

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-524672

(P2006-524672A)

(43) 公表日 平成18年11月2日(2006.11.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/048 (2006.01)	C07D 491/048 C S P	4 C O 5 0
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/519	4 C O 8 6
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	
A61P 31/22 (2006.01)	A61P 31/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2006-506149 (P2006-506149)	(71) 出願人	505359540 ユニバーシティー・カレッジ・カーディフ・コンサルタンツ・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成16年4月21日 (2004. 4. 21)		
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月25日 (2005. 11. 25)		
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/001687		イギリス国, カーディフ・シーエフ24
(87) 国際公開番号	W02004/096813		・Oディーイー, ニューポート・ロード
(87) 国際公開日	平成16年11月11日 (2004. 11. 11)		30-36, ピー・オー・ボックス
(31) 優先権主張番号	0309506.4		497
(32) 優先日	平成15年4月25日 (2003. 4. 25)	(71) 出願人	505360487
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		レガ・ファンデーション
			ベルギー国, ベー-3000 ルーフエン, ミンダーブローダーストラート
			10
		(74) 代理人	100084308
			弁理士 岩見谷 周志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウイルス感染の治療において使用するための複素環式化合物

(57) 【要約】

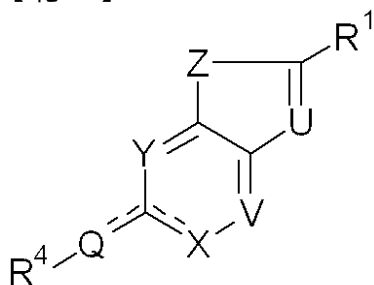
6-置換-3-置換-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オンおよび6-置換-2-置換-フロ[2,3-d]ピリミジンの新規化合物は、ウイルス感染、特にサイトメガロウイルスのウイルス感染の治療に有用である。置換基は独立にアルキル、アリール、アルケニルおよびアルキニルから選択される。6位における好ましい置換基はアルキルである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1):

【化 1】



10

(式中、

R^1 および R^4 は独立にアルキル、アリール、アルケニルおよびアルキニルから選択され、
ZはO、NH、S、Se、 NR^5 および $(CH_2)_n$ (式中、 n は1~10である)および CT_2 (ここで、Tは同一でも異なってもよく、水素、アルキルおよびハロゲンから選択され、 R^5 はアルキル、アルケニルあるいはアリールである)から選択され、

YはN、CHおよび CR^6 (式中、 R^6 はアルキル、アルケニル、アルキニルあるいはアリールである)から選択され、

20

QはO、S、NH、N-アルキル、 CH_2 、CHアルキルおよびC(アルキル) $_2$ から選択され、

UはNおよび CR^2 から選択され、 R^2 は水素、アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシ、アリールオキシ、チオール、アルキルチオール、アリールチオールおよびアリールから選択され、

VはNおよび CR^3 (式中、 R^3 は水素、アルキル、ハロゲン、アルキルオキシ、アリールオキシおよびアリールから選択される)から選択され、

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在し、Qが単結合によって環部分に結合するとき、XはN、CHおよび CR^7 (式中、 R^7 はアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールから選択される)から選択され、

二重結合によりQが環部分に結合し、単結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、 R^4 は存在せず、Xは NR^8 (式中、 R^8 はアルキル、アルケニル、アルキニルあるいはアリールであり、ただし、YがNであるとき、 R^8 は、該アルキルまたはアルケニル基の鎖内に存在するいずれのヘテロ原子も含めて、該環部分から最短経路に沿って数えて、該鎖の4番目の原子において、OH、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ジホスホネート、トリホスホネートおよびその生理的許容塩、誘導体およびプロドラッグから選択される構成員によって置換されたアルキルまたはアルケニル基ではない)である)

30

を有する化合物、ならびに式1の化合物の生理的許容塩、誘導体およびプロドラッグ。

【請求項 2】

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、XおよびYはどちらもNである請求項1に係る化合物。

40

【請求項 3】

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、ZはOまたはNH、好ましくはOである請求項1あるいは請求項2に係る化合物。

【請求項 4】

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、QはOである請求項1~3のいずれか一項に係る化合物。

【請求項 5】

XおよびYがNであり、QおよびZが独立にO、SおよびNHから選択され、好ましくはQおよびZがどちらもOである請求項1に係る化合物。

50

【請求項 6】

UおよびVのおおのがCHである請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に係る化合物。

【請求項 7】

R¹がC₃₋₂₀アルキル、C₃₋₂₀シクロアルキル、C₃₋₂₀アルケニル、C₃₋₂₀アルキニル、C₅₋₁₄アリールおよびC₁₋₁₀アルキルC₅₋₁₄アリール、好ましくはC₃₋₁₄アルキル、C₃₋₁₄アルケニルおよびC₃₋₁₄アルキニル、より好ましくはC₈₋₁₀アルキル、C₈₋₁₀アルケニルおよびC₈₋₁₀アルキニルから選択される請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に係る化合物。

【請求項 8】

R¹が非分岐かつ非置換のC₃₋₁₂アルキル、好ましくはC₆₋₁₀アルキルである請求項 7 に係る化合物。

10

【請求項 9】

R⁴およびR⁸のおおのが、C₁₋₁₂アルキル；C₁₋₁₂アルケニル；C₁₋₁₂アルキニル；C₃₋₁₂シクロアルキル；C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₃アルキル、C₅₋₁₄アリールならびに独立にO、NおよびSから選択される1、2、3または4個のヘテロ環原子を含むC₃₋₆シクロアルキルおよびC₅₋₁₄アリールで置換されたC₁₋₆アルキルから選択され、好ましくはR⁴およびR⁸がC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルケニルおよびC₁₋₁₀アルキニルから選択される請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に係る化合物。

【請求項 10】

R¹がC₃₋₁₄アルキル、C₃₋₁₄アルケニルまたはC₃₋₁₄アルキニル、好ましくはC₆₋₁₄アルキル、C₆₋₁₄アルケニルまたはC₆₋₁₄アルキニルであり、R⁴およびR⁸がC₁₋₁₂アルキル；C₃₋₁₀シクロアルキル；C₃₋₇シクロアルキルで置換されたC₁₋₆アルキル、好ましくはC₅₋₆アルキルまたはC₅₋₆シクロアルキルから選択される請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に係る化合物。

20

【請求項 11】

R¹がC₁₀アルキルである請求項 1 ~ 9 の一項に係る化合物。

【請求項 12】

R⁴およびR⁸がベンジルまたは置換されたベンジルから選択される請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に係る化合物。

【請求項 13】

R⁴およびR⁸がC₁₋₁₀シクロアルキルで置換されたC₁アルキル、好ましくはC₅₋₆シクロアルキルで置換されたC₁アルキルである請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に係る化合物。

30

【請求項 14】

XおよびYがどちらもNであり、UおよびVがどちらもCHであり、ZおよびQが独立にO、SおよびNHから選択され、R¹、R⁴およびR⁸のおおのがC₈₋₁₂アルキルである請求項 1 に係る化合物。

【請求項 15】

6-ブチル-3-シクロペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (139) [Cf2158]

6-ブチル-2-シクロペンチルオキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン (130) [Cf2159]

6-ヘブチル-3-シクロペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (140) [Cf2160]

6-ヘブチル-2-シクロペンチルオキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン (141) [Cf2161]

40

6-ブチル-3-(1-エチル-プロピル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (142) [Cf2194]

6-ブチル-2-(1-エチル-プロポキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン (143) [Cf2193]

6-ヘブチル-3-(1-エチル-プロピル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (144) [Cf2190]

]

6-ヘブチル-2-(1-エチル-プロポキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン (145) [Cf2189]

6-ブチル-3-ペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (146) [Cf2195]

6-ブチル-2-ペンチルオキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン (147) [Cf2327]

6-ヘブチル-3-ペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (148) [Cf2192]

6-ヘブチル-3-ペンチルオキシ-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (149) [Cf2191]

6-ヘブチル-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (154)

50

) [Cf2196]

- 6-デシル-2-プロボキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2303
 6-デシル-3-プロピル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2304
 2-プトキシ-6-デシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2305
 3-ブチル-6-デシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2306
 6-デシル-2-ペンチルオキシ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2247
 2-シクロペンチルオキシ-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2250
 3-シクロペンチル-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2251
 2-(1'-エチル-プロピルオキシ)-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2252
 3-(1'-エチル-プロピル)-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf225 10

3

- 2-シクロヘキシルオキシ-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2294
 3-シクロヘキシル-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2295
 6-デシル-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン

72 Cf2309

- 2-シクロヘキシルメトキシ-6-デシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2274
 3-シクロヘキシルメチル-6-デシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2275
 2-ベンジルオキシ-6-デシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2307
 3-ベンジル-6-デシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2308

6-デシル-3-(テトラヒドロ-フラン-2'-イル)-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2249 20

- 6-デシル-2-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン 58
 6-デシル-3-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2276
 6-デシル-2-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメトキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン 71
 6-デシル-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン

72

- 6-デシル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメトキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン 61
 6-デシル-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン

62

- 6-デシル-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2315 30
 6-デシル-3-(4-メトキシベンジル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2316
 6-デシル-2-(4-メチルベンジルオキシ)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2313
 6-デシル-3-(4-メチルベンジル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2314
 6-ヘキシル-3-メチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2344
 2-ブチルオキシ-6-ヘキシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2346
 2-ベンジルオキシ-6-ヘキシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2348
 3-ベンジル-6-ヘキシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2349

を含む群より選択される化合物。

【請求項 16】

5-ハロヌクレオシド類似体を触媒の存在下で末端アルキンと接触させる、または5-アルキニルヌクレオシドを触媒の存在下で環化する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に係る化合物を調製する方法。 40

【請求項 17】

治療方法において用いるための請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に係る化合物。

【請求項 18】

ウイルス感染の予防あるいは治療のための薬物の製造における請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に係る化合物の使用。

【請求項 19】

ウイルス感染がサイトメガロウイルスのウイルス感染である請求項 18 に係る使用。

【請求項 20】

このような治療を必要としている患者に請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に係る化合物を有効量投与することを含むウイルス感染の予防あるいは治療の方法。

【請求項 2 1】

ウイルス感染がサイトメガロウイルスのウイルス感染である請求項 2 0 に係る方法。

【請求項 2 2】

ウイルス感染の予防あるいは治療において使用するための薬物の製造における請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に係る化合物。

【請求項 2 3】

ウイルス感染がサイトメガロウイルスのウイルス感染である請求項 2 2 に係る化合物。

【請求項 2 4】

薬学的に許容される賦形剤と共に請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に係る化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に係る化合物を薬学的に許容される賦形剤と混合する工程を含む薬学的組成物を調製する方法。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物と、ウイルス感染、例えば、ヒトヘルペスウイルス、特にヒトサイトメガロウイルス（HCMV）の予防および治療における療法的使用とに関する。サイトメガロウイルスはCMV網膜炎および他のウイルス感染における病因論的作用因子であり、これにより少なからぬヒトの病気および苦痛が引き起こされうる。

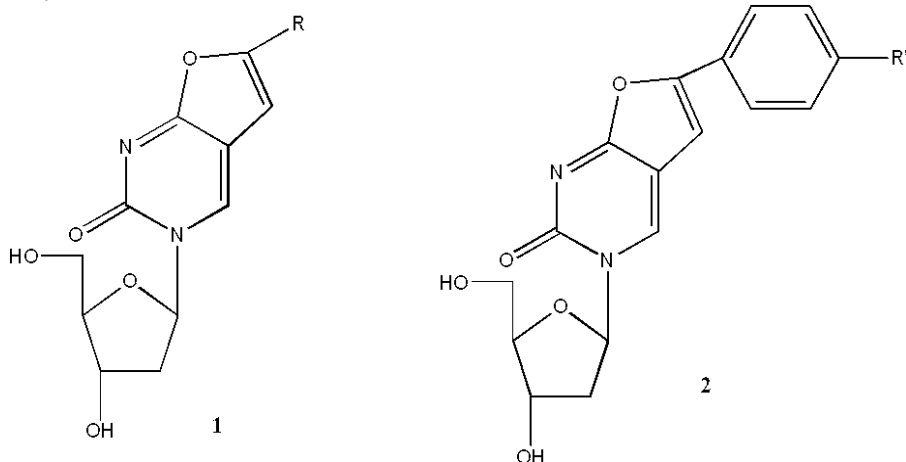
30

【0002】

構造型 1 および 2 のヌクレオシド類似体が強力かつ選択的な抗ウイルス効果を示すことは以前に指摘されている (McGuigan et al J. Med. Chem. 1999, 42, 4479-84 および J. Med. Chem. 2000, 43, 4993-97):

【0003】

【化 1】



40

【0004】

最適な構造は 1, R=C8-C10 および 2, R=pC₅Ph である。更に詳細なことはそれぞれ W0 98/4

50

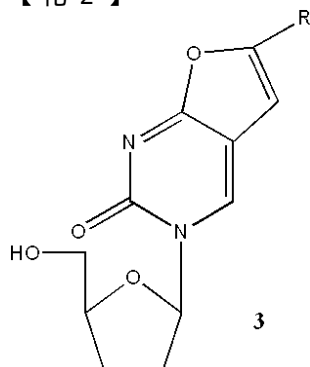
9177およびWO 01/83501に示されている。これらの化合物は、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) をVZV - チミジンキナーゼ依存的様式で、偏性細胞内ヌクレオシドキナーゼ媒介活性化の機能を古典的ヌクレオシド類似体の様式で、排他的に抑制する (Balzarini et al, Mol. Pharmacol. 61, 249-254, 2002)。

【0005】

1のジデオキシヌクレオシド類似体が、ヘルペス科の別の構成員、すなわち、ヒトサイトメガロウイルス HCMV に対して、顕著だが全く異なる活性を有することが最近指摘されている。これらの薬剤の最適な構造は、3であると同定され、WO 01/85749に記載されている。

【0006】

【化2】



10

20

【0007】

これらの薬剤にあつては、古典的ヌクレオシド機構を介して作用し、抗ウイルス活性を示す前に5'-リン酸化を必要とすると予期されてきた。このようなものとして、5'-OHと、糖あるいは近接する類似体で置換された準ヌクレオシド構造とが必要であるとみなされていた。

