

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-509036(P2005-509036A)

【公表日】平成17年4月7日(2005.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-014

【出願番号】特願2003-544050(P2003-544050)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 473/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/522 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/53 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/16 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 473/06 (2006.01)**

**C 0 7 D 473/08 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 473/04

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 473/06

C 0 7 D 473/08

【手続補正書】

【提出日】平成17年9月16日(2005.9.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

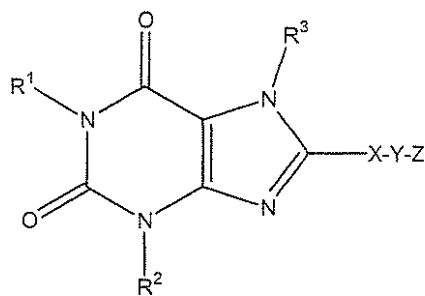
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

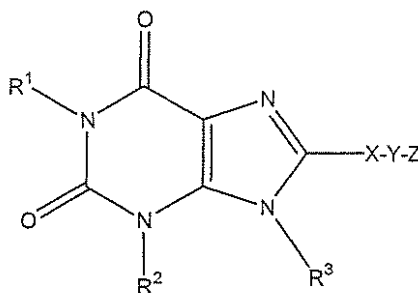
【請求項1】

遊離塩基、医薬的に許容される塩、医薬的に許容されるエステル、プロドラッグ、水和物、または多形体としての、式 I または式 II :

【化 1】



式 I



式 II

[ 式中、

$R^1$  および  $R^2$  は独立して、水素、適宜置換されたアルキル、または - D - E 基から選択され、またここで、D は、共有結合またはアルキレンであり、E は、適宜置換されたアルコキシ、適宜置換されたシクロアルキル、適宜置換されたアリール、適宜置換されたヘテロアリール、適宜置換されたヘテロサイクリル、適宜置換されたアルケニル、または適宜置換されたアルキニルであるが、ただし D が共有結合の場合 E はアルコキシではあり得ず；

$R^3$  は、水素、適宜置換されたアルキルまたは適宜置換されたシクロアルキルであり；

X は、適宜置換されたアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

Y は、共有結合またはアルキレンであり、またここで、1 個の炭素原子は、- O -、- S -、または - NH - に適宜置き換わり得、またヒドロキシ、アルコキシ、適宜置換されたアミノ、または - C O R ( R はヒドロキシ、アルコキシまたはアミノである ) で適宜置換されるが；ただし、適宜置換する置換基がヒドロキシまたはアミノの場合、ヘテロ原子に隣接され得ず；および

Z は、水素、適宜置換された単環式アリールまたは適宜置換された単環式ヘテロアリールであるが；ただし、Y が共有結合で且つ X が適宜置換された、該プリン環と炭素原子で結合する 1, 4 - ピラゾレンである場合のみ、Z は水素であり；および X が適宜置換されたアリーレンである場合、Z は適宜置換された、イミダゾールを除く単環式ヘテロアリールである ]

の化合物。

【請求項 2】

$R^1$  および  $R^2$  が独立して、水素、適宜置換された低級アルキル、または - D - E 基であり、またここで、D が、共有結合またはアルキレンであり、E が、適宜置換されたフェニル、適宜置換されたシクロアルキル、適宜置換されたアルケニル、または適宜置換されたアルキニルであり；

$R^3$  が水素であり；

X が適宜置換されたヘテロアリーレンであり；および

Y が、共有結合または低級アルキレンである、

請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

X が適宜置換されたピラゾレンであり、

Y が低級アルキレンであり、および

Z が、適宜置換されたフェニルまたは適宜置換されたオキサジアゾールである、

請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  がシクロアルキルで適宜置換された低級アルキルであり、および  
 $R^2$  が水素である、

請求項 3 の化合物。

【請求項 5】

X が適宜置換された 1, 4 - ピラゾレンである、請求項 4 の化合物。

【請求項 6】

Y が、 $-CH_2-$  または  $-CH(CH_3)-$  であり、および

Z が適宜置換されたフェニルである、

請求項 5 の化合物。

【請求項 7】

$R^1$  が n - プロピルであり、

X が 1, 4 - ピラゾレンであり、

Y が  $-CH_2-$  であり、および

Z が 3 - トリフルオロメチルフェニルである、

すなわち、1 - プロピル - 8 - (1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - メチル } ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3, 7 - トリヒドロプリン - 2, 6 - ジオンである請求項 6 の化合物。

【請求項 8】

$R^1$  が n - プロピルであり、

X が 1, 4 - ピラゾレンであり、

Y が  $-CH_2-$  であり、および

Z がフェニルである、

すなわち、1 - プロピル - 8 - [1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3, 7 - トリヒドロプリン - 2, 6 - ジオンである請求項 6 の化合物。

