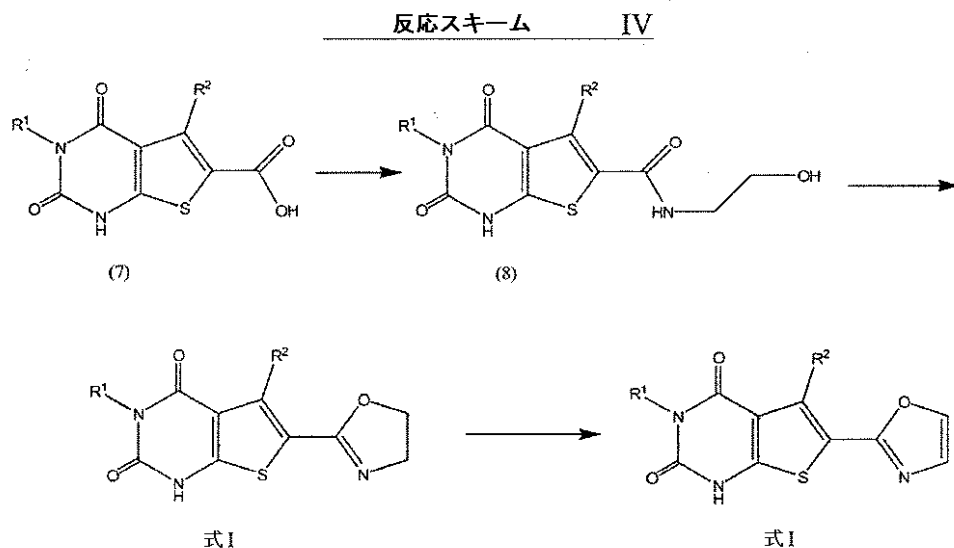
10

20

30

40

【化 10】



10

(ステップ1—式(8)の化合物の製造)

式(7)の化合物を、ヒドロキシエチルアミンと反応させ、式(8)の化合物を得る。一般的に、式(7)の化合物を、不活性溶剤、たとえば塩化メチレン(および溶解性の促進が必要なN,N-ジメチルホルムアミド)に溶解し、約0℃に冷却し、EDCI(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)、次いでHOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)および塩基、たとえばトリエチルアミンを加える。混合物を略室温で12~24時間保持する。反応が実質的に完了した時、式(8)の生成物を、従来のやり方、たとえばクロマトグラフィーにより、単離、精製する。

20

【0102】

(ステップ2—式Iの化合物の製造)

式(8)の化合物を環化して、式Iの化合物(式中、R³は1,3-オキサゾリンである)を得る。一般的に、式(8)の化合物を、不活性溶剤、たとえばテトラヒドロフランに溶解し、バージェス試薬[(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキッド]を加える。混合物を約70℃で約1~2時間保持する。反応が実質的に完了した時、式Iの生成物を、従来のやり方、たとえばクロマトグラフィーによって、単離、精製する。

30

【0103】

(ステップ3—式Iの化合物の製造)

式I(式中、R³は、1,3-オキサゾリンである)の化合物を、酸化剤、たとえばDDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)で処理することにより、式I(式中、R³は1,3-オキサゾールである)の化合物に変換する。一般的に、式(8)の化合物を、不活性溶剤、たとえばトルエンに、約50℃で溶解し、DDQを加える。混合物を約70~100℃で約12~24時間保持した。反応が実質的に完了した時、式Iの生成物を、従来のやり方、たとえばクロマトグラフィーによって単離、精製する。

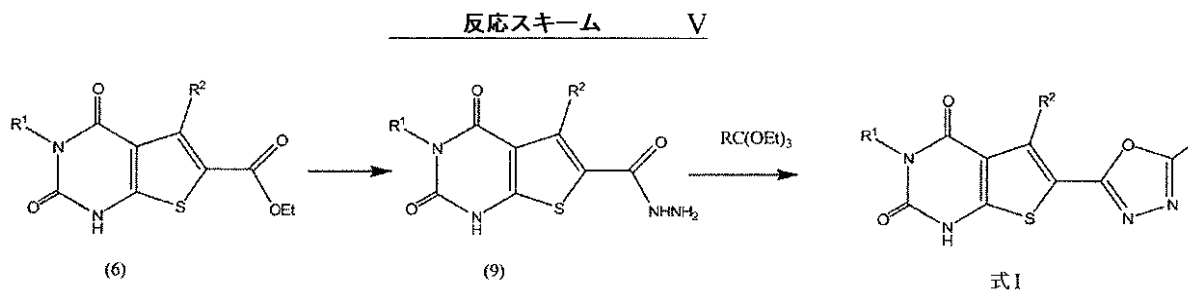
40

【0104】

あるいは、式(7)のカルボン酸は、たとえば塩化オキサリルとの反応によって酸ハロゲン化物に変換することができ、次にこれを1-(ヒドロキシイミノ)エチルアミン誘導体と反応させる。次いで、反応スキームVIIに示すように、生成物(アミノ-1-アザプロパー-1-エニル誘導体)を、従来通りに環化し、式Iのオキサジアゾール誘導体を得る。

【0105】

【化 1 1】



(ステップ 1 – 式 (9) の化合物の製造)

10

式 (6) の化合物をヒドラジンと反応させ、式 (9) の化合物を得る。一般的に、式 (6) の化合物を、溶剤の不存在下、約 120℃ の温度で約 1～6 時間ヒドラジン－水和物と接触させる。反応が実質的に完了した時、式 (9) の生成物を、従来のやり方、たとえば、溶剤を減圧下で除去することによって、単離、精製する。

【0106】

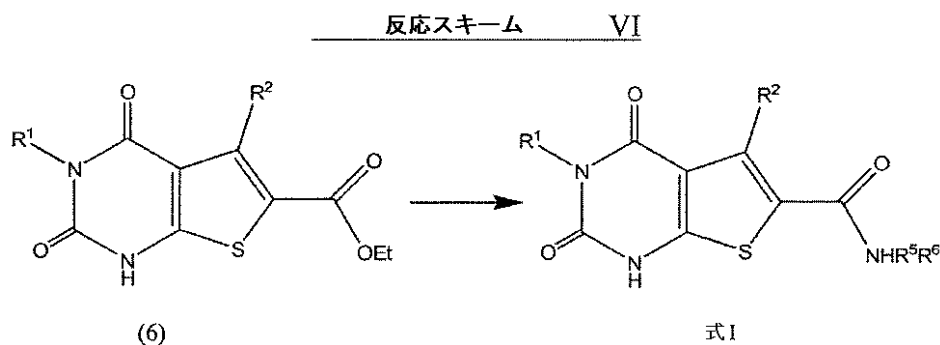
(ステップ 2 – 式 I の化合物の製造)

式 (9) の化合物を、カルボン酸、たとえば酢酸と式： $RC(OEt)_3$ の化合物との混合物に懸濁し、該混合物を、電子レンジを使用して約 120～180℃ で約 20 分加熱する。反応が実質的に完了した時、式 I の生成物を、従来のやり方、たとえばろ過によって単離、精製する。

20

【0107】

【化 1 2】



30

(式 I (式中、 R^3 はアミドである) の化合物の製造)

式 (6) の化合物を式： HNR^5R^6 (式中、 R^5 および R^6 は、先に定義した通りである) のアミンと反応させ、式 I の化合物 (式中、 R^3 はアミドである) を得る。一般的に、式 (6) の化合物を、式： HNR^5R^6 のアミンと、プロトン性溶媒、たとえばメタノール中、約 60℃ の温度で、好ましくは密閉管中、約 12～24 時間接触させる。反応が実質的に完了した時、式 I (式中、 R^3 は、式： $-C(O)NR^5R^6$ のアミドである) の生成物を、従来のやり方、たとえば、溶剤を減圧下で除去することによって、単離、精製する。

【0108】

40

(式 I (式中、 R^3 はアミドである) の化合物の代替製造法)

式 (6) の化合物を、式： HNR^5R^6 (式中、 R^5 および R^6 は、先に定義した通りである) のアミンと反応させ、式 I の化合物 (式中、 R^3 はアミドである) を得る。一般的には、式 (6) の化合物を、式： HNR^5R^6 のアミンと、不活性溶剤、たとえば塩化メチレン中、EDCI (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩) の存在下、室温で約 12～24 時間接触させる。反応が実質的に完了した時、式 I (式中、 R^3 は、式： $-C(O)NR^5R^6$ のアミドである) の生成物を、従来のやり方、たとえば溶剤を減圧除去し、クロマトグラフィーによって、単離、精製する。

【0109】

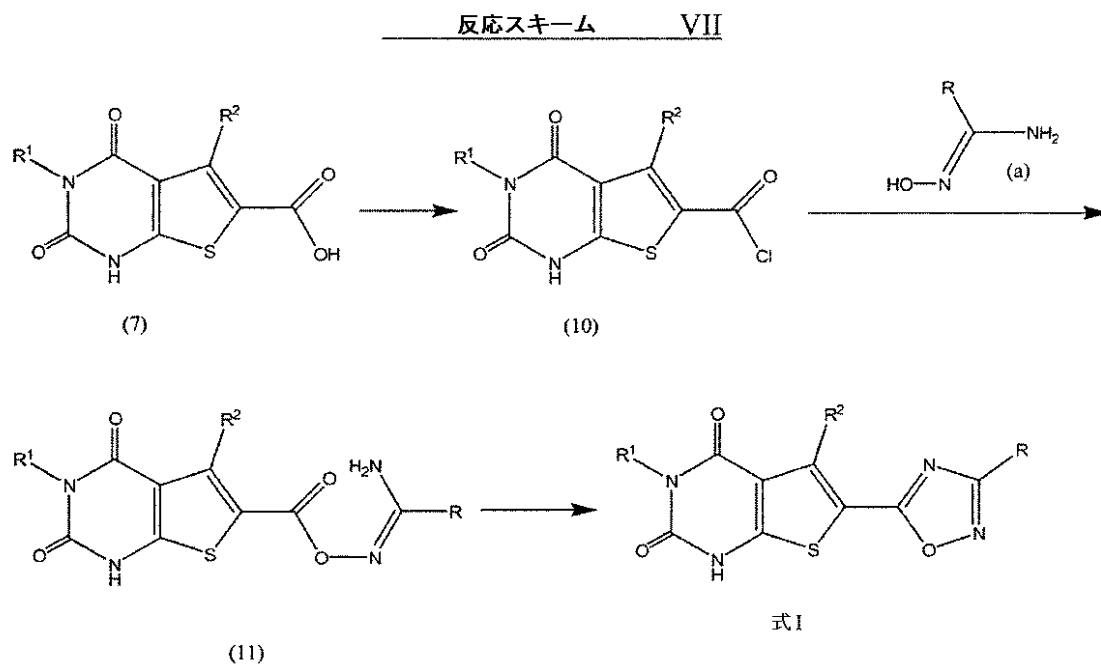
式 I (式中、 R^3 は、オキサジアゾール誘導体である) の化合物を製造する代わりの方

50

法を、反応スキーム V I I に示す。

【 0 1 1 0 】

【 化 1 3 】



10

20

ここでRは任意の置換基である。

(ステップ1－式(10)の化合物の製造)

式(7)の化合物を、カルボン酸を酸ハロゲン化物に変換することができる試薬、たとえば、塩化チオニル、塩化オキサリルなどと反応させ、式(10)の化合物を得る。一般的には、式(7)の化合物を、塩化オキサリルと、不活性溶剤、たとえばテトラヒドロフラン中で、最初約0℃の温度、次いで室温で約12～24時間反応させる。反応が実質的に完了した時、式(9)の生成物を、従来のやり方、たとえば、溶剤を減圧下で除去することによって単離する。

30

【 0 1 1 1 】

(ステップ2－式(11)の化合物の製造)

