

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4863876号
(P4863876)

(45) 発行日 平成24年1月25日 (2012. 1. 25)

(24) 登録日 平成23年11月18日 (2011. 11. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/522 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/522

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 32 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-538172 (P2006-538172)
 (86) (22) 出願日 平成16年10月26日 (2004. 10. 26)
 (65) 公表番号 特表2007-509947 (P2007-509947A)
 (43) 公表日 平成19年4月19日 (2007. 4. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/035453
 (87) 国際公開番号 W02005/042534
 (87) 国際公開日 平成17年5月12日 (2005. 5. 12)
 審査請求日 平成19年9月25日 (2007. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 60/516, 019
 (32) 優先日 平成15年10月31日 (2003. 10. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504003226
 ギリアード・パロ・アルト・インコーポレ
 イテッド
 G i l e a d P a l o A l t o , I n
 c .
 アメリカ合衆国94404カリフォルニア
 州フォスター・シティ、レイクサイド・ド
 ライブ333番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

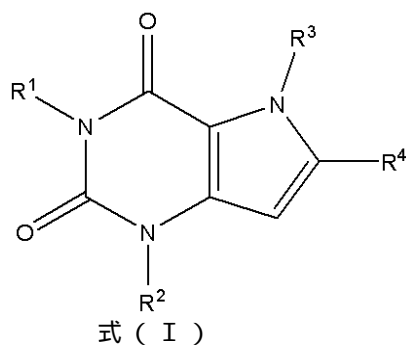
(54) 【発明の名称】 A 2 B アデノシン受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、

R¹およびR²は独立して、水素、適宜置換されたアルキル、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；

R³は、水素、ヒドロキシ、適宜置換されたアルキル、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；および

R⁴は適宜置換されたヘテロアリール部分であるが、但し、R⁴は単一のSまたはOヘテロ原子を含む無置換5員単環式ヘテロアリール環ではない]

の構造を有する化合物。

【請求項 2】

R¹およびR²が独立して、水素または適宜置換された低級アルキルであり；

R³が水素またはヒドロキシであり；および

R⁴が適宜置換された 5 員または 6 員単環式ヘテロアリール部分である、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

R⁴が適宜置換された 5 員環ヘテロアリール部分である、請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

R⁴が、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 2 つのヘテロ原子を含む、請求項 3 の化合物。

10

【請求項 5】

R⁴が少なくとも 2 つの窒素ヘテロ原子を含む、請求項 4 の化合物。

【請求項 6】

R⁴が適宜置換されたピラゾール部分である、請求項 5 の化合物。

【請求項 7】

R⁴が適宜置換されたアルキル、適宜置換されたヘテロアリール、および適宜置換されたアリール部分からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換される、請求項 6 の化合物。

【請求項 8】

R⁴が 1 個のヘテロ原子だけを含む適宜置換された 5 員環ヘテロアリール部分である、請求項 3 の化合物。

20

【請求項 9】

R⁴が、単一の O または S ヘテロ原子を含み、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたヘテロアリール、および適宜置換されたアリール部分からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換される、請求項 8 の化合物。

【請求項 10】

R⁴が、単一の N ヘテロ原子を含み、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたヘテロアリール、および適宜置換されたアリール部分からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換される、請求項 8 の化合物。

30

【請求項 11】

R⁴が適宜置換された 6 員環ヘテロアリール部分である、請求項 2 の化合物。

【請求項 12】

R⁴が適宜置換されたアルキル、適宜置換されたヘテロアリール、および適宜置換されたアリール部分からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で適宜置換されたピリジン部分である、請求項 11 の化合物。

【請求項 13】

化合物が、

8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

40

8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

50

8 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン ;

8 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン ;

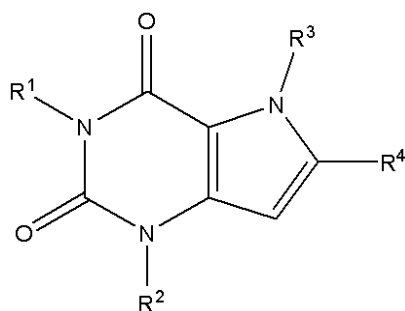
8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン ; および

8 - (N - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオンからなる群から選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 1 4】

式 (I) :

【化 2】



式 (I)

[式中、

R¹およびR²は独立して、水素、適宜置換されたアルキル、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；

R³は、水素、ヒドロキシ、適宜置換されたアルキル、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；および

R⁴は適宜置換されたヘテロアリール部分であるが、但し、R⁴は単一のSまたはOヘテロ原子を含む無置換5員単環式ヘテロアリール環ではない]

の構造の化合物を有効成分として含む、アデノシンA_{2B}アンタゴニストで治療される病状の治療剤。

【請求項 1 5】

病状が、肺疾患、糖尿病疾患、炎症性胃腸管疾患、免疫性 / 炎症性疾患、循環器疾患、神経疾患、および血管形成関連疾患からなる群から選択される、請求項 1 4 の治療剤。

【請求項 1 6】

病状が肺疾患である、請求項 1 5 の治療剤。

【請求項 1 7】

肺疾患が喘息である、請求項 1 6 の治療剤。

【請求項 1 8】

肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 1 6 の治療剤。

【請求項 1 9】

肺疾患が肺気腫である、請求項 1 6 の治療剤。

【請求項 2 0】

肺疾患が肺線維症である、請求項 1 6 の治療剤。

【請求項 2 1】

肺疾患が肺炎症である、請求項 1 6 の治療剤。

【請求項 2 2】

病状が糖尿病疾患である、請求項 1 5 の治療剤。

【請求項 2 3】

糖尿病疾患がI型糖尿病である、請求項 2 2 の治療剤。

【請求項 2 4】

10

20

30

40

50

病状が免疫性 / 炎症性疾患である、請求項 15 の治療剤。

【請求項 25】

免疫性 / 炎症性疾患が関節リウマチ炎である、請求項 24 の治療剤。

【請求項 26】

病状が循環器疾患である、請求項 15 の治療剤。

【請求項 27】

循環器疾患がアテローム性動脈硬化症である、請求項 26 の治療剤。

【請求項 28】

病状が炎症性胃腸管疾患である、請求項 15 の治療剤。

【請求項 29】

炎症性胃腸管疾患が下痢である、請求項 28 の治療剤。

【請求項 30】

病状が神経疾患である、請求項 15 の治療剤。

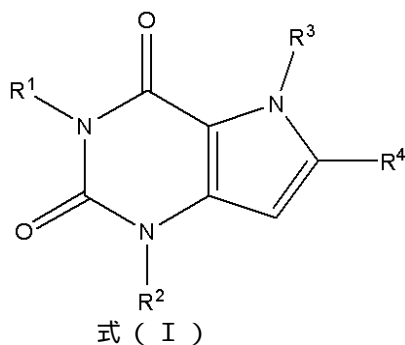
【請求項 31】

神経疾患が老年痴呆症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病である、請求項 30 の治療剤。

【請求項 32】

式 (I) :

【化 3】



[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、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、適宜置換されたアルキル、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；および

R^4 は適宜置換されたヘテロアリール部分であるが、但し、 R^4 は単一の S または O ヘテロ原子を含む無置換 5 員単環式ヘテロアリール環ではない]

の構造を有する化合物の治療上の有効量、および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤からなる医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 A_{2B} アデノシン受容体アンタゴニストに関し、および様々な病状、例えば、肺疾患、炎症性疾患、胃腸疾患、免疫性 / 炎症性疾患、神経疾患、並びに細胞過剰増殖およびアポトーシスの両方が原因の循環器疾患などの哺乳動物の治療における使用に関する。本発明はまた、係る化合物の製造方法およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

アデノシン自然界に存在するヌクレオシドであり、そのすべてが重要な生理的過程を調節する A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 、および A_3 として知られるアデノシン受容体ファミリーと相互作用して、その生物学的効果を発揮する。例えば、 A_{2A} アデノシン受容体は冠血管拡張を調節し、 A_{2B} 受容体はマスト細胞活性化、炎症、喘息、血管拡張、細胞増殖の調節、腸機能

10

20

30

40

50

、および神経分泌の調節の関連し (Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, Drug Dev Res 45:198; Feoktistov et al., Trends Pharmacol Sci 19:148-153参照)、および A_3 アデノシン受容体は細胞増殖過程を調節する。

【0003】

アデノシン A_{2B} 受容体は広範囲に分布しており、多様な生物活性を調節する。例えば、アデノシンは内皮細胞上の A_{2B} 受容体に結合し、それにより血管形成を刺激する。アデノシンはまた、血管内の平滑筋細胞集団の増殖を調節する。アデノシンは、マスト細胞上の A_{2B} 受容体を刺激し、I型過敏性反応を調節する。アデノシンはまた、腸内の A_{2B} に連結することで胃液分泌を刺激する。

【0004】

10

これらのアデノシンの生物学的効果の多くは通常の組織の恒常性維持に必要であるが、一方で生理的变化の下、その効果を調節することが望まれている。例えば、 A_{2B} 受容体の結合は、内皮細胞の増殖を促進して血管形成を刺激する。かかる活性は傷の治癒において必要であるが、内皮細胞の細胞過剰増殖は糖尿病性網膜症を促進する。また、血管中での望ましくない増加は異常増殖が生じる。したがって、内皮中の A_{2B} 受容体へのアデノシンの結合の阻害は、血管過多を緩和するか予防し、これにより網膜症を予防し、腫瘍形成を阻害する。

【0005】

A_{2B} 受容体は、腸の上皮細胞の側底の領域内の大腸に見出され、特有のリガンド活性によって作用して塩素イオン分泌を増加し、これによりコレラやチフスのような感染症の共通の潜在的に致命的な合併症である下痢を引き起こす場合に見出される。 A_{2B} アンタゴニストはしたがって、腸の塩素イオン分泌を遮断するのに用いることができ、これゆえに下痢を含む炎症性胃腸管疾患の治療に有用である。

20

【0006】

インスリンへの非感受性は糖尿病や肥満症を悪化させる。インスリン感受性は A_{2B} 受容体とのアデノシンの相互作用によって減少する。このように糖尿病または肥満症を有する個体のアデノシン A_{2B} 受容体を遮断することは、これらの疾患を有する患者のためになる。 A_{2B} アンタゴニストが血液ブドウ糖レベルの減少を引き起こし、これによりII型糖尿病の治療に特に有用となることも発表されている。

【0007】

30

A_{2B} 受容体に作用するアデノシンの別の逆の生物学的効果は、脳内のIL-6、痴呆症およびアルツハイマー病に関連するサイトカインの過剰刺激である。 A_{2B} 受容体へのアデノシンの結合阻害は、したがってIL-6によって生成される先の神経疾患を緩和する。

【0008】

I型過敏症、例えば、喘息、花粉症、およびアトピー性湿疹は、マスト細胞の A_{2B} 受容体への結合によって刺激される。したがって、これらのアデノシン受容体を遮断することは、かかる疾患に対する治療上の利益をもたらす。

【0009】

喘息の治療に現在用いられているいくつかの化合物がある。例えば、弱いアデノシン受容体アンタゴニストであるにもかかわらず、テオフィリンは効果的な抗喘息剤である。しかしながら、相当の血漿レベルが効果を得るために要求される。また、テオフィリンは実質的な副作用があり、そのほとんどは喘息に有用な効果がないCNS作用、およびすべてのアデノシン受容体サブタイプを非特異的に遮断する事実により起こる。

40

【0010】

また、吸入アデノシン(またはアデノシンーリン酸)のようなアデノシン治療は、喘息における気管支収縮を引き起こす、ただし通常の集団においてはではない。この過程は、ヒスタミン、PGD₂ - -ヘキソサミニダーゼおよびトリプターゼを含むマスト細胞メディエーターを放出するので、そして特定のヒスタミンH₁遮断薬およびクロモリンナトリウムによって遮断され得るので、マスト細胞活性化を含むことが知られている。したがって、アデノシンが喘息からのマスト細胞と相互作用する方法において内在性の違いがあり

50

、したがって A_{2B} アнтаゴニストはマスト細胞機能調節またはヒト肺細胞の活性化に特に有用である。

【 0 0 1 1 】

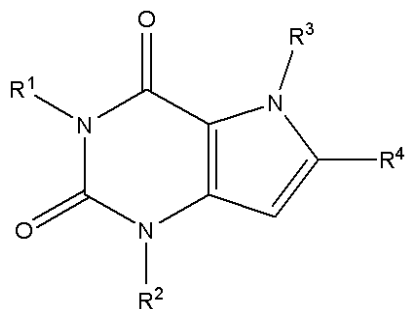
したがって、 A_{2B} 受容体に対して全面的にまたは一部選択的であり、 A_{2B} 受容体の調節に関連する様々な病状、例えば、癌、関節リウマチ炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、および網膜症の治療に有用である、強力な A_{2B} アнтаゴニストである化合物（すなわち、 A_{2B} アデノシン受容体を阻害する化合物）を提供することが望まれている。

【 0 0 1 2 】

（発明の要約）

A_{2B} 受容体アンタゴニストを提供することが、本発明の目的である。従って、第一の態様として、本発明は、式 I :

【化 1】



式 I

[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、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、適宜置換されたアルキル、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、および適宜置換されたヘテロアリールから選択され；および

R^4 は適宜置換されたヘテロアリール部分であるが、但し、 R^4 は単一の S または O ヘテロ原子を含む無置換 5 員単環式ヘテロアリール環ではない] の化合物に関する。