【請求項 9】

$R^1$  が n - ブチルであり、

X が 1, 4 - ピラゾレンであり、

Y が  $-CH_2-$  であり、および

Z が 3 - フルオロフェニルである、

すなわち、1 - ブチル - 8 - (1 - { [3 - フルオロフェニル] メチル } ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3, 7 - トリヒドロプリン - 2, 6 - ジオンである請求項 6 の化合物。

【請求項 10】

$R^1$  が n - プロピルであり、

X が 1, 4 - ピラゾレンであり、

Y が  $-CH(CH_3)-$  であり、および

Z がフェニルである、

すなわち、1 - プロピル - 8 - [1 - (フェニルエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 1, 3, 7 - トリヒドロプリン - 2, 6 - ジオンである請求項 6 の化合物。

【請求項 11】

Y が、 $-CH_2-$  または  $-CH(CH_3)-$  であり、および

Z が適宜置換されたオキサジアゾールである、

請求項 5 の化合物。

【請求項 12】

$R^1$  が n - プロピルであり、

X が 1, 4 - ピラゾレンであり、

Y が  $-CH_2-$  であり、および

Z が 5 - (4 - クロロフェニル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルである、

すなわち、8 - (1 - { [5 - (4 - クロロフェニル) (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)] メチル } ピラゾール - 4 - イル) - 1 - プロピル - 1, 3, 7 - トリヒド

ロブリン - 2 , 6 - ジオンである請求項 1 1 の化合物。

【請求項 1 3】

R<sup>1</sup> が n - ブチルであり、

X が 1 , 4 - ピラゾレンであり、

Y が - C H<sub>2</sub> - であり、および

Z が 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イルである、

すなわち、8 - ( 1 - { [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ] メチル } ピラゾール - 4 - イル ) - 1 - ブチル - 1 , 3 , 7 - トリヒドロブリン - 2 , 6 - ジオンである請求項 1 1 の化合物。

【請求項 1 4】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が独立して、シクロアルキルで適宜置換された低級アルキルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 1 5】

X が適宜置換されたピラゾレンである、請求項 1 4 の化合物。

【請求項 1 6】

X が適宜置換された 1 , 4 - ピラゾレンであり、

Y が、- C H<sub>2</sub> - 、- C H ( C H<sub>3</sub> ) - または共有結合 - であり、および

Z が、水素または適宜置換されたフェニルである、

請求項 1 5 の化合物。

【請求項 1 7】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が n - プロピルであり、

Y が共有結合であり、および

Z が水素である、

すなわち、1 , 3 - ジプロピル - 8 - ピラゾール - 4 - イル - 1 , 3 , 7 - トリヒドロブリン - 2 , 6 - ジオンである請求項 1 6 の化合物。

【請求項 1 8】

R<sup>1</sup> が s e c - ブチルであり、

R<sup>2</sup> がメチルであり、

Y が共有結合であり、および

Z が水素である、

すなわち、1 - メチル - 3 - s e c - ブチル - 8 - ピラゾール - 4 - イル - 1 , 3 , 7 - トリヒドロブリン - 2 , 6 - ジオンである請求項 1 6 の化合物。

【請求項 1 9】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が独立して、メチル、n - プロピル、またはシクロプロピルメチルであり、

Y がメチレンであり、および

Z が 3 - トリフルオロメチルフェニルである、

請求項 1 6 の化合物。

【請求項 2 0】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が独立して、メチル、n - プロピル、またはシクロプロピルメチルであり、

Y がメチレンであり、および

Z が 3 - フルオロフェニルである、

請求項 1 6 の化合物。

【請求項 2 1】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が n - プロピルであり、

Y が - C H ( C H<sub>3</sub> ) - であり、および

Z が 3 - トリフルオロメチルフェニルである、

すなわち、1 , 3 - ジプロピル - 8 - ( 1 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - フェニル

〕エチル}ピラゾール-4-イル)-1,3,7-トリヒドロプリン-2,6-ジオンである請求項16の化合物。

【請求項22】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が n-プロピルであり、

Y がメチレンであり、および

Z が 4-カルボキシフェニルである、

すなわち、1,3-ジプロピル-8-{1-[(4-カルボキシフェニル)メチル]ピラゾール-4-イル}-1,3,7-トリヒドロプリン-2,6-ジオンである請求項16の化合物。

【請求項23】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が n-プロピルであり、

Y が -CH(CO<sub>2</sub>H)- であり、および

Z がフェニルである、

すなわち、2-[4-(2,6-ジオキソ-1,3-ジプロピル(1,3,7-トリヒドロプリン-8-イル))ピラゾリル]-2-フェニル酢酸である請求項16の化合物。

【請求項24】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、水素、適宜置換された低級アルキル、または -D-E 基であり、またここで、D が、共有結合またはアルキレンであり、E が、適宜置換されたフェニル、適宜置換されたシクロアルキル、適宜置換されたアルケニル、または適宜置換されたアルキニルであり、