式(a)のN-ヒドロキシアミドオキシムを、不活性溶剤、たとえばテトラヒドロフランを約0℃で溶解し、ヒンダードアミン、たとえばN,N-ジイソプロピルエチルアミン、次いで式(10)の化合物を加え、混合物を室温に温め、該温度で24時間維持する。反応が実質的に完了した時、式(11)の生成物を、従来のやり方、たとえば分取用薄層クロマトグラフィーにより、単離、精製する。

【 0 1 1 2 】

(ステップ3－式Iの化合物の製造)

式(11)の化合物を、不活性溶剤、たとえばトルエン中、略還流温度で約24～72時間加熱することによって環化する。反応が実質的に完了した時、式(11)の生成物を従来のやり方、たとえば、分取用薄層クロマトグラフィーにより単離、精製する。

40

【 0 1 1 3 】

(有用性試験および投与)

(一般的有用性)

本発明の化合物は、A_{2A} アデノシン受容体拮抗剤であり、種々の疾患状態、たとえば、肥満、「運動障害」(パーキンソン病、ハンチントン舞踏病およびカタレプシー)および大脳虚血を始めとするCNS障害、興奮毒性、認知性および生理学的障害、うつ病、ADHDおよび薬物依存(アルコール、アンフェタミン、カンナビノイド、コカイン、ニコ

50

チンおよびオピオイド類)の哺乳動物を処置するのに有効である。

【0114】

(試験法)

活性試験は、先に記載した特許および特許出願文献、および以下の実施例に記載されたように、ならびに当業者に明らかな方法によって行なわれる。

【0115】

パーキンソン病の処置に関する本発明の化合物の有用性は、マウスのカタレプシー反転によって、試験することができる。一般的に、ハロペリドールの皮下注射によってマウスにカタレプシーを誘発し、次いで試験化合物を経口強制給餌によって投与する。カタレプシーの反転は、パーキンソン病の処置における有効性を示す。

10

【0116】

アルコール依存症の処置に関する本発明の化合物の有用性は、該化合物が、ラットにおいて、エタノールの自己投与の発生率を減らすことができるかどうかを判定することによって、試験することができる。

【0117】

不安症の処置に関する本発明の化合物の有用性は、公表された以下の手法を使用することによって試験することができる。すなわち、

精神薬理学における挙動モデル：理論的、工業的および臨床的観点、Cambridge University Press, 第21-49ページ(1991);およびAnn. NY Acad. Sci., 821, 332-351. (1997);

20

高架式十字迷路試験は、不安障害、特に、GAD、パニック障害、広場恐怖症および特定の恐怖症のモデルであり、Psychopharmacol., 161, 314-323 (2002); Jpn. J. Psychopharmacol., 15, 125-133 (1995), およびPol. J. Pharmacol., 49, 79-84 (1997)に記載され;

社会的相互作用試験は、不安障害、特に、GADおよび社会恐怖症のモデルであり、Physiol. Behav., 71, 551-557 (2000)に記載され;

ボーゲル葛藤試験は、不安障害、特にGADのモデルであり、Eur. J. Pharmacol, 463, 67-96 (2003)に記載され;

ホールボード試験は、不安障害、特にGADのモデルであり、Eur. J. Pharmacol, 350, 21-29 (1998)およびPol. J. Pharmacol, 49, 79-84 (1997)に記載され、

30

ガラス玉覆い隠し試験は、不安障害、特にOCDのモデルであり、Jpn. J. Pharmacol. 68, 65-70 (1995)に記載され;そして

学習性無力感は、不安障害、特にPTSDのモデルであり、Greenら, Behavioral models in psychopharmacology: theoretical, industrial, and clinical perspectives, Cambridge University Press, 第21-49ページ(1991);およびAnn. NY Acad. Sci., 821, 332-351, (1997)に記載されている。

40

【0118】

(薬学的組成物)

式Iの化合物は、普通、薬学的組成物の形で投与される。したがって、本発明は、活性成分として、1種以上の式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩またはエステルと、1種以上の薬学的に受容可能な賦形剤、不活性固形希釈剤および充填剤を含む担体、無菌水溶液および種々の有機溶剤を含む希釈剤、可溶化剤および補助剤とを含む薬学的組成物を提供する。式Iの化合物は、単独でまたは他の治療剤と組合わせて投与してもよい。そのような組成物は、医薬分野で周知の方法(たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing社, Philadelphia, PA第17編(1985)および「Modern Phar

50

m a c e u t i c s」, Marcel Dekker, 社第3編 (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.) によって製造される。

【0119】

(投与)

式 I の化合物は、たとえば、口腔に、鼻腔内に、動脈内注射で、静脈内に、腹腔内に、非経口的、筋肉内に、皮下的に、経口的に、または吸入剤としてのような、参照により組み入れられた特許および特許出願に記載されたものに類似の有用性を有する薬剤に許容される投与の形態の任意の方法によって、単回投与または複数投与のどちらで投与してもよい。

【0120】

経口投与は、式 I の化合物の投与に好ましい経路である。カプセルまたは腸溶性錠剤などによって投与してもよい。少なくとも1種の式 I の化合物を含む薬学的組成物の製造では、活性成分は、普通、賦形剤によって希釈されおよび／またはカプセル、分封剤、紙または他の容器の形にできるような担体の中に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、活性成分のビヒクル、担体または媒体として作用する、固形物、半固形物、または液体材料（上記のような）であってもよい。したがって、組成物は、錠剤、ピル、粉末剤、トローチ剤、分封剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中で）、たとえば10重量%までの活性化化合物を含む軟こう剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル、滅菌注射溶液、および滅菌包装粉末剤の形態であってもよい。

【0121】

適切な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤には、さらに、潤滑剤、たとえば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤、たとえば、メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート；甘味剤；および香料添加剤が含まれる。

【0122】

本発明の組成物は、当該分野で公知の手段を使用して、患者に投与した後、活性成分が迅速な、持続性のあるまたは遅延性のある放出を提供するように、製剤化することができる。経口投与のための放出制御による薬物送達システムとして、浸透圧ポンプシステムおよびポリマーで被覆された貯留部または薬物-ポリマーマトリックス製剤を含む溶解システムが挙げられる。制御された放出システムの例が、米国特許第3,845,770号；第4,326,525号；第4,902,514号；および第5,616,345号明細書に記載している。本発明の方法における用途のための別の製剤では、経皮送達デバイス（「パッチ」）が使用される。そのような経皮パッチは、制御された量の本発明の化合物の継続的なまたは非継続的な注入を提供するために使用できる。医薬品の送達のための経皮パッチの構造および用途は、当該分野で周知である。たとえば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139号を参照。そのようなパッチは、医薬品の継続的な、拍動性のまたはオンデマンド送達ように構成されてもよい。

【0123】

式 I の化合物のようなアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤は、広い投薬範囲で効果的であり、医薬的有効量で一般的に投与される。通常、経口投与については、各用量単位は、1 mg ~ 2 g の、より一般的には1 ~ 700 mg のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤を含有し、非経口投与については、1 ~ 700 mg の、より一般的には約2 ~ 200 mg のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤を含有する。しかし、実際に投与されるアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤の量は、処置すべき状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその関連活性、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重篤度など関連する状況に応じて、医者が決定することは理解されるであろう。

【0124】

錠剤のような固形組成物を製造するためには、主要な活性成分を、医薬的賦形剤と混合し、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固形の予備処方組成物を作る。これらの予備処方組成物が均質であると言う場合、同じように効果のあるユニット調剤形態、たとえば、錠剤、ピルおよびカプセルに簡単に細分できるように、活性成分が組成物全体に均等に分散していることを意味する。

【0125】

本発明の錠剤またはピルは、持続作用の利点をもたらす投与形態を与えるために、または胃の酸性状態から保護するために、被覆または複合されてもよい。たとえば、錠剤またはピルは、内部投与剤成分および外部投与剤成分を含むことができ、後者は、前者を包む形をしている。2つの成分は、胃の中では分解に抵抗するように働き、内部成分を無傷で十二指腸に通過させる、あるいは放出を遅らせる腸溶層によって分離されうる。種々の物質を、そのような腸溶層または塗膜として使用することができ、そのような物質として、数多くのポリマー酸、およびポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質との混合物が挙げられる。

【0126】

吸入または吹送用の組成物として、薬学的に受容可能な水性または有機溶剤、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末剤が挙げられる。液体および固体組成物は、適切な薬学的に受容可能な前記賦形剤を含有してもよい。局所または全身効果を得るため、組成物は経口または鼻腔吸引経路によって投与されるのが好ましい。薬学的に受容可能な溶剤中の組成物を、好ましくは、不活性ガスを使用して噴霧状にしてもよい。噴霧状にされた溶液を、噴霧器から直接吸入してもよいし、あるいは噴霧器をフェースマスクテントまたは間欠性陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液または粉末剤組成物を、適正な方法で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口的にまたは鼻腔内に投与することができる。

【0127】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すために含める。以下の実施例に開示される技術は、本発明の実施がうまくいくように本発明者によって開示された技術を表示するもので、したがって、その実施のための好ましい形態を構成すると考えられると、当業者は理解すべきである。しかし、当業者は、本開示の観点から、本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、開示されている特定の実施例において、多くの変更が可能であり、類似の結果が得られると理解すべきである。

【実施例】

【0128】

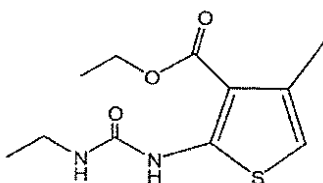
(実施例1)

(式(2)の化合物の製造)

(A. 式(2) (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである) の化合物の製造)

【0129】

【化14】



プロピオン酸 (3.8 ml, 50.64 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (10.9 ml, 50.64 mmol) およびトリエチルアミン (7.1 ml, 50.64 mmol) の混合物を、トルエン (30 ml) 中で1時間還流した。室温に冷却した後、エチル2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレート (3.13 g, 16.8 mmol) を加え、該混合物を18時間還流した。生成物を酢酸エチルと水との間で分

配し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を減圧除去した。残渣を酢酸エチル／ヘキサン 1 : 1 で溶出するシリカゲル上クロマトグラフに供し、エチル 4-メチル-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレートを桃色の結晶として得た。

【0130】

(B. R¹ および R² が様々である式 (2) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 I A の手順に倣い、場合によってはエチル 2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレートを他の式 (1) の化合物に代え、および場合によっては酢酸を他の式：R¹CO₂H のカルボン酸に代えて、以下の式 (2) の化合物を製造した。

10

【0131】

エチル 4-メチル-2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-[(プロピルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-{[(メチルエチル)アミノ]カルボニルアミノ}-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]カルボニルアミノ}-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 2-[(ブチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレート；

20

エチル 2-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニルアミノ}-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-[(フェニルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-[(2-チエニルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-{[(4-メチルフェニル)メチル]アミノ}カルボニルアミノ}-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-フェニルチオフェン-3-カルボキシレート；

30

エチル 2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フリル)チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-チエニル)チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(4-フェニルフェニル)チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(メチルエチル)チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-[(プロパー-2-イルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレート；

40

エチル 4-メチル-2-[(プロパー-2-エニルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレート；

エチル 4-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]カルボニルアミノ}-チオフェン-3-カルボキシレート；および

エチル 2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] [チオフェン-3-カルボキシレート。

【0132】

(C. R¹ および R² が様々である式 (2) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 I A の手順に倣い、場合によってはエチル 2-アミノ-4-メチル

50

チオフエン-3-カルボキシレートを他の式(1)の化合物に代え、および場合によっては、酢酸を式： R^1CO_2H のカルボン酸に代え、酢酸を式： R^1CO_2H (式中、 R^1 は先に定義した通りである)のカルボン酸に代え、他の式(2)の化合物を製造する。

【0133】

(実施例2)