【 0 0 1 3 】

本発明の第二の態様は、式 I の化合物の治療上の有効量を治療に必要な哺乳動物に投与することからなる、 A_{2B} 受容体アンタゴニスト（すなわち、 A_{2B} として特徴を有するアデノシン受容体を阻害する）を用いた治療に基づく、哺乳動物の疾患や病状の治療における式 I の化合物の使用方法に関する。このような疾患には、これらに限らないが、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、肺気腫、糖尿病疾患（これに限らないが、I I 型糖尿病、炎症性胃腸管疾患（下痢を含む）、炎症肺疾患、循環器疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症）、免疫性 / 炎症性疾患（例えば、関節リウマチ炎）、神経疾患（例えば、老年痴呆症、アルツハイマー病、およびパーキンソン病）、並びに血管形成関連疾患（例えば、糖尿病性網膜症および癌）が含まれる。

【 0 0 1 4 】

本発明の第三の態様は、式 I の化合物の治療上の有効量および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含む医薬製剤に関する。

【 0 0 1 5 】

式 I の化合物の 1 つの好ましい群は、 R^1 および R^2 が独立して、水素または適宜置換された低級アルキルであり； R^3 が水素またはヒドロキシであり；および R^4 が適宜置換された 5 員または 6 員単環式ヘテロアリール部分である化合物である。

【 0 0 1 6 】

この群の中で、第一の好ましい化合物の分類には、 R^1 および R^2 が独立して、シクロアルキル、好ましくは n - プロピル、エチル、またはメチルで適宜置換された低級アルキルであり；および R^4 が適宜置換された 5 員環ヘテロアリール部分である化合物を含む。

【 0 0 1 7 】

この分類中の化合物の好ましい下位分類には、 R^4 が窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも2つのヘテロ原子を含むこれらの化合物が含まれる。これらの下位分類のさらに好ましい群は、 R^4 が2つの窒素ヘテロ原子を含むこれらの化合物、例えばイミダゾールまたはピラゾール部分が含まれる。

【 0 0 1 8 】

別の好ましい化合物の分類は、 R^4 が、単一のOまたはSヘテロ原子を含み、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたヘテロアリール、および適宜置換されたアリール部分からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されるこれらの化合物である。なお別の好ましい化合物の分類においては、 R^4 が、単一のNヘテロ原子を含み、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたシクロアルキル、適宜置換されたヘテロアリール、および適宜置換されたアリール部分からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で適宜置換される。

10

【 0 0 1 9 】

第二の好ましい化合物の分類には、 R^1 および R^2 が独立して、シクロアルキル、好ましくはn-プロピル、エチル、またはメチルで適宜置換された低級アルキルであり；および R^4 が適宜置換された6員環ヘテロアリール部分である化合物を含む。この分類の中で、好ましい化合物の下位分類は、 R^4 が適宜置換されたアルキル、適宜置換されたヘテロアリール、適宜置換されたシクロアルキル、および適宜置換されたアリール部分からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で適宜置換されたピリジン部分である化合物

20

【 0 0 2 0 】

もちろん、上記の置換基の組合せは単なる例示であり、いずれかおよびすべての他の置換基の下位の組合せは本発明の範囲内であり、明白に本明細書に包含されていると理解される。

【 0 0 2 1 】

好ましい化合物は、

8 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

30

8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

40

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン；

8 - (N - オキシピリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2

50

- d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオン ;
 6 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 (3 H ,
 5 H) - ジオン ;
 6 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 - 1 - シクロプロピルメチル - 3 - プロピル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン -
 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ; および
 6 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 - 1 - イソブチル - 3 - プロピル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 (3
 H , 5 H) - ジオンである。

10

【 0 0 2 2 】

(定義および一般的パラメーター)

本明細書に用いられる場合、以下の単語および用語は、他に断りがある文脈の範囲を除いて、以下に記述するような意味を有すると一般的に意図される。

【 0 0 2 3 】

用語「アルキル」とは、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、単価基の分枝鎖または直鎖の飽和炭化水素鎖をいう。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ような基が例示される。

20

【 0 0 2 4 】

用語「置換されたアルキル」とは、以下をいう：

1) 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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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、- S O - アルキル、- S O - アリール、- S O - ヘテロアリール、- S O₂ - アルキル、S O₂ - アリールおよび- S O₂ - 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上記で定義されるアルキル基。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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、C F₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、および- S (O)_nR (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 個の置換基で適宜置換されていてもよく；または

30

2) 酸素、硫黄およびN R_a - (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サイクリルから選択される) から独立して選択される1 ~ 10 個の原子で中断された上記で定義されるアルキル基。すべての置換基はさらに、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、C F₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、または- S (O)_nR (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) で適宜置換されていてもよく；または

40

3) 上記で定義されるような1、2、3、4または5 個の置換基のいずれも有する上記で定義されるアルキル基であり、上記で定義された1 ~ 10 個の原子で中断されてもいる。

【 0 0 2 5 】

用語「低級アルキル」とは、1、2、3、4、5、または6 個の炭素原子を有する、単価基の分枝鎖または直鎖の飽和炭化水素鎖をいう。この用語は、メチル、エチル、n - ブ

50

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。

【 0 0 2 6 】

用語「置換された低級アルキル」とは、置換されたアルキルとして定義されたような置換基の 1 ~ 5 個、好ましくは 1、2、または 3 個の置換基を有する上記で定義される低級アルキルをいい、または置換されたアルキルとして定義されたような原子の 1、2、3、4、または 5 個で中断された上記で定義される低級アルキル基をいい、または上記で定義される 1、2、3、4 または 5 個の置換基のいずれも有し、上記で定義される 1、2、3、4、または 5 個の原子で中断されてもいる上記で定義される低級アルキル基をいう。

【 0 0 2 7 】

用語「アルキレン」とは、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、分枝鎖または直鎖の飽和炭化水素鎖の二価基をいう。この用語は、例えば、メチレン (- C H₂ -)、エチレン (- C H₂ C H₂ -)、プロピレン異性体 (例えば、 - C H₂ C H₂ C H₂ - および - C H (C H₃) C H₂ -) などのような基が例示される。

【 0 0 2 8 】

用語「低級アルキレン」とは、分枝鎖または直鎖の飽和炭化水素鎖の二価基をいい、好ましくは 1、2、3、4、5、または 6 個の炭素原子を有する。

【 0 0 2 9 】

用語「低級アルキレン」とは、分枝鎖または直鎖の飽和炭化水素鎖の二価基をいい、好ましくは 1、2、3、4、5、または 6 個の炭素原子を有する。

【 0 0 3 0 】

用語「置換されたアルキレン」とは、以下をいう：

(1) 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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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、 - S O - アルキル、 - S O - アリール、 - S O - ヘテロアリール、 - S O₂ - アルキル、S O₂ - アリールおよび - S O₂ - 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、上記で定義されるアルキレン基。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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、C F₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、および - S (O)_n R (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 個の置換基で適宜置換されていてもよく；または

(2) 酸素、硫黄および N R_a - (R_a は、水素、適宜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サイクリルから選択される) から独立して選択される 1 ~ 20 個の原子で、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で中断された上記で定義されるアルキレン基；または

(3) 上記で定義されるような 1、2、3、4 または 5 個の置換基のいずれも有する上記で定義されるアルキレン基であり、上記のように 1 ~ 20 個の原子で中断されてもいる。置換されたアルキレンの例には、クロロメチレン (- C H (C l) -)、アミノエチレン (- C H (N H₂) C H₂ -)、メチルアミノエチレン (- C H (N H M e) C H₂ -)、2 - カルボキシプロピレン異性体 (- C H₂ C H (C O₂ H) C H₂ -)、エトキシエチル (- C H₂ C H₂ O - C H₂ C H₂ -)、エチルメチルアミノエチル (- C H₂ C H₂ N (C

10

20

30

40

50

$\text{H}_3) \text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1 - エトキシ - 2 - (2 - エトキシ - エトキシ) エタン (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{OCH}_2\text{CH}_2 - \text{OCH}_2\text{CH}_2 -$) などがある。

【 0 0 3 1 】

用語「アラルキル」とは、アルキレン基（アリールおよびアルキレンは本明細書に定義される）と共有結合したアリール基をいう。「適宜置換されたアラルキル」とは、適宜置換されたアルキレン基と共有結合した適宜置換されたアリール基をいう。かかるアラルキル基は、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。

【 0 0 3 2 】

用語「アルコキシ」とは、R - O - 基をいい、ここで R は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るか、または R は - Y - Z 基であり、ここで Y は適宜置換されたアルキレンであり、Z は適宜置換されたアルケニル、適宜置換されたアルキニル、または適宜置換されたシクロアルケニルである（ここでのアルキル、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に定義される）。好ましいアルコキシ基は適宜置換されたアルキル - O - であり、例として、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を含む。

【 0 0 3 3 】

用語「アルキルチオ」とは、R - S - 基（R はアルコキシで定義される）をいう。

【 0 0 3 4 】

用語「アルケニル」とは、好ましくは 2 ~ 20 個の炭素原子、より好ましくは 2 ~ 10 個の炭素原子およびさらにより好ましくは 2 ~ 6 個の炭素原子を有し、および 1 ~ 6 個、好ましくは 1 個の二重結合（ビニル）を有する、分枝鎖または直鎖の不飽和炭化水素基の単価基をいう。好ましいアルケニル基には、エテニルまたはビニル（ - $\text{CH} = \text{CH}_2$ ）、1 - プロピレンまたはアリル（ - $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ）、イソプロピレン（ - $\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}_2$ ）、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどを含む。アルケニルが窒素に結合する場合、該二重結合は該窒素の 位にはあり得ない。

【 0 0 3 5 】

用語「低級アルケニル」とは、2 ~ 6 個の炭素原子を有する上記で定義されるアルケニルをいう。

【 0 0 3 6 】

用語「置換されたアルケニル」とは、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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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、2、または 3 個の置換基を有する、上記で定義されるアルケニル基をいう。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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（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 個の置換基で適宜置換されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

用語「アルキニル」とは、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

10

20

30

40

50

しくは1～6個のアセチレン(三重結合)不飽和の部位を有する、不飽和炭化水素の単価基をいう。好ましいアルキニル基には、エチニル、 $(-C \equiv CH)$ 、プロパルギル(またはプロパ-1-イン-3-イル、 $-CH_2C \equiv CH$)などを含む。アルキニルが窒素と結合する場合、該三重結合は該窒素の1位にはあり得ない。

【0038】

用語「置換されたアルキニル」とは、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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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、上記で定義されるアルキニル基をいう。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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 $-S(O)_nR$ (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個の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0039】

用語「アミノカルボニル」とは、 $-C(O)NRR$ 基をいい、ここで各 R は独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリルであるか、または両 R が結合してヘテロ環基(例えば、モルホリノ)を形成する。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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、置換されたアミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (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個の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0040】

用語「アシルアミノ」とは、 $-NRC(O)R$ 基をいい、ここで各 R は独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロサイクリルである。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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 $-S(O)_nR$ (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個の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0041】

用語「アシルオキシ」とは、 $-O(O)C-$ 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 $-O(O)C-$ ヘテロサイクリルの基をいう。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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 $-S(O)_nR$ (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)で適宜置換されていてもよい。

【0042】

用語「アリール」とは、単環(例えば、フェニル)または多環式環(例えば、ビフェニル)、または多環式縮合環(例えば、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炭素環基をいう。好ましいアリールには、フェニル、ナフチルなどを含む。

【0043】

用語「アリーレン」とは、上記で定義されるアリール基の二価基をいう。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' - ピフェニレンなどの基が例示される。

【0044】

アリールまたはアリーレン置換基での定義で特に束縛されない限り、かかるアリールまたはアリーレン基は、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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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個の置換基で適宜置換され得る。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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 (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個の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0045】

用語「アリールオキシ」とは、アリール-O-基をいい、ここで該アリール基は上記で定義され、上記で定義された適宜置換されたアリール基も含む。用語「アリールチオ」とは、R-S-基をいい、ここでRはアリールで定義される。

【0046】

用語「アミノ」とは、-NH₂基をいう。

【0047】

用語「置換されたアミノ」とは、-NR₂基をいい、ここで各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(例えば、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サイクリルからなる群から選択されるが、ただし、両R基は水素、または-Y-Z基でない(Yは適宜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)。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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 (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個の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0048】

用語「カルボキシアルキル」とは、-C(O)O-アルキル、-C(O)O-シクロアルキルの基をいい、ここでアルキルおよびシクロアルキルとは、本明細書で定義されており、さらにアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、または-S(O)_nR (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)で適宜置換されていてもよい。

【0049】

用語「シクロアルキル」とは、単環または多環式縮合環を有する3~20個の炭素原子の炭素環基をいう。かかるシクロアルキル基には、例として、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のような単環構造、またはアダマンタニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1, 3, 3 - トリメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、(2, 3, 3 - トリメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)のような多環式環構造、または例えばインダンのようなアリール基と縮合した炭素環基などが含まれる。

【0050】

用語「置換されたシクロアルキル」とは、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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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シクロアルキル基をいう。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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 $-S(O)_nR$ (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個の置換基で適宜置換されていてもよい。

10

【0051】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、ブロモ、クロロ、およびヨードをいう。

【0052】

用語「アシル」は、 $-C(O)R$ 基を表し、ここで R は水素、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたシクロアルキル、適宜置換されたヘテロサイクリル、適宜置換されたアリール、および適宜置換されたヘテロアリールである。