【0008】

本発明の目的は、新規化合物、特に、例えば、生物学的活性のためにリン酸化を必要としない新規化合物を提供することである。

【0009】

本発明の別の目的は、例えば、サイトメガロウイルスによるウイルス感染の予防および治療における療法的使用のための新規化合物を提供することである。

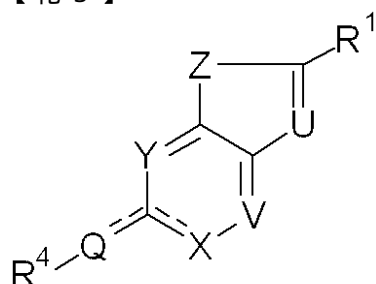
30

【0010】

本発明によれば、式(1)：

【0011】

【化3】



40

(式中、

R^1 および R^4 は独立にアルキル、アリール、アルケニルおよびアルキニルから選択され、 Z はO、NH、S、Se、 NR^5 および $(CH_2)_n$ (式中、 n は1~10である) および CT_2 (ここで、 T は同一でも異なっていてもよく、水素、アルキルおよびハロゲンから選択され、 R^5 はアルキル、アルケニルあるいはアリールである) から選択され、

50

YはN、CHおよびCR⁶（式中、R⁶はアルキル、アルケニル、アルキニルあるいはアリールである）から選択され、

QはO、S、NH、N-アルキル、CH₂、CHアルキルおよびC(アルキル)₂から選択され、

UはNおよびCR²（式中、R²は水素、アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシ、アリールオキシ、チオール、アルキルチオール、アリールチオールおよびアリールから選択される）から選択され、

VはNおよびCR³（式中、R³は水素、アルキル、ハロゲン、アルキルオキシ、アリールオキシおよびアリールから選択される）から選択され、

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在し、Qが単結合によって環部分に結合するとき、XはN、CHおよびCR⁷（式中、R⁷はアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールから選択される）から選択され、

10

二重結合によりQが環部分に結合し、単結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、R⁴は存在せず、XはNR⁸（式中、R⁸はアルキル、アルケニル、アルキニルあるいはアリールであり、ただし、YがNであり、UがCR²であり、VがCR³であるとき、R⁸は、該アルキルまたはアルケニル基の鎖内に存在するいずれのヘテロ原子も含めて、該環部分から最短経路に沿って数えて、該鎖の4番目の原子において、OH、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ジホスホネート、トリホスホネートおよびその生理的許容塩、誘導体およびプロドラッグから選択される構成員によって置換されたアルキルまたはアルケニル基ではない）である）

を有する化合物、ならびに式Iの化合物の生理的許容塩、誘導体およびプロドラッグが提

20

【0012】

驚くべきことに、WO 01/85749（上記の構造3）により公知である先行技術化合物におけるジデオキシ糖は、生物学的活性のためにリン酸化を必要としないアルキル、アルケニル、アルキニルあるいはアリール部分で置換することができ、それ故、例えば、リン酸化に必要であるとみなされているアルキル C4 原子上にヒドロキシあるいはいかなる基も必要としない。

【0013】

好ましくは、R⁴およびR⁸のいずれも、生物学的リン酸化を受ける可能性のある適当な水酸基を含まない。特に、好ましくは、R⁴およびR⁸のいずれも、リボース、デオキシリボース、ジデオキシリボース、ジデオキシジデヒドリボース糖あるいは類似の糖基または近接する類似体でない。

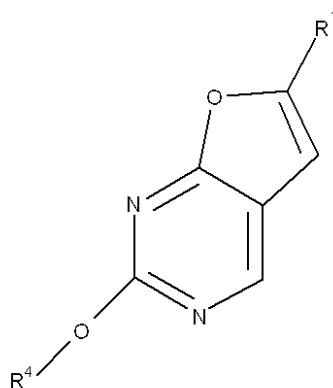
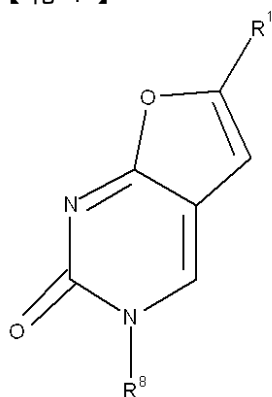
30

【0014】

XとQが結合する環原子との間に二重結合を有する化合物は、XとQが結合する環原子との間に単結合を有する化合物の異性体である。XとQが結合する環原子との間に二重結合を有する化合物は、事実上、完全に非ヌクレオシド的（non-nucleosidic）である。これらの2つの異性体の例は、例えば、構造4と5である：

【0015】

【化4】



40

50

4

【0016】

式(1)の R^1 , R^4 および R^8 の組成を変えることにより、該化合物の生物学的活性は決定される。

【0017】

好ましくは、ZはOあるいはNHである。ZがN-アルキルである場合、好適には該アルキルは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

【0018】

好ましくは、YはNである。

10

【0019】

好ましくはQは CH_2 , SまたはOである。より好ましくはQはOである。QがN-アルキルである場合、好適には該アルキルは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。QがCHアルキルあるいはC(アルキル) $_2$ である場合、好適には該アルキルは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

【0020】

好ましくは、UおよびVのおおのがCHである。

【0021】

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、XおよびYは好ましくはどちらもNである。

【0022】

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、Zは好ましくはOである。

20

【0023】

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在するとき、Qは好ましくはOである。

【0024】

XおよびYがNであるとき、QおよびZは独立に好ましくはO, SおよびNHから選択され、より好ましくはQおよびZはOである。

【0025】

本明細書全体を通じて：

アルキルは、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、アルキル鎖中に独立にO, SおよびNから選択される1, 2, 3または4個のヘテロ原子を含むアルキル、置換されたアルキル、ならびに分岐したアルキルを含み、

30

アルケニルは、シクロアルケニル、シクロアルケニルで置換されたアルキル、アルケニル鎖中に独立にO, SおよびNから選択される1, 2, 3または4個のヘテロ原子を含むアルケニル、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、置換されたアルケニル、ならびに分岐したアルケニルを含み、

アルキニルは、シクロアルキニル、シクロアルキニルで置換されたアルキル、アルキニル鎖中に独立にO, SおよびNから選択される1, 2, 3または4個のヘテロ原子を含むアルキニル、置換されたアルキニル、ならびに分岐したアルキニルを含み、

アリールは、単環式および二環式縮合5, 6および7員芳香族環、独立にO, SおよびNから選択される1, 2, 3または4個のヘテロ原子を含むアリール、アルキルアリール、例えば、ベンジル、ならびに置換されたアリールおよび置換されたアルキルアリール、例えば、置換されたベンジルを含む。

40

【0026】

いずれのアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリール基に存在するいずれの置換基および不飽和結合も、その性質、位置および数は多様である。

【0027】

該アルキル；アルケニル；アルキニル；およびアルキルアリールを含むアリール基のいずれにおいても好適な置換基としては、OH、ハロゲン、アミノ、CN、COOH、CO $_2$ アルキル ($C_1 \sim C_5$)、CONH $_2$ 、CONHアルキル ($C_1 \sim C_5$)、O-アルキル ($C_1 \sim C_5$)、SH、S-アルキル ($C_1 \sim C_5$) およびNO $_2$ ならびにアリール (5 ~ 10個の環原子) が挙げられ、アリールお

50

よびアルキルアリアル基に関してはアルキル ($C_1 \sim C_5$)、アルケニル ($C_2 \sim C_5$) およびアルキニル ($C_2 \sim C_5$) が挙げられる。ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリアル部分のいずれも、おのおの、場合により置換されている。好ましくは直鎖である該アルキル、アルケニルおよびアルキニル部分の置換基は、OH、ハロゲン、アミノ、CN、SHおよびNO₂を含む群から選択することができ、好ましくはハロゲン、より好ましくは塩素である。該アルキル、アルケニルあるいはアルキニル部分がC₂ ~ C₅である場合、置換基は好ましくは末端位に存在する。該アリアル部分の置換基は、OH、ハロゲン、アミノ、CN、NO₂およびC₁ ~ C₁₀アルキルを含む群から選択することができ、このC₁ ~ C₁₀アルキル部分は場合により、OH、ハロゲン、アミノ、CN、SH、NO₂を含む群から選択される構成員で置換されている。該アリアル部分は、アリアルあるいはヘテロアリアル基を含みうる。どの環ヘテロ原子も位置あるいは数が変動してもよい。好適には1、2、3あるいは4個のヘテロ環原子が存在してもよく、好ましくは独立にO、NおよびSから選択してもよい。該アリアル部分は、一個の、あるいは二個が縮合した5、6あるいは7員環を含みうる。

10

【0028】

好ましくはR¹は、C₃₋₂₀アルキル、C₃₋₂₀シクロアルキル、C₂₋₂₀アルケニル、C₃₋₂₀アルキニル、C₅₋₁₄アリアルおよびC₁₋₁₀アルキルC₅₋₁₄アリアル、より好ましくはC₃₋₁₄アルキル、C₃₋₁₄アルケニル、C₃₋₁₄アルキニル、より好ましくはC₆₋₁₄アルキル、C₆₋₁₄アルケニル、C₆₋₁₄アルキニル、更により好ましくはC₈₋₁₀アルキル、C₈₋₁₀アルケニルおよびC₈₋₁₀アルキニルから選択される。

【0029】

好ましくはR¹は、C₄₋₁₄アルキル、C₄₋₁₄アルケニルまたはC₄₋₁₄アルキニル、より好ましくはC₄₋₁₂アルキル、C₄₋₁₂アルケニルまたはC₄₋₁₂アルキニル、更により好ましくはC₆₋₁₀アルキル、C₆₋₁₀アルケニルまたはC₆₋₁₀アルキニル、更により好ましくはC₈₋₁₀アルキル、C₈₋₁₀アルケニルまたはC₈₋₁₀アルキニルである。

20

【0030】

単結合がXとQが結合する環原子との間に存在する場合、R¹は好ましくはC₆₋₁₂アルキル、C₆₋₁₂アルケニルまたはC₆₋₁₂アルキニルである。

【0031】

二重結合がXとQが結合する環原子との間に存在する場合、R¹は好ましくはC₄₋₁₂アルキル、C₄₋₁₂アルケニルまたはC₄₋₁₂アルキニルである。

30

【0032】

好ましくはR¹はアルキル基である。好ましくはR¹は直鎖アルキル基である。好ましくはR¹は非置換のアルキル基である。好ましくはR¹は飽和アルキル基である。

【0033】

好ましくはR¹はC₇ ~ C₁₃アルキル基である。より好ましくはR¹はC₈ ~ C₁₂アルキル基であり、更により好ましくはC₉ ~ C₁₁アルキル基である。R¹は、C₉あるいはC₁₀アルキル基であることが特に好ましい。

【0034】

R¹が直鎖アルキル基である場合、置換のための好ましい位置は末端位である。

【0035】

好適にはR¹中のいずれの置換基も非極性であり、より好適にはいずれのこのような置換基も更に疎水性である。R¹上の好ましい置換基にはハロゲンおよびO-アルキル (C₁ ~ C₅) が含まれる。特に好ましいのは、C₄を有するO-アルキルであり、場合により末端がハロゲン、好ましくは塩素で置換されている。

40

【0036】

R¹は、シクロアルキル基であるとき、好適には、1個あるいは2個の隣接する環中に配置された5 ~ 12個の環炭素原子を含む。

【0037】

好ましくはR¹は、nC₄H₉、nC₆H₁₃、nC₇H₁₅およびnC₁₀H₂₁を含む群から選択される。好ましくはR¹はnC₁₀H₂₁である。

50

【0038】

好ましくは R^4 および R^8 は、 C_{1-12} アルキル； C_{2-12} アルケニル； C_{2-12} アルキニル； C_{3-12} シクロアルキル； C_{3-10} シクロアルキルで置換された C_{1-6} アルキル； C_{5-14} アリール；および C_{1-5} アルキル C_{5-14} アリールから選択される。

【0039】

好ましくは R^4 および R^8 は、 C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル； C_{2-10} アルキニル； C_{5-6} シクロアルキルで置換された C_1 アルキル；および C_{5-7} アリールで置換された C_1 アルキルから選択される。

【0040】

更により好ましくは R^4 および R^8 は、 C_{1-6} アルキル； C_{2-4} アルケニル； C_{5-6} シクロアルキルで置換された C_1 アルキル；ならびにベンジルおよび置換されたベンジルから選択される。

【0041】

好ましくは R^4 および R^8 のおのおのは、シクロ C_5H_9 ， $CH(Et)_2$ ， nC_5H_{11} ，2-THF， CH_2 シクロ C_6H_{11} ，3-THF，シクロ C_6H_{11} ， C_3H_7 ， nC_4H_9 ， $PhCH_2$ ， $tolCH_2$ ， $pMeOPhCH_2$ ， CH_2 シクロ C_5H_9 ， Me および nC_3H_7 を含む群から選択される。

【0042】

単結合が X と Q が結合する環原子との間に存在する場合、 R^1 と R^8 との特に好ましい組み合わせは、それぞれ、 nC_7H_{15} とシクロ C_5H_9 ， nC_7H_{15} と $CH(Et)_2$ ， $nC_{10}H_{21}$ と3-THF， $nC_{10}H_{21}$ とシクロ C_6H_{11} ， $nC_{10}H_{21}$ と C_3H_7 ， $nC_{10}H_{21}$ と CH_2 シクロ C_5H_9 ， nC_6H_{13} と Me ， nC_6H_{13} と nC_3H_7 ，および nC_6H_{13} と $PhCH_2$ である。特に好ましい組み合わせは、 $nC_{10}H_{21}$ である R^1 と、 CH_2 シクロ C_5H_9 である R^8 である。