R<sup>3</sup> が水素であり、

X が適宜置換されたフェニレンであり、および

Y が共有結合または低級アルキレンであり、またここで、1個の炭素原子は、-O-、-S-、または -NH- に適宜置き換わり得る、  
請求項1の化合物。

【請求項25】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が独立して、シクロアルキルで適宜置換された低級アルキルである、請求項24の化合物。

【請求項26】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が n-プロピルであり、および

Y が -OCH<sub>2</sub>- である、

請求項25の化合物。

【請求項27】

Z が適宜置換されたオキサジアゾールである、請求項26の化合物。

【請求項28】

Z が 5-(2-メトキシフェニル)-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)である、

すなわち、8-{4-[5-(2-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]フェニル}-1,3-ジプロピル-1,3,7-トリヒドロプリン-2,6-ジオンである請求項27の化合物。

【請求項29】

Z が 5-(3-メトキシフェニル)-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)である、

すなわち、8-{4-[5-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]フェニル}-1,3-ジプロピル-1,3,7-トリヒドロプリン-2,6-ジオンである請求項27の化合物。

【請求項30】

Z が 5-(4-フルオロフェニル)-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)である、

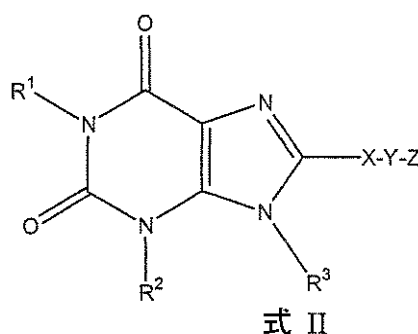
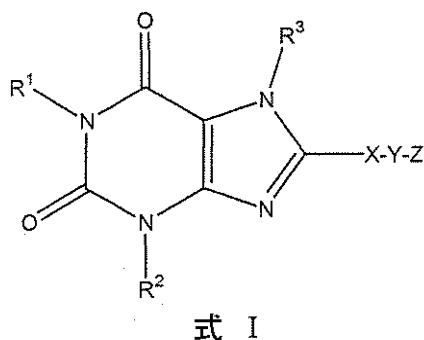
すなわち、8-{4-[5-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール

ル - 3 - イルメトキシ]フェニル} - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3, 7 - トリヒドロプリン - 2, 6 - ジオンである請求項 27 の化合物。

【請求項 31】

式：

【化 2】



[ 式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して、水素、適宜置換されたアルキル、または - D - E 基から選択され、またここで、D は、共有結合またはアルキレンであり、E は、適宜置換されたアルコキシ、適宜置換されたシクロアルキル、適宜置換されたアリール、適宜置換されたヘテロアリール、適宜置換されたヘテロサイクリル、適宜置換されたアルケニル、または適宜置換されたアルキニルであるが、ただし D が共有結合の場合 E はアルコキシではあり得ず；

R<sup>3</sup> は、水素、適宜置換されたアルキルまたは適宜置換されたシクロアルキルであり；

X は、適宜置換されたアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

Y は、共有結合またはアルキレンであり、またここで、1 個の炭素原子は、- O -、- S -、または - NH - に適宜置き換わり得、またヒドロキシ、アルコキシ、適宜置換されたアミノ、または - COR (R はヒドロキシ、アルコキシまたはアミノである) で適宜置換されるが；ただし、適宜置換する置換基がヒドロキシまたはアミノの場合、ヘテロ原子に隣接され得ず；および

Z は、水素、適宜置換された単環式アリールまたは適宜置換された単環式ヘテロアリールであるが；ただし、X が適宜置換されたアリーレンである場合、Z は適宜置換された単環式ヘテロアリールである]

の化合物の遊離塩基、医薬的に許容される塩、医薬的に許容されるエステル、プロドラッグ、水和物、または多形体からなる、A<sub>2B</sub> アデノシン受容体アンタゴニストを用いた処置で緩和できる症状の治療剤。