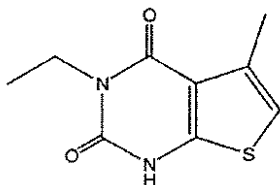
(式Iの化合物の製造)

(A. 式I(式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 は水素である)の化合物の製造)

【0134】

【化15】

10



エチル4-メチル-2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]チオフエン-3-カルボキシレート(3.44g, 13.46mmol)のエタノール(10ml)懸濁液に、ナトリウムエトキシド(エタノール中2M, 10ml, 20mmol)の溶液を、室温で加え、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで水を反応混合物に加え、これを氷浴で冷却し、濃塩酸を用いpHを1未満の酸性とした。次いで水(70ml)を加え、得られた固形物をろ過し、水洗し、次いで減圧下で乾燥し、3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを得た。

20

【0135】

(B. 式I(式中、 R^3 は水素であり、 R^1 および R^2 は様々である)の化合物の製造)

同様に、前記実施例2Aの手順に倣い、エチル4-メチル-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフエン-3-カルボキシレートを他の式(2)の化合物に代えて、以下の式I(式中、 R^3 は水素である)の化合物を製造した。

【0136】

30

3,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-プロピル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-メチルエチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-(2-メチルプロピル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ブチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

40

3-シクロプロピルメチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-フェニル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-(2-チエニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-5-(メチルエチル)-1,3-ジヒドロチオフエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

50

3-エチル-5-フェニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-(4-フェニルフェニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

1, 5-ジメチル3-プロパ-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-(2-フリル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

10

5-メチル-3-プロパ-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

5-メチル-3-プロパ-2-エニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-1, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロベンゾ [b] チオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

20

3-エチル-1-メチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

5-メチル-3-プロパ-2-エニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン; および

5-メチル-3-プロパ-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン

(C. 式 I (式中、 R^3 は水素ではない) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 2 A の手順に倣い、エチル 4-メチル-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]-チオフェン-3-カルボキシレートを他の式 (2) の化合物に代えて、以下の式 I (式中、 R^3 は水素ではない) の化合物を製造した。

30

【0137】

3-エチル-5, 6-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン; および

6-アセチル-3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン

(実施例 3)

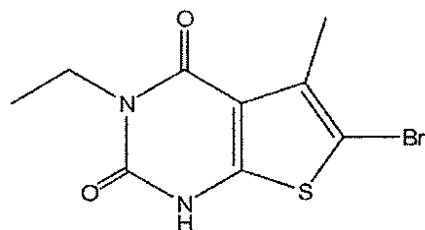
(式 (3) の化合物の製造)

(A. 式 (3) (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである) の化合物の製造)

【0138】

【化 16】

40



3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン (2.58 g, 12.27 mmol) のクロロホルム (60 ml) 懸濁液を 0 °C に冷却し、攪拌しながら、N-ブロモスクシンイミド (2.18 g, 12.27 mmol)

50

o 1) を 15 分かけ少しずつ加えた。該混合物を 30 分攪拌し、次いでメタノール (10 ml) を加えると固体が溶液となった。該溶液を水 (30 ml) で抽出し、水層を塩化メチレン (2 × 50 ml) で洗浄した。有機層を合わせた後、固体が形成し、したがってさらに 20 ml のメタノールを加え、該固体を溶解した。該溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶剤をろ液から減圧除去し、6-ブロモ-3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンを褐色結晶として得た。この固体を酢酸エチル (30 ml) から結晶化し、薄褐色固体を得た。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン 1:1 で溶出するシリカゲル上でクロマトグラフィーに供し、さらに生成物を得た。

【0139】

10

(B. R¹ および R² が様々である式 (3) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 3A の手順に倣い、3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンを他の式 I (式中、R³ は水素である) の化合物に代えて、以下の式 (3) の化合物を製造した。

【0140】

6-ブロモ-3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-プロピル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-メチルエチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

20

6-ブロモ-3-(2-メチルプロピル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-ブチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-シクロプロピルメチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-フェニル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-(2-チエニル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

30

6-ブロモ-3-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン; および

6-ブロモ-3-エチル-5-(メチルエチル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン

(C. R¹ および R² が様々である式 (3) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 3A の手順に倣い、3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンを他の式 I (式中、R³ は水素である) の化合物に代えて、たとえば以下の式 (3) の他の化合物を製造する。

【0141】

40

6-ブロモ-3-エチル-5-フェニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-エチル-5-(4-フェニルフェニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-ブロモ-3-エチル-5-(2-フリル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン; および

6-ブロモ-3-エチル-5-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン。

(実施例 4)

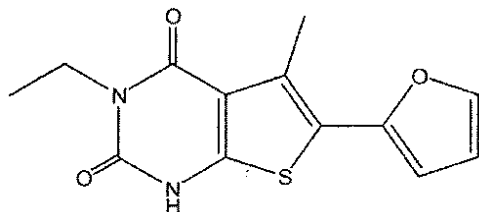
(式 I の化合物の製造)

50

(A. 式 I (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルであり、 R^4 は水素である) の化合物の製造)

【0142】

【化17】



10

6-ブロモ-3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン(97.6mg, 0.338mmol)、2-フランボロン酸(94.5mg, 0.845mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(19.5mg, 0.0169mmol)、ジメトキシエタン(4ml)および炭酸ナトリウム水溶液(1ml)の混合物を調整し、該混合物を窒素下で15時間還流した。生成物をセライト(3g)でろ過し、該セライトを酢酸エチル(70ml)で洗浄した。ろ液を、水(30ml)、次いで食塩水(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を乾燥した溶液から減圧除去し、粗3-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを褐色油状物として得た。酢酸エチル(1ml)から結晶化し、生成物を薄褐色結晶として得た。

20

【0143】

【化17A】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3)

1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.66 (3H, s, $\text{CH}_3(\text{C5})$), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.49 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, $-\text{CH}(\text{フリル-C2})$), 6.51 (1H, dd, $J = 2.7, 2.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{フリル-C4})$), 7.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{フリル-C5})$), 10.55 (1H, br s, NH);

MS (EI): 276 (M^+)

30

(B. R^1 、 R^2 および R^3 は様々である式 I の化合物の製造)

同様に、前記実施例 4 A の手順に倣い、場合によっては 6-ブロモ-3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを式(3)の他の化合物に代え、および場合によっては 2-フランボロン酸を他のボロン酸誘導体に代えて、以下の式 I の化合物を得た。

【0144】

3-エチル-5-メチル-6-(2-チエニル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

40

3-エチル-5-メチル-6-[1-ベンジルピラゾール-4-イル]-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(3-フリル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-(2-チエニル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

50

5-メチル-3-エチル-6-フェニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

5-メチル-3-エチル-6-[3-ベンジル(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)]-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-[1-ベンジルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-(3-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(5-メチル(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(4-メチル(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(3-メチル(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(5-クロロ(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3, 5-ジメチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-(2-フリル)-3, 5-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(2-フリル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

1-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

3-エチル-6-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

1, 5-ジメチル-6-(2-メチル(1, 3-チアゾール-4-イル))-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン;

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン; および

3-エチル-5-メチル-6-(4-ピリジル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン

(C. R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が様々である式 I の化合物の製造)

同様に、前記実施例 4 A の手順に倣い、場合によっては 6-プロモ-3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンを他の式 (3) の化合物に代え、および場合によっては 2-フランボロン酸を他のボロン酸誘導体に代えて、以下の式 I の化合物を製造した。

【0145】

3-エチル-1, 5-ジメチル-6-ピロール-2-イル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン。

【0146】

(D. R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が様々である式 I の化合物の製造)

場合によっては、6-プロモ-3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオンを他の前記式 (3) の化合物に代え、スチールの反応条件 {Pd (PPh₃)₄ [10 モル%]、適正な R Sn Bu₃、トルエン、マイクロ波 160 °C、1 時間} を使用して、以下の式 I の化合物を製造した。

【0147】

3-エチル-5-メチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;および

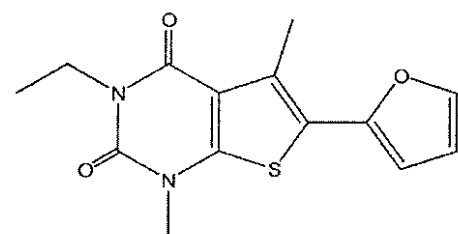
3-エチル-5-メチル-6-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン。

【0148】

(E. 式 I (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルであり、 R^4 はメチルである)の化合物の製造)

【0149】

【化18】



3-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン (50 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (100 mg) およびヨウ化メチル (1 ml) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を減圧除去した後、残渣を、20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上クロマトグラフに供し、3-エチル-6-(2-フリル)-1,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを得た。

【0150】

【化18A】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 6.50 (m, 2H), 7.45 (d, 1H);

MS (EI): 318 (M^+).

(F. R^1 、 R^2 および R^3 が様々である式 I の化合物の製造)

同様に、前記実施例 4 E の手順に倣い、場合によっては 3-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを他の式 I の化合物に代え、および N, N-ジメチルホルムアミドを他のアミドに代えて、以下の式 I の化合物を製造した。

【0151】

3-エチル-1,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-ピロール-2-イル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(3-フリル)-1,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(4-メチル(2-チエニル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(3-メチル(2-チエニル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;および

3-エチル-1,5-ジメチル-6-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン

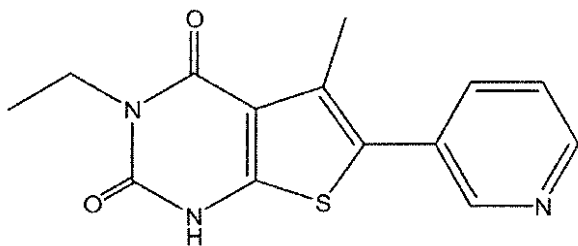
(実施例 5)

(式 I の化合物の代わりの製造例)

(A. 式 I (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである) の化合物の製造)

【0152】

【化19】



10

6-ブロモ-3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン(24.4mg, 0.0844mmol)、3-ピリジンボロン酸(25.9mg, 0.211mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(4.9mg, 0.00422mmol)、2Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.5ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混合物を、アルゴン下で、スミス法バイアルに導入した。密封したバイアルを、マイクロ波反応器を使用し、160℃で10分加熱した。生成物をセライト(3g)でろ過し、セライトを酢酸エチル(70ml)で洗浄した。ろ液を水(30ml)、次いで食塩水(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を乾燥溶液から減圧下で除去し、粗3-エチル-5-メチル-6-(3-ピリジル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを褐色油状物として得た。酢酸エチル(1ml)から結晶化し、生成物を薄褐色結晶として得た。

20

【0153】

【化19A】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.56 (3H, s, $\text{CH}_3(\text{C}5)$), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{py-C}5)$), 7.79 (1H, dt, $J = 8.6, 2.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{py-C}4)$), 8.63 (1H, dd, $J = 5.5, 2.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{py-C}6)$), 8.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{py-C}2)$), 10.34 (1H, br s, NH);

30

MS : (EI): 287 (M^+)

(B. R^1 、 R^2 および R^3 が様々である式 I の化合物の製造)

同様に、前記実施例 5 A の手順に倣い、場合によっては6-ブロモ-3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを他の式(3)の化合物に代え、および場合によっては2-フランボロン酸を他のボロン酸誘導体に代えて、以下の式 I の化合物を製造した。

【0154】

40

3-エチル-5-メチル-6-ピリミジン-5-イル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-5-メチル-6-(ピロール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(6-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン; および

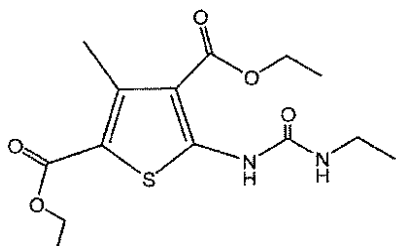
3-エチル-6-(2-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン

(実施例 6)

(式(5)の化合物の製造)

50

(A. 式 (5) (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである) の化合物の製造)
 【0155】
 【化20】



10

プロピオン酸 (0.8 ml, 10 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (2.22 ml, 10.3 mmol) およびトリエチルアミン (1.39 ml, 10 mmol) の混合物をトルエン (15 ml) 中で90分還流した。次いで該混合物を40℃未満に冷却し、エチル2-アミノ-5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレート (1.76 g, 6.85 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液を加え、混合物を24時間還流した。反応混合物を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を減圧除去し、残渣を、酢酸エチル/ヘキサン1:6から1:4で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル5-(エトキシカルボニル)-2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレートを得た。構造を ^1H NMRおよびマスペクトル分析によって確認した。

20

【0156】

(B. 他の式 (5) の化合物の製造)

同様に、前記実施例6Aの手順に倣い、場合によってはエチル2-アミノ-5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレートを他の式 (4) の化合物に代え、場合によってはプロピオン酸を他の式： R^1CO_2H のカルボン酸に代えて、他の式 (5) の化合物を製造する。

【0157】

(実施例7)

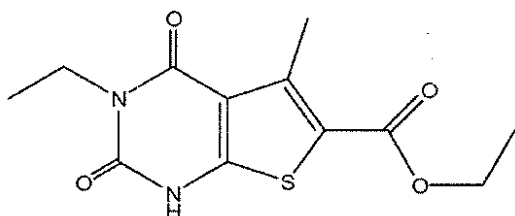
(式 (6) の化合物の製造)

30

(A. 式 (6) (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである) の化合物の製造)

【0158】

【化21】



エチル5-(エトキシカルボニル)-2-[(エチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-メチルチオフェン-3-カルボキシレート (0.93 g, 2.84 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に、ナトリウムエトキシドのエタノール (21% w/w, 2 ml) 溶液を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、0℃に冷却し、1Nの塩酸で酸性とした。溶剤を混合物から減圧除去し、該固形残渣に水を加え、得られた個体をろ取り、水洗し、エタノールから再結晶し、エチル3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロチオフェノ [2,3-d] ピリミジン-6-カルボキシレートを得た。マスペクトル分析および ^1H NMRは満足した。

40

【0159】

(B. 他の式 (6) の化合物の製造)

同様に、前記実施例7Aの手順に倣い、エチル5-(エトキシカルボニル)-2-[(

50

エチルアミノ)カルボニルアミノ]－4－メチルチオフェン－3－カルボキシレート)を他の式(5)の化合物に代え、他の式(6)の化合物を製造する。

【0160】

エチル3－エチル－5－メチル－2,4－ジオキソ－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボキシレート；

エチル3,5－ジメチル－2,4－ジオキソ－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボキシレート；

エチル5－メチル－2,4－ジオキソ－3－プロパー2－イニル－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボキシレート；および

エチル1,5－ジメチル－2,4－ジオキソ－3－プロパー2－イニル－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボキシレート。

10

【0161】

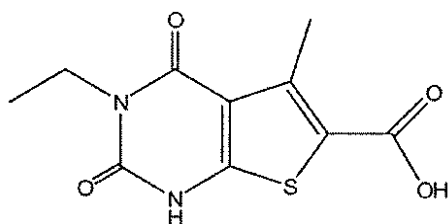
(実施例8)

(式(7)の化合物の製造)

(A. 式(7)(式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである)の化合物の製造)

【0162】

【化22】



20

エチル3－エチル－5－メチル－2,4－ジオキソ－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボキシレート(0.28g, 1mmol)および水酸化カリウム(0.28g, 5mmol)の溶液をエタノール(20ml)に溶解し、60℃で一晩攪拌した。冷却した後、溶剤を混合物から減圧下で除去し、残渣を水に溶解した。水溶液を塩酸水溶液で酸性とし、生成した析出物をろ取し、水洗し、3－エチル－5－メチル－2,4－ジオキソ－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボン酸を白色固体として得、これをエタノールから再結晶した。マススペクトル分析および ^1H NMRは満足した。

30

【0163】

(B. 他の式(7)の化合物の製造)

同様に、前記実施例8Aの手順に倣い、エチル3－エチル－5－メチル－2,4－ジオキソ－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボキシレート)を他の式(6)の化合物に代え、他の式(7)の化合物を製造した。

【0164】

5－メチル－2,4－ジオキソ－3－プロピル－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボン酸；および

40

5－メチル－2,4－ジオキソ－3－プロパー2－イニル－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボン酸。

【0165】

(C. 他の式(7)の化合物の製造)

同様に、前記実施例8Aの手順に倣い、エチル3－エチル－5－メチル－2,4－ジオキソ－1,3－ジヒドロチオフェノ[2,3－d]ピリミジン－6－カルボキシレート)を他の式(6)の化合物に代え、他の式(7)の化合物を製造する。

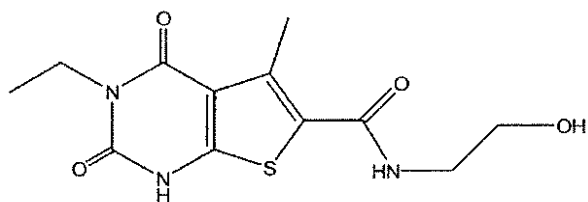
【0166】

(実施例9)

(式(8)の化合物の製造)

50

(A. 式(8) (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである) の化合物の製造)
 【0167】
 【化23】



3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(92mg, 0.36mmol)および2-アミノエタン-1-オール(33mg, 0.54mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、0℃で、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.1g, 0.54mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(73mg, 0.54mmol)およびトリエチルアミン(55mg, 0.54mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、塩化メチレンで希釈し、0.5Nの塩酸で洗浄した。生成物が水相にまだ存在し、これを塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を減圧除去した。メタノールおよび塩化メチレンを残渣に加え、白色固形物をろ取り、塩化メチレンで洗浄し、(3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))-N-(2-ヒドロキシエチル)カルボキサミドを得た。マススペクトル分析および ^1H NMRは満足した。

10

20

【0168】

(B. 他の式(8)の化合物の製造)

同様に、前記実施例9Aの手順に倣い、3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸を他の式(7)の化合物に代え、他の式(8)の化合物を製造した。

【0169】

N-((1R)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)(3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))カルボキサミド；

30

N-((1S)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)(3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))カルボキサミド；

N-((1R)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)(5-メチル-2,4-ジオキソ-3-プロピル(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))カルボキサミド；

N-((1S)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)(5-メチル-2,4-ジオキソ-3-プロピル(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))カルボキサミド；

(3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))-N,N-ジメチルカルボキサミド；および

40

6-[(4S)-4-シクロヘキシルメチル](1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン

(C. 他の式(8)の化合物の製造)

同様に、前記実施例9Aの手順に倣い、3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸を他の式(7)の化合物に代え、他の式(8)の化合物を製造する。

【0170】

(実施例10)

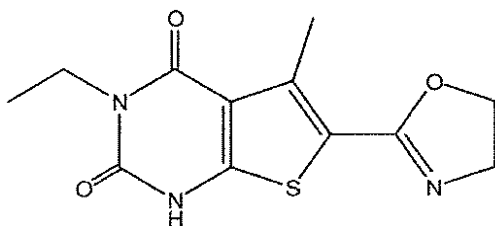
50

(式 I の化合物の製造)

(A. 式 I (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 は 1, 3-オキサゾリン-2-イルである) の化合物の製造)

【0171】

【化24】



10

(3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ(1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル))-N-(2-ヒドロキシエチル)カルボキサミド(70 mg, 0.24 mmol) およびバージェス試薬((メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム水酸化物内部塩, 64 mg, 0.27 mmol) の混合物を、テトラヒドロフラン(4 ml)中、70℃で2時間攪拌した。溶剤を混合物から減圧除去し、残渣を、5%メタノール/塩化メチレンで溶出する、分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオンを白色固体として得た。マススペクトル分析および ^1H NMRは満足した。

20

【0172】

【化24A】

^1H -NMR (CD₃OD) 1.23 (t, J = 7.04 Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 4H), 4.50 (t, 2H);

MS (EI): 279 (M^+)

(B. 他の様々な R^3 を持つ式 I の化合物の製造)

同様に、前記実施例 10 A の手順に倣い、(3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ(1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル))-N-(2-ヒドロキシエチル)カルボキサミドを、他の式(8)の化合物に代え、以下の他の式 I の化合物を製造した。

30

【0173】

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン

6-(4R)-4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-(4S)-4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン;

40

6-(4R)-4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-5-メチル-3-プロピル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-(4S)-4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-5-メチル-3-プロピル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-(4R)-4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 5-ジメチル-3-プロピル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン;

6-(4S)-4-メチル(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン;

50

6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-エチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((5R)-5-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

6-((4S)-4-エチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;および

6-((5R)-5-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン

(C. 他の式 I (式中、R³ は 1,3-オキサゾリン-2-イルである) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 10 A の手順に倣い、(3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))-N-(2-ヒドロキシエチル)カルボキサミドを他の式(8)の化合物に代え、他の式 I の化合物を製造する。

【0174】

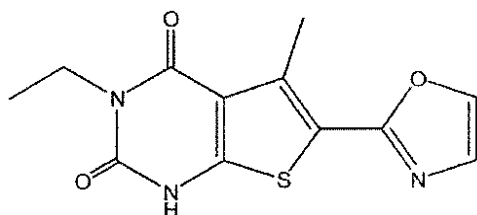
(実施例 11)

(式 I の化合物の製造)

(A. 式 I (式中、R¹ はエチルであり、R² はメチルであり、R³ はオキサゾール-2-イルである) の化合物の製造)

【0175】

【化 25】



3-エチル-5-メチル-6-((1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン(10mg, 0.036mmol)のトルエン溶液を、50℃で加熱し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(41mg, 0.18mmol)を少量ずつ加えた。得られた溶液を、95℃で一晩攪拌し、冷却し、溶剤を減圧除去した。残渣を、5%メタノール/塩化メチレンで溶出する分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、3-エチル-5-メチル-6-((1,3-オキサゾール-2-イル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを薄黄色固体として得た。

【0176】

【化 25 A】

¹H-NMR (CD₃OD) 1.23 (t, J = 7.04 Hz, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H);

MS (EI): 277 (M⁺)

(B. 他の式 I の化合物の製造)

同様に、前記実施例 11 A の手順に倣い、3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオンを他の式 I (式中、 R^3 は、不飽和複素環である) の化合物に代え、他の式 I の化合物を製造した。

【0177】

5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

1, 5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；および

10

3-エチル-1, 5-ジメチル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン。

【0178】

(C. 式 I (式中、 R^3 は 1, 3-オキサゾール-2-イルである) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 11 A の手順に倣い、3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオンを他の式 I (式中、 R^3 は 1, 3-オキサゾリン-2-イルである) の化合物に代え、他の式 I (式中、 R^3 は 1, 3-オキサゾール-2-イルである) の化合物を製造した。

【0179】

20

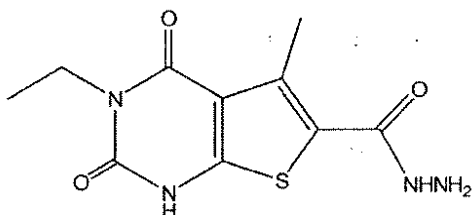
(実施例 12)

(式(9)の化合物の製造)

(A. 式(9)(式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである)の化合物の製造)

【0180】

【化26】



30

エチル 3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート (1 g, 3.3 mmol) のヒドラジン-水和物 (7 ml) 懸濁液を 120 °C で 3 時間攪拌した。液体を減圧除去し、残渣をジエチルエーテル (10 ml) で粉碎し、ろ過し、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥し、3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン-6-カルボヒドラジドを得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0181】