【0043】

二重結合が X と Q が結合する環原子との間に存在する場合、 R^1 と R^4 との特に好ましい組み合わせは、それぞれ、 nC_4H_9 とシクロ C_5H_9 ， nC_7H_{15} とシクロ C_5H_9 ， nC_7H_5 と $CH(Et)_2$ ， nC_7H_{15} と nC_5H_{11} ， $nC_{10}H_{21}$ と $CH(Et)_2$ ， $nC_{10}H_{21}$ とシクロ C_6H_{11} ， $nC_{10}H_{21}$ と nC_3H_7 ， $nC_{10}H_{21}$ と nC_4H_9 ， $nC_{10}H_{21}$ と $PhCH_2$ ， $nC_{10}H_{21}$ と CH_2 シクロ C_6H_{11} ， $nC_{10}H_{21}$ と $tolCH_2$ ， $nC_{10}H_{21}$ と $pMeOPhCH_2$ ， nC_6H_{13} と Me ， nC_6H_{13} と nC_4H_9 ，および nC_6H_{13} と $PhCH_2$ である。特に好ましい組み合わせは、 $nC_{10}H_{21}$ である R^1 と、 nC_3H_7 ， nC_4H_9 ， $PhCH_2$ ， CH_2 シクロ C_6H_{11} ， $tolCH_2$ ，および $pMeOPhCH_2$ のいずれかである R^4 である。

【0044】

好適には R^2 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールチオおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールを含む群から選択される。

【0045】

好適には R^3 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリールを含む群から選択される。

【0046】

好ましくは R^2 および R^3 のおのおのは、小アルキル (small alkyl)、すなわち、 $C_1 \sim C_2$ アルキル基あるいは H である。より好ましくは R^2 および R^3 のおのおのは H である。

【0047】

本明細書全体を通じて、「ハロゲン」は F ， Cl ， Br および I のいずれをも含むものとして理解される。

【0048】

特に明記しない限り、アルキルは C_{1-6} アルキルであり、アルケニルは C_{2-6} アルケニルであり、アルキニルは C_{2-6} アルキニルであり、アリールは C_{5-14} アリールであり、アルキルアリールは C_{1-6} アルキル C_{5-14} アリールである。

【0049】

R^1 ， R^4 あるいは R^8 がアリール基である場合、該基はアルキルアリール基を含む。好ましくは R^1 ， R^4 および R^8 は C_{5-14} アリール基あるいは C_{1-4} アルキル C_{5-14} アリール基である。

特に好ましい基は、ベンジル、およびトルエン (tol) CH_2 、 pMeOPhCH_2 などの、置換されたベンジルである。好ましい置換基にはアルキル (C_{1-6})、アルコキシ (C_{1-6}) ならびにハロゲン (F, Cl, Br および I) が含まれる。フェニルおよびベンジルについて好ましい置換位置はパラである。好ましいアリール基は C_6 である。

【0050】

単結合が X と Q が結合する環原子との間に存在する場合：

R^1 がアルキルであるとき、好ましくは R^1 は C_{6-12} アルキルであり、

R^1 がアルキニルであるとき、好ましくは R^1 は C_8 以上のアルキニル、より好ましくは C_{8-20} アルキニル、更により好ましくは C_{8-14} アルキニル、更により好ましくは C_{8-12} アルキニル、更により好ましくは C_{8-10} アルキニルであり、

R^1 がアリールであるとき、好ましくは R^1 は、単環式または二環式縮合5、6または7員環、独立に O, S および N から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含むアリール基、アルキルアリール、例えば、ベンジル、または置換されたアリールもしくは置換されたアルキルアリール、例えば、置換されたベンジル (pMeOPhCH_2 など)、より好ましくは C_{5-14} アリール基または C_{1-4} アルキル C_{5-14} アリール基、更により好ましくは C_6 アリール基であり、置換基は上記のとおりであり、

R^1 がアルキル鎖中に独立に O, S および N から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含むアルキルであるとき、好ましくは R^1 はチオエーテルではなく、更により好ましくはチオエーテルである R^1 は式 (I) の範囲から除外され、および / または

R^8 がアルキルであるとき、 R^1 が n-ブチルであり、Y が N であり、Z が O であり、V および U が CH であると、 R^8 はメチルではない。

【0051】

単結合が X と Q が結合する環原子との間に存在する場合に関してすぐ上で説明した好ましい選択肢は、以下の点それぞれに関して下で説明する本発明の側面には、必ずしも拡張されない：治療方法において、好適にはウイルス感染、好ましくはサイトメガロウイルス感染の予防または治療において用いるための、本発明に係る化合物；ウイルス感染、好ましくはサイトメガロウイルス感染の予防あるいは治療の方法；およびウイルス感染、特にサイトメガロウイルスによる感染の予防あるいは治療において使用するための薬物の製造における、本発明の化合物の使用。

【0052】

本発明の別の側面によれば、5-ハロヌクレオシド類似体を触媒の存在下で末端アルキンと接触させる、上記式 I を有する化合物を調製する方法が提供される。あるいは、5-アルキニルヌクレオシドを触媒の存在下で環化することができる。好適には、該触媒は銅触媒である。

【0053】

本発明の化合物は、例えば、以下の反応スキームなどを含んでもよい多数の方法によって調製することができる：

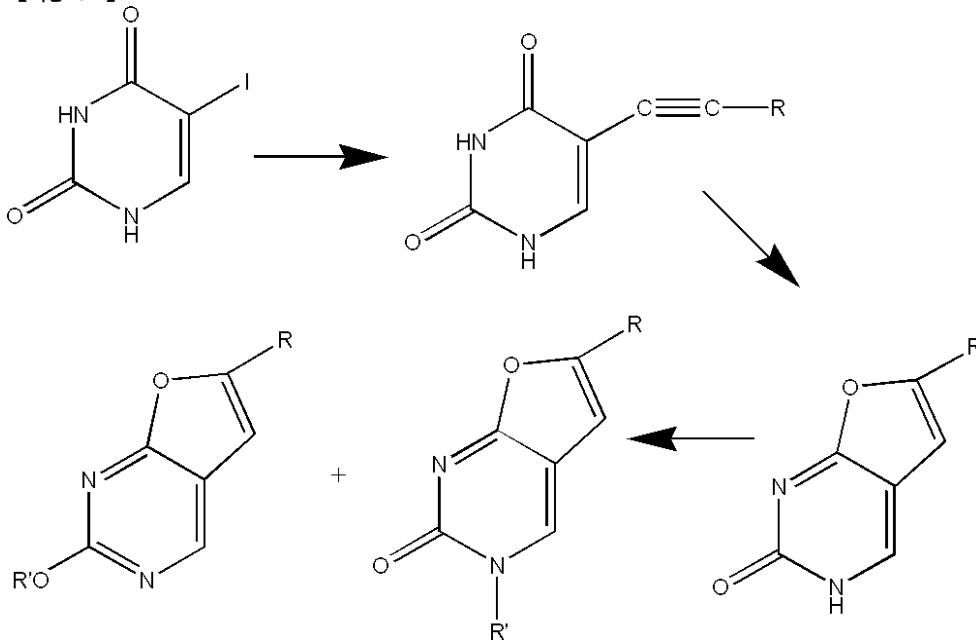
【0054】

10

20

30

【化5】



10

【0055】

このように、末端アセチレンがPd触媒条件下で5-ヨードウラシルに結合して、単離してもその場で用いてもよい中間体5-アルキニル化合物を与える。これらはCu触媒作用の下で環化されて、鍵となるシントン（key synthons）である二環式フラノピリミジンを与える。これらはアルキル化されて、容易に分離することができるOおよびNアルキル生成物の混合物を与える。

20

【0056】

分離方法にはクロマトグラフィー、沈殿析出および結晶化が含まれてもよい。これらの生成物の比は変動するものであり、1：1である必要はない。

【0057】

本発明を具体化する化合物は抗ウイルス活性を示しうる。特に、驚くべきことに、本発明を具体化する化合物が、例えば、サイトメガロウイルスに対して抗ウイルス活性を示しうることが見いだされた。

30

【0058】

本発明の別の側面によれば、治療方法において、好適にはウイルス感染、好ましくはサイトメガロウイルスのウイルス感染の予防または治療において用いるための、本発明に係る化合物が提供される。

【0059】

本発明の別の側面によれば、このような治療を必要としている患者に本発明に係る化合物を有効量投与することを含む、ウイルス感染、好ましくはサイトメガロウイルスのウイルス感染の予防あるいは治療の方法が提供される。

【0060】

本発明の別の側面によれば、ウイルス感染、特にサイトメガロウイルスによる感染の予防あるいは治療において使用するための薬物の製造における、本発明の化合物の使用が提供される。

40

【0061】

本発明の別の側面によれば、薬学的に許容される賦形剤と共に本発明の化合物を含む薬学的組成物が提供される。

【0062】

本発明の別の側面によれば、本発明の化合物を薬学的に許容される賦形剤と混合する工程を含む、薬学的組成物を調製する方法が提供される。

【0063】

50

本発明を具体化する化合物は、HCMV用の既存の薬剤を超える多くの利点を提供する：

- 1．新規な非ヌクレオシド構造およびおそらく新規な作用機構。
- 2．非細胞毒性濃度での抗ウイルス活性。
- 3．既存のヌクレオシド薬との交差耐性の欠如。
- 4．高親油性などの有用な生理化学的性質。主要な構造は、約4～6のlogP(ClogP)

計算値を有する。

【0064】

本化合物の高親油性は、生体内投与、組織分布および薬物動態(pharmacokinetics)の向上につながりうる。予備的なげっ歯類試験において、 $R^1 = C_7H_{15}$ および $R^4 =$ シクロペンチルである構造5を有する化合物は、有意な生物学的利用能と腹腔内投与後の半減期とを示した。さらに、50mg/kg/日ほどの高さの10日間の投与において、目に見える生体内毒性は認められず、有望な毒性学プロフィール(toxicology profile)を示した。組織学によっても、脳、胸腺、肝臓、肺、腎臓、胸部、精巣、卵子および脾臓の組織に対する検出可能な毒性は示されなかった。

10

【0065】

本発明を具体化する化合物は、十分に親油性となりうるので、局所的、経皮的および眼用(ocular)製剤を含む非経口製剤として確実に製剤化し使用することができる。後者は、HIVに重感染したヒトにおいて共通に、HCMV網膜炎に対して特に価値を有しうる。該薬剤であれば、投与、組織局在性、毒性について現行の薬剤に対する有意な利点を有する。

【0066】

本発明を具体化する構造においてはキラリティーが欠如していることから、見込まれる商品原価および合成が容易である利点により、典型的なヌクレオシド抗ウイルス薬から区別される。

20

【0067】

本発明で採用される薬物は、経口(p.o.)、あるいは静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮的、気道(エアロゾル)、直腸内、腔内ならびに局所的(口腔および舌下を含む)投与を含む非経口(腹腔内(i.p.))経路により投与することができる。

【0068】

経口投与のためには、本発明の化合物は、一般に、錠剤またはカプセル剤のかたちで、粉剤または粒剤として、あるいは水溶液または懸濁液として提供されることになる。

30

【0069】

経口的使用のための錠剤は、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、着色剤および防腐剤などの薬学的に許容される賦形剤と混合した有効成分を含んでもよい。好適な不活性希釈剤にはナトリウムおよびカルシウムの炭酸塩、ナトリウムおよびカルシウムのリン酸塩ならびにラクトースが含まれ、他方、コーンスターチおよびアルギン酸は好適な崩壊剤である。結合剤にはデンプンおよびゼラチンが含まれてもよく、他方、潤滑剤は、存在する場合には、一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸あるいは滑石である。所望により、錠剤は、消化管における吸収を遅らせるために、モノステアリン酸グリセリンあるいはジステアリン酸グリセリンなどの材料で覆われていてもよい。

【0070】

経口的使用のためのカプセル剤には、有効成分が固形希釈剤と混合された硬質ゼラチンカプセル剤および有効成分が水または落花生油、流動パラフィンもしくはオリブオイルなどの油と混合された軟質ゼラチンカプセル剤が含まれる。

40

【0071】

直腸内投与用製剤は、例えば、カカオ脂あるいはサリチル酸塩を含む適当なベースを有する坐薬として提供してもよい。

【0072】

腔内投与に適した製剤は、当技術分野において適切であると知られているような担体を有効成分のほかに含む腔坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体、またはスプレー製剤として提供してもよい。

50

【0073】

筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内の使用のためには、本発明の化合物は、一般に、適切なpHおよび等張性に緩衝された無菌水溶液あるいは懸濁液として提供されることになる。適当な水性媒体には、リンガー溶液および等張の塩化ナトリウムが含まれる。本発明による水性懸濁液には、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよびトラガカントゴムなどの沈殿防止剤ならびにレシチンなどの湿潤剤が含まれてもよい。水性懸濁液用の適当な防腐剤には、p-ヒドロキシ安息香酸のエチルエステルおよびn-プロピルエステルが含まれる。

【0074】

本発明の化合物はリポソーム製剤としても提供してよい。

10

【0075】

一般に、適当な用量は、服用者の体重1キログラム当たり1日当たり0.1~300 mgの範囲内、好ましくは体重1キログラム当たり1日当たり1~25 mgの範囲内、最も好ましくは体重1キログラム当たり1日当たり5~10 mgの範囲内となる。望ましい用量は、好ましくは、一日を通じて適切な間隔で投与される2、3、4、5あるいは6回以上の分割用量(sub-doses)として提供される。これらの分割用量は、例えば、単位製剤当たり10~1500 mg、好ましくは20~1000 mg、最も好ましくは50~700 mgの有効成分を含む単位製剤として投与してもよい。

【0076】

本発明の実施形態を以下、例としてのみ記載することとする。

20

【0077】

すべての試薬と溶媒は商業的に入手し、特に記載がない限り、更に精製しないで使用した。反応の進行は、ディー・シー・アルフォリーエン(DC-Alufolien) 60F₂₅₄ 0.2 mmプレート上で薄層クロマトグラフィー(TLC)によって観察した。化合物は紫外線蛍光(波長365 nm)によって可視化した。反応混合物は、薄膜ポンプの真空を使って真空ロータリー蒸発装置(ビュッヒ・ロタベーパー(Buechi Rotavapor) R-114)中で蒸発させた。この過程は、以下、「減圧下で蒸発させ/除去し/蒸留し」あるいは「減圧下で」と呼ぶ。フラッシュカラムクロマトグラフィー(Flash column chromatography)はスティール(Stille et al. J. Org. Chem. 1978, 43 (14), 2923-2925)によって記載された技術を参照する。全ての場合において、シリカゲル60(220~440メッシュ)の高さは15 cmであった。空気および水分に感受性の全ての反応は、オープンで乾燥させた(oven-dried)ガラス器具中にて窒素雰囲気下で行った。反応混合物温度は外部から測定した。