20

【0053】

用語「ヘテロアリール」とは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15個の炭素原子、および少なくとも1つの環内に酸素、窒素および硫黄から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有する、芳香環基（すなわち、完全な不飽和）をいう。かかるヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジルまたはフリル）または多環式縮合環（例えば、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）を有し得る。ヘテロアリールの例には、これらに制限されないが、[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、インドラゾール、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、並びにヘテロアリール化合物を含む窒素の N -オキシドおよび N -アルコキシ誘導体（例えば、ピリジン- N -オキシド誘導体）が含まれる。

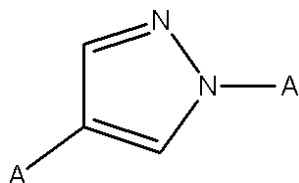
30

【0054】

用語「ヘテロアリーレン」とは、上記で定義されるヘテロアリール基の二価基をいう。この用語は、2, 5-イミダゾレン、3, 5-[1, 2, 4]オキサジアゾレン、2, 4-オキサゾレン、1, 4-ピラゾレンなどのような基が例示される。例えば、1, 4-ピラゾレンは、

40

【化2】



(A は結合点を表す)である。

50

【 0 0 5 5 】

ヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン置換基での定義で特に束縛されない限り、かかるヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン基は、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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリアルおよび $-SO_2-$ ヘテロアリア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個の置換基で適宜置換され得る。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、アルキル、アリアル、置換アリアル、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 $-S(O)_nR$ (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1～3個の置換基で適宜置換されていてもよい。

10

【 0 0 5 6 】

用語「ヘテロアラルキル」とは、アルキレン基と共有結合するヘテロアリアル基をいい、ここでヘテロアリアルおよびアルキレンは本明細書で定義される。「適宜置換されたヘテロアラルキル」とは、適宜置換されたアルキレン基と共有結合する適宜置換されたヘテロアリアル基をいう。かかる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。

20

【 0 0 5 7 】

用語「ヘテロアリアルオキシ」とは、ヘテロアリアル- O -基をいう。

【 0 0 5 8 】

用語「ヘテロ環 (ヘテロサイクリル)」とは、環内に1～40個の炭素原子および窒素、硫黄、リン、および/または酸素から選択される1～10個のヘテロ原子、好ましくは1、2、3または4個のヘテロ原子を有する、単環または多環式縮合環を有する単価基の飽和または一部不飽和基をいう。ヘテロ環基は、単環または多環式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を含む。

30

【 0 0 5 9 】

ヘテロ環置換基での定義で特に束縛されない限り、かかるヘテロ環基は、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、ヘテロサイクリルチオ、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、ヘテロサイクリル、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、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリアルおよび $-SO_2-$ 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個の置換基で適宜置換され得る。定義で特に束縛されない限り、すべての置換基はさらに、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 $-S(O)_nR$ (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1～3個の置換基で適宜置換されていてもよい。

40

【 0 0 6 0 】

用語「チオール」とは、 $-SH$ 基をいう。

50

【0061】

用語「置換アルキルチオ」とは、 $-S-$ 置換されたアルキル基をいう。

【0062】

用語「ヘテロアリールチオール」とは、 $-S-$ ヘテロアリール基をいい、ここでヘテロアリール基は上記で定義されており、上記で定義されるような適宜置換されたヘテロアリール基も含む。

【0063】

用語「スルホキシド」とは、 $-S(O)R$ 基をいい、ここでRは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換スルホキシド」とは、 $-S(O)R$ 基をいい、ここでRは、本明細書で定義されるように、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。

10

【0064】

用語「スルホン」とは、 $-S(O)_2R$ 基をいい、ここでRは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換スルホン」とは、 $-S(O)_2R$ 基をいい、ここでRは本明細書で定義されるように、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。

【0065】

用語「ケト」とは、 $-C(O)-$ 基をいう。用語「チオカルボニル」とは、 $-C(S)-$ 基をいう。用語「カルボキシ」とは、 $-C(O)-OH$ 基をいう。

【0066】

「適宜」とは、その後に記載される事象または状況が起こり得るまたは起こり得ないことを意味し、該記載には該事象または状況が起こる例と起こらない例を含むことを意味している。

20

【0067】

用語「式Iの化合物」は、開示されている本発明の化合物、および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、水和物およびかかる化合物の多形を包含することを意図する。さらに、本発明の化合物は、1またはそれ以上の不斉中心を所有し得、ラセミ体混合物として、または個々のエナンチオマーまたはジアステレオ異性体として生成され得る。いずれかの所定の式Iの化合物に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^n 個の可能な立体異性体が存在する。ここでnは不斉中心の数)。個々の立体異性体は、合成のある適当な段階で中間体のラセミ体混合物または非ラセミ体混合物を分割するか、または式Iの化合物を通常の方法で分割して、得ることができ得る。個々の立体異性体(個々のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を含む)、並びに立体異性体のラセミ体混合物および非ラセミ体混合物は、本発明の範疇に含まれ、これらのすべては特に断らない限り、本出願の構造で記載される意図である。

30

【0068】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。

【0069】

「立体異性体」は、空間的に原子が配置される方法だけが異なる異性体である。

【0070】

「エナンチオマー」は、互いが重なり合わない鏡像である立体異性体の一対である。エナンチオマーの対の1:1混合物は「ラセミ体」混合物である。用語「(±)」は適当なラセミ体混合物を意図するのに用いる。

40

【0071】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが、互いが鏡像でない立体異性体である。

【0072】

絶対立体化学は、カーン-インゴールド-プレローグ(Cahn-Ingold-Prelog)のR-Sシステムに従い特定される。該化合物は純粋なエナンチオマーの場合、各キラルな炭素での立体化学はRまたはSのいずれかに特定され得る。絶対配置が不明の分割した化合物は

50

、ナトリウムD線の波長で偏光面の回転する方向（右(dextro)または左(laevorotary)）によって、（+）または（-）が定まる。

【0073】

用語「治療上の有効量」とは、かかる治療が必要な哺乳動物に投与する場合、以下に定義するような、治療を効果的にするのに十分な式Iの化合物の量をいう。治療上の有効量は、被験者および治療される疾患の症状、被験者の体重および年齢、疾患の症状の重篤さ、投与の方法などに依存して変化し、当業者によって容易に決定され得るものである。

【0074】

用語「治療（処置）」または「治療する（処置する）」とは、哺乳動物における疾患のいずれかの治療（処置）を意味し、以下が含まれる：

- （i）疾患の予防、すなわち、疾患の臨床上的症状を進行させないこと；
- （ii）疾患の阻害、すなわち、臨床上的症状の進行を阻止すること；および／または
- （iii）疾患の軽減、すなわち、臨床上的症状の緩解を起こさせること。

【0075】

多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／またはカルボキシル基またはそれに類似する基の存在によって、酸性塩および／または塩基性塩の形成が可能である。用語「医薬的に許容される塩」とは、式Iの化合物の生物学的効果および特性を保持した塩をいい、これらの塩は生物学的にあるいは生物学的でない望ましくないものではない。医薬的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基から調製され得る。無機塩基から得られる塩には、単なる例としてではあるが、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含まれる。有機塩基から得られる塩には、これらに限らないが、一級、二級および三級アミン化合物を含み、例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換されたアルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換されたアルケニルアミン、ジ（置換されたアルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二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、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリーールアミン、ジアリーールアミン、トリアリーールアミン、ヘテロアリーールアミン、ジヘテロアリーールアミン、トリヘテロアリーールアミン、ヘテロ環アミン、二ヘテロ環アミン、トリヘテロ環アミン、二および三アミンの混合物（該アミンにおける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、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロ環などからなる群から選択される）がある。アミンが該2つまたは3つの置換基を該アミノ窒素と共に含めて、ヘテロ環基またはヘテロアリーール基を形成もされる。

【0076】

適当なアミンの特定の例には、単なる例としてではあるが、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、リジン、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(hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルコサミン、テオプロミン、プリン、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含まれる。

【0077】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機および有機酸から調製され得る。無機酸から得られる塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。有機酸から得られる塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデ

10

20

30

40

50

ル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエン - スルホン酸、サリチル酸などが含まれる。

【 0 0 7 8 】

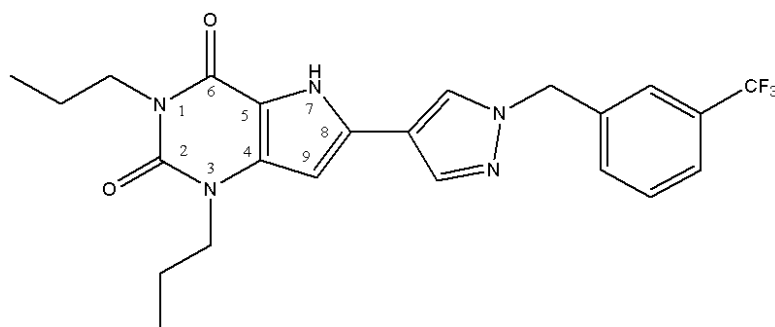
本明細書で用いられる「医薬的に許容される担体」には、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などのすべてを含む。医薬的活性物質にかかるメディアおよび薬剤を用いることは、当該技術分野でよく知られている。いずれかの通常のメディアまたは薬剤が活性成分と相容れない範囲を除き、医薬組成物におけるその使用が考えられる。補足的な活性成分も、該組成物に組み込まれ得る。

【 0 0 7 9 】

(命名法)

本発明の化合物の命名およびナンバーリングは、下記の式 I の代表的化合物 [式中、R¹が n - プロピルであり、R²が n - プロピルであり、R³が水素であり、および R⁴が 1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルである] :

【 化 3 】



で例示される。それは、8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオンと命名される。

【 0 0 8 0 】

(合成反応パラメーター)

用語「溶媒」、「不活性な有機溶媒」または「不活性な溶媒」は、それに関連して記載される反応の条件下、溶媒不活性を意味する [例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (「THF」)、ジメチルホルムアミド (「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン (またはジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む]。特に反対がなければ、本発明の反応に用いられる溶媒は、不活性な有機溶媒であり、反応は不活性な気体、好ましくは窒素下行われる。

【 0 0 8 1 】

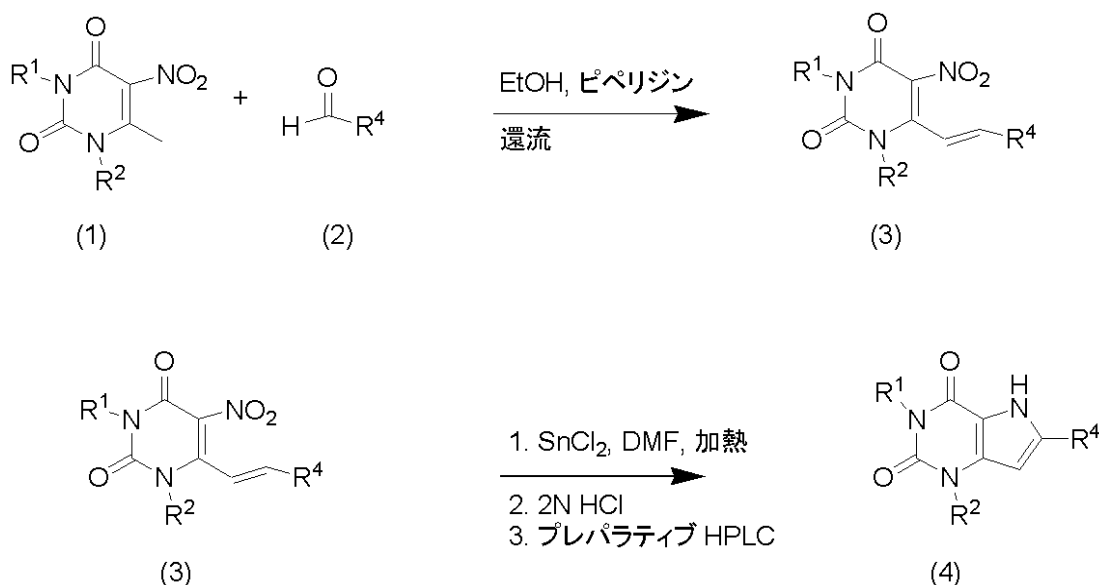
用語「q . s . 」とは、定められた機能を達成するのに十分な量を加えること、例えば目的の容量 (すなわち 1 0 0 %) まで溶液を用いることを意味する。

【 0 0 8 2 】

式 I の化合物の合成

R³が水素である式 I の化合物は反応式 1 に示したように製造され得る。

【化 4】



反応式 1

【 0 0 8 3 】

反応式 1 に示したように、所定のニトロ - ウラシル前駆体 (1) 適当なアルデヒド体 (2) およびピペリジンと、エタノールのような適当な溶媒中混合する。該溶液を約 10 ~ 20 時間加熱還流する。還流後、該混合物を濃縮し、薄層クロマトグラフィのような常法を用いて精製し、ビニル - ニトロ - ウラシル化合物 (3) を生成する。

【 0 0 8 4 】

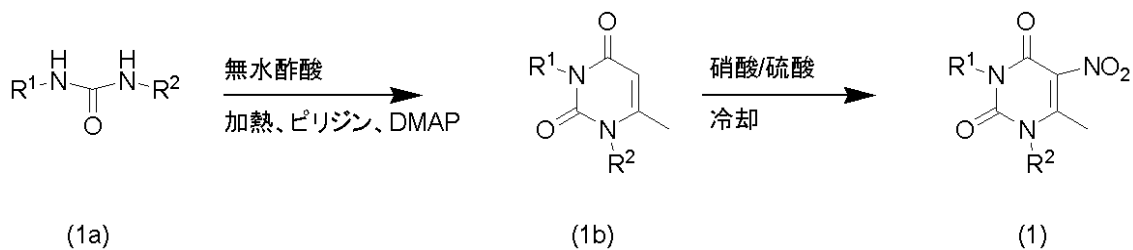
ビニル基を含んだ R⁴ を該ウラシル骨格に加えて、生じた化合物 (3) を N, N' - ジメチルホルムアミド (DMF) のような極性溶媒に入れる。触媒量の SnCl₂ を該溶液に加え、該混合物を 1 ~ 2 時間約 150 ° に加熱する。冷却後、2 N HCl のような酸溶液を加え、それにより最終生成物 (4) が沈澱する。最終生成物 (4) の除去および精製は、当業者に明らかな通常の技術を用いて実施し得る。