【請求項 32】

該症状が、アテローム性動脈硬化症、血管形成、糖尿病性網膜症、癌、および喘息から選択される、請求項 31 の治療剤。

【請求項 33】

該症状が炎症性胃腸管障害である、請求項 31 の治療剤。

【請求項 34】

該炎症性胃腸管障害が下痢である、請求項 33 の治療剤。

【請求項 35】

該症状が神経疾患である、請求項 31 の治療剤。

【請求項 36】

該神経疾患が、老年痴呆、アルツハイマー病、またはパーキンソン病である、請求項 35 の治療剤。

【請求項 37】

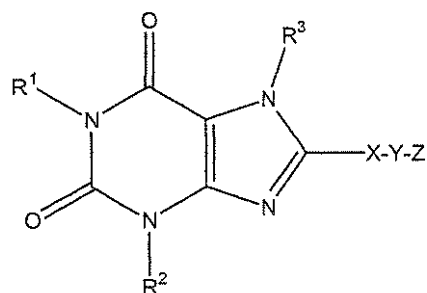
少なくとも 1 つの医薬的に許容できる賦形剤および請求項 31 の化合物の治療上の有効

量からなる、医薬組成物。

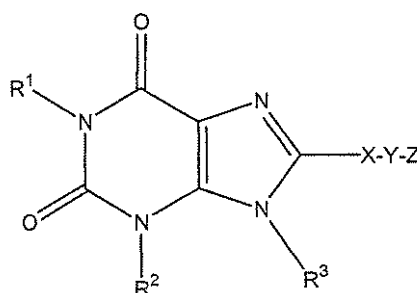
【請求項 38】

式 I または式 II :

【化 3】



式 I



式 II

[ 式中、

$R^1$  および  $R^2$  は独立して、水素、適宜置換されたアルキル、または - D - E 基から選択され、またここで、D は、共有結合またはアルキレンであり、E は、適宜置換されたアルコキシ、適宜置換されたシクロアルキル、適宜置換されたアリール、適宜置換されたヘテロアリール、適宜置換されたヘテロサイクリル、適宜置換されたアルケニル、または適宜置換されたアルキニルであるが、ただし D が共有結合の場合 E はアルコキシではあり得ず；

$R^3$  は、水素、適宜置換されたアルキルまたは適宜置換されたシクロアルキルであり；

X は、適宜置換されたアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

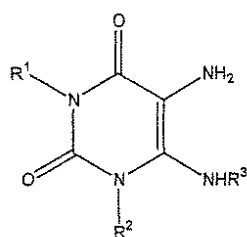
Y は、共有結合またはアルキレンであり、またここで、1 個の炭素原子は、- O -、- S -、または - NH - に適宜置き換わり得、またヒドロキシ、アルコキシ、適宜置換されたアミノ、または - COR (R はヒドロキシ、アルコキシまたはアミノである) で適宜置換されるが；ただし、適宜置換する置換基がヒドロキシまたはアミノの場合、ヘテロ原子に隣接され得ず；および

Z は、適宜置換された単環式アリールまたは適宜置換された単環式ヘテロアリールであるか；または X が適宜置換されたヘテロアリーレンで、Y が共有結合である場合、Z は水素であるが；ただし、Y が共有結合で且つ X が適宜置換された 1, 4 - ピラゾレンである場合のみ、Z は水素であり；および X が適宜置換されたアリーレンである場合、Z は適宜置換された単環式ヘテロアリールである]

の化合物の製造方法で、

式：

【化 4】



(21)

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は上記と同じ ]

の化合物を、式： $Z - Y - X - CO_2H$  (X、Y、および Z は上記と同じ) の化合物と反応することからなる製造方法。

## 【請求項 39】

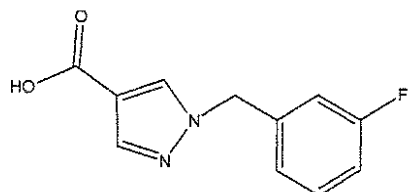
$R^1$  が  $n$  - ブチルであり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素である、請求項 38 の方法。

## 【請求項 40】

X がフェニルであり、Y がプロピレンであり、および Z が 1, 4 - ピラゾレンである、すなわち、

1 - [ ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ] ピラゾール - 4 - カルボン酸：

## 【化 5】



である、請求項 39 の方法。

## 【請求項 41】

該反応が、N, N - ジメチルホルムアミド中、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実施される、請求項 40 の方法。

## 【請求項 42】

$R^1$  が  $n$  - プロピルであり、

$R^2$  がエチルであり、

Y が  $-CH_2-$  であり、および

Z が 3 - トリフルオロメチルフェニルである、

すなわち、3 - エチル - 1 - プロピル - 8 - { 1 - [ ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) メチル ] ピラゾール - 4 - イル } - 1, 3, 7 - トリヒドロプリン - 2, 6 - ジオンである請求項 16 の化合物。

## 【請求項 43】

該化合物が遊離塩基である、請求項 42 の化合物。

## 【請求項 44】

該化合物が医薬的に許容される酸付加塩である、請求項 42 の化合物。

## 【請求項 45】

該医薬的に許容される酸付加塩がリン酸塩である、請求項 44 の化合物。

## 【請求項 46】

該医薬的に許容される酸付加塩がトシル酸塩である、請求項 44 の化合物。