30

【0078】

¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは、対応する重水素化溶媒に着目して、ブルカー・アバンス(Bruker Avance) DPX300スペクトロメータによりそれぞれ300 MHzおよび75.5 MHzにおいて記録した。化学シフトは、残留非重水素化溶媒のピーク(¹H CHCl₃ 7.27; ¹³C [D₅]DMSO 2.50;ならびに ¹³C CHCl₃ 77.0および ¹³C [D₅]DMSO 39.5 中心ピーク)に対する百万分率で報告される。J値はHzで与えられる。DEPTおよびNOE技術は、異なる炭素原子を割り当てるために使った。化学シフトが報告される: 値(分裂パターン、陽子の数、結合定数(適用可能である場合)および割り当て)。分裂パターンは次のように指定される: s, 一重線; app d, 見かけ上の二重線; d, 二重線; dd, 二重の二重線; t, 三重線; q, 四重線; quin, 五重線; sex, 六重線; sept, 七重線; m, 多重線; および br, ブロード。元素分析は、ロンドン大学薬学部の微量分析研究室(Microanalytical Laboratories)で実行された。

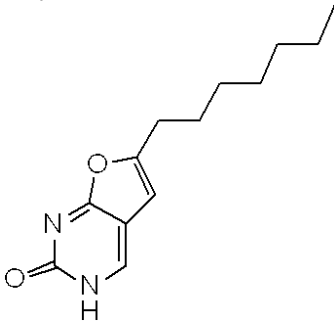
40

【0079】

6-ヘプチル-3H-フロ[2,3-d]ピリジン-2-オン(137)

【0080】

【化6】



【0081】

5-ヨード-ウラシル(3.00 g, 12.60 mmol)を乾燥ジメチルフォルムアミド(30 ml)に溶かし、室温、窒素雰囲気下で攪拌中の溶液に、1-ヘキシン(4.20 ml, 37.80 mmol)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)(728mg, 0.63mmol)、ヨウ化銅(I)(240mg、1.26 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(4.4 ml, 25.20 mmol)を加えた。その反応混合物を室温で19時間攪拌した後、TLC(クロロフォルム/メタノール 95:5)により、出発物質の完全な転換が示された。ヨウ化銅(I)(240 mg, 1.26 mmol)、トリエチルアミン(20 ml)を該混合物に加え、その後8時間還流させた。その反応混合物を次に減圧下で濃縮し、生成物をメタノールとともに粉碎混合(trituration)して精製した(1.20 g, 41%)。

【0082】

$^1\text{H-nmr}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 11.97 (1H, bs, NH), 8.15 (1H, s, H-4) 6.37 (1H, s, H-5), 2.60 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.62 (2H, m, CH_2), 1.28 (8H, m, 4 x CH_2), 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3)。

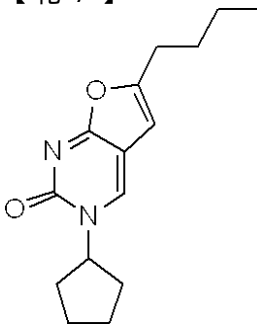
$^{13}\text{C-nmr}$ は溶解性の問題により利用できなかった。

【0083】

6-ブチル-3-シクロペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリジン-2-オン (138) [Cf2158]

【0084】

【化7】



【0085】

窒素雰囲気下にある6-ブチル-3H-フロ[2,3-d]ピリジン-2-オン (136) (350 mg, 1.82 mmol) の乾燥DMF (20 ml)懸濁液に、炭酸カリウム(502 mg, 3.64 mmol)とシクロペンチルブロミド(0.39 ml, 3.64 mmol)を添加した。該反応混合物を80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶かし、塩化ナトリウムの飽和溶液で抽出した。該抽出物を集め、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固させた。該粗製生成物をシリカカラムクロマトグラフィーにより溶離剤としてクロロホルムを用いた後クロロホルム/メタノール混合物(97:3)を用いて精製した。適切なフラクションを合体させ、溶媒を減圧下で除去して生成物を得た。該生成物をジエチルエーテルとともに粉碎混合してさらに精製し、純粋な生成物(47 mg, 10%)を白色固体(Mp:130-131℃)として得た。

【0086】

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 7.84 (1H, s, H-4) 6.13 (1H, s, H-5), 5.29 (1H, m, CH),

10

20

30

40

50

2.69 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.33 (2H, m, シクロペンチル- CH_2), 2.01-1.67 (8H, m, シクロペンチル + CH_2), 1.45 (2H, m, CH_2), 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

^{13}C -nmr (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.1 (CH_3), 22.5, 28.4, 29.3 (3 x CH_2), 24.5, 32.8 (シクロペンチル- CH_2), 59.6 (CH), 98.9 (C-5) 108.2 (C-4a), 135.6 (C-4), 156.2 (C-6), 160.3 (C-2), 171.3 (C-7a).

MS (ES+) m/e 283 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は283.1422となる; 測定値: 283.1414.

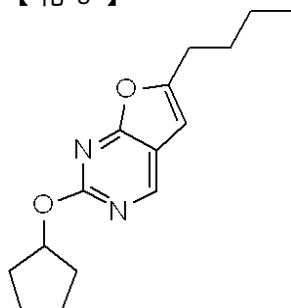
【0087】

6-ブチル-2-シクロペンチルオキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン (139) [Cf2159]

【0088】

10

【化8】



【0089】

20

これも上記反応から白色固体として単離 (270 mg, 57%). Mp: 69-71

【0090】

^1H -nmr (CDCl_3 ; 300 MHz): 8.61 (1H, s, H-4) 6.42 (1H, s, H-5), 5.48 (1H, m, CH), 2.78 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.06-1.67 (10H, m, シクロペンチル + $-\text{CH}_2$), 1.46 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

^{13}C -nmr (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.2 (CH_3), 22.6, 28.4, 29.7 (3 x CH_2), 24.2, 33.2 (シクロペンチル- CH_2), 80.4 (CH), 99.5 (C-5) 113.9 (C-4a), 150.9 (C-4), 158.9 (C-6), 162.6 (C-2), 168.8 (C-7a).

MS (ES+) m/e 283 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は283.1422; 測定値 283.1428.

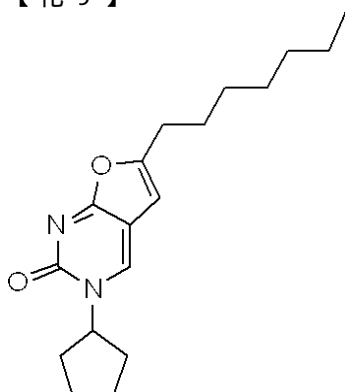
30

【0091】

6-ヘプチル-3-シクロペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (140) [Cf2160]

【0092】

【化9】



40

【0093】

これは、138について説明したようにして、350mgの137(1.49 mmol)と0.32mlのシクロペンチル プロミド (2.98 mmol)を使用して合成した。該生成物を白色固体として集めた (88 mg, 20%)。Mp: 142-143 。

【0094】

IR (KBr): 2930.6 (脂肪族), 1677.8 (CO アミド)。

50

^1H -nmr (CDCl_3 ; 300 MHz): 7.80 (1H, s, H-4) 6.09 (1H, s, H-5), 5.25 (1H, m, CH), 2.64 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.25 (2H, m, シクロペンチル- CH_2), 1.90 -1.67 (8H, m, 4 x CH_2), 1.34 (8H, m, 4 x CH_2), 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_3). ^{13}C -nmr (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.5 (CH_3), 23.0, 27.2, 27.9, 29.3, 29.7, 32.8 (6 x CH_2), 24.5, 33.1 (シクロペンチル- CH_2), 59.7 (CH), 98.9 (C-5) 108.2 (C-4a), 135.7 (C-4), 156.2 (C-6), 160.3 (C-2), 171.6 (C-7a)。

MS (ES+) m/e 325 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 325.1892; 測定値 325.1883

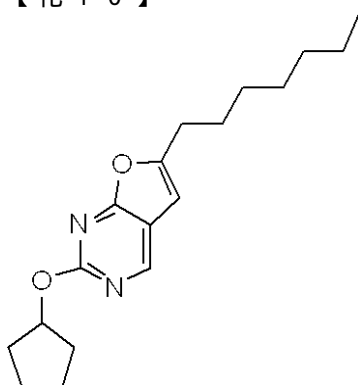
【0095】

6-ヘプチル-2-シクロペンチルオキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン (141) [Cf2161]

10

【0096】

【化10】



20

【0097】

これも上記反応から白色固体として単離された (230 mg, 51%)。Mp: 65-67 。

IR (KBr): 2954.1 (脂肪族), 1619.6 (C=N)。

【0098】

^1H -nmr (CDCl_3 ; 300 MHz): 8.60 (1H, s, H-4) 6.36 (1H, s, H-5), 5.48 (1H, m, CH), 2.77 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.08-1.63 (10H, m, シクロペンチル + $-\text{CH}_2$), 1.42-1.27 (8H, m, 4 x CH_2), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3)。

^{13}C -nmr (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.5 (CH_3), 23.0, 27.6, 28.8, 29.4, 29.4, 32.1 (6 x CH_2), 24.2, 33.2 (シクロペンチル- CH_2), 80.4 (CH), 99.5 (C-5) 113.9 (C-4a), 150.9 (C-4), 158.9 (C-6), 162.6 (C-2), 168.8 (C-7a)。

30

MS (ES+) m/e 325 (MNa^+ , 100%)

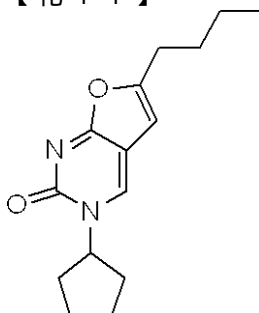
正確な質量: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 325.1892; 測定値 325.1880

【0099】

6-ブチル-3-(1-エチルプロピル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (142) [Cf2194]

【0100】

【化11】



40

【0101】

これは、138について説明したようにして、300 mgの136 (1.56 mmol)と0.40 mlの3-プロモペンタン (3.12 mmol)を使用して合成した。該生成物を白色固体として集めた (118 mg, 29%)。

50

【 0 1 0 2 】

IR (KBr): 2958.1 (脂肪族), 1671.9 (CO アミド)。

^1H -nmr (CDCl_3 ; 300 MHz): 7.72 (1H, s, H-4) 6.14 (1H, s, H-5), 4.94 (1H, m, CH), 2.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.93-1.66 (6H, m, 3 x CH_2), 1.43 (2H, m, CH_2), 1.00-0.88 (9H, m, 3 x CH_3)。

^{13}C -nmr (CDCl_3 ; 75 MHz): 10.7, 14.1 (3 x CH_3), 22.5, 27.9, 28.4, 29.3 (5 x CH_2), 61.3 (CH), 98.9 (C-5) 108.2 (C-4a), 135.4 (C-4), 156.7 (C-6), 160.3 (C-2), 171.4 (C-7a)。

MS (ES+) m/e 285 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 285.1579; 測定値 285.1586

10

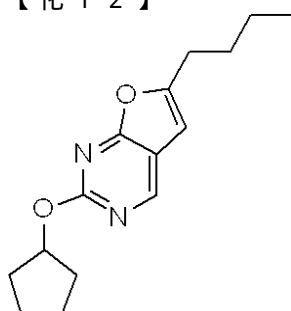
分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ としての計算値: C, 68.67%; H, 8.45%; N, 10.68%。測定値: C, 68.38%; H, 8.62%; N, 10.89%。

【 0 1 0 3 】

6-ブチル-2-(1-エチルプロポキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン (143) [Cf2193]

【 0 1 0 4 】

【 化 1 2 】



20

【 0 1 0 5 】

これも上記反応から白色固体として単離された (171 mg, 42%)。

【 0 1 0 6 】

IR (KBr): 2938.4 (脂肪族), 1620.0 (C=N)。

^1H -nmr (CDCl_3 ; 300 MHz): 8.60 (1H, s, H-4) 6.35 (1H, s, H-5), 5.10 (1H, m, CH), 2.77 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.91-1.70 (6H, m, 3 x CH_2), 1.43 (2H, m, CH_2), 1.00-0.90 (9H, m, 3 x CH_3)。

30

^{13}C -nmr (CDCl_3 ; 75 MHz): 10.0, 14.1 (3 x CH_3), 22.6, 26.5, 28.4, 29.7 (5 x CH_2), 80.0 (CH), 99.5 (C-5) 113.9 (C-4a), 150.9 (C-4), 158.9 (C-6), 162.9 (C-2), 168.8 (C-7a)。

MS (ES+) m/e 285 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 285.1579; 測定値 285.1575

分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ としての計算値: C, 68.67%; H, 8.45%; N, 10.68%。測定値: C, 66.97%; H, 8.58%; N, 10.78%。

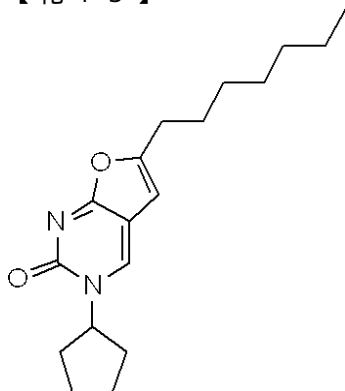
【 0 1 0 7 】

6-ヘプチル-3-(1-エチルプロピル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (144) [Cf2190]

40

【 0 1 0 8 】

【化 1 3】



10

【0 1 0 9】

これは、138について説明したようにして、350 mg of 137 (1.50 mmol) と0.40 ml of 3-プロモペンタン (3.00 mmol) を使用して合成した。該生成物を白色固体として集めた (108 mg, 28%)。Mp: 128-130 。

【0 1 1 0】

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 7.71 (1H, s, H-4) 6.14 (1H, s, H-5), 4.94 (1H, m, CH), 2.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.96-1.67 (6H, m, 3 x CH_2), 1.43-1.32 (8H, m, 4 x CH_2), 0.98-0.89 (9H, m, 3 x CH_3)。