【 0 0 8 5 】

ニトロ - ウラシル前駆体の製造

ニトロ - ウラシル前駆体は以下の反応式 2 に示したように製造され得る。

【化 5】



反応式 2

【 0 0 8 6 】

反応式 2 に示したように、二置換ウレア誘導体 (1 a) をピリジンおよび 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (DMA P) の溶液中無水酢酸と反応させる。該混合物を弱く加熱、すなわち約 100 ° で 1 ~ 2 時間加熱し、それによりウラシル化合物 (1 b) を生成する。反応混合物を次いで冷却し、溶媒を真空下留去する。残渣を次いで適当な溶媒、すなわちジクロロメタンに溶解し、洗浄し、濃縮し、常法で生成する。

【 0 0 8 7 】

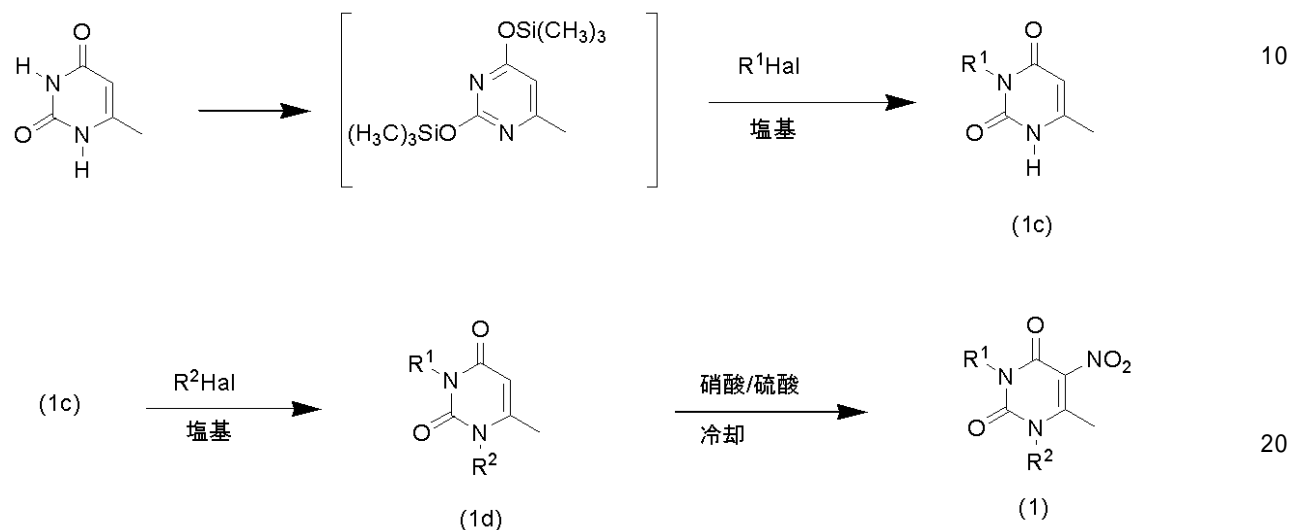
ウラシル化合物 (1 b) の少量を次いで、濃硫酸および硝酸の冷溶液に加える。反応液を約 2 時間 0 ° で攪拌する。反応混合物を次いで氷に注いで、緑色のアモルファス固形物

が形成し、それを濾過して除き、水で十分に洗浄する。最後に生じたニトロ - ウラシル前駆体 (1) を適当な溶媒、すなわちジクロロメタンに溶解し、次いで洗浄し、濃縮し、常法で生成する。

【 0 0 8 8 】

前述の方法は R^1 および R^2 が同一であるニトロ - ウラシル前駆体を製造するのに適している。異なる R^1 および R^2 部分を有するニトロ - ウラシル前駆体を製造する方法は、以下の反応式 3 に示す。

【 化 6 】



反応式 3

【 0 0 8 9 】

市販品として入手可能な化合物 6 - メチルウラシルを、触媒、例えば硫酸アンモニウムの存在下例えばヘキサメチルジシラザンと反応させて、最初にシリル化する。反応をおよそ還流の温度で、約 1 ~ 10 時間行う。反応が実質的に完了するとき、このようにして生成されたシリル化した化合物を常法で単離し、式 R^1Hal (式中、 R^1 は上記と同義、ただし水素以外) の化合物とほぼ還流して約 12 ~ 16 時間反応する。好ましくは、反応は溶媒なしで行う。反応が実質的に完了するとき、式 (1c) の生成物は常法により単離される。

【 0 0 9 0 】

また環上の第二の窒素原子に修飾が所望なら、式 (1c) の化合物はさらに式 R^2Hal (式中、 R^2 は上記と同義、ただし水素以外) の化合物と反応してもよい。次いで生じた二置換化合物 (1d) は常法により単離され得る。

【 0 0 9 1 】

式 (1c) または (1d) の化合物は次いで濃硫酸および硝酸の冷溶液に溶解する。反応液を約 2 時間 0 で攪拌する。反応が実質的に完了するとき、生じたニトロ - ウラシル前駆体 (1) は反応式 2 に関して上記で述べられているように常法で単離される。

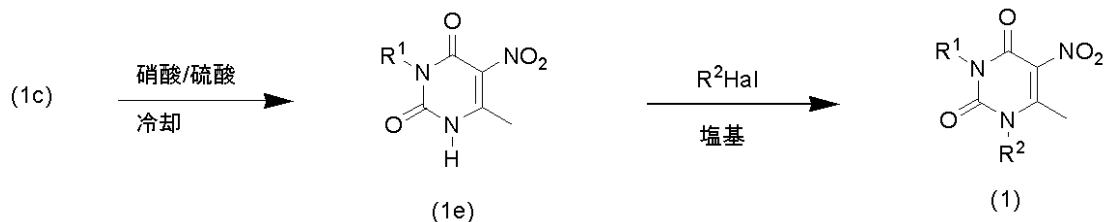
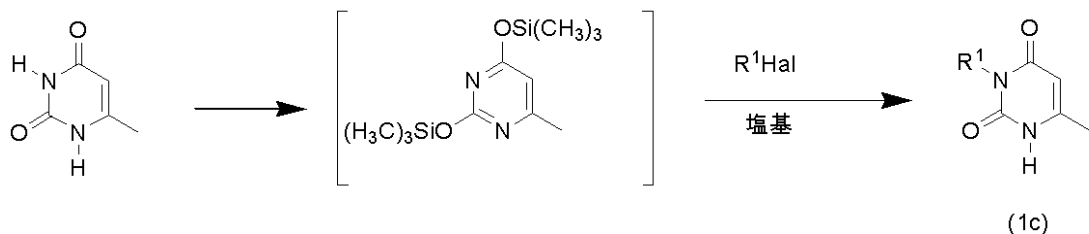
【 0 0 9 2 】

また別法として、二置換ウラシル誘導体は反応式 4 に示した方法に従い製造してもよい。

30

40

【化 7】



反応式 4

【0093】

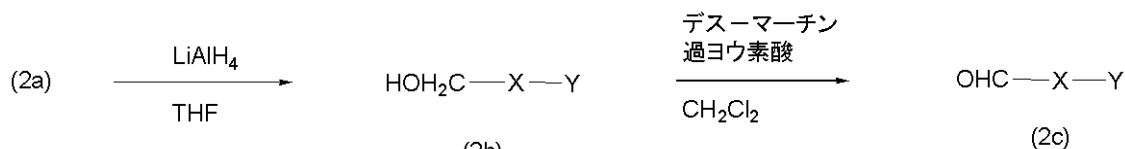
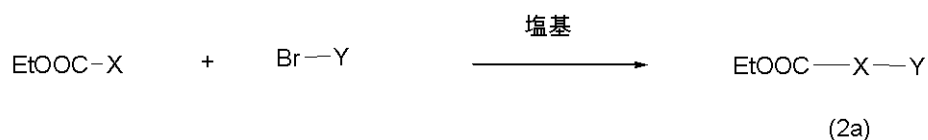
この方法において、市販品として入手可能な化合物 6 - メチルウラシルは最初シリル化し、次いで反応式 3 に関して上記で述べられているように、式 R^1Hal の化合物と反応する。しかしながら、反応式 4 において、ニトロ基は R^2 置換基を加える前に (1c) の化合物に加えられる。

【0094】

アルデヒド前駆体の製造

アルデヒド前駆体は式 (2) の構造 (式中 R^4 は上記と同義) を有する市販品として入手可能ないずれかのアルデヒドであり得る。好ましい R^4 基は構造 XY (X はヘテロアリーレン基および Y は適宜置換されたアリールまたはアルカリール基) を有する。 R^4 部分のこれらのタイプを含むアルデヒド前駆体は、以下の反応式 5 に示したように製造してもよい。

【化 8】



反応式 5

【0095】

反応式 5 に示すように、所望の Y 部分のハライド誘導体は、塩基の存在下所望の X 部分のエチルエステルと反応する。該溶液は約 60 に加熱し、10 ~ 20 時間攪拌する。冷却し、不溶な固形物を濾過して除いた後、濾液を濃縮し、通常の技術を用いて精製する。

【0096】

生じたエチルエステルを類似のアルコールに変換するために、生成物 (2a) を適当な溶媒 (例えば THF) 中に溶かし、不活性な雰囲気下 0 に冷却する。触媒量の水素化アルミニウムリチウムを次いで滴下して加え、生じた溶液を室温まで加温し、1 ~ 2 時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液を次いで気体の放出が終わるまでゆっくり加える。す

すべての溶媒は次いで減圧留去する。生じたアルコール化合物(2b)は次いで通常の技術を用いて精製する。

【0097】

アルデヒド化合物はデス-マーチン過ヨウ素酸、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オンのジクロロメタン溶液を用いて形成される。該溶液は冷却され、化合物(2b)のジクロロメタン溶液を滴下して加える。反応液を室温で約1時間攪拌し、次いで濃縮する。ジエチルエーテルを用いて生じたアルデヒド化合物(2c)を沈澱させ、次いで濾過して除き、さらに通常の技術を用いて精製する。

【0098】

R³が水素以外の化合物の製造

式(4)の構造を有する化合物が製造される場合、所望のR³置換を提供するように更に修飾されうる。この種の修飾は、所望のR³置換基のハライド誘導体が塩基の存在下式(4)の化合物と反応する通常の置換反応を用いて実施され得る。このような反応を行う方法は当業者によく知られており、自明である。

【0099】

R³がヒドロキシ部分である化合物がまた、式(3)化合物を式(4)の最終生成物に変換している中で生成されることは、当業者に自明である。

【0100】

(有用性、試験および投与)

一般的有用性

式Iの化合物は、A_{2B}アデノシン受容体アンタゴニストの投与に感応する症状の治療に効果的である。かかる症状には、これらに限らないが、関節リウマチ炎、下痢、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、糖尿病、特にII型糖尿病、黄斑変性症、糖尿病性網膜症、癌、老年痴呆症、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳傷害、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、創傷治癒、およびI型過敏反応(喘息、アトピー性皮膚炎、および花粉症を含む)のうち少なくとも1つが含まれる。

【0101】

試験

活性試験は、上記の特許および特許出願、および以下の実施例に記載のように、および当業者に明らかな方法で行う。

【0102】

医薬組成物

式Iの化合物は通常医薬組成物の形態で投与される。従って本発明は、活性成分として、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩またはエステル、1つまたはそれ以上、および医薬的に許容される賦形剤、担体(不活性な固体の希釈剤およびフィラーを含む)、希釈剤(無菌の水溶液および様々な有機溶媒を含む)、透過賦活剤(permeation enhancers)、溶解剤および補助剤の1つまたはそれ以上を含む医薬組成物を提供する。式Iの化合物は、単独または他の治療剤と組み合わせて投与され得る。かかる組成物は、医薬の技術分野でよく知られた方法で製造される[参照:例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985)および「Modern Pharmaceuticals」, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.)]。

【0103】

投与

式Iの化合物は、類似の有用性を有する薬剤投与の許容される方法、例えば、本明細書に引用される特許および特許出願に開示されているように、直腸、バツカル、鼻腔内および経皮経路、動脈内注射で、静脈内で、腹腔内で、非経口で、筋肉内で、皮下で、経口で、局所的に、吸入剤として、あるいはステントのような浸透性のまたは被膜された技巧を用いて、例えばまた、動脈に挿入されたシリンドリカルポリマーを用いる方法が含まれ、

10

20

30

40

50

かかるいずれかの方法で、単独または多様な用量で投与され得る。

【0104】

投与の1つの方法は非経口で、特に注射による投与である。本発明の新規な組成物が注射による投与で包含される形態には、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、または落花生油、並びにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の医薬ベヒクルを用いた、水性または油性の懸濁液、または乳濁液が含まれる。生理食塩水中の水溶液も、注射剤に通常用いられるが、本発明に関しては好ましくはない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびその適当な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油も用いられ得る。適した流動性は、例えば、コーティング（例えば、レシチン）の使用によって、分散系の場合の要求される粒子径の維持によって、および界面活性剤を使用して、維持され得る。微生物の活性の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどで行い得る。