40

(B. 他の式(9)の化合物の製造)

同様に、前記実施例 12 A の手順に倣い、エチル 3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキシレートを他の式(6)の化合物に代え、他の式(9)の化合物を製造した。

【0182】

(実施例 13)

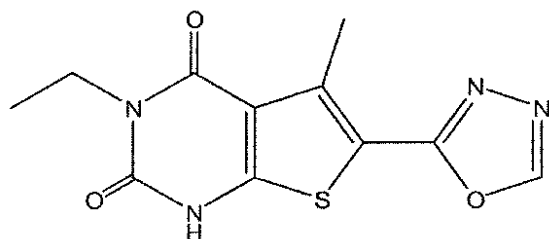
(式 I の化合物の製造)

(A. 式 I (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 は 1, 3, 4-オキサジアゾリルである) の化合物の製造)

【0183】

50

【化 27】



3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン-6-カルボヒドラジド(50mg, 0.2mmol)の酢酸(2ml)およびオルトギ酸トリエチル(2ml)混合物の懸濁液を、電子レンジ中、160℃で20分加熱した。形成した析出物を室温で放置した後、ろ取し、酢酸で洗浄し、減圧下で乾燥し、3-エチル-5-メチル-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオンを得た。

【0184】

(B. 式I(式中、R³は1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである)の化合物の製造)

同様に、前記実施例13Aの手順に倣い、オルトギ酸トリエチルを他の式: RC(OEt)₃(式中、Rは、メチル、プロピルまたはフェニルである)の化合物に代え、以下の式Iの化合物を製造した。

【0185】

3-エチル-5-メチル-6-(5-メチル(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン;

3-エチル-6-(5-エチル(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル))-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン; および

3-エチル-5-メチル-6-(5-フェニル(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン。

【0186】

(C. 他の式I(式中、R³は、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである)の化合物の製造)

同様に、前記実施例13Aの手順に倣い、場合によっては3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン-6-カルボヒドラジドを他の式(9)の化合物に代え、および場合によってはオルトギ酸トリエチルを他の式: RC(OEt)₃の化合物に代えて、ほかの式I(式中、R³は1,3,4-オキサジアゾール-2-イル誘導体である)の化合物を製造する。

【0187】

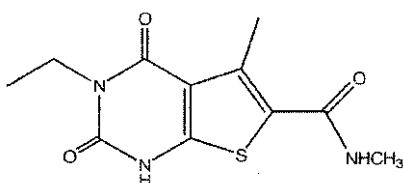
(実施例14)

(式I(式中、R³はアミドである)の化合物の製造)

(A. 式I(式中、R¹はエチルであり、R²はメチルであり、R³はメチルアミノカルボニルである)の化合物の製造)

【0188】

【化 28】



エチル 3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン

， 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレート (30 mg) のメタノール (2 ml) 溶液を、水 (5 ml) 中の 40% メチルアミンとともに、攪拌管中、60℃で一晩攪拌した。溶剤を反応混合物から減圧下除去し、残渣を 5% メタノール/塩化メチレンで溶出する分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、(3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)) -N-メチルカルボキサミドを白色固体として得た。

【0189】

(B. 式 I (式中、R³ はアミドである) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 14 A の手順に倣い、エチル 3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレート

10

【0190】

(3, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ (1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)) -N-メチルカルボキサミド；および

N-メチル (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-プロピル (1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)) カルボキサミド。

【0191】

(実施例 15)

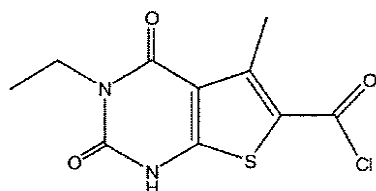
(式 (10) の化合物の製造)

20

(A. 式 (10) (式中、R¹ はエチルであり、R² はメチルである) の化合物の製造)

【0192】

【化 29】



30

3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (0.13 g, 0.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に、℃で塩化オキサリル (0.87 ml, 10 mmol) を滴下し、混合物を一晩攪拌した。次いで、溶剤を減圧除去し、3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニルクロライドを黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0193】

(B. 他の式 (10) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 15 A の手順に倣い、3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸を他の式 (7)

40

【0194】

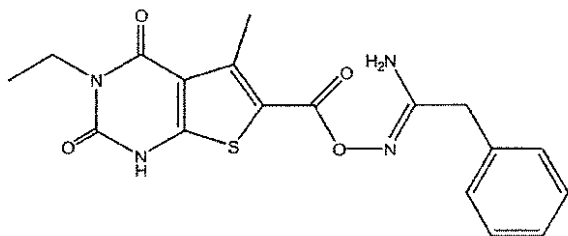
(実施例 16)

(式 (11) の化合物の製造)

(A. 式 (11) (式中、R¹ はエチルであり、R² はメチルである) の化合物の製造)

【0195】

10

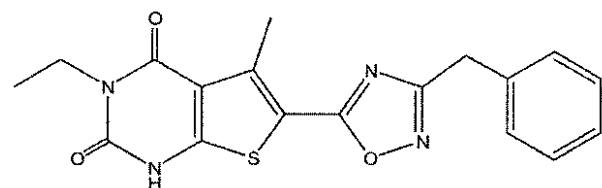


20

同様に、前記実施例 16 A の手順に倣い、3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニルクロライドを他の式 (10) の化合物に代え、他の式 (11) の化合物を得る。

(A. 式 I (式中、 R^1 はエチルであり、 R^2 はメチルである) の化合物の製造)

【化 3 1】



40

【化 3 1 A】

7.25 – 7.37 (m, 5H), 12.53 (s, 1H);

MS (EI): 368 (M^+)

50

同様に、前記実施例 17 A の手順に倣い、エチル 3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレート
を他の式 (11) の化合物に代え、他の式 I (式中、 R^3 は置換オキサジアゾールである)
の化合物を製造する。

【0200】

(実施例 18)

(式 I の化合物の製造)

(A. 式 (2) (式中、 R^1 は 2-メチルプロピルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 はアセチルである) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 1 A の手順に倣い、場合によってはエチル 2-アミノ-4-メチル
チオフェン-3-カルボキシレートを他の式 (1) の化合物に代え、および場合によっ
ては、酢酸を他の式： R^1CO_2H のカルボン酸に代えて、以下の式 (2) の化合物を製造
した：

エチル 5-アセチル-4-メチル-2- { [(2-メチルプロピル) アミノ] カルボニ
ルアミノ } チオフェン-3-カルボキシレート。

【0201】

(B. 式 I (式中、 R^1 は 2-メチルプロピルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 はア
セチルである) の化合物の製造)

同様に、前記実施例 2 A の手順に倣い、エチル 4-メチル-2- [(メチルアミノ) カ
ルボニルアミノ] -チオフェン-3-カルボキシレートを他の式 (2) の化合物に代え、
以下の式 I の化合物を製造した：

6-アセチル-5-メチル-3- (3-メチルプロピル) -1, 3-ジヒドロチオフェ
ノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン。

【0202】

(C. 式 (式中、 R^1 は 2-メチルプロピルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 は 2-
ブロモアセチルである) の化合物の製造)

攪拌した前記ステップ B の化合物 (0.28 g, 1 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 懸濁液に、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の臭素 (0.056 mL, 1.1 mmol) を
氷浴中で滴下した。得られた混合物を 1 時間還流した。冷却した反応混合物に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。有機層を分離し、さらに $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4
で乾燥し、真空蒸発させ、6- (2-ブロモアセチル) -5-メチル-3- (2-メ
チルプロピル) -1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオ
ンを得た。残渣を次のステップに直接使用した。

【0203】

(D. 式 I (式中、 R^1 は 2-メチルプロピルであり、 R^2 はメチルであり、 R^4 は水
素である) の化合物の製造)

前記ステップ C の化合物 (0.34 g, 1 mmol) を、ホルムアミド (5 mL) 中 1
80 °C で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗した。有機層
を Na_2SO_4 で乾燥し、真空蒸発させた。粗生成物を、分取用 TLC (EtOAc : ヘ
キサン = 2 : 3) で精製し、5-メチル-3- (2-メチルプロピル) -6- (1, 3-
オキサゾール-4-イル) -1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2
, 4-ジオン (0.04 g) を得た。

【0204】

(E. 式 I (式中、 R^1 は 2-メチルプロピルであり、 R^2 はメチルであり、 R^4 は水
素であり、 R^3 は様々である) の化合物の製造)

同様に、前記ステップ E の手順に倣い、ホルムアミドを他の化合物に代え、以下の式 I
の化合物を製造した：

5-メチル-6- (2-メチル (1, 3-チアゾール-4-イル)) -3- (2-メ
チルプロピル) -1, 3-ジヒドロチオフェノ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオ
ン。

10

20

30

40

50

【0205】

(実施例19)

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを製造する。

【0206】

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記成分を混合し、硬ゼラチンカプセルに詰める。

10

【0207】

(実施例20)

以下の成分を使用して錠剤製剤を製造する。

【0208】

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶性	200.0
コロイドシリコンジオキシド	10.0
ステアリン酸	5.0

成分を配合し、圧縮して錠剤を形成する。

20

【0209】

(実施例21)

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを製造する。

【0210】

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記成分を混合し、硬ゼラチンカプセルに詰める。

30

【0211】

(実施例22)

以下の成分を使用して錠剤製剤を製造する。

【0212】

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶性	200.0
コロイドシリコンジオキシド	10.0
ステアリン酸	5.0

成分を配合し、圧縮して錠剤を形成する。

40

【0213】

(実施例23)

以下の成分を含有する乾燥粉末剤吸入製剤を製造する。

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

活性成分をラクトースと混合し、混合物を乾燥粉末剤吸入装置に加える。

【0214】

50

(実施例 24)

それぞれ 30 mg の活性成分を含有する錠剤を、以下のように製造する。

【0215】

成分	量 (mg / 錠剤)	
活性成分	30.0 mg	
デンプン	45.0 mg	
微結晶性セルロース	35.0 mg	
ポリビニルピロリドン (滅菌水中 10% 溶液として)	4.0 mg	10
ナトリウム カルボキシメチルデンプン	4.5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg	
タルク	1.0 mg	
合計	120 mg	

活性成分、デンプンおよびセルロースを、第 20 番メッシュ U. S. シーブに通し、十分に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末剤と混合し、次いでこれを 16 メッシュ U. S. シーブに通す。このように製造した顆粒を、50℃～60℃で乾燥し、16 メッシュ U. S. シーブに通す。次いで、先に第 30 番メッシュ U. S. シーブに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを、顆粒に加え、混合した後、錠剤成形機で圧縮し、それぞれ 120 mg の重さの錠剤を得る。

【0216】

(実施例 25)

それぞれ 25 mg の活性成分を含有する坐剤を以下のように製造する。

成分	量	
活性成分	25 mg	
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg まで	
活性成分を第 60 番メッシュ U. S. シーブに通し、これを先に溶融させた飽和脂肪酸グリセリドに必要な最小熱を使用して懸濁させる。次いで、混合物を公称容量 2.0 g の坐剤型に注ぎ入れ、冷却する。		

【0217】

(実施例 26)

それぞれ 5.0 mL 容量当たり 50 mg の活性成分を含有する懸濁液を、以下のように製造する。

成分	量	
活性成分	50.0 mg	
キサンタンガム	4.0 mg	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース (11%)		
微結晶性 セルロース (89%)	50.0 mg	
ショ糖	1.75 g	40
安息香酸ナトリウム	10.0 mg	
芳香剤および色素	任意量	
精製水	5.0 mL まで	

活性成分、ショ糖およびキサンタンガムを配合し、第 10 番メッシュ U. S. シーブを通し、次いで先に製造した微結晶性セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、芳香剤および色素をいくつかの水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加え、必要とする容量にする。