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3 ; 75 MHz): 10.7, 14.5 (3 x CH_3), 23.0, 27.2, 27.9, 28.7, 29.3 29.4 20, 32.1 (7 x CH_2), 61.3 (CH), 98.9 (C-5) 108.2 (C-4a), 135.4 (C-4), 156.7 (C-6), 160.3 (C-2), 171.4 (C-7a)。

MS (ES+) m/e 327 (MNa^+ , 100%), 305 (MH^+) (50%)

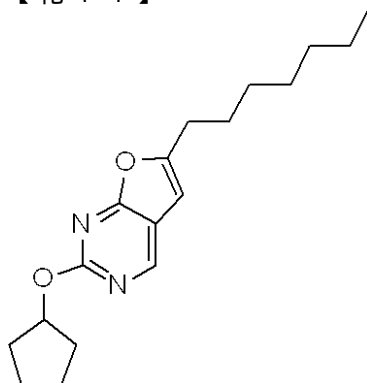
正確な質量: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 327.2048; 測定値 327.2038

【0 1 1 1】

6-ヘプチル-2-(1-エチルプロポキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン (145) [Cf2189]

【0 1 1 2】

【化 1 4】



30

【0 1 1 3】

これも上記反応から白色固体として単離された (272 mg, 70%)。Mp: 70-71 。

40

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 8.48 (1H, s, H-4) 6.24 (1H, s, H-5), 5.01 (1H, m, CH), 2.65 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.72-1.60 (6H, m, 3 x CH_2), 1.60-1.20 (8H, m, 4 x CH_2), 0.91-0.77 (9H, m, 3 x CH_3)。

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3 ; 75 MHz): 9.9, 14.4 (3 x CH_3), 23.0, 26.4, 27.6, 28.7, 29.3, 29.4, 32.0 (7 x CH_2), 80.0 (CH), 99.5 (C-5) 113.9 (C-4a), 150.9 (C-4), 158.8 (C-6), 162.9 (C-2), 168.8 (C-7a)。

MS (ES+) m/e 327 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 327.2048; 測定値 327.2053

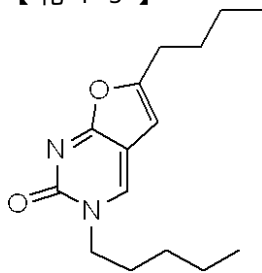
【0 1 1 4】

6-ブチル-3-ペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (146) [Cf2195]

50

【 0 1 1 5 】

【 化 1 5 】



【 0 1 1 6 】

これは、138について説明したようにして、250 mgの136 (1.30 mmol)と515 mgの1-ヨードペンタン (2.60 mmol)を使用して合成した。該生成物を白色固体として集めた (133 mg, 40%)。Mp: 139-141 。

10

【 0 1 1 7 】

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 7.77 (1H, s, H-4) 6.07 (1H, s, H-5), 3.96 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, N- CH_2), 2.61 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.94-1.58 (4H, m, 3 x CH_2), 1.43-1.24 (6H, m, 3 x CH_2), 0.93-0.84 (6H, m, 2 x CH_3)。

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.1, 14.3 (2 x CH_3), 22.5, 22.7, 28.4, 29.0, 29.2, 29.3 (6 x CH_2), 52.6 (N- CH_2), 98.8 (C-5) 108.1 (C-4a), 139.1 (C-4), 155.8 (C-6), 160.2 (C-2), 172.3 (C-7a)。

20

MS (ES+) m/e 285 (MNa^+ , 100%)

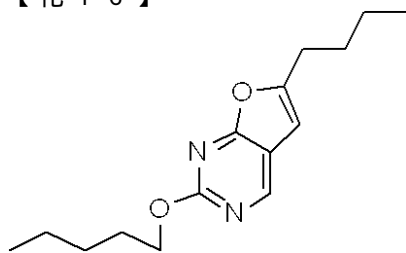
正確な質量: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 285.1579; 測定値 285.1568

【 0 1 1 8 】

6-ブチル-2-ペンチルオキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン (147) [Cf 2327]

【 0 1 1 9 】

【 化 1 6 】



30

【 0 1 2 0 】

これも上記反応から白色固体として単離された (62 mg, 20%)。Mp: 51-52 。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 8.49 (1H, s, H-4) 6.25 (1H, s, H-5), 4.32 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, O- CH_2), 2.64 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.85-1.66 (4H, m, 2 x CH_2), 1.43 (6H, m, 3 x CH_2), 0.92-0.73 (6H, m, 2 x CH_3)。

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.1, 14.4 (2 x CH_3), 22.5, 22.8, 28.4, 28.5, 28.9, 29.6 (7 x CH_2), 68.3 (O- CH_2), 99.5 (C-5) 114.1 (C-4a), 150.9 (C-4), 159.0 (C-6), 162.8 (C-2), 168.8 (C-7a)。

40

MS (ES+) m/e 285 (MNa^+ , 100%)

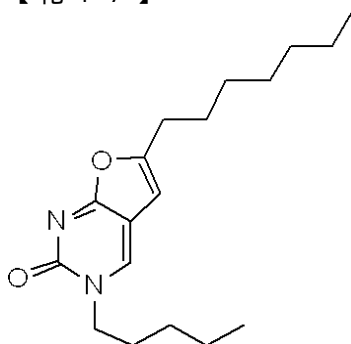
正確な質量: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 285.1579; 測定値 285.1584

【 0 1 2 1 】

6-ヘプチル-3-ペンチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (148) [Cf2192]

【 0 1 2 2 】

【化17】



10

【0123】

これは、138について説明したようにして、350 mgの137 (1.50 mmol) と594 mgの1-ヨードペンタン (3.00 mmol)を使用して合成した。該生成物を白色固体として集めた (207 mg, 45%)。Mp: 161-162。

IR (KBr): 2922.1 (脂肪族), 1678.3 (C=O アミド)。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 7.87 (1H, s, H-4) 6.18 (1H, s, H-5), 4.07 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, N- CH_2), 2.71 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, - CH_2), 1.93-1.71 (4H, m, 2 x CH_2), 1.42 (12H, m, 6 x CH_2), 0.98 (6H, m, 2 x CH_3)。

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.3, 14.9 (2 x CH_3), 22.7, 23.0, 27.2, 28.7, 29.1, 29.3, 29.4 32.1 (9 x CH_2), 52.6 (N- CH_2), 98.8 (C-5) 108.1 (C-4a), 139.1 (C-4), 155.8 (C-6), 160.3 (C-2), 172.3 (C-7a)。

20

MS (ES+) m/e 327 (MNa^+ , 100%)

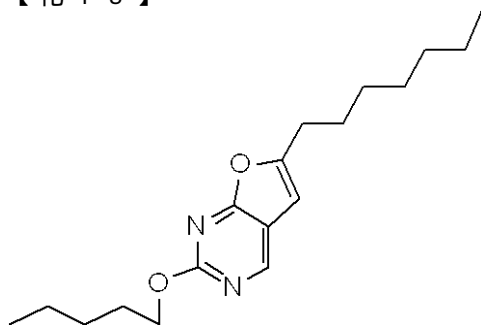
正確な質量: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 327.2048; 測定値 327.2042

【0124】

6-ヘプチル-2-ペンチルオキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン (149) [Cf2191]

【0125】

【化18】



30

【0126】

これも上記反応から白色固体として単離された (141 mg, 31%)。Mp: 48-49。

IR (KBr): 2933.0 (脂肪族), 1618.0 (C=N)。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 8.50 (1H, s, H-4) 6.25 (1H, s, H-5), 4.30 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, O- CH_2), 2.65 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, - CH_2), 1.80-1.60 (4H, m, 2 x CH_2), 1.44-1.19 (12H, m, 6 x CH_2), 0.86-0.77 (6H, m, 2 x CH_3)。

40

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.4 (2 x CH_3), 22.8, 23.0, 27.6, 28.5, 28.7, 28.9, 29.3, 29.4, 32.0 (9 x CH_2), 68.3 (O- CH_2), 99.5 (C-5) 114.1 (C-4a), 150.8 (C-4), 159.0 (C-6), 162.8 (C-2), 172.3 (C-7a)。

MS (ES+) m/e 327 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ は 327.2048; 測定値 327.2050

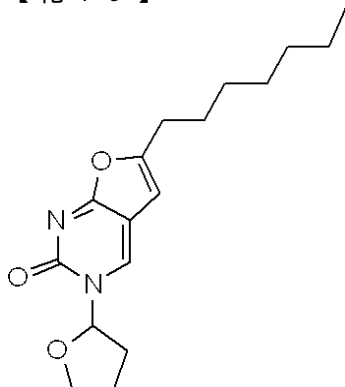
【0127】

6-ヘプチル-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (154) [Cf2196]

50

【 0 1 2 8 】

【 化 1 9 】



10

【 0 1 2 9 】

6-ヘプチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (137) (288 mg, 1.23 mmol) の乾燥DMF (10 ml) 懸濁液に、2-tert-ブトキシテトラヒドロフラン(709 mg, 4.92 mmol)を添加した。該反応混合物を150 で10時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶かし、シリカカラムクロマトグラフィーにより溶離剤としてクロロホルムを用いた後クロロホルム/メタノール混合物(98:2)を用いて精製した。適切なフラクションを合体させ、溶媒を減圧下で除去して生成物を得た。該生成物をジエチルエーテルとともに粉碎混合してさらに精製し、純粋な生成物150 mg, 40%) を白色固体 (Mp:130-131)として

20

【 0 1 3 0 】

IR (KBr): 2927.1 (脂肪族), 1671.9 (C=O アミド), 1084.0 (C-O)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): 7.93 (1H, s, H-4) 6.09 (2H, m, H-5 and H-1'), 4.26 and 4.04 (2H, m, H-5'), 2.60 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.56 (2H, m, H-2'a), 2.18 and 2.00 (2H, m, H-3') 1.99 (2H, m, H-2'b), 1.59 (2H, m, CH_2), 1.30-1.23 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 0.83 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_3)。

【 0 1 3 1 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75 MHz): 14.5 (CH_3), 23.0, 23.7, 27.2, 28.7, 29.3, 29.4, 32.1, 33.8 ($8 \times \text{CH}_2$), 71.1 (C-5'), 90.2 (C-1'), 99.1 (C-5), 107.6 (C-4a), 134.2 (C-4), 155.2 (C-6), 160.2 (C-2), 171.3 (C-7a)。

30

MS (ES+) m/e 327 (MNa^+ , 100%)

正確な質量: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ は 327.1685; 測定値 327.1678

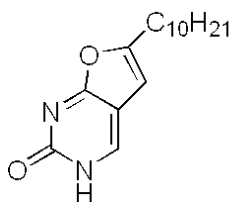
分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ についての計算値: C, 67.08%; H, 7.95%; N, 9.20%. 測定値: C, 67.01%; H, 8.14%; N, 9.26%

【 0 1 3 2 】

6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン 26

【 0 1 3 3 】

【 化 2 0 】



40

【 0 1 3 4 】

5-ヨードウラシル 23 (5.00 g, 21 mmol)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (1.00 g, 0.87 mmol, 0.04 当量) 及びヨウ化銅 (0.80 g, 4.2 mmol, 0.2 当量)の乾燥DMF (50 mL)溶液に、窒素雰囲気下で、乾燥DIPEA (7.3 mL, 5.42 g, 42 mmol, 2 当量) と1-ドデシン 24 (13.5 mL, 10.48 g, 63 mmol, 3 当量)をシリンジを介して攪

50

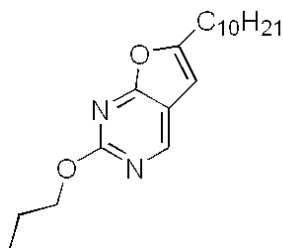
拌下で加えた。当初不透明黄色の溶液が室温での攪拌につれ変色し透明暗黄色の溶液に変化し、最終的に数時間後に不透明暗緑色懸濁液が生成した。該懸濁液を室温で攪拌下で18時間反応させた。生じた混合物をTLC分析すると、出発物質の大部分が反応しており、青色蛍光スポットの存在が明瞭に認められた。乾燥トリエチルアミン (25 mL) と更にヨウ化銅 (0.80 g) を該懸濁液に添加し、得られた反応混合物をN₂下で攪拌しつつ80 で6時間加熱した。該懸濁液を攪拌下で室温まで放冷した。生成した析出物を吸引ろ過で集め、メタノール及びDCMで連続して洗浄した。集めた固体を熱したメタノール中で粉碎混合 (trituration) して表題化合物 26を白色不溶性の固体として重量3.79 g (23から65 %) を得た。

【0135】

6-デシル-2-プロポキシ-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2303

【0136】

【化21】



【0137】

26 (0.30 g, 1.086 mmol), 炭酸カリウム (0.30 g, 2.17 mmol, 2 当量) 及び1-ヨードプロパン (30, 0.22 mL, 2.17 mmol, 2 当量) を乾燥DMF (5 mL) にN₂下で懸濁し、該反応混合物を攪拌下、一夜100 で加熱した。次いで溶媒を減圧下80 で除去し、該粗製混合物を0-5 % メタノール / DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュクロマトグラフィーにより精製し31 (102 mg, 29 %), 表題化合物, を白色固体として得た。

【0138】

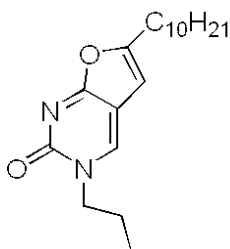
¹H NMR (CDCl₃) 8.48 (s, 1H, 4-H), 6.49 (s, 1H, 5-H), 4.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.95 (app sex, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.82 (m, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 1.43 (m, 14H, CH₂), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H, O-CH₂CH₃), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.9 (7a-C), 162.9 (2-C), 159.1 (6-C), 150.9 (4-CH), 114.2 (4a-C), 99.5 (5-CH), 69.9 (O-CH₂), 32.3 (1'-CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.5 (O-CH₂CH₃), 10.9 (-CH₂CH₃).