10

【0105】

無菌注射用溶液は、要求される上記で列記したような様々な他の成分と共に、適当な溶媒中、必要な量の式Iの化合物を含有させ、続いて濾過滅菌して調製される。一般的に、分散剤は、基礎となる分散系および上記で列記された中からの要求される他の成分を含む無菌のベヒクルに様々な無菌の活性成分を包含させて調製される。無菌注射用溶液を調製するための無菌粉末剤の場合、好ましい調製方法は、あらかじめ無菌濾過したその溶液から、いずれかの別の目的成分を付加した活性成分の粉末を産生する真空乾燥および凍結乾燥技術である。

20

【0106】

経口投与は、式Iの化合物の別の投与経路である。カプセル剤または腸溶コーティング錠剤などを用いて投与され得る。少なくとも1つの式Iの化合物を含む医薬組成物を製造するのに、活性成分は賦形剤で通常希釈され、および/または、カプセル、サシエット、紙または他の包装の形態であり得るようなキャリアー内に封入される。賦形剤が希釈剤として作用し、固形、半固形、または液体（上記のように）であり得る場合、それはベヒクル、担体または活性成分の媒体として機能する。従って、該組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サシエット、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアゾール（固体としてまたは液体媒体中）、軟膏剤（例えば、最大10重量%までの活性化化合物を含む）、軟および硬ゼラチンカプセル剤、滅菌注射用溶液、および無菌包装された散剤の形態中にあり得る。

30

【0107】

いくつかの適当な賦形剤の例には、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、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、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが含まれる。製剤にはさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油のような滑沢剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルのような保存剤；甘味剤；および香料が含まれる。

40

【0108】

本発明の組成物は、当該技術分野で公知の方法を用いて患者に投与した後、活性成分の素早く、維持したまたは遅延した放出を提供するように、製剤化され得る。経口投与のコントロールされた放出薬物送達システムには、ポリマー被包した貯蔵または薬物-ポリマーマトリックス製剤を含む浸透圧ポンプシステムおよび溶出システムが含まれる。コントロールされた放出システムの例は、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号に挙げられている。本発明の方法に用いられる別の製剤は、経皮運搬器（「パッチ剤」）を用いる。かかる経皮パッチは、コントロールされた量で、本発明の化合物の継続的または非継続的な浸出を提供するのに用いられ得る。医薬品の輸送のための経皮パッチ剤の構造および使用は、当該技術分野でよく知られている（参照：米

50

国特許第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139号)。かかるパッチ剤は、継続的な、拍動性の、または応需性の医薬品輸送として構成され得る。

【0109】

該組成物は投与形態単位で製剤化されることが好ましい。用語「投与形態単位」とは、ヒト被験者および他の哺乳類への単一の投与量として適した物理的に個別の単位をいい、各単位は、適当な医薬賦形剤（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル）に関連して、目的の治療効果を生ずるように計算された活性物質のあらかじめ定められた量を含む。式Iの化合物は広い投与量範囲で有効であり、一般的に医薬的な有効量で投与される。好ましくは、各投与単位は、経口投与では、式Iの化合物の10 mg ~ 2 g、より好ましくは10 ~ 700 mg、そして非経口投与では、好ましくは式Iの化合物の10 ~ 700 mg、より好ましくは約50 ~ 200 mgが含まれる。しかしながら、承知のように、実際に投与される式Iの化合物の量は、治療される症状、選択される投与経路、投与される実化合物および関連する活性、年齢、体重、および個々の患者の反応、患者の症状の重篤さなどを含む、関連する環境に照らして、医師によって決定される。

10

【0110】

錠剤のような固形の組成物を調製するには、主要な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含む固形の製剤化前の組成物を形成する。均一なこれら製剤化前の組成物に言及する場合、錠剤、丸剤およびカプセル剤のような等しく有効な単位の製剤に容易に再分割され得るように、活性成分が該組成物中均一に分散されていることを意味している。

20

【0111】

本発明の錠剤または丸剤は、延ばした活性の利点が見られる製剤形を提供するよう、または胃の酸性状態から保護するよう、被膜されるか、または他の加工がされ得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側の製剤と外側の製剤成分からなり、後者は前者を包む形態にある。2つの成分は、胃での崩壊に抵抗するように機能し、内側の成分を十二指腸へそのまま通過させるか、または放出を遅らせるように機能する腸溶性の層で、分離され得る。様々な物質が、かかる腸溶性の層またはコーティングに用いることができ、かかる物質には多くの高分子酸、および高分子酸の、セラック、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含まれる。

【0112】

吸入またはガス注入用の組成物には、医薬的に許容される水性溶媒または有機溶媒、またはそれらの混合液中の溶液および懸濁液、および散剤が含まれる。液体または固体の組成物には、上述される適当な医薬的に許容される賦形剤が含まれ得る。好ましくは、組成物は、局所または全身性の効果として、経口または経鼻の呼吸経路で投与される。好ましい医薬的に許容される溶媒中の組成物は、不活性な気体の使用で噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧器から直接吸入してもよく、または噴霧器をフェイスマスク Tent 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、または粉末の組成物は、適当な方法で製剤を輸送する器具から、好ましくは経口または経鼻で、投与され得る。

30

【0113】

以下の実施例には、本発明の好ましい具体例を明らかにすることが含まれる。当業者によって認識されているように、以下の実施例において開示された技術が、本発明の実施に十分役割をなす発明者によって発見された技術を表し、従って、その実施の好ましい様式を構成すると考えられ得る。しかしながら、当業者は本開示に照らして、多くの変更が開示された特定の具体例においてなされ得、本発明の精神および範囲から離れることなく、同様または類似の結果がなお得られることを認識すべきである。

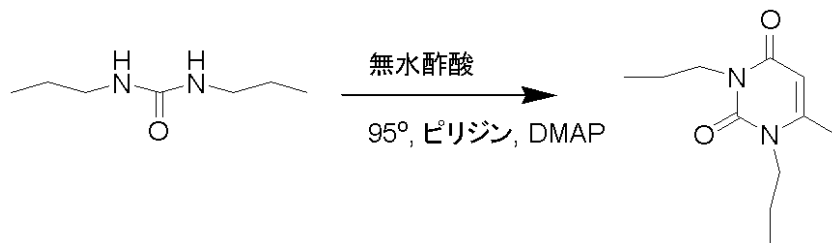
40

【0114】

実施例 1

R^1 および R^2 が同一である場合の式 (1b) の化合物の製造

【化 9】



N, N' ジプロピルウレア (10.0g, 69.4 mmol) のピリジン (60 ml) 溶液に、無水酢酸 (21.6 ml, 229 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (8.5g, 69.4 mmol) を加えた。該混合液を 95 で 1.5 時間加熱した。該反応混合液を冷却し、溶媒を真空下で除去した。次いで、残渣をジクロロメタン (200 ml) で溶解し、2 N HCl (2 × 60 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム (2 × 60 ml) で洗浄した。該有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィ (2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) を用いて精製し、6 - メチル - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (4.0g, M + 1 = 210.92) を得た。

【0115】

実施例 2

R¹ および R² が同一である場合の式 (1b) の化合物の製造

実施例 1 に示した手順を用いるが、ジプロピルウレアを他の二置換ウレアに換え、下記の式 (1b) の化合物：

- 1, 3, 6 - トリメチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジエチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ (メトキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ - n - ブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジイソブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ (フェニルエチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジシクロブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；および
- 6 - メチル - 1, 3 - ジ (フルオロベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン

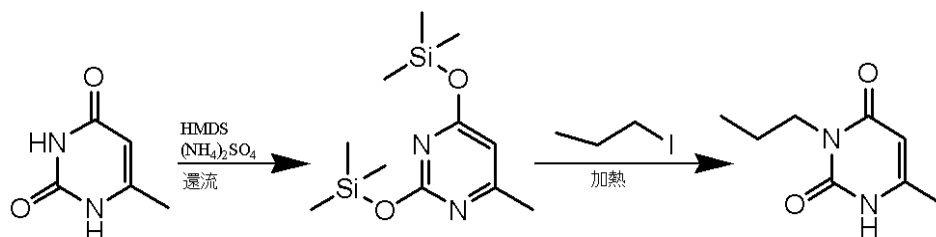
を製造した。

【0116】

実施例 3

式 (1c) の化合物である、6 - メチル - 3 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンの製造

【化 10】



2, 4 - ジヒドロキシ - 6 - メチルウラシル (20 g, 0.16 mol) および硫酸アンモニウム (1 g, 0.007 mol, 0.05 当量) の懸濁液を HMDS (200 ml) 中、130 で該反応混合液が均一になる時間 (16 時間) 攪拌した。過剰量の HMDS を留去し、反応混合液を 100 まで冷却した。上記の残渣溶液に、ヨードプロパン (62 ml, 0.64 mol) を加え、該混合液を 100 で 48 時間攪拌した。該反応混合液を冷却し、水を注いだ。該生成物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。該有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、固体物として生成物を得て、エーテルで洗浄し、不純物のない 6 - メチル - 3 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (12 g) を得て、次工程にそのまま用いた。該物質をプロトンおよびマススペクトルで同定した。

【0117】

実施例 4

式 (1c) の化合物の製造

実施例 3 に示した手順を用いるが、R¹Ha1 反応剤であるヨードプロパンを他のハロゲン化誘導体に換え；下記の式 (1c) の化合物：

6 - メチル - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

3, 6 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - n - ブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - フェニルエチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - シクロブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；および

6 - メチル - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン

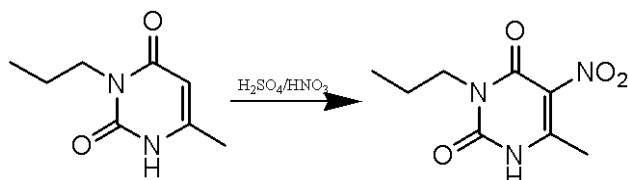
を製造した。

【0118】

実施例 5

式 (1e) の化合物である、6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンの製造

【化 11】



実施例 3 で製造したとおり、3 - プロピル - 6 - メチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン

- 2, 4 - ジオン (3 g) を濃 H_2SO_4 (12 ml) および HNO_3 (9.6 ml) の溶液に 0 で加えた。該反応混合液を室温まで昇温させ、さらに 2 時間攪拌し続けた。次いで、該反応混合液を水に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。該有機層を水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル / ヘキサンの混合液で再結晶し、6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (1.56 g) を得た。

【 0 1 1 9 】

実施例 6

式 (1 e) の化合物の製造

実施例 5 に示したとおりの手順を用いるが、3 - プロピル - 6 - メチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン試薬を R^1 位に他の置換基を有するウラシル化合物に換え、下記の式 (1 e) の化合物：

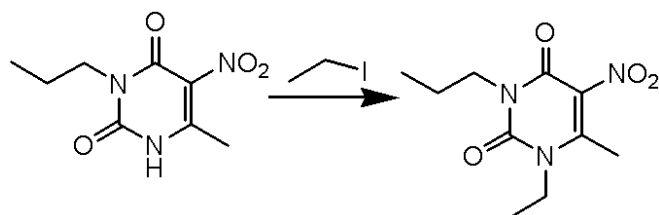
6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 3, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 ；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - n - ブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 ；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - イソブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 ；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - フェニルエチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 ；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - シクロブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 ；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 ；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；
 ；
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；および
 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン
 を製造した。

【 0 1 2 0 】

実施例 7

式 (1) の化合物である、6 - メチル - 5 - ニトロ - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンの製造

【 化 1 2 】



ニトロ誘導体、実施例 5 で製造した 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (1.56 g) および K_2CO_3 (3.0 g) の DMF の混合溶液に、ヨードエタンを加えた。該反応混合液を 80 で 3 時間加熱した。出発原料の消失後、 K_2CO_3 を濾過し、DMF を留去した。該残渣を酢酸エチルで溶解し、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去し、生成物を黄色油状物として得て、フラッシュクロマトグラフィを用いて精製した。30 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離し

、白色の固形物として物質を得て、NMRおよびマスペクトルを用いて同定した。

【0121】

実施例 8

式(1)の化合物の製造

実施例 7 に示した手順を用いるが、ヨードエタン試薬を他のアルキルハライドに換え、下記の式(1)の化合物：

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - n - ブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - イソブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - フェニルエチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - シクロブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1 - シクロプロピルメチル - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

6 - メチル - 5 - ニトロ - 1 - イソブチル - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 3, 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - n - ブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - イソブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - フェニルエチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - シクロブチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

1 - イソブチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

10

20

30

40

50

6 - メチル - 5 - ニトロ - 1 - シクロプロピル メチル - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ
ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 3 , 6 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミ
ジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - メトキシ - 1 , 3 - ジヒド
ロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - n - ブチル - 1 , 3 - ジヒ
ドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒ
ドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - フェニルエチル - 1 , 3 -
ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - シクロブチル - 1 , 3 - ジ
ヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル
) - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (フラン - 3 - イルメチル
) - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - メトキシベンジル)
 - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ; および

1 - シクロプロピル メチル - 6 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (4 - フルオロベンジル)
 - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン

を製造した。

【 0 1 2 2 】

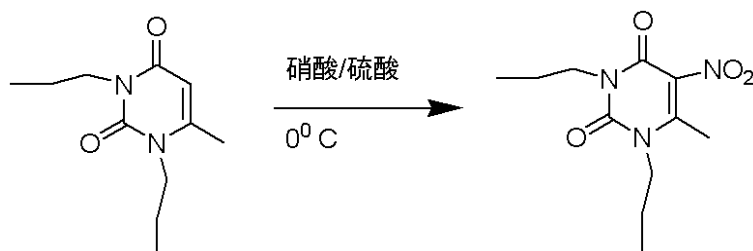
N 1 位がメチル、イソブチル、およびシクロプロピル メチルで置換されても、同様の
手順に従う。

【 0 1 2 3 】

実施例 9

式 (1) の化合物の製造

【 化 1 3 】



実施例 1 で製造したとおり、6 - メチル - 1 , 3 - ジプロピル - 1 , 3 - ジヒドロピリ
ミジン - 2 , 4 - ジオン (1 . 2 g , 6 m m o l) を濃硫酸 (3 . 0 m l) および硝酸 (2
. 0 m l) の冷却溶液 (0) に少量ずつ加えた。該反応液を 0 で 2 時間攪拌した。該
反応混合液を氷に注ぎ、緑色のアモルファスを生成した。該固体を濾過で除去し、水で大量
に洗浄した。該固体をジクロロメタンで溶解し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラ
フィ (1 : 1 . 2 E t O A c : ヘキサン) を用いて精製し、6 - メチル - 5 - ニトロ -
1 , 3 - ジプロピル - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン (0 . 4 3 0 g , H N
M R) を得た。

【 0 1 2 4 】

実施例 1 0

式 (1) の化合物の製造

実施例 9 に示した手順を用いるが、6 - メチル - 1 , 3 - ジプロピル - 1 , 3 - ジヒド
ロピリミジン - 2 , 4 - ジオンを実施例 2、5 および 6 で製造した種々の 1 , 3 - ジヒド

ロピリミジン - 2, 4 - ジオン体に換え、下記の式 (1) の化合物 :

1, 3, 6 - トリメチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジエチル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジ (メトキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1, 3 - ジ - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1, 3 - ジイソブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

10

6 - メチル - 1, 3 - ジ (フェニルエチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1, 3 - ジシクロブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1, 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1, 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1, 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

20

6 - メチル - 1, 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1, 3 - ジ (フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

1, 6 - ジメチル - 3 - エチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1 - エチル - 3 - プロピル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1 - プロピル - 3 - メトキシエチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

30

6 - メチル - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1 - イソブチル - 3 - フェニルエチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1 - フェニルエチル - 3 - シクロブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1 - シクロブチル - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

40

6 - メチル - 1 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ;

6 - メチル - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン ; および

6 - メチル - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン 2, 4 - ジオン

を製造した。

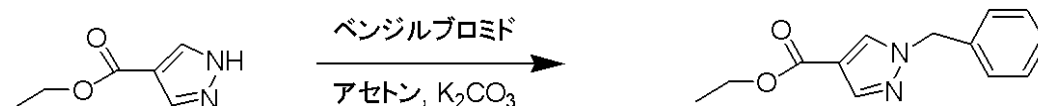
【 0 1 2 5 】

実施例 1 1

式 (2 a) の化合物の製造

50

【化 1 4】



エチル - 4 - ピラゾール - カルボキシレート (14.0 g , 100 mmol) のアセトン (200 ml) 溶液に、炭酸カリウム (27.6 g , 200 mmol) およびベンジルブロミド (12 ml , 100 mmol) を加えた。該混合液を 60 に加熱し、14 時間攪拌した。該反応混合液を冷却し、いずれの固体も濾過した。該濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (3 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) を用いて精製し、エチル 1 - ベンジルピラゾール - 4 - カルボキシレート (19.0 g , HNMR) を得た。

10

【 0 1 2 6 】

実施例 1 2

式 (2 a) の化合物の製造

実施例 1 1 に示した手順を用いるが、ベンジルブロミドを他の適当なブロミド体に換え、下記の式 (2 a) の化合物：

エチル 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキシレート；

エチル 1 - メチルピロール - 2 - カルボキシレート；

エチル 1 - フェニルピラゾール - 4 - カルボキシレート；

エチル 1 - (4 - メチルベンジル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート；

エチル 1 - (3 - メトキシベンジル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート；

20

エチル 1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート；

エチル 1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート；

エチル 1 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート；

エチル 1 - (3 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート；

エチル 1 - ピリジン - 4 - イル - カルボキシレート；

エチル 1 - ピリジン - 2 - イル - カルボキシレート；

エチル 1 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - カルボキシレート；および

エチル 1 - (N - オキシピリジン - 4 - イル) - カルボキシレート

30

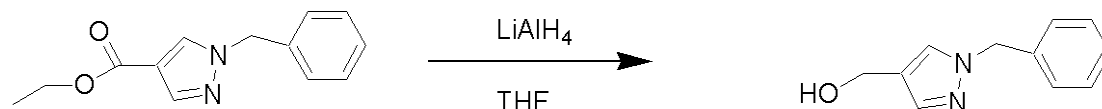
を製造した。

【 0 1 2 7 】

実施例 1 3

式 (2 b) の化合物の製造

【化 1 5】



実施例 9 で調製したエチル 1 - ベンジルピラゾール - 4 - カルボキシレート体 (5 g , 21.7 mmol) を THF (40 ml) で溶解し、0 で不活性雰囲気下、冷却した。1 M 水素化アルミニウムリチウムの THF 溶液 (21.7 ml) を滴下して加えた。滴下終了後、該溶液を室温まで昇温させ、2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液をガスの発生が収まるまでゆっくり加えた。すべての溶媒を減圧留去した。残渣に、水 (100 ml) および酢酸エチル (250 ml) を加え、分液漏斗に入れた。該有機層を水で洗浄し、濃縮し、[1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル] メタン - 1 - オール (3.8 g , HNMR) を得た。

40

【 0 1 2 8 】

実施例 1 4

式 (2 b) の化合物の製造

実施例 1 1 に示した手順を用いるが、該カルボキシレート体を実施例 1 0 に記載したと

50

おり製造した種々のカルボキシレート体に換え、下記の式(2b)：

[1-メチルピラゾール-4-イル]メタン-1-オール；
 [1-フェニルピラゾール-4-イル]メタン-1-オール；
 [1-(4-メチルベンジル)ピラゾール-4-イル]メタン-1-オール；
 [1-(3-メトキシベンジル)ピラゾール-4-イル]メタン-1-オール；
 [1-(2-トリフルオロメチルベンジル)ピラゾール-4-イル]メタン-1-オール；
 [1-(2-フルオロベンジル)ピラゾール-4-イル]メタン-1-オール；および
 [1-(4-メチルベンジル)ピラゾール-4-イル]メタン-1-オール
 を製造した。

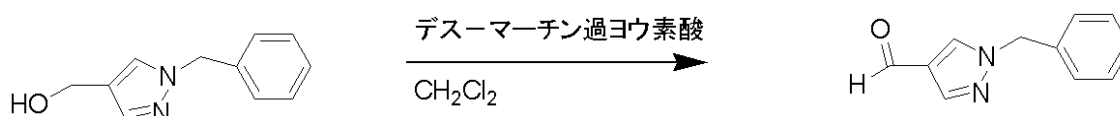
10

【0129】

実施例15

式(2)の化合物の製造

【化16】



実施例11で製造した[1-ベンジルピラゾール-4-イル]メタン-1-オール(0.376g, 2.0mmol)をジクロロメタン(10ml)に加え、デス-マーチン過ヨウ素酸(1.27g, 3.0mmol)のジクロロメタン(20ml)の冷却溶液(0℃)に滴下して加えた。該反応液を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮した。ジエチルエーテル(50ml)を加え、白色の固形物を生成した。該固体を濾過で除去し、さらにエーテルで洗浄した。該濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタン(50ml)で溶解した。該有機層を飽和炭酸水素ナトリウム(2×40ml)および食塩水溶液(20ml)で洗浄し、濃縮し、[1-ベンジルピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド(0.26g)を得た。

20

【0130】

実施例16

式(2)の化合物の製造

実施例15に示した手順を用いるが、該カルボキシレート体を実施例14に記載したとおり製造した種々のアルコール体に換え、下記の式(2)：

30

[1-メチルピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド；
 [1-フェニルピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド；
 [1-(3-メトキシベンジル)ピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド；
 [1-(2-トリフルオロメチルベンジル)ピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド；
 [1-(2-フルオロベンジル)ピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド；および
 [1-(4-メチルベンジル)ピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド
 を製造した。

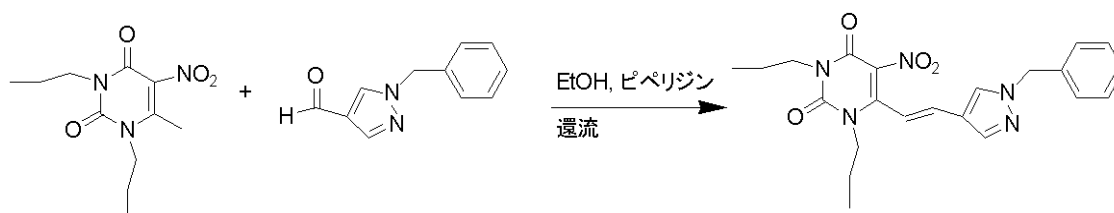
【0131】

40

実施例17

式(3)の化合物の製造

【化17】



実施例15で製造した[1-ベンジルピラゾール-4-イル]ホルムアルデヒド(0.26g)を

50

26 g, 1.4 mmol) のエタノール (4 ml) 溶液に、ピペリジン (0.14 μL, 1.4 mmol) および実施例 9 で製造した 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジブロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (0.355 g, 1.4 mmol) を加えた。該混合液を攪拌し、14 時間加熱還流した。該混合液を濃縮し、プレパラティブ薄層クロマトグラフィ (5% MeOH のジクロロメタン溶液) を用いて精製し、6 - { (1E) - 2 - [1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル] ビニル } - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジブロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (0.24 g, M + 1 = 424.01) を得た。

【0132】

実施例 18

10

式 (3) の化合物の製造

実施例 17 に示した手順を用いるが、該ホルムアルデヒドを実施例 15 で製造した種々のホルムアルデヒド体および / またはニトロウラシル体を実施例 7、8 および 10 で製造した種々のニトロウラシル化合物に換え、下記の式 (3) の化合物：

【0133】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジエチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0134】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (メトキシエチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

20

【0135】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0136】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジイソブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0137】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (フェニルエチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0138】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジシクロブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

30

【0139】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0140】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0141】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

40

【0142】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0143】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

【0144】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン；

50

【 0 1 4 5 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロピル - 3 - メトキシエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 4 6 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 4 7 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 4 8 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - イソブチル - 3 - フェニルエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 4 9 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - フェニルエチル - 3 - シクロブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 0 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - シクロブチル - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 1 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 2 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 3 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 4 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 5 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (メトキシエチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 6 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 7 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジイソブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 8 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フェニルエチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 5 9 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジシクロブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 0 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 1 】

10

20

30

40

50

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル)
- 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 2 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) -
5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 3 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベン
ンジル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 4 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フルオロベンジル) - 5 -
ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

10

【 0 1 6 5 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 5 - ニトロ
- 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 6 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロピル - 3 - メトキシエチル - 5
- ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 7 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル -
5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

20

【 0 1 6 8 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 5 -
ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 6 9 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - イソブチル - 3 - フェニルエチル -
5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 7 0 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - フェニルエチル - 3 - シクロブチル
- 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 7 1 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - シクロブチル - 3 - (ピリド - 4 -
イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

30

【 0 1 7 2 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 3 -
(フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジ
オン ;

【 0 1 7 3 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 3 -
(4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジ
オン ;

40

【 0 1 7 4 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (フ
ルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 7 5 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 -
ジエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 7 6 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 -
ジ (メトキシエチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 7 7 】

50

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 7 8 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジイソブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 7 9 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フェニルエチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 8 0 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジシクロブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

10

【 0 1 8 1 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 8 2 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 8 3 】

20

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 8 4 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベンジル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 8 5 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

30

【 0 1 8 6 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 8 7 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - プロピル - 3 - メトキシエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 8 8 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

40

【 0 1 8 9 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 0 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - イソブチル - 3 - フェニルエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 1 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - フェ

50

ニルエチル - 3 - シクロブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 2 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - シクロブチル - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 3 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

10

【 0 1 9 4 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 5 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 6 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

20

【 0 1 9 7 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (メトキシエチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 8 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 1 9 9 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジイソブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

30

【 0 2 0 0 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フェニルエチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 0 1 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジシクロブチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 0 2 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 0 3 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

40

【 0 2 0 4 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 0 5 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベンジル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 0 6 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フルオロ

50

ベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

【 0 2 0 7 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - エチル - 3 - プロ
ピル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

【 0 2 0 8 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロピル - 3 - メ
トキシエチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

【 0 2 0 9 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル -
3 - n - ブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

10

【 0 2 1 0 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 -
イソブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

【 0 2 1 1 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - イソブチル - 3 -
フェニルエチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

【 0 2 1 2 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - フェニルエチル -
3 - シクロブチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン ;

【 0 2 1 3 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - シクロブチル - 3
- (ピリド - 4 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジ
オン ;

20

【 0 2 1 4 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - (ピリド - 4 - イ
ルメチル) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジ
ン - 2, 4 - ジオン ;

【 0 2 1 5 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - (フラン - 3 - イ
ルメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン
- 2, 4 - ジオン ; および