【0218】

(実施例 27)

皮下注射製剤は以下のように製造できる。

成分	量
活性成分	5.0 mg
トウモロコシ油	10 mL
(実施例 28)	

以下の組成を有する注射製剤を製造する。

成分	量
活性成分	2.0 mg/mL
マンニトール, USP	50 mg/mL
グルコン酸, USP	適量 (pH 5~6)
水 (蒸留、滅菌)	適量、1.0 mL まで
窒素ガス、NF	適量
(実施例 29)	

10

以下の組成を有する局所製剤を製造する。

成分	グラム
活性成分	0.2~10
スパン 60	2.0
ツウィーン 60	2.0
鉱物油	5.0
ペトロラタム	0.10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	適量から 100 まで

20

水を除いて上記の全ての成分を合わせ、攪拌しながら、60℃に加熱する。次いで、激しく攪拌しながら、十分な量の水を 60℃で加え、成分を乳化させ、次いで水を適量、100gまで加える。

【0219】

(実施例 30)

徐放性組成物

成分	重さ範囲	好ましい範囲 (%)	最も好ましい範囲 (%)	
活性成分	50~95	70~90	75	
微結晶性セルロース	1~35	5~15	10.6	
(充填剤)				
メタクリル酸共重合体	1~35	5~12.5	10.0	
水酸化ナトリウム	0.1~1.0	0.2~0.6	0.4	
ヒドロキシプロピル	0.5~5.0	1~3	2.0	
メチルセルロース				
ステアリン酸	0.5~5.0	1~3	2.0	40
マグネシウム。				

【0220】

本発明の徐放性製剤を以下のように製造する。化合物、pH-依存性バインダーおよび任意の賦形剤を完全に混合する (乾燥配合)。次いで、乾燥配合混合物を、配合粉末剤に噴霧する強塩基の水溶液の存在下、顆粒化する。顆粒を乾燥し、ふるいにかけ、場合によっては潤滑剤 (たとえば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム) と混合し、錠剤に圧縮する。好ましい強塩基の水溶液は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物の溶液、たとえば、水 (場合によっては、低級アルコールのような水混和性溶剤を 25% まで含有する) 中の水酸化ナトリウムである。

【0221】

50

識別、味をマスクする目的のため、および嚥下の容易性を改善するため、得られた錠剤を、場合によっては被膜剤で被覆してもよい。被膜剤は、通常、錠剤重量の2%と4%との間の範囲の重さで存在する。適切な膜形成剤は、当該分野で周知であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリレート共重合体（ジメチルアミノエチルメタクリレート／メチルブチルメタクリレート共重合体－Eudragit（登録商標）－Rohm. Pharma）などが挙げられる。これらの被膜剤は、場合によっては、着色剤、可塑剤、および他の補助成分を含有してもよい。

【0222】

圧縮された錠剤は、たとえば、8Kp圧縮に耐えるのに十分な硬さを持つ。錠剤サイズは、主に、錠剤中の化合物の量に依存する。錠剤は、遊離化合物ベースで300～1100mg含有する。たとえば、錠剤は、遊離化合物ベースで400～600mg、650～850mg、および900～1100mgの範囲の量を含有する。

10

【0223】

溶解速度に作用するため、粉末剤を含む化合物を湿潤状態で混合する時間を制御する。たとえば、合計粉末剤の合計混合時間、すなわち、粉末剤が水酸化ナトリウム溶液に曝されている時間は、1～10分、たとえば、2～5分の範囲である。顆粒化の後、粒子は造粒機から取り出され、流動床乾燥機に置かれ、約60℃で乾燥する。

【0224】

（実施例31）

（A_{2A}結合アッセイ）

20

（A_{2A}拮抗剤活性の測定）

（試薬）

トリチウムアデノシンA_{2A}拮抗剤、3-（3-ヒドロキシプロピル）-7-メチル-8-（m-メトキシスチリル）-1-プロパルギルキサンチン、（3H-MSX-2，特異活性：80Ci/mmol）を、American Radiolabeled Chemicals社（St. Louis, MO）から購入した。トリチウムアデノシンA₁拮抗剤、1,3-ジプロピル-8-シクロペンチルキサンチン（[³H]DPCPX，特異活性：120Ci/mmol）を、Perkin Elmer（Boston, MA）から購入した。トリチウムアデノシンA_{2a}拮抗剤、4-（2-[7-アミノ-2-（2-フリル）[1,2,4]トリアゾロ[2,3-a][1,3,5]トリアジン-5-イルアミノ]エチル）フェノール（[³H]ZM241385特異活性：27.4Ci/mmol）を、American Radiolabeled Chemicals社（St. Louis, MO）から購入した。アデノシンデアミナーゼ（ADA）を、Roche Molecular Biochemicals（Nutley, NJ）から購入した。GTPをSigmaから購入した。化合物の濃縮ストック溶液（10mM）を、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、-20℃で保存し、試験に用いるために、トリス-EDTA緩衝液（50mMのトリスおよび1mMのEDTA，10mMのMgCl₂，pH7.4）で希釈した。トリス-EDTA緩衝液中のジメチルスルホキシドの最終含有率は、試験の間、1%以下であった。体重が250～400g、8～10週齢のオスのスプラッグ・ドーレイ・ラットを、Charles River Labs（Wilmington, MA）から購入した。

30

40

【0225】

（細胞培養）

ヒトA_{2A}アデノシン受容体またはヒトA_{2B}アデノシン受容体を安定的に発現するHEK293（ヒト胚腎臓293）細胞を、10%ウシ胎仔血清、2mMのL-グルタミン、100IU/mlのペニシリン、50μg/mlのストレプトマイシンおよび2μg/mlのピューロマイシンを補充したDMEM中に維持した。ヒトA₁アデノシン受容体またはヒトA₃アデノシン受容体を安定に発現するCHO（チャイニーズハムスターの卵巣）細胞を、10%ウシ胎仔血清、2mMのL-グルタミン、100IUのペニシリン、50μgのストレプトマイシンおよび8μg/mlのピューロマイシンを補充したF12K

50

培地中に維持した。PC12（ラット褐色細胞腫）細胞を、10%ウマ血清および2.5%ウシ胎仔血清、2mMのL-グルタミン、100IU/mlのペニシリンおよび50μg/mlのストレプトマイシンを補充したF12K培地で培養した。全ての細胞は、加湿された5%CO₂/95%空気インキュベーター内に37℃で保たれ、1週間に2回再培養した。

【0226】

（膜調製）

150mm²皿の中の培養細胞を、PBSで1回洗浄し、スクラッピングによって切り離し、プロテアーゼ阻害剤カクテルを含有する緩衝液A（10mMのHEPES、10mMのEDTA、pH7.4）で集めた。次いで、細胞をハンドヘルドホモジナイザーにより、1分間に4.5回の速度で均質化した。均質化物をベックマン超遠心分離機により、29,000×gの速度で15分間遠心分離した。ペレットを、緩衝液HE（10mMのHEPES、1mMのEDTA、pH7.4、プロテアーゼ阻害剤カクテルを有す）に再懸濁し、再び、29,000×gで15分間遠心分離した。粗膜を、緩衝液HEを使用して再懸濁し、タンパク質濃度を、BSAを標準として、Loweryの方法によって測定した。同様の手順を、新鮮なラット組織の膜を調製するために使用した。全ての実験手順は、4℃で行った。膜を分取し、-80℃に保った。

10

【0227】

（放射リガンド結合アッセイ）

結合アッセイは、アデノシンデアミナーゼおよび50mMのトリス-EDTA緩衝液（pH=7.4）で処理した15μgのA_{2A}膜（ヒト組換えA_{2A}膜、ラット線条体膜、またはPC12細胞膜）を利用し、次いで、本発明の化合物の2μLの連続希釈されたDMSOストック溶液を、10μMから0.1nMの範囲の濃度で混合し、あるいはコントロールには2μLのDMSOのみを与え、次いで、トリス-EDTA緩衝液（50mMのTris、1mMのEDTA、10mMのMgCl₂、pH7.4）中のトリチウム拮抗剤、3-（3-ヒドロキシプロピル）-7-メチル-8-（m-メトキシスチリル）-1-プロパルギルキサンチン（³H-MSX-2）を加え、最終濃度を2nMとした。23℃で2時間培養した後、膜ハーベスターを使用して該溶液をろ過し、複数回（3×）膜を洗浄した。フィルター板をシンチレーションカクテルで計測し、本発明の競合結合組成物による変位³H-MSX-2の量を得た。放射リガンド結合データをGraphPad Prismバージョン4.0（San Diego, CA）を使用して分析した。適正な場合は、3個以上の個々の平均値の間の差の優位性を、1元配置ANOVA、次いでStudent-Newman-Keuls試験によって決定した。0.05未満のAP値は、十分に優位な差があることを示すと考えた。

20

30

【0228】

前記のアッセイを使用し、本発明の化合物のK_i（A_{2A}）データを作成した。数多くの代表的な化合物のデータが以下の表1にある。

【0229】

【表 1】

実施例番号	名称	$K_f(A_{2A})$ NM
I.	6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	76
II.	3-エチル-6-(3-フリル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	88
III.	3-エチル-5-メチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	97
IV.	3-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	105
V.	3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	134
VI.	3-エチル-5-(2-フリル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	137
VII.	3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	152
VIII.	(3, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ(1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル))-n-メチルカルボキサミド	274
IX.	5-メチル-3-プロパ-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	365
X.	3-エチル-5-メチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	397
XI.	3-エチル-1, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロベンゾ[b]チオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	458
XII.	3-エチル-5-メチル-6-(3-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	559
XIII.	3, 5-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-	

【 0 2 3 0 】

【表 2】

	ジオン	648
XIV.	n-メチル(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-プロピル(1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル))カルボキサミド	650
XV.	(3-エチル-5-メチル-2, 4-ジオキソ(1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル))-n-メチルカルボキサミド	676
XVI.	3-エチル-5, 6-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	699
XVII.	エチル3, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート	715
XVIII.	3-エチル-5-メチル-6-[1-ベンジルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	752
XIX.	5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	780

【 0 2 3 1 】

【表 3】

XX.	3-エチル-5-メチル-6-[3-ベンジル(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)]-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	805
XXI.	3-エチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	230
XXII.	3-エチル-1-メチル-5-(5-メチル(2-フリル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	896
XXIII.	5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	96
XXIV.	1, 5-ジメチル-3-(2-プロピルメチル)-6-(1, 3-オキサゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[1, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	165
XXV.	エチル5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-プロパ-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート	300
XXVI.	エチル1, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-プロパ-2-イニル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート	49
XXVII.	3-エチル-5-メチル-6-ピロール-2-イル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	180
XXVIII.	5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾリン-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	137
XXIX.	5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	75
XXX.	6-(3-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	158
XXXI.	3-エチル-5-メチル-6-(4-メチル(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	150
XXXII.	3-エチル-5-メチル-6-(3-メチル(2-チエニル))-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	110
XXXIII.	3, 5-ジメチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	150
XXXIV.	6-(2-フリル)-3, 5-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	110
XXXV.	3-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(2-チエニル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	195
XXXVI.	3-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(2-フリル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	170
XXXVII.	3-エチル-5-メチル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	167
XXXVIII.	3-エチル-5-メチル-6-(2-ピリジル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	120
XXXIX.	3-エチル-6-(2-フリル)-1, 5-ジメチル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	250
XL.	1, 5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン	347
XLI.	5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-プロピル-1, 3-ジヒドロチオフェノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸	569