【0139】

6-デシル-3-プロピル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2304

【0140】

【化22】



【0141】

191 mgの表題化合物 32 (収率55 %) も白色固体として該混合物から単離した。

【0142】

¹H NMR (CDCl₃) 7.74(s, 1H, 4-H), 6.13(s, 1H, 5-H), 4.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.89 (app sex, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂),

10

20

30

40

50

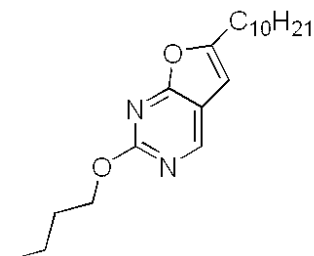
1.89 (m, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.70 (m, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.38 (m, 14H, CH₂), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H, N-CH₂CH₃), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 169.9 (7a-C), 160.4 (2-C), 156.1 (6-C), 138.9 (4-CH), 108.6 (4a-C), 98.6 (5-CH), 54.2 (N-CH₂), 32.3 (1'-CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.5 (O-CH₂CH₃), 11.5 (-CH₂CH₃).

【0143】

2-ブトキシ-6-デシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2305

【0144】

【化23】



【0145】

26 (0.30 g, 1.086 mmol), 炭酸カリウム (0.30 g, 2.17 mmol, 2 当量) 及び1-ヨードブタン33 (0.25 mL, 2.17 mmol, 2 当量) をN₂下で乾燥DMF (5 mL)に懸濁させ、その反応混合物を攪拌下で一夜100 ℃に加熱した。次いで溶媒を減圧下80 ℃で除去し、該粗製混合物を0-5 % メタノール/DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュクロマトグラフィーにより精製し34 (114 mg, 32 %) を白色固体として得た。

【0146】

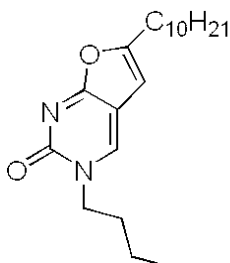
¹H NMR (CDCl₃) 8.61 (s, 1H, 4-H), 6.36 (s, 1H, 5-H), 4.36 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, O-CH₂-), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.90-1.74 (m, 4H, CH₂), 1.54 (m, 2 H, CH₂), 1.29 (m, 14H, CH₂), 1.00 (t, J = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂CH₃), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.9 (7a-C), 162.9 (2-C), 159.1 (6-C), 150.9 (4-CH), 113.9 (4a-C), 99.5 (5-CH), 68.1 (O-CH₂), 32.3 (1'-CH₂), 31.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.1 (CH₂), 19.6 (CH₂), 14.5 (O-CH₂CH₃), 14.2 (-CH₂CH₃).

【0147】

3-ブチル-6-デシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2306

【0148】

【化24】



【0149】

表題化合物 35 (205 mg, 57 % 収率) も白色固体として該混合物から単離した。

【0150】

¹H NMR (CDCl₃) 7.76 (s, 1H, 4-H), 6.04 (s, 1H, 5-H), 3.93 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, N-CH₂-), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.60 (m, 2H, CH₂), 1.36-1.18 (m, 16H, CH₂), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H, N-CH₂-CH₃), 0.80 (t, J = 6.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 172.3 (7a-C), 160.3 (2-C), 155.9 (6-C),

10

20

30

40

50

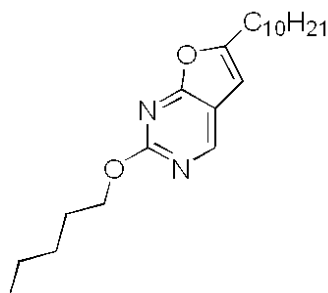
139.2 (4-CH), 108.2 (4a-C), 98.8 (5-CH), 52.4 (N-CH₂-), 32.3 (1'-CH₂), 31.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 20.2 (CH₂), 14.5 (O-CH₂CH₃), 14.1 (-CH₂CH₃).

【0151】

6-デシル-2-ペンチルオキシ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2247

【0152】

【化25】



10

【0153】

6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン 26 (200 mg, 0.72 mmol), 炭酸カリウム (199 mg, 1.44 mmol, 2 当量) 及び1-ヨードペンタン 36 (0.2 mL, 2 当量) をN₂ 下で乾燥DMF (8 mL)に懸濁させ、その懸濁液を攪拌下、4時間、120 で加熱した。次いで溶媒を減圧下80 で除去した後、トルエン(2 mL) を添加し、除去して、DMFの痕跡を除去した。該粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し37 (88 mg, 35 %) をクリーム状固体として得た。

20

【0154】

¹H NMR (CDCl₃) 8.57 (s, 1H, 4-H), 6.33 (s, 1H, 5-H), 4.38 (t, 2H, J = 6.7 Hz, 1'-CH₂), 2.73 (t, 2H, J = 7.4 Hz, -CH₂), 1.84 (qt, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂), 1.74 (m, 2H, CH₂), 1.50-1.26 (m, 18H, 9 x CH₂), 0.94-0.85 (m, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.9 (7a-C), 162.9 (2-C), 159.1 (6-C), 150.9 (4a-C), 99.5 (5-CH), 68.4 (1'-CH₂), 32.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.1 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃)。元素分析：C₂₁H₃₄N₂O₂ (346.5)についての計算値：C 72.79, N 8.08, H 9.89; 測定値 C 73.68, N 10.03, H 8.06。

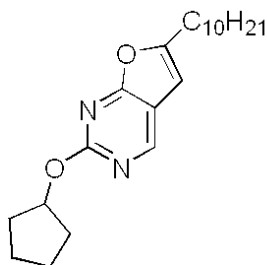
30

【0155】

2-シクロペンチルオキシ-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2250

【0156】

【化26】



40

【0157】

26 (1.00 g, 3.62 mmol), 炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol, 2 当量) 及びシクロペンチルプロミド 39 (0.23 mL, 2.17 mmol, 2 当量) をN₂下で乾燥DMF (15 mL)に懸濁させ、その混合物を室温で6時間攪拌した。灰/緑色の懸濁液を120 で5時間加熱した後、攪拌下で一夜放冷した。次いで溶媒を減圧下80 で除去した。該粗製残渣を0-1 % メタノール / DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュクロマトグラフィーにより精製し40 を白色固体(0.87 g, 70 % 収率)として得た。

50

【 0 1 5 8 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.48 (b, 1H, 4-H), 6.23 (s, 1H, 5-H), 5.36 (m, 1H, 1'-H), 2.65 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.93-1.52 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 1.25-1.17 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$), 0.78 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) = 168.8 (7a-C), 162.5 (2-C), 158.9 (6-C), 150.9 (4-CH), 113.9 (4a-C), 99.5 (5-CH), 80.3 (1'-CH), 33.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 32.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.6 ($2 \times \text{CH}_2$), 24.2 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.5 (CH_3)。元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (344.5) についての計算値: C 73.22, N 8.13, H 9.36; 測定値 C 73.85, N 8.61, H 9.84.

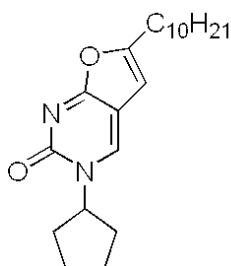
【 0 1 5 9 】

3-シクロペンチル-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2251

10

【 0 1 6 0 】

【 化 2 7 】



20

【 0 1 6 1 】

表題化合物 41 (0.18 g, 14 %) も黄色固体として上記反応から単離した。

【 0 1 6 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.79 (s, 1H, 4-H), 6.05 (s, 1H, 5-H), 5.16 (m, 1H, 1'-H), 2.56 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.16 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.55 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.25-1.19 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$), 0.80 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 171.6 (7a-C), 160.3 (6-C), 156.2 (2-C), 135.8 (4-CH), 108.3 (4a-C), 99.0 (5-CH), 59.7 (1'- CH_2), 32.8 ($2 \times \text{CH}_2$), 32.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 24.5 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.5 (CH_3)。元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (344.5) についての計算値: C 73.22, N 8.13, H 9.36; 測定値 C 72.83, N 8.18, H 9.84。

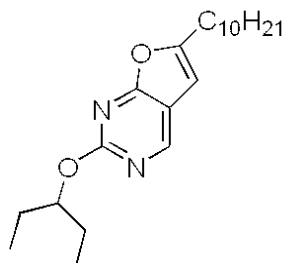
30

【 0 1 6 3 】

2-(1'-エチルプロピルオキシ)-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2252

【 0 1 6 4 】

【 化 2 8 】



40

【 0 1 6 5 】

26 (0.50 g, 1.81 mmol), 炭酸カリウム (0.50 g, 3.62 mmol, 2 当量) 及び3-ブロモペンタン 42 (0.45 mL, 3.62 mmol, 2 当量) を N_2 下で乾燥DMF (15 mL)に懸濁させ、その反応混合物を120 に攪拌下で150分加熱した。暗色の懸濁液を室温まで2時間かけて放冷した後、溶媒を減圧下80 で除去した。該粗製残渣を0-5 % メタノール / DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュクロマトグラフィーに供し、43を重量 0.27 g (収率43 %)の黄色オイルとして得た。

50

【 0 1 6 6 】

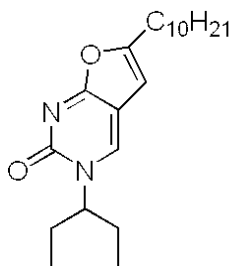
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) = 8.44 (s, 1H, 4-H), 6.20 (s, 1H, 5-H), 4.96 (qt, 1H, $J = 6.0$ Hz, 1'-H), 2.60 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.68-1.55 (m, 6H, 3 x CH_2), 1.24-1.13 (m, 12H, 6 x CH_2), 0.84 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz, 2 x CH_3), 0.74 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) = 168.8 (7a-C), 162.9 (6-C), 158.7 (2-C), 150.9 (4-CH), 113.9 (4a-C), 99.5 (5-CH), 79.9 (1'-CH), 32.2 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.7 (2 x CH_2), 26.4 (CH_2), 23.0 (CH_2), 14.4 (CH_3), 9.9 (2 x CH_3)。元素分析： $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ (346.5)についての計算値：C 72.79, N 8.08, H 9.89; 測定値 C 73.12, N 8.56, H 9.93。

【 0 1 6 7 】

3-(1'-エチルプロピル)-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2253

【 0 1 6 8 】

【 化 2 9 】



【 0 1 6 9 】

表題化合物44も上記反応から白色固体 (0.168 g, 27 %)として単離した。

【 0 1 7 0 】

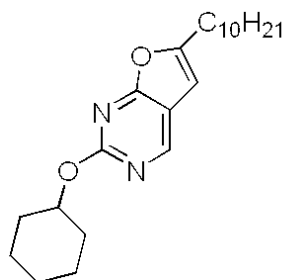
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) = 7.72 (s, 1H, 4-H), 6.15 (s, 1H, 5-H), 4.94 (b, 1H, 1'-H), 2.67 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.87 (m, 2H, CH_2), 1.71 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.36-1.23 (m, 14H, 7 x CH_2), 0.91 (t, 9H, $J = 6.8$ Hz, 3 x CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) = 171.2 (7a-C), 160.4 (6-C), 156.7 (2-C), 135.5 (4-CH), 108.3 (4a-C), 98.9 (5-CH), 32.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.7 (2 x CH_2), 29.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.5 (CH_3), 10.8 (2 x CH_3)。元素分析： $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ (346.5)についての計算値：C 72.79, N 8.08, H 9.89; 測定値 C 72.65, N 8.16, H 10.08。

【 0 1 7 1 】

2-シクロヘキシルオキシ-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン Cf2294

【 0 1 7 2 】

【 化 3 0 】



【 0 1 7 3 】

26 (300 mg, 1.086 mmol)と炭酸カリウム (299 mg, 2.17 mmol, 2 当量) を乾燥DMF (10 mL) に懸濁させ、シクロヘキシル プロミド 45 (0.54 mL, 2.17 mmol, 2 当量)を N_2 下シリンジにより加えた。その懸濁液を攪拌下100 で一夜加熱した。溶媒を減圧下80 で除去し、生じた残渣をDCMに懸濁し、水で洗浄した。有機相を MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、生じた残渣を0-2 % メタノール / DCM溶離剤のグラジエントを行なうフ

10

20

30

40

50

ラッシュクロマトグラフィーにより精製し46を透明で無色のワックス状固体として得た (78 mg, 収率20%)。

【0174】

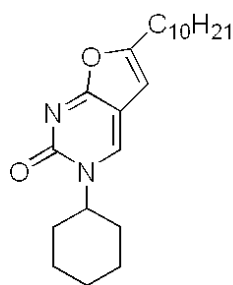
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) = 8.68 (s, 1H, 4-H), 6.43 (s, 1H, 5-H), 5.16 (m, 1H, 1'-H), 2.85 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.19 (m, 2H, CH_2), 1.94 (m, 2H, CH_2), 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.58-1.32 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.99 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 168.9 (7a-C), 162.3 (2-C), 158.9 (6-C), 151.0 (4-CH), 114.0 (4a-C), 99.6 (5-CH), 75.8 (1'-CH), 32.3 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.7 (2 x CH_2), 29.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 24.3 (2 x CH_2), 23.1 (CH_2), 14.6 (CH_3)。 10

【0175】

3-シクロヘキシル-6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2295

【0176】

【化31】



20

【0177】

表題化合物47(23 mg, 6%) も上記反応から白色固体として単離した。

【0178】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.86 (s, 1H, 4-H), 6.13 (s, 1H, 5-H), 4.90 (m, 1H, 1'-H), 2.68 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.09-1.30 (m, 26H, 13 x CH_2), 0.93 (t, 3H, $J = 6.2$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 171.5 (7a-C), 160.3 (2-C), 155.8 (6-H), 135.6 (4-CH), 108.1 (4a-C), 98.9 (5-CH), 57.1 (1'-CH), 33.3 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.0 (2 x CH_2), 29.7 (2 x CH_2), 26.2 (CH_2), 25.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.6 (CH_3)。 30

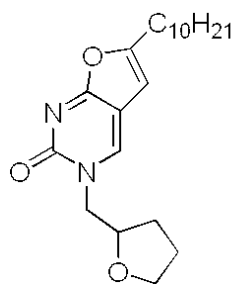
30

【0179】

6-デシル-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン 72 Cf2309

【0180】

【化32】



40

【0181】

表題化合物72 (157 mg, 42%) も該反応混合物から白色固体として単離した。

【0182】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.95 (s, 1H, 4-H), 6.13 (s, 1H, 5-H), 4.55 (dd, $J = 2.3, 13.6$ Hz, 1H, N- CH_2 -THF), 4.29 (m, 1H, N- CH_2 -THF), 3.93-3.72 (m, 3H, THF-CH), 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 1'- CH_2), 2.26-2.15 (m, 1H, THF-CH), 2.00-1.90 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.63 (m, 3H, THF-CH), 1.37-1.31 (m, 14H, CH_2), 0.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3); 50