30

【 0 2 1 6 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - (4 - メトキシベ
ンジル) - 3 - (フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2,
4 - ジオン

を製造した。

【 0 2 1 7 】

実施例 1 9

式 (4) の化合物の製造

【 化 1 8 】

40



実施例 1 8 で製造した 6 - { (1 E) - 2 - [1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル] ビ
ニル } - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオ
ン (0.24 g, 0.57 mmol) の N, N' - ジメチルホルムアミド溶液 (4 ml) に

50

、塩化スズ(1.07 g, 5.7 mmol)を加えた。該反応混合液を50 で2時間加熱した。室温まで冷却後、2N HCl(6 ml)を加え、明るい茶色の沈殿を生成し、濾過で除去し、水(5 ml)で洗浄した。該沈殿物(0.025 g)をDMSO(0.5 ml)で溶解し、プレパラティブHPLCを用いて精製し、6-[1-ベンジルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジプロピル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン(0.009 g, M+1=392.2)を得た。

【0218】

実施例20

式(4)の化合物の製造

実施例19に示した手順を用いるが、5-ニトロ-1, 3-ジヒドロピリミジン-2, 4-ジオンを実施例18で製造した種々のジオン体に換え、式(4)の下記の化合物：

10

【0219】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0220】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ(メトキシエチル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0221】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ-n-ブチル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

20

【0222】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジイソブチル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0223】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ(フェニルエチル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0224】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジシクロブチル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0225】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ(ピリド-4-イルメチル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

30

【0226】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ(フラン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0227】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ(4-メトキシベンジル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0228】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ(4-トリフルオロメチルベンジル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

40

【0229】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1, 3-ジ(フルオロベンジル)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0230】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1-エチル-3-プロピル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

【0231】

6-[1-メチルピラゾール-4-イル]-1-プロピル-3-メトキシエチル-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン；

50

【 0 2 3 2 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 3 3 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 3 4 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - イソブチル - 3 - フェニルエチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 3 5 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - フェニルエチル - 3 - シクロブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 3 6 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - シクロブチル - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 3 7 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 3 8 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 3 9 】

6 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 0 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジエチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 1 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (メトキシエチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 2 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ - n - ブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 3 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジイソブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 4 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フェニルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 5 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジシクロブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 6 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 4 7 】

6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル)

10

20

30

40

50

- 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 4 8 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) -
 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 4 9 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベ
 ンジル - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 0 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1, 3 - ジ (フルオロベンジル) - 1,
 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ; 10
 【 0 2 5 1 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1, 3 - ジ
 ヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 2 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロピル - 3 - メトキシエチル - 1
 , 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 3 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル -
 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 4 】 20
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 1,
 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 5 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - イソブチル - 3 - フェニルエチル -
 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 6 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - フェニルエチル - 3 - シクロブチル
 - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 7 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - シクロブチル - 3 - (ピリド - 4 - イ
 ルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ; 30
 【 0 2 5 8 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 3 -
 (フラン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2
 , 4 - ジオン ;
 【 0 2 5 9 】
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 3 -
 (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4
 - ジオン ;
 【 0 2 6 0 】 40
 6 - [1 - フェニルピラゾール - 4 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (フ
 ルオロベンジル) - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオ
 ン ;
 【 0 2 6 1 】
 6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1, 3 -
 ジエチル - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン ;
 【 0 2 6 2 】
 6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1, 3 -
 ジ (メトキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジ
 オン ; 50

【 0 2 6 3 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ - n - ブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 6 4 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジイソブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 6 5 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フェニルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

10

【 0 2 6 6 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジシクロブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 6 7 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (ピリド - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 6 8 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フラン - 3 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

20

【 0 2 6 9 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 7 0 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベンジル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 7 1 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

30

【 0 2 7 2 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 7 3 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - プロピル - 3 - メトキシエチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

40

【 0 2 7 4 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 7 5 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 7 6 】

50

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - イソ
ブチル - 3 - フェニルエチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 ,
4 - ジオン ;

【 0 2 7 7 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - フェ
ニルエチル - 3 - シクロブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2
, 4 - ジオン ;

【 0 2 7 8 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - シク
ロブチル - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピ
リミジン - 2 , 4 - ジオン ;

10

【 0 2 7 9 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - (ピ
リド - 4 - イルメチル) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3
, 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 0 】

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - (フ
ラン - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3
, 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 1 】

20

6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) ピラゾール] - 4 - イル] - 1 - (4
- メトキシベンジル) - 3 - (フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 -
d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 2 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジエチル - 1
, 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 3 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (メトキシ
エチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 4 】

30

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ - n - ブチ
ル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 5 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジイソブチル
- 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 6 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フェニル
エチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

【 0 2 8 7 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジシクロブチ
ル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;

40

【 0 2 8 8 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (ピリド -
4 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン
;

【 0 2 8 9 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フラン -
3 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン
;

【 0 2 9 0 】

50

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 1 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 2 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - ジ (フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 3 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 4 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロピル - 3 - メトキシエチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 5 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メトキシエチル - 3 - n - ブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 6 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - n - ブチル - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 7 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - イソブチル - 3 - フェニルエチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 8 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - フェニルエチル - 3 - シクロブチル - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 2 9 9 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - シクロブチル - 3 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 3 0 0 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - (ピリド - 4 - イルメチル) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ;
【 0 3 0 1 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ; および
【 0 3 0 2 】

6 - [1 - (2 - フルオロベンジル) ピラゾール - 4 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン
を製造した。

【 0 3 0 3 】

実施例 2 1

R¹およびR²がプロピルであり、R³が水素であり、R⁴が1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イルである、式 (I) の化合物の製造

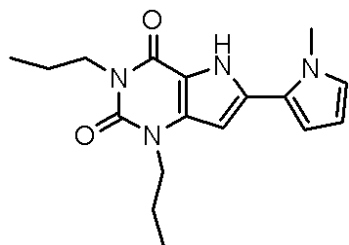
10

20

30

40

【化 19】



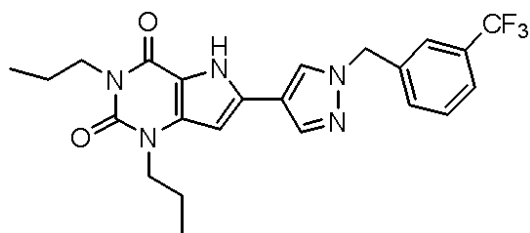
実施例 17 および 19 に記載された手順を用いて、実施例 9 で製造した 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンを実施例 11、13、および 15 に記載された手順に従って製造した [1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 2, 6 - ジオン ($M + 1 = 314.98$) を与えた。

【0304】

実施例 22

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が 1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【化 20】



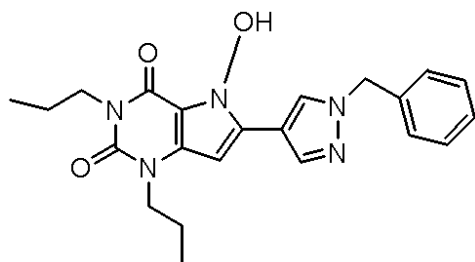
実施例 17 および 19 に記載された手順を用いて、実施例 9 からの 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンを実施例 11、13、および 15 に記載された手順に従って製造した [1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 2, 6 - ジオン ($M + 1 = 460.01$) を与えた。

【0305】

実施例 23

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 がヒドロキシであり、 R^4 が 1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【化 21】



実施例 17 および 19 に記載された手順を用いて、実施例 9 からの 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンを実施例 11、13、および 15 に記載された手順に従って製造した [1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 2, 6 - ジオン ($M + 1 = 354.07$) を与えた。

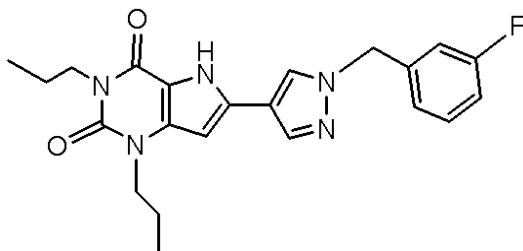
2 - d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオン ($M + 1 = 408.2$) を与えた。

【0306】

実施例 2 4

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が 1 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【化 2 2】



10

実施例 1 7 および 1 9 に記載された手順を用いて、実施例 9 からの 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジプロピル - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオンを実施例 1 1 、 1 3 、および 1 5 に記載された手順に従って製造した [1 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (1 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオン ($M + 1 = 407.96$) を与えた。

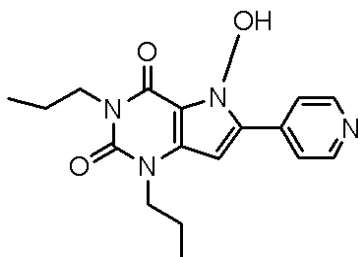
20

【0307】

実施例 2 5

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 がヒドロキシであり、 R^4 がピリジン - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【化 2 3】



30

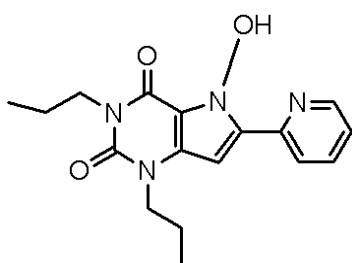
実施例 1 7 および 1 9 に記載された手順を用いて、実施例 9 からの 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジプロピル - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオンを実施例 1 1 、 1 3 、および 1 5 に記載された手順に従って製造したピリジン - 4 - イル - ホルムアルデヒドと反応させ、すなわち、8 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオン ($M + 1 = 328.94$) を与えた。

【0308】

実施例 2 6

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 がヒドロキシであり、 R^4 がピリジン - 2 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【化 2 4】



50

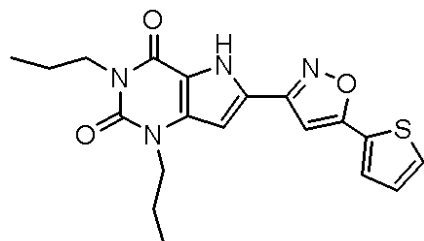
実施例 17 および 19 に記載された手順を用いて、実施例 9 からの 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンを実施例 11、13、および 15 に記載された手順に従って製造したピリジン - 2 - イル - ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン ($M + 1 = 327.99$) を与えた。

【0309】

実施例 27

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が 5 - (チオフェン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【化 25】



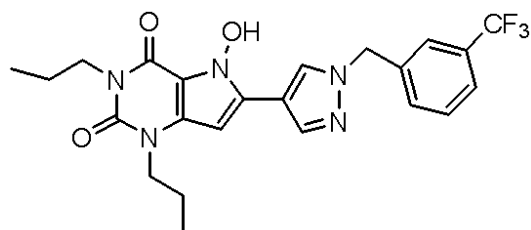
実施例 17 および 19 に記載の手順を用いて、実施例 9 で製造した 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンを実施例 11、13、および 15 に記載された手順に従って製造した [5 - (チオフェン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン ($M + 1 = 384.93$) を与えた。

【0310】

実施例 28

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 がヒドロキシであり、 R^4 が 1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【化 26】



実施例 17 および 19 に記載された手順を用いて、実施例 9 からの 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジプロピル - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンを実施例 11、13、および 15 に記載された [1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジプロピル - 1 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 6 - ジオン ($M + 1 = 475.72$) を与えた。

【0311】

実施例 29

R^1 および R^2 がプロピルであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が N - オキシピリジン - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

10

20

30

40

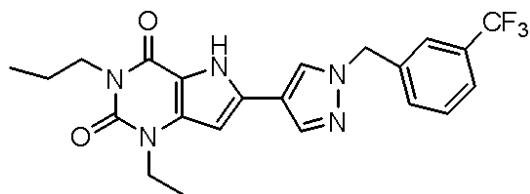
CCN1C(=O)c2c(c1)nc(c2-c1ccc[n+]1[n-])CCN1C(=O)N1C1=O

10

实施例 30

【化 2 8】

20

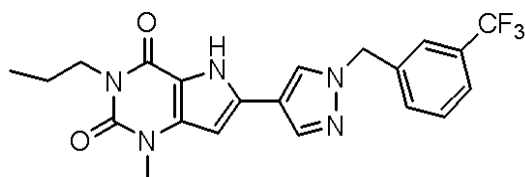


30

实施例 3 1

【化 2 9】

40



50

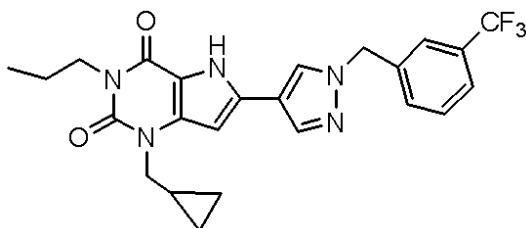
- d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオンを与えた。

【 0 3 1 4 】

実施例 3 2

R¹がプロピルであり、R²がシクロプロピルメチルであり、R³が水素であり、R⁴が1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【 化 3 0 】



10

実施例 1 7 および 1 9 に記載した手順を用いて、実施例 7 に記載したとおり製造した 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1 - シクロプロピルメチル - 3 - プロピル - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオンを実施例 1 1、1 3、および 1 5 に記載した手順に従って製造した [1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - シクロプロピルメチル - 3 - プロピル - 1H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオンを与えた。