【 0 2 3 2 】

【表 4】

XLII	N-((1R)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)(3-エチル-5-メチル-2,4-ジオキソ(1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル))カルボキサミド	769
XLIII	6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-3-エチル-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	93
XLIV	1-エチル-6-(2-フリル)-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	457
XLV	6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-プロピル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	95
XLVI	3-エチル-6-(3-フリル)-1,5-ジメチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	546
XLVII	3-エチル-1,5-ジメチル-6-(4-メチル(2-チエニル))-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	524
XLVIII	3-エチル-1,5-ジメチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	199
XLIX	3-エチル-1,5-ジメチル-6-ピロール-2-イル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	488
L	3-エチル-1,5-ジメチル-6-(2-ピリジル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	485
LI	6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	48
LII	1,5-ジメチル-3-プロパー-2-イニル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	720
LIII	6-((4S)-4-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	304
LIV	3-エチル-6-(6-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	406
LV	3-エチル-6-(2-メトキシ(3-ピリジル))-5-メチル-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	529
LVI	6-((4S)-4-エチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	58
LVII	6-((5R)-5-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-5-メチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	239
LVIII	6-((4S)-4-エチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	119
LIX	6-((5R)-5-メチル(1,3-オキサゾリン-2-イル))-1,5-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-1,3-ジヒドロチオフェノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン	450

(cAMPアッセイ)

HEK293-A_{2A}細胞およびPC12細胞を150×25mm組織培養皿に播種し、約80%の密集状態になるまで36～72時間成長させた。次いで、細胞をPBSで1回洗浄し、2mMのEDTAを含有するPBSで取り外した。細胞を1000rpmの速度でペレット状にし、Opti-MEM Iに再懸濁した。ADA(1U/ml)を加え、アデノシンを除いた。細胞を96-ウェルプレートに入れ(約6500個の細胞/ウェル)、37℃で30分間、拮抗剤(5分間予備処理された)の不存在または存在下、アゴ

10

20

30

40

50

ニストで培養した。cAMP生成を、製造業者の指示に従い、DiscoverXキットを使用して測定した。

【0233】

(実施例32)

(ラットにおける、抗パーキンソン病活性インビボハロペリドール誘発カタレプシーの評価)

この方法は、神経安定ドーパミンD₂拮抗剤、ハロペリドールを受けた後の外部から強制された姿勢に反応する動物の能力を評価する。L-DOPAのようなパーキンソン病の処置に効果のある薬物は、ハロペリドール誘発カタレプシーをブロックする(Mandhane, S. N.; Chopde, C. T.; Ghosh, A. K. (1997)。アデノシンA_{2A}受容体は、ラットにおいて、ハロペリドール誘発カタレプシーを調整する。

【0234】

本発明の化合物を、注射用に調製し、生理食塩液を使用して最終濃度に希釈する。3,7-ジメチル-1-プロパルギルキサンチン(DMPX)(0, 3mg/kg)を生理食塩水に溶解する。全薬物を容量2ml/kgで投与する。動物には、3種の注射、すなわち、(1)試験の6時間前にビヒクルまたは化合物を経口投与(2)試験の2.5時間前にハロペリドール(0.2mg/kg)を腹腔内投与および(3)試験の30分前にビヒクルまたはDMPX(3mg/kg)を与える。

【0235】

試験手順は以下の通りである。

【0236】

ステップI ラットを飼育ゲージから取り出し、テーブルに置く。背中にやさしく触れるまたは押した時、ラットが動かなければ、0.5の点数を付ける。

【0237】

ステップII ラットの前足を、高さ3cmの木製ブロックに、かわるがわるに置く。ラットが15秒以内にこの姿勢を正さなければ、足毎に、ステップIの点数に0.5の点数を加える。

【0238】

ステップIII ラットの前足を、高さ9cmの木製ブロックにかわるがわるに置く。ラットが15秒以内に姿勢を正さなければ、ステップIおよびIIの点数に、点数を加える。したがって、任意の動物に関し、得られうる最も高い点数は、合計カタレプシーを反映し、3.5(カットオフスコア)である。

【0239】

試験のデータは、適正な場合は、Kruskal-Wallis ANOVA、次いでMann-Whitney U試験を用いて分析し、平均* $p < 0.05$ 対ビヒクルコントロールの平均+/-標準誤差として表す。

【0240】

(MPTP病変モデル)

マウス(C57/BL Harlan)に、1.0μlの容量で、試験化合物、ビヒクルコントロールおよびポジティブコントロールを片側線条体内注入する(15匹のマウス/群)。試験化合物の投与から30分後、全てのマウスにMPTP(N-メチル-4-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン)(25mg/kg s.c)を全身的に投与し、このMPTP処置を24時間後に繰り返す。適切な時点で、自動活性化モニターで測定して、動物の自発的運動活性を対照動物と比較する。

【0241】

第2回目のMPTP注射から14日後、動物を致死させ、ドーパミンおよびその代謝物、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸およびホモバニリン酸のHPLC分析用に、線条体組織を切開した。電気化学検出に連結する逆相HPLC(Antec Decade検出器, 光沢のある炭素セル, +0.65V対Ag/AgClリファレンス電極に設定)を採用する。HPLC移動相は、0.15MのNaH₂PO₄ sub. 4、0.1

10

20

30

40

50

mMのEDTA、0.55mMのオクチルサルフェート、16%メタノール（pH3.6、オルトリン酸で調節）で構成される。

【0242】

MPTP誘発中脳損傷への試験化合物の効果は、試験化合物注射の同じ側および反対側から取れる尾状組織におけるドーパミン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸およびホモバニリン酸濃度を比較することによって示される。移動力、ならびにカテコールアミンおよび代謝産物の組織濃度における試験化合物のMPTP誘発効果の影響を、適正な試験での分散分析（ANOVA）を繰り返し測定することによって分析する。

【0243】

（実施例33）

（ラットにおけるインビボアルコール乱用の処置の評価）

体重が約250gのオスのロング・エバンズ・ラット（Harlan, Indianapolis, IN）を、独立して、可能な限り自由に、食事および水で飼育し、12時間明暗周期を保つ。自己投与のためのエタノール希釈液（10%v/v）を、95%エチルアルコールおよび水道水を使用して調製する。ショ糖溶液（10%w/v）を、水道水を使用して調製する。試験化合物を温生理食塩水に溶解し、1ml/kg容量を投与する。エタノールオペラント自己投与は、防音室内に入れられた標準のオペラントチャンバー（Med Associates, Georgia, VT）で行われる。各チャンバー（33×30.5×33cm）には、右壁に対し、床から7cm、右壁の左右の端からそれぞれ1cmの所に2個の格納式のレバーがある。床から2.5cm上で、チャンバーの中央に向かってレバーから6cmに位置する1個の凹んだ皿は、強制剤の受け口である。2個の受け口応答レバーの1個が反応した時、流体（0.1ml）が10個のシリンジポンプから供給される。レバーが押された時、3秒トーンが発せられる。働かないレバーを押しても、一晚ショ糖が送られる間を除いて、視覚的／聴覚的合図も、強制的供給も起こらない。トレーニング活動の始まりは、レバーに直面する壁の中央、床から27.2cm上に位置するハウスライトが点灯することによって通知される。コンピュータ制御刺激および流体供給、およびオペラント反応を記録する。

【0244】

エタノールオペラント自己投与を始める前に、ラットを、液体源としては10%エタノール溶液にのみ、そのケージに4日間入れ、これに曝す。次の14日間は、動物に、段階的ガラス管から、水道水中の10%エタノール溶液または水道水の間で自由に選択させる。この14日間の最終日に、些細な変更を加えたショ糖給餌法（Samson, 1986）に従って、オペラント自己投与を開始する。ラットを連続2日間1日当たり30分の水に制限する。水を制限した2日目の夜、ラットをオペラントチャンバー内に、一晚12～15時間置き、強制剤として10%ショ糖を与え、両方のレバーを働くようにしたFR1計画（レバーを1回押す毎に0.1mlの1強制剤）を行う。次の日、オペラント自己投与トレーニングを始める。次の4、5日間、水を制限した状態に動物を保ち、その間に45分間のセッションを1日1回、10%エタノール溶液を強制剤として、1個のレバーを働くようにしたFR1計画を受けさせる。次いで、実験の残りの期間彼らのゲージに水を自由に与え、先に記載したセッションをもう2、3回訓練する。次の日、セッションを30分に短縮し、反応の比をFR3計画に増加させた。エタノールを甘い溶液（10%ショ糖／10%エタノール）に加え、ラットにこの溶液のセッションを3、4回受けさせ、次いで10%エタノールのみのセッションを少なくとも20回受けさせた。どの薬物処置が始まる前にも、8セッションで最小平均0.3g/kgエタノールの消費が必要である。

【0245】

（実施例34）

（ニコチン依存性の低下）

生体材料：ウィスター系由来のオスのラット（250～300g）を、2つの群で飼育し、温度制御の環境で12時間：12時間明サイクル（0600時オンー1800時オフ）で維持し、実験動物が到着した時、研究実験に使用される実験動物を慣れさせる1週間

の期間の間、該動物には、餌および水への自由なアクセスが与えられた。実験動物の使用および世話に関する現行のNIHガイドライン、および全ての適用可能な地方、州および連邦レベルの規制およびガイドラインに従って、取り扱い、飼育し、致死させる。実験的試験の前、手でいじられるストレスに対する感度を下げるため、動物を数日間毎日手でいじる。細胞サイズ ($n = 8$) は、薬物効果の信頼のおける評価を与える。

【0246】

薬物処理：ウィスター系ラットに、試験化合物 (0.00 , 7.5 , 10 , および 15 mg/kg) を腹腔内投与 ($i.p.$) により、数回投与し、ポジティブコントロール化合物、メカミラミン (1.5 mg/kg , 皮下注射 ($s.c$) で投与する。化合物を、S Aセッションの30分前に投与する。試験化合物を、 7.5 mg/kg (3.75 mg/ml) および 10 mg/kg (5 mg/ml) 用量を 2 ml/kg で、および 15 mg/kg 用量 (5 mg/ml) を 3 ml/kg で投与する。化合物をトウモロコシ油 (VEH) に溶解し、投与の2時間前までに、少なくとも30分音波処理を行う。メカミラミンを 0.09% 等張生理食塩水に溶解し、容量 1 ml/kg で投与する。

10

【0247】

装置：食事トレーニングおよびニコチン自己投与を、8個の標準Coulbournオペラントチャンバーで行う。各チャンバーを防音箱に入れる。オペラントチャンバーには、床から 2 cm 上に2個のレバーが備えられ、チャンバーの背面壁上の右のレバーから 2 cm 上に合図の灯りが備えられる。食事トレーニングに関して、フードホッパーが、背面壁の中央の、各レバーの左/右に 2 cm の所に配置される。静脈内注入は、防音室の外側にある注入ポンプ (Razel, CT) を介して、1秒間隔で 0.1 ml の容量で供給される。

20

【0248】

食事トレーニング：Hyytiaら (1996) の方法により示されるように、レバーの押し方を構築する。最初、ラットは毎日 15 グラムの餌 (自由摂食時の体重の約 85%) に制限する。食餌制限の2日目後、ラットを、1秒の小休止 (TO-1) を伴う強化 (レバー1押し当たり1餌ペレット) の固定した比1 (FR1) スケジュール下で、餌に反応するようにトレーニングする。トレーニングは、1日あたり2回行われ、TO期間は、徐々に 20 秒まで増やす。一度ラットが強化のFR1-TO20スケジュールで反応する安定したベースラインを獲得すれば、頸静脈カテーテルインプラント外科手術の準備の前に、彼らを自由な食事に戻す。