50

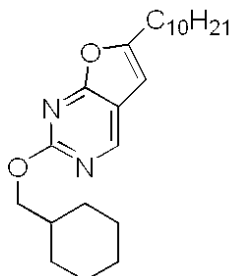
^{13}C NMR (CDCl_3) 172.4 (7a-C), 160.2 (2-C), 156.1 (6-C), 140.5 (4-CH), 107.9 (4a-C), 98.9 (5-CH), 77.3 (THF-C), 68.6 (THF-C), 54.9 (N-1'- CH_2 -THF), 32.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.2 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

【0183】

2-シクロヘキシルメトキシ-6-デシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2274

【0184】

【化33】



10

【0185】

26 (0.30 g, 1.086 mmol)及び炭酸カリウム (0.30 g, 2.17 mmol, 2 当量) を N_2 下で乾燥 DMF (10 mL)に懸濁させ、(ブromoメチル)シクロヘキサン48 (0.30 mL, 2.17 mmol, 2 当量) をシリンジを介して攪拌下の生じた懸濁液に加えた。該懸濁液を次に120 で攪拌下3時間加熱した後、攪拌下で一夜放冷させた。次に溶媒を減圧下80 で除去し、該粗製混合物を0-2 % メタノール/DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュクロマトグラフィにより精製し 49 (189 mg, 47 %) を白色固体として得た。

20

【0186】

^1H NMR (CDCl_3) 8.63 (s, 1H, 4-H), 6.67 (s, 1H, 5-H), 4.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, O- CH_2 -CyHx), 2.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 1'- CH_2), 1.97-1.90 (m, 3H, CyHx-CH), 1.78 (m, 6H, CyHx-CH), 1.38-1.31 (m, 16H, CH_2), 1.19-1.08 (m, 2H, CyHx-CH), 0.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3) 168.9 (7a-C), 163.0 (2-C), 159.1 (6-C), 150.9 (4-CH), 114.2 (4a-C), 99.5 (5-CH), 73.6 (O- CH_2 -CyHx), 37.7 (CyHx-C), 32.3 (1'- CH_2), 30.2 (CyHx-C), 30.0 (2 X CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.2 (2 X CH_2), 23.1 (CH_2), 14.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

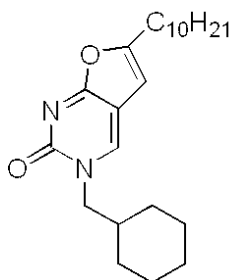
30

【0187】

3-シクロヘキシルメチル-6-デシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2275

【0188】

【化34】



40

【0189】

表題化合物50も該混合物から白色固体として収率33 % (129 mg)で単離した。

【0190】

^1H NMR (CDCl_3) 7.72 (s, 1H, 4-H), 6.12 (s, 1H, 5-H), 3.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, N- CH_2 -CyHx), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 1'- CH_2), 2.04-1.95 (m, 1H, CyHx-CH), 1.94-1.68 (m, 6H, CyHx-CH), 1.35-1.29 (m, 16H, CH_2), 1.23 (m, 2H, CyHx-CH), 1.02 (m,

50

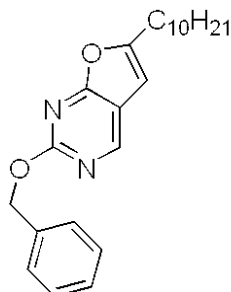
2H, CyHx-CH), 0.90 (t, J = 6.4 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 172.3 (7a-C), 160.3 (2-C), 156.0 (6-C), 139.7 (4-CH), 107.7 (4a-C), 98.7 (5-CH), 58.8 (N-CH₂-CyHx), 36.9 (CyHx-C), 32.3 (1'-CH₂), 30.9 (CyHx-C), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.0 (2 X CH₂), 23.1 (CH₂), 14.6 (-CH₂CH₃).

【0191】

2-ベンジルオキシ-6-デシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2307

【0192】

【化35】



10

【0193】

26 (0.30 g, 1.086 mmol), 炭酸カリウム (0.30 g, 2.17 mmol, 2 当量)及びベンジルクロリド (51, 0.25 mL, 2.17 mmol, 2 当量)をN₂下で乾燥DMF (5 mL)に懸濁させ、その反応混合物を攪拌下、100 で一夜加熱した。次に溶媒を減圧下80 で除去し、該粗製混合物を0-5 % メタノール/DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュクロマトグラフィーにより精製し52 (54 mg, 14 %)を白色固体として得た。

20

【0194】

¹H NMR (CDCl₃) 8.66 (s, 1H, 4-H), 7.57 (d, J = 6.7 Hz, 2H, Ar-CH), 7.36 (m, 3 H, Ar-CH), 6.40 (s, 1H, 5-H), 5.54 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.79 (m, 2H, CH₂), 1.32 (m, 14H, CH₂), 0.92 (m, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.8 (7a-C), 162.5 (2-C), 159.4 (6-C), 150.9 (4-CH), 137.0 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 113.9 (4a-C), 99.6 (5-CH), 69.7 (O-CH₂-Ph), 32.3 (1'-CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (2 X CH₂), 29.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.6 (-CH₂CH₃).

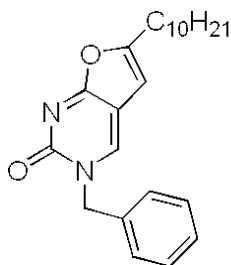
30

【0195】

3-ベンジル-6-デシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2308

【0196】

【化36】



40

【0197】

表題化合物 53 (258 mg, 65 %)も該粗製残渣から白色固体として単離した。

【0198】

¹H NMR (CDCl₃) 7.74 (s, 1H, 4-H), 7.42 (m, 5H, Ar-CH), 6.07 (s, 1H, 5-H), 5.26 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.66 (m, 14H, CH₂), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 172.3 (7a-C), 160.8 (2-C), 156.1 (6-C), 138.3 (4-CH), 135.9 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.1 (Ar-

50

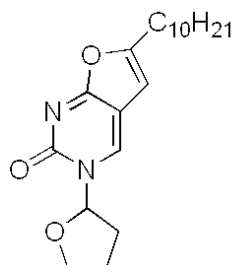
C), 129.0 (Ar-C), 108.6 (4a-C), 98.8 (5-CH), 54.4 (N-CH₂-Ph), 32.3 (1'-CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.5 (-CH₂CH₃).

【0199】

6-デシル-3-(テトラヒドロフラン-2'-イル)-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン
Cf2249

【0200】

【化37】



10

【0201】

26 (0.30 g, 0.19 mmol)と触媒量のDMAPをN₂雰囲気下で乾燥DMF (8 mL)に懸濁させ、2-tert-ブトキシテトラヒドロフラン54 (0.34 mL, 0.31 g, 2.17 mmol, 2当量)をシリンジを介して攪拌下に加えた。生じた緑色懸濁液を次に150℃、攪拌下で5時間加熱した後、溶媒を減圧下80℃で除去した。残渣をDCMでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し90 mg (24%) of 表題化合物 55を淡黄色化合物として得た。

20

【0202】

¹H NMR (CDCl₃) 7.95 (s, 1H, 4-H), 6.10 (m, 2H, 5-H and 2'-H), 4.29 (m, 1H, 5'-H), 4.06 (m, 1H, 5'-H), 2.63 (t, 2H, J = 7.5 Hz, -CH₂), 2.56 (m, 1H, THF-CH), 2.17 (m, 1H, THF-CH), 2.01 (m, 1H, THF-CH), 1.83 (m, 1H, THF-CH), 1.66 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.1.9 (m, 14H, 7 x CH₂), 0.86 (t, 3H, J = 6.3 Hz, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 171.9 (7a-C), 160.0 (6-C), 155.2 (2-C), 134.2 (4-CH), 107.6 (4a-C), 99.1 (5-CH), 90.2 (2'-CH), 71.1 (5'-CH₂), 33.8 (CH₂), 32.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (2 x CH₂), 29.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.6 (CH₃).

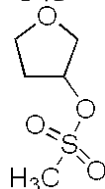
30

【0203】

メタンスルホン酸 テトラヒドロフラン-3-イルエステル64

【0204】

【化38】



40

【0205】

3-ヒドロキシテトラヒドロフラン57 (0.50 g, 0.46 mL, 5.5 mmol) とトリエチルアミン (1 mL, 7 mmol, 1.3当量)を乾燥 DCM (5 mL)に溶解し、その溶液を攪拌下で0℃に冷却した。メタンスルホニルクロリド 63 (0.55 mL, 7 mmol, 1.3当量)を冷却した溶液にシリンジよりゆっくり加えた。該溶液を室温まで放置して温め、生じた懸濁液を室温で24時間攪拌した。次いで乾燥 DCM (20 mL)を該懸濁液に加えて溶液に戻した。該溶液を室温でさらに36時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水に溶かした。該水溶液をDCMで抽出した。そのDCM抽出物を次にブラインで洗浄し、ブライン洗浄物を新鮮なDCMで抽出した。有機層を合体させたものをMgSO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して64を黄色粘稠液(0.80 g, 96%)として得、これをさらに精製はしないで使用した。

50

【 0 2 0 6 】

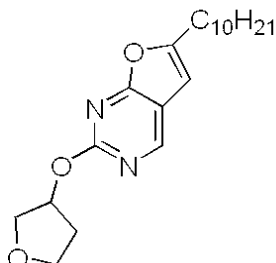
^1H NMR (CDCl_3) 5.20 (m, 1H, 1'-CH), 3.94-3.74 (m, 4H, THF-CH), 2.96 (s, 3H, C_3H_3), 2.18-2.11 (m, 2H, THF-CH); ^{13}C NMR (CDCl_3): 81.38 (1'-CH), 73.4 (2'- CH_2), 67.1 (4'- CH_2), 38.8 (CH_3), 33.7 (3'- CH_2).

【 0 2 0 7 】

6-デシル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン58

【 0 2 0 8 】

【 化 3 9 】



10

【 0 2 0 9 】

26 (0.182 g, 0.66 mmol), 炭酸カリウム (0.182 g, 1.33 mmol, 2 当量)及びメタンスルホン酸 テトラヒドロフラン-3-イルエステル 64 (0.105 g, 0.63 mmol, 0.95 当量)を N_2 下で乾燥DMF (5 mL)に懸濁させ、その反応混合物を攪拌下80 で8時間加熱した。次に溶媒を減圧下80 で除去し、生じた残渣を0-5 % メタノール / DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュクロマトグラフィーにより精製し58 (140 mg, 62 %)を白色固体として得た。

20

【 0 2 1 0 】

^1H NMR (CDCl_3) 8.64 (s, 1H, 4-H), 6.40 (s, 1H, 5-H), 5.64-5.59 (m, 1H, O-1'-THF), 4.07-3.96 (m, 4H, THF-CH), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 1'- CH_2), 1.79 (quin, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.39-1.31 (m, 14H, CH_2), 0.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3) 168.6 (7a-C), 163.0 (2-C), 159.5 (6-C), 151.0 (4-CH), 114.6 (4a-C), 99.6 (5-CH), 78.2 (1'-THF-C), 78.2 (THF-C), 73.8 (THF-C), 67.7 (1'-THF-C), 33.5 (1'- CH_2), 32.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.6 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

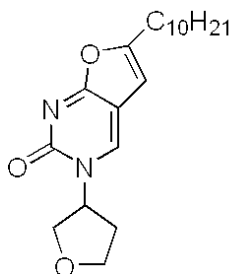
30

【 0 2 1 1 】

6-デシル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2276

【 0 2 1 2 】

【 化 4 0 】



40

【 0 2 1 3 】

表題化合物 59も白色固体 (22 mg, 10 %)として該残渣から単離した。

【 0 2 1 4 】

^1H NMR (CDCl_3) 8.00 (s, 1H, 4-H), 6.12 (s, 1H, 5-H), 5.68 (m, 1H, N-1'-THF), 4.23-4.09 (m, 2H, THF-CH), 3.97-3.86 (m, 2H, THF-CH), 2.68 (m, 2H, 1'- CH_2), 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.30 (m, 16H, CH_2), 0.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3) 171.8 (7a-C), 160.7 (2-C), 156.0 (6-C), 136.0 (4-CH), 109.1 (4a-C)

50

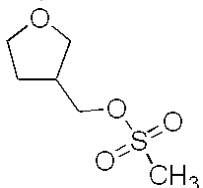
), 99.1 (5-CH), 73.4 (1'-THF-C), 78.2 (THF-C), 67.6 (THF-C), 58.1 (1'-THF-C), 34.2 (1'-CH₂), 32.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.5 (-CH₂CH₃).