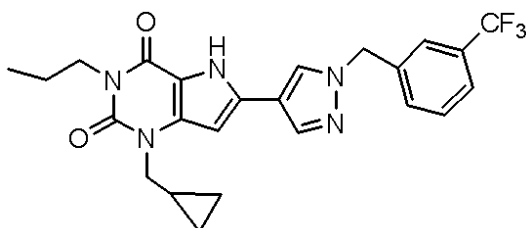
20

【 0 3 1 5 】

実施例 3 3

R¹がプロピルであり、R²がシクロプロピルメチルであり、R³が水素であり、R⁴が1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルである、式 (I) の化合物の製造

【 化 3 1 】



30

実施例 1 7 および 1 9 に記載した手順を用いて、実施例 7 に記載したとおりに製造した 6 - メチル - 5 - ニトロ - 1 - イソブチル - 3 - プロピル - 1 , 3 - ジヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオンを実施例 1 1、1 3、および 1 5 に記載した手順に従って製造した [1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] ホルムアルデヒドと反応させ、上記化合物、すなわち、8 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - イソブチル - 3 - プロピル - 1H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 6 - ジオンを与えた。

40

【 0 3 1 6 】

実施例 3 4

下記の成分を含むハードゼラチンカプセル剤を調製した：

成分	用量 (m g / カプセル)
活性成分	3 0 . 0
デンプン	3 0 5 . 0
ステアリン酸マグネシウム	5 . 0

50

上記の成分を混合し、ハードゼラチンカプセル剤に充填した

【0317】

実施例 3 5

錠剤を以下の成分を用いて調製した：

成分	用量 (m g / カプセル)
活性成分	25.0
微結晶セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

10

成分を混合し、錠剤を形成するために圧縮した。

【0318】

実施例 3 6

乾燥粉末吸入製剤は、下記の成分を含んで調製される：

成分	重量%
活性成分	5
乳糖	95

20

該活性成分を乳糖と混合し、混合物を乾燥粉末吸入装置に加える。

【0319】

実施例 3 7

活性成分がそれぞれ 30 m g を含む錠剤を以下の通り製造した：

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

30

【0320】

活性成分、デンプンおよびセルロースを米国規格 No. 20 メッシュのふるいに通し、充分混合した。ポリビニルピロリドン溶液を生じた散剤と混合し、次いで、米国規格 16 メッシュのふるいに通した。そのように生成した顆粒剤を 50 ~ 60 で乾燥し、米国規格 16 メッシュのふるいに通した。カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクは、前もって米国規格 No. 30 メッシュのふるいに通し、次いで、顆粒剤に加え、混合後、それぞれ重量 120 m g の錠剤を得るために打錠機で圧縮した。

40

【0321】

実施例 3 8

25 m g の活性成分をそれぞれ含む錠剤を下記のとおり製造した：

<u>成分</u>	<u>用量</u>
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000 mg

【0322】

該活性成分を米国規格 No. 60 メッシュのふるいに通し、前もって必要最小限の熱を用いて溶融した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁した。次いで、該混合物を 2.0 g 容量の坐剤の鋳型に注ぎ、冷却させた。

【0323】

10

実施例 3 9

5.0 mL 投与量あたり 50 mg の活性成分をそれぞれ含む、懸濁液を下記の通り調製した：

<u>成分</u>	<u>用量</u>
活性成分	50.0 mg
キサンタンガム	4.0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (11%)	50.0 mg
微結晶セルロース (89%)	
ショ糖	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
香料および着色料	適量
精製水	5.0 mL

20

【0324】

活性成分、ショ糖およびキサンタンガムを混合し、米国規格 No. 10 メッシュのふるいに通し、次いで、前もって調製した微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの水溶液と混合した。安息香酸ナトリウム、香料、および着色料を少量の水で希釈し、攪拌しながら加えた。次いで、十分な水を必要量になるまで加えた。

【0325】

30

実施例 4 0

皮下製剤は、下記の通り調製される：

<u>成分</u>	<u>用量</u>
活性成分	5.0 mg
コーン油	1.0 mL

【0326】

実施例 4 1

注射製剤は、下記の成分を有するように調製される：

40

<u>成分</u>	<u>用量</u>
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 (蒸留滅菌した)	適量 (1.0 mL まで)
窒素ガス、NF	適量

【0327】

実施例 4 2

50

局所製剤は、下記の成分を有するように調製した：

成分	グラム	
活性成分	0.2～10	
スパン60	2.0	
ツイーン60	2.0	
鉱油	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	10
水	適量（100まで）	

水を除く、上記成分のすべてを併せて、60 で攪拌しながら加熱した。次いで、60 で十分な量の水を成分が乳濁するまで、激しく攪拌しながら加え、次いで、水を適量（100g）加えた。

【0328】

実施例43

徐放性組成物

成分	重量範囲（%）	好適な重量範囲（%）	最適な重量（%）	
活性成分	50～95	70～90	75	20
微結晶セルロース（充填剤）	1～35	5～15	10.6	
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メチルセルロース	0.5～5.0	1～3	2.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5～5.0	1～3	2.0	

本発明の徐放性製剤は、下記の通り調製される：化合物およびpH依存性結合剤ならびに任意の賦形剤のいずれかを密に混合した（乾燥混合）。次いで、乾燥混合した混合物を強塩基水溶液の存在下で顆粒化し、混合した粉末に噴霧した。該顆粒を乾燥し、ふるいにかけ、任意の滑沢剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）と混合し、次いで、圧縮して錠剤とした。好ましい強塩基水溶液は、例えば、ナトリウムまたは水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属溶液であり、好ましくは水中（適宜、例えば、低級アルコールのような水溶性溶媒を25%まで含む）の水酸化ナトリウムがよい。

【0329】

生じた錠剤は、識別のため、味マスキングの目的および燕下の容易さを改善するために任意のフィルムコーティング剤でコーティングされ得る。該フィルムコーティング剤は、具体的には、錠剤重量の2%～4%の範囲の量で存在する。適当なフィルム形成剤は、当該技術分野に周知で、これに限らないが、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 プチル メタクリレート共重合体、オイドラジット（Eudragit）（登録商標）E, Roehm. Pharma）等を含む。これらのフィルム形成剤は、適宜、着色剤、可塑剤、および他の補助成分を含む。

【0330】

圧縮錠剤は、好ましくは8Kpの圧力に耐えるのに十分な堅さを有する。錠剤の大きさは、錠剤中の化合物の量に主として依存する。該錠剤は、化合物の遊離塩基を300～1100mg含む。好ましくは、該錠剤は、400～600mg、650～850mg、および900～1100mgの範囲の量の化合物の遊離塩基を含む。

【0331】

溶解速度に影響を与えるために、粉末を含む化合物は、湿気に触れて混合する時間を制

50

御する。好ましくは合計の粉末混合時間、すなわち、該粉末を水酸化ナトリウム溶液に曝す時間は1～10分の範囲であり、好ましくは2～5分がよい。下記の造粒において、粒子は造粒機から除去され、約60で乾燥するために流動床乾燥機に付した。

【0332】

実施例44

A_{2B}アデノシン受容体アッセイ

方法

A_{2B}アデノシン受容体についての放射性リガンド結合

ヒトA_{2B}アデノシン受容体cDNAを、HEK-293細胞(HEK-A_{2B}細胞として言及)に安定にトランスフェクトした。HEK-A_{2B}細胞の単層をPBS(1回)で洗淨し、10mMのHEPES(pH 7.4)、10mMのEDTAおよびプロテアーゼ阻害剤を含む緩衝液中収集した。これらの細胞を4セットで1分間ポリトロン中ホモジナイズし、15分間4で29000gの遠心分離をした。細胞ペレットを10mMのHEPES(pH 7.4)、1mMのEDTAおよびプロテアーゼ阻害剤を含む緩衝液で1回洗淨し、10%ショ糖を補充した同緩衝液中再懸濁させた。凍結した分割量を-80に保存した。競合的アッセイは、1ユニット/mLのアデノシンデアミナーゼで補充したTE緩衝液(50mMのトリスおよび1mMのEDTA)中、10nM³H-ZM241385(Tocris Cookson)を様々な濃度の試験化合物および50μgの膜タンパク質と混合して開始した。アッセイは90分間インキュベートし、パッカード・ハーベスターを用いた濾過で止め、氷冷のTM緩衝液(10mMのトリス, 1mMのMgCl₂, pH 7.4)で4回洗淨した。不特定の結合は、10μMのZM241385の存在下決定した。化合物の親和性(すなわち、K_i値)はグラフパッド(GraphPad)ソフトウェアを用いて計算した。

【0333】

他のアデノシン受容体についての放射性リガンド結合

ヒトA₁、A_{2A}、A₃アデノシン受容体cDNAを、CHOまたはHEK-293細胞(CHO-A₁、HEK-A_{2A}、CHO-A₃として言及)のいずれかに安定にトランスフェクトした。膜は上述のように同じプロトコルを用いてこれらの細胞から調製した。競合的アッセイは、1ユニット/mLのアデノシンデアミナーゼで補充したTE緩衝液(CHO-A₁およびHEK-A_{2A}について50mMのトリスおよび1mMのEDTA)またはTEM緩衝液(CHO-A₃について50mMのトリス, 1mMのEDTAおよび10mMのMgCl₂)中、0.5nM³H-CPX(CHO-A₁について)、2nM³H-ZM241385(HEK-A_{2A})または0.1nMの¹²⁵I-AB-MECA(CHO-A₃)を様々な濃度の試験化合物および該透視画法(perspective)の膜と混合して開始した。アッセイは90分間インキュベートし、パッカード・ハーベスターを用いた濾過で止め、氷冷のTM緩衝液(10mMのトリス, 1mMのMgCl₂, pH 7.4)で4回洗淨した。不特定の結合は、1μMのCPX(CHO-A₁)、1μMのZM241385(HEK-A_{2A})および1μMのIB-MECA(CHO-A₃)の存在下決定した。化合物の親和性(すなわち、K_i値)はグラフパッド(GraphPad)ソフトウェアを用いて計算した。

【0334】

式Iの化合物はこのアッセイでA_{2B}アデノシン受容体に対し親和性を有することが示された。本発明のいくつかの化合物のK_i値は以下の表1に示される。

表1. K_i 値

化合物	K_i (nM)	
8-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジプロピル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,6-ジオン	26	
8-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシ-1,3-ジプロピル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,6-ジオン	120	
8-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジプロピル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,6-ジオン	13	10
1,3-ジプロピル-8-(ピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,6-ジオン	12	
1,3-ジプロピル-8-(ピリジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,6-ジオン	129	
8-(1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシ-1,3-ジプロピル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,6-ジオン	9	
1,3-ジプロピル-8-(N-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,6-ジオン	544	20

【0335】

cAMP測定

トランスフェクトされた細胞の単層は、5 mMのEDTAを含むPBS中に集められた。細胞はDMEMで1回洗浄し、100,000~500,000細胞/mlの濃度で、1ユニット/mlのアデノシンデアミナーゼを含むDMEM中再懸濁させた。100 μ lの細胞懸濁液を様々なアゴニストおよび/またはアンタゴニストを含む25 μ lと混合して、該反応液を15分間37℃に保存した。15分の終わりに、0.2 N HCl (125 μ l)を加えて反応を終了した。細胞を10分間1000 rpmで遠心分離した。上清100 μ lを除き、アセチル化した。上清中のAMPの濃度を、直接cAMPアッセイを用いてアッセイデザインから測定した。

30

A_{2A} および A_{2B} アデノシン受容体はGsタンパク質にカップリングされる。このカップリングにより、 A_{2A} アデノシン受容体(例えば、CGS21680)に対してのまたは A_{2B} アデノシン受容体(例えば、NECA)に対してのアゴニストは、cAMP蓄積を増加させる。逆に言えば、 A_{2A} および A_{2B} アデノシン受容体アンタゴニストは、アゴニストで誘発されたcAMP蓄積の増加を妨げる。

A_1 および A_3 アデノシン受容体はGiタンパク質にカップリングされる。続いて、 A_1 アデノシン受容体(例えば、CPA)に対してのまたは A_3 アデノシン受容体(例えば、IB-MECA)に対してのアゴニストは、フォルスコリンで誘発されたcAMP蓄積の増加を阻害する。 A_1 および A_3 受容体へのアンタゴニストは、cAMP蓄積における阻害を妨げる。

40

本発明の化合物は、上記の試験で A_{2B} -アンタゴニストであることが示された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	19/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
			A 6 1 P	25/16	
			A 6 1 P	25/00	

(72)発明者 ラオ・カラ

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ナンバー 2 2 4、デ・メディア
・アベニュー 5 4 1 番

(72)発明者 エルファティ・エルゼイン

アメリカ合衆国 9 4 5 5 5 カリフォルニア州フレモント、クリークウッド・ドライブ 4 6 4 4 番

(72)発明者 ティム・マーカート

アメリカ合衆国 9 4 0 4 3 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ウエスト・ミドルフィールド・
ロード 2 5 0 1 番

(72)発明者 タオ・ペリー

アメリカ合衆国 9 5 1 1 8 カリフォルニア州サンノゼ、ピア・デ・カパリエ 2 8 5 1 番

(72)発明者 シャオフェン・リ

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、ナンバー 3 ビー、パーク・ブールバ
ード 3 8 6 0 番

(72)発明者 ジェフ・ザブロッキ

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、スリーパー・アベニュー 5 8 0
番

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 3 / 0 0 0 6 9 4 (WO, A 1)

Angela Stefanachi et al., Fast and highly efficient one-pot synthesis of 9-deazaxanthi
nes, Tetrahedron Letters, 2 0 0 3 年, Vol.44, No.10, p.2121-2123

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 487/04

A61K 31/522

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)