30

【0249】

外科手術：ラットをケタミン/キシラジン混合物で麻酔し、連用サイラスティック頸静脈カテーテルを外頸静脈に挿入し、皮下に通って動物の背中に取り付けられたポリエチレンアッセンプリに通す。カテーテルアッセンプリは、 13 cm の長さのサイラスティックチューブ (内径 0.31 mm ; 外径 0.64 mm) で構成され、直角に曲げられたガイドカニューレに接続される。カニューレは、歯科用セメントに埋め込まれ、 $2 \times 2 \text{ cm}$ 角の耐久性メッシュで固定される。カテーテルをラットの背中から頸静脈に皮下的に通し、そこに挿入し、非吸収性シルク縫合糸で固定する。外科手術がうまく完了すれば、ラットには、自己投与期間が始まる前、3~5日間の回復期間を与える。回復期間の間、ラットが自由に餌に接するようにし、カテーテル内での血液凝固および感染の予防のため、 66 mg/ml のチメンチンを含む 30 単位/ ml のヘパリン添加生理食塩水を毎日、カテーテルに流す。

40

【0250】

ニコチン自己投与：カテーテルインプラント外科手術からうまく回復した後、ラットの餌を再び、自由摂食時の体重の 85% に減らす。自己投与期間が始まると、対象を、強制剤のFR1-TO-20スケジュール下、安定した応答が達成されるまで、1週間当たり5日間、1時間ベースライン時間中IV自己投与ニコチンでトレーニングする。3連続セッションを通しばらつきが 20% 未満である場合を、安定した応答と定義する。ニコチンの安定した応答を獲得した後、被験者内ラテン方格法を用いて、種々の用量の試験化合物

50

を試験する。1 試験セッションに関し各用量の試験化合物で処置した後、ラットにニコチンの自己投与をさせ、その後、1 試験自己投与セッションの間、次の用量を探る前に1～3日間、「再度ベースライン」とする。第一化合物の試験の後、ラットにポジティブコントロール化合物、メカミラミン（1.5 mg/kg）を交差試験の条件に従って投与する。

【0251】

SAセッションの間、カテーテル開存性を確保するために、試験の前にラットを生理食塩水で洗い流し、カテーテル中の血液凝固および感染を予防するために、試験後に66 mg/mlのチメンチンを含む30単位/mlのヘパリン添加生理食塩水で再び洗い流す。カテーテル開存性に問題があり、応答速度に予期しえぬシフトあるいはカテーテルからの血液の引抜き不能によって実証された場合、0.1 mlの短時間作用型麻酔薬（プレビタール）を注入する。開存カテーテルを付けた動物は、3秒以内に筋緊張の早期喪失を発揮する。プレビタール試験によるもはや開存ではないカテーテルを付けたラットは、実験から除く。

【0252】

（データ分析）

データを複数のオペラントチャンバーからオンラインで集め、ニコチンのバーを押した平均累積数として報告する。データは、PC-互換コンピュータで、Stat View統計パッケージを使用して分析する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/063143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D495/04 A61K31/519 A61P3/04 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FUMIYOSHI ISHIKAWA ET AL: "Cyclic guanidines. 14. Imidazo[1,2-a]thienopyrimidin-2-one derivatives as blood platelet aggregation inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 24, 1981, pages 376-382, XP002402379 ISSN: 0022-2623 figure I; table I; compound 1 ----- --/--	1-3,5
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 28 September 2007		Date of mailing of the International search report 10/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/063143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROBBA M ET AL: "SYNTHESE DE LA THIENO[2.3-D]PYRIMIDINE ET DE QUELQUES DERIVES SYNTHESIS OF THIENO[2,3-D]PYRIMIDINE AND SOME DERIVATIVES" COMPTES RENDUS HEBDOMADAIRES DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES, SERIE C: SCIENCES CHIMIQUES, GAUTHIER-VILLARS. MONTREUIL, FR, vol. 266, no. 1, 8 January 1968 (1968-01-08), pages 128-130, XP000571655 compound X	1,2,5
X	PATIL V D ET AL: "The synthesis of thieno[2,3-d]pyrimidine nucleosides related to the naturally occurring nucleosides cytidine and uridine" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1980, pages 1853-1858, XP002402378 ISSN: 0300-922X page 1854; compounds 3B,5,7	1,2,5, 11-13
X	ARYA V P ET AL: "SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLES: PART V-SYNTHESIS OF THIENO[2,3-D]PYRIMIDINES & CERTAIN RELATED CONDENSED THIOPHENES" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, JODHPUR, IN, vol. 9, November 1971 (1971-11), pages 1209-1212, XP008063107 page 1210; compounds XI, XII page 1212; compounds XI, XII page 1210, left-hand column, last paragraph	1,2,5, 17,19
X	BOEHM R ET AL: "UEBER THIENO-VERBINDUNGEN 6. MITTEILUNG: ZUR DARSTELLUNG VON 3,4-DIHYDRO-4-OXOTHIENO[2.3-D]PYRIMIDIN-UND 1,2,3,4-TETRAHYDRO-2,4-DIOXOTHIENO[2.3-D]PYRIMIDIN-3-YLALKANCARBONSAE UREDERIVATEN" PHARMAZIE, DIE, GOVI VERLAG, ESCHBORN, DE, vol. 41, no. 9, 1986, page 661, XP008063139 ISSN: 0031-7144 page 661; compounds 2A,2C	1-3

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/063143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROMEO G ET AL: "Synthesis of New Thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-(1H,3H)-diones with Analgesic and Anti-inflammatory Activities" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 48, no. 1, 1998, pages 167-172, XP002139815 ISSN: 0004-4172 page 168; figure I; compound 10 page 169; table 2; compound 10	1,2,17
X	GUETSCHOW M ET AL: "Novel thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ones as INHIBITORS OF HUMAN LEUKOCYTE ELASTASE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, no. 10, 1998, pages 1729-1740, XP002220080 ISSN: 0022-2623 page 1730; compound 65 page 1739; compound 65	1-3,17
X	KOSAKU HIROTA, MITSUOMI SHIRAHASHI AND SHIGEO SENDA: "Pyrimidines. 65. Synthesis of 6-substituted Thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 27, 1990, pages 717-721, XP002452864 page 717; figure 1; compound 3 page 718; figure 3; compounds 10,11,13 page 719; compounds 3,10,11 page 720; compound 13	1,11,17, 21
X	US 2003/004172 A1 (HARTER WILLIAM GLEN [US] ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) examples 1-389	1,2,7, 11,15, 17,21
X	HOSNI, HANAA M.: "Synthesis and molluscicidal activity of some new thieno[2,3-d]pyrimidinones and their related derivatives" EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, 42(5), 469-480 CODEN: EGJCA3; ISSN: 0449-2285, 1999, XP009090106 RN:257870-37-4 page 471; compound 3A	1,2,7
X	WO 98/54190 A (ASTRA PHARMA PROD [GB]; ASTRA AB [SE]; CHESHIRE DAVID [GB]; COOKE ANDR) 3 December 1998 (1998-12-03) example 81	1,11,17
Y	abstract; claims 1-19	1-22
Y	page 22 - page 23	1-22
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/063143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/055524 A (VERNALIS RES LTD [GB]; GILLESPIE ROGER JOHN [GB]; LERPINIÈRE JOANNE [G]) 18 July 2002 (2002-07-18) - abstract; claims 1-48; examples 1-188 page 75 - page 80	1-22
Y	WO 2005/042534 A (CV THERAPEUTICS INC [US]) 12 May 2005 (2005-05-12) - abstract; claims 1-32; examples 1-44	1-22
Y	WO 03/082873 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA [ES]; VIDAL JUAN BERNAT [ES]; ESTEVE TRIAS CRI) 9 October 2003 (2003-10-09) - abstract; claims 1-19 page 28 - page 31	1-22
A	IVANOV ANDREI A ET AL: "Molecular Modeling and molecular dynamics simulation of the human A(2B) adenosine receptor. The study of the possible binding modes of the A(2B) receptor antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 22, November 2005 (2005-11), pages 6813-6820, XP002452866 ISSN: 0022-2623 abstract; figure 2	1-22
A	MULLER C ET AL: "Configurationally stable analogs of styrylxanthines as A2A adenosine receptor antagonists" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 32, no. 9, September 1997 (1997-09), pages 709-719, XP004094067 ISSN: 0223-5234 abstract; figure 3; compounds 19,20	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/063143

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 3-6, 9, 10, 13, 14, 21, 22
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/063143

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 3-6, 9, 10, 13, 14, 21, 22

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 1-22 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims.

The search of claim was restricted to compounds of the formula I for which:

"R3 is an optionally substituted 5 or 6 membered monocyclic heterocycle or heteroaryl containing 1,2,3 or 4 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen".

Subsequently, only compound claims 7, 8, 15 and 16 were fully searched, while claims 1, 2, 11 and 12 were partially searched in respect of the definition of R3 mentioned above.

The documents containing references to claims 3-6, 9, 10, 13, 14, 21 and 22 were found in the initial phase of the search.

Further, although claims 18-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound of the formula I for which R3 is an optionally substituted 5 or 6 membered monocyclic heterocycle or heteroaryl containing 1,2,3 or 4 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/063143

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003004172	A1	02-01-2003	NONE	
WO 9854190	A	03-12-1998	AT 226205 T	15-11-2002
			AU 723708 B2	07-09-2000
			AU 7680898 A	30-12-1998
			BR 9809481 A	20-06-2000
			CA 2289509 A1	03-12-1998
			CN 1264382 A	23-08-2000
			CZ 9904201 A3	12-07-2000
			DE 69808765 D1	21-11-2002
			DE 69808765 T2	24-07-2003
			DK 991653 T3	06-01-2003
			EE 9900539 A	15-06-2000
			EP 0991653 A1	12-04-2000
			ES 2184270 T3	01-04-2003
			HU 0003355 A2	28-02-2001
			ID 28432 A	24-05-2001
			IS 5264 A	23-11-1999
			JP 2002500666 T	08-01-2002
			NO 995810 A	27-01-2000
			NZ 500853 A	25-05-2001
			PL 337126 A1	31-07-2000
			PT 991653 T	28-02-2003
			RU 2225410 C2	10-03-2004
			SK 151399 A3	16-05-2000
			TR 9902904 T2	21-06-2000
			UA 61111 C2	16-10-2000
			US 6180635 B1	30-01-2001
			US 6342502 B1	29-01-2002
WO 02055524	A	18-07-2002	CA 2434005 A1	18-07-2002
			EP 1349861 A1	08-10-2003
			JP 2004524293 T	12-08-2004
			US 2004097524 A1	20-05-2004
WO 2005042534	A	12-05-2005	AU 2004285013 A1	12-05-2005
			BR PI0415888 A	09-01-2007
			CA 2544193 A1	12-05-2005
			CN 1890241 A	03-01-2007
			EP 1678181 A2	12-07-2006
			JP 2007509947 T	19-04-2007
			KR 20060111467 A	27-10-2006
			MX PA06004789 A	03-07-2006
WO 03082873	A	09-10-2003	AU 2003215680 A1	13-10-2003
			EP 1492793 A1	05-01-2005
			ES 2208063 A1	01-06-2004
			JP 2005526817 T	08-09-2005
			US 2005261248 A1	24-11-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
	A 6 1 P 9/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エルジン, エルファティ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フレモント, クリークウッド ドライブ 4 6 4 4

(72)発明者 カーラ, ラオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, コネマラ ウェイ 1 2 5, ナンバー 9

(72)発明者 サブロッキ, ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, スリーパー アベニュー 5 8 0

(72)発明者 リー, シャオフェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, モンテリーナ コート 1 6 1

(72)発明者 ペリー, タオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア, サン ノゼ, アデア ウェイ 5 1 0 9

(72)発明者 小林 徹也
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 6, サニーベール, イースト イブリン アベニュー 7 3 0 ナンバー 8 2 8

(72)発明者 パークヒル, エリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, エッジウッド ウェイ 1 2 6 8

F ターム (参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG01 HH08 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB29 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA12 ZA15
ZA36 ZA41 ZA70 ZC02 ZC39 ZC42