【0215】

メタンスルホン酸 テトラヒドロフラン-3-イルメチルエステル66

【0216】

【化41】



10

【0217】

テトラヒドロ-3-フランメタノール 65 (0.50 g, 4.9 mmol) を乾燥 DCM (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.06 mL, 8.8 mmol, 1.8 当量) を該溶液にシリンジより N₂ 下、攪拌下で加えた。その溶液を 0 に冷却し、メタンスルホニルクロリド 63 (0.68 mL, 8.8 mmol, 1.8 当量) をシリンジより滴々加えた。生じた溶液を室温まで放置して温め、室温で 3 6 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去した。残渣を新鮮な DCM に溶解し、水 (25 mL) を該溶液に加えた。次に該溶液を DCM で抽出した。その DCM 抽出物をブラインで洗浄し、該ブラインを DCM で逆抽出した。DCM 抽出物を合体させたものを次に減圧下で減容し、黄色オイル (66, 0.88 g, 理論量 (quantitative)) を得た。

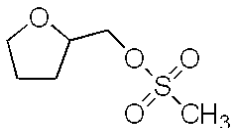
20

【0218】

メタンスルホン酸 テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル70

【0219】

【化42】



30

【0220】

テトラヒドロフルフリル アルコール 69 (0.50 g, 4.9 mmol) を乾燥 DCM (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.06 mL, 8.8 mmol, 1.8 当量) を該溶液にシリンジより N₂ 下、攪拌下で加えた。その溶液を 0 に冷却し、メタンスルホニルクロリド 63 (0.68 mL, 8.8 mmol, 1.8 当量) を冷却した溶液にシリンジより滴々加えた。生じた溶液を室温まで放置して温め、室温で 3 6 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去した。残渣を新鮮な DCM に溶解し、水 (25 mL) を該溶液に加えた。次に該溶液を DCM で抽出した。その DCM 抽出物をブラインで洗浄し、該ブラインを DCM で逆抽出した。DCM 抽出物を合体させたものを乾燥させ (MgSO₄)、次に減圧下で減容し黄色オイル (70, 0.86 g, 98 %) を得た。

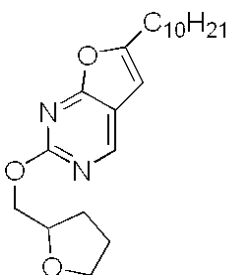
【0221】

6-デシル-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン71

40

【0222】

【化43】



50

【 0 2 2 3 】

26 (0.182 g, 1.086 mmol), 炭酸カリウム (0.182 g, 2.17 mmol, 2 当量) 及びメタン
 ソルホン酸 テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル 70 (0.186 g, 1.086 mmol) を乾燥
 DMF (5 mL)にN₂下で懸濁し、その反応混合物を100 に攪拌下、N₂ 下で8時間加熱した
 。溶媒を減圧下で除去した。生じた残渣を水 (100 mL)に懸濁し、DCM (5 X 50 mL)で抽出
 し、次にブラインで洗浄した。DCM抽出物を合わせたものをMgSO₄上で乾燥しろ過し減圧下
 で減容し、0-5 % メタノール / DCM溶媒溶離剤のグラジエントを注意深く微調整して行な
 うフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し120 mg (32 %)の表題化合物 71 を
 白色固体として得た。

【 0 2 2 4 】

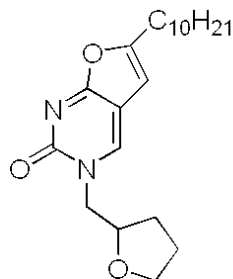
¹H NMR (CDCl₃) 8.63 (s, 1H, 4-H), 6.39 (s, 1H, 5-H), 4.49-4.36 (m, 3H, THF-CH
), 4.03-3.94 (m, 1H, O-CH₂-THF), 3.91-3.84 (m, 1H, O-CH₂-THF), 2.79 (t, J = 7.4
 Hz, 2H, 1'-CH₂), 2.19-1.84 (m, 4H, THF-CH), 1.80-1.73 (m, 2H, CH₂), 1.38-1.31 (m
 , 14H, CH₂), 0.93 (t, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.8 (7a-C), 162
 .6 (2-C), 159.3 (6-C), 150.9 (4-CH), 114.5 (4a-C), 99.5 (5-CH), 77.6 (THF-C), 70
 .1 (THF-C), 68.9 (O-1'-CH₂-THF), 32.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (2 X C
 H₂), 29.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.1 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.
 6 (-CH₂CH₃)。 10

【 0 2 2 5 】

6-デシル-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン 72 20

【 0 2 2 6 】

【 化 4 4 】



30

【 0 2 2 7 】

表題化合物 72 (157 mg, 42 %) も前記反応混合物から白色固体として単離した。

【 0 2 2 8 】

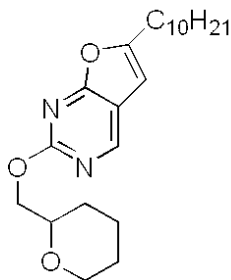
¹H NMR (CDCl₃) 7.95 (s, 1H, 4-H), 6.13 (s, 1H, 5-H), 4.55 (dd, J = 2.3, 13.6
 Hz, 1H, N-CH₂-THF), 4.29 (m, 1H, N-CH₂-THF), 3.93-3.72 (m, 3H, THF-CH), 2.68 (t
 , J = 7.4 Hz, 2H, 1'-CH₂), 2.26-2.15 (m, 1H, THF-CH), 2.00-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.
 71-1.63 (m, 3H, THF-CH), 1.37-1.31 (m, 14H, CH₂), 0.93 (t, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃);
¹³C NMR (CDCl₃) 172.4 (7a-C), 160.2 (2-C), 156.1 (6-C), 140.5 (4-CH), 107.9
 (4a-C), 98.9 (5-CH), 77.3 (THF-C), 68.6 (THF-C), 54.9 (N-1'-CH₂-THF), 32.3 (CH₂)
 , 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.7 (40
 CH₂), 27.2 (CH₂), 26.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.6 (-CH₂CH₃)。

【 0 2 2 9 】

6-デシル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメトキシ)-フロ[2,3-d]ピリミジン 61

【 0 2 3 0 】

【化 4 5】



【 0 2 3 1】

26 (0.30 g, 1.086 mmol)及び炭酸カリウム (0.30 g, 2.17 mmol, 2 当量)を乾燥 DMF (5 mL)にN₂下で懸濁し、2-(プロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン 74 (0.28 mL, 2.17 mmol, 2 当量)を攪拌下、N₂下でシリンジより加えた。得られた反応混合物を110 で攪拌下、一夜加熱した。溶媒を減圧下80 で除去後、残渣を水 (100 mL)に懸濁し、DCM (5 X 50 mL)で抽出した。DCM抽出物を合わせたものをブラインで洗浄しMgSO₄上で乾燥しろ過し減圧下で減容し、DCMでのフラッシュクロマトグラフィーによりゆっくりと、次い0-5 % メタノール / DCM溶離剤のグラジエントを注意深く微調整して行なうことにより精製し表題化合物 61を白色固体 (120 mg, 30 %)として白色固体として得た。

【 0 2 3 2】

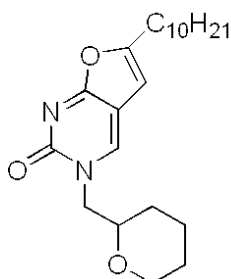
¹H NMR (CDCl₃) 8.63 (s, 1H, 4-H), 6.38 (s, 1H, 5-H), 4.50-4.34 (m, 2H, O-CH₂-THP), 4.08 (m, 1H, THP-CH), 3.83 (m, 1H, THP-CH), 3.54 (t, J = 11.3 Hz, 1H, THP-CH), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.97-1.94 (m, 1H, THP-CH), 1.76 (app d, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.39-1.31 (m, 16H, CH₂), 0.93 (t, J = 6.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.8 (7a-C), 162.6 (2-C), 159.3 (6-C), 150.9 (4-CH), 114.5 (4a-C), 99.5 (5-CH), 76.0 (THP-C), 71.3 (THP-C), 67.7 (1'-CH₂-THP), 32.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 23.5 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.6 (-CH₂CH₃).

【 0 2 3 3】

6-デシル-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン62

【 0 2 3 4】

【化 4 6】



【 0 2 3 5】

前記混合物から62, 表題化合物も収率26 % (105 mg)で白色化合物として得た。

【 0 2 3 6】

¹H NMR (CDCl₃) 7.84 (s, 1H, 4-H), 6.11 (s, 1H, 5-H), 4.48 (dd, J = 1.9, 6.7 Hz, 1H, N-CH₂-THP), 3.92 (app d, J = 10.7 Hz, 1H, THP-CH), 3.71 (m, 1H, THP-CH), 3.52 (app q, J = 4.5, 6.7 Hz, 1H, THP-CH), 3.38-3.30 (m, 1H, THP-CH), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 1'-CH₂), 1.97-1.94 (m, 1H, THP-CH), 1.88-1.47 (m, 4H, CH₂), 1.35-1.29 (m, 18H, CH₂), 0.91 (t, J = 6.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 172.5 (7a-C), 160.0 (2-C), 156.1 (6-C), 141.1 (4-CH), 107.5 (4a-C), 98.9 (5-CH), 75.3 (THP-C), 68.7 (THP-C), 56.6 (1'-CH₂-THP), 32.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.3 (CH₂)

10

20

30

40

50

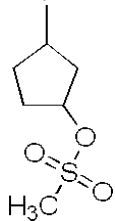
), 23.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.6 (-CH₂CH₃).

【0237】

メタンスルホン酸 3-メチル-シクロペンチルエステル 76

【0238】

【化47】



10

【0239】

3-メチルシクロペンタノール75 (0.5 g, 4.99 mmol)を乾燥 DCM (25 mL)に溶解し、トリエチルアミン (0.8 mL, 6.5 mmol, 1.3 当量)をN₂下、攪拌下の溶液に加えた後、その溶液を0℃に冷却した。メタンスルホンクロリド (0.5 mL, 6.5 mmol, 1.3 当量)をシリンジより冷却した溶液に滴々加え、生じた溶液を室温に加熱し、室温にて攪拌下で36時間反応させた。溶媒を減圧下で除去した後、残渣を水(50 mL)に溶かし、それをDCM (5 X 50 mL)で抽出した。DCM抽出物をブラインで洗浄し(該ブラインは新鮮なDCM (25mL)で逆抽出した。)、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で減容して透明黄色オイル (789 mg, 88 %)を得た。

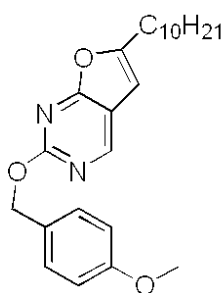
20

【0240】

6-デシル-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2315

【0241】

【化48】



30

【0242】

6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン 26 (0.50 g, 1.81 mmol)と炭酸カリウム (0.50 g, 3.62 mmol, 2 当量)を乾燥 DMF (6 mL)に懸濁し、4-メトキシベンジルクロリド (0.5 mL, 3.62 mmol, 2 当量)を攪拌下の該溶液にシリンジよりN₂下で加えた。得られた混合物を攪拌下で一晩120℃で加熱した。溶媒を減圧下、80℃で除去した後、残渣を0-5%メタノール/DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュカラムクロマトグラフィーにより表題化合物 X (63 mg, 9%)を白色固体として得た。

40

【0243】

¹H NMR (CDCl₃) 8.61 (s, 1H, H-4), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-CH), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-CH), 6.35 (s, 1H, H-5), 5.44 (s, 2H, Ph-CH₂), 3.82 (s, 3H, O-CH₃), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂), 1.75 (qt, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.40-1.29 (m, 14H, CH₂), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.2 (7a-C), 159.6 (C-2), 159.3 (C-6), 149.9 (4-CH), 130.8 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 116.2 (Ar-CH), 114.3 (Ar-CH), 99.7 (5-CH), 69.7 (Ph-CH₂), 32.3 (-CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.1 (CH₂), 14.6 (CH₃).

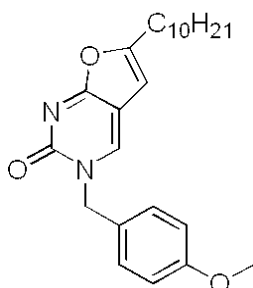
【0244】

6-デシル-3-(4-メトキシベンジル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2316

50

【 0 2 4 5 】

【 化 4 9 】



10

【 0 2 4 6 】

前記混合物から表題化合物も白色固体 34 (312 mg, 44 %)として得た。

【 0 2 4 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.70 (s, 1H, H-4), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-CH), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-CH), 6.06 (s, 1H, H-5), 5.18 (s, 2H, Ph- CH_2), 3.86 (s, 3H, O- CH_3), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, - CH_2), 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.40-1.31 (m, 14H, CH_2), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 172.4 (7a-C), 160.6 (C-2), 155.8 (C-6), 138.1 (4-CH), 130.7 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 114.9 (Ar-CH), 108.2 (4a-C), 98.9 (5-CH), 55.7 (O- CH_3), 54.0 (Ph- CH_2), 32.3 (- CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.6 (CH_3).

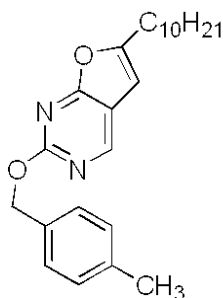
20

【 0 2 4 8 】

6-デシル-2-(4-メチルベンジルオキシ)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2313

【 0 2 4 9 】

【 化 5 0 】



30

【 0 2 5 0 】

6-デシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン26 (0.50 g, 1.81 mmol)と炭酸カリウム (0.50 g, 3.62 mmol, 2当量)を乾燥DMF (5 ml)に懸濁し、4-メチルベンジルクロリド (0.5 mL, 3.62 mmol, 2当量)を N_2 下、シリンジより攪拌下の懸濁液に添加した。次に生じた混合物を一夜100で加熱した。溶媒を減圧下80で除去し、生じた残渣を0-5%メタノール/DCM溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、30、表題化合物 (105 mg, 15%)を白色固体として得た。

40

【 0 2 5 1 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.64 (s, 1H, H-4), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-CH), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-CH), 6.40 (s, 1H, H-5), 5.49 (s, 2H, Ph- CH_2), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, - CH_2), 2.43 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.79 (qt, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.47-1.32 (m, 14H, CH_2), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 168.8 (7a-C), 162.2 (C-2), 159.3 (C-6), 149.9 (4-CH), 138.5 (Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 114.3 (Ar-CH), 99.6 (5-CH), 69.6 (Ph- CH_2), 32.3 (- CH_2), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 23.1 (CH_2), 21.7 (CH_2), 14.6 (CH_3).

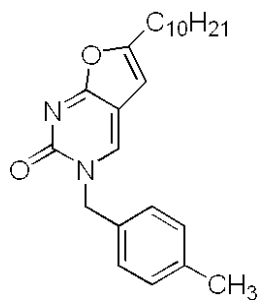
【 0 2 5 2 】

6-デシル-3-(4-メチルベンジル)-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2314

50

【 0 2 5 3 】

【 化 5 1 】



10

【 0 2 5 4 】

前記混合物から表題化合物 31 (440 mg, 65 %)も白色固体として得られた。

【 0 2 5 5 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.71 (s, 1H, H-4), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-CH), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-CH), 6.05 (s, 1H, H-5), 5.20 (s, 2H, Ph- CH_2), 2.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 2.63 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.73 (qt, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.43-1.32 (m, 14H, CH_2), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 172.3 (7a-C), 160.6 (C-2), 156.2 (C-6), 138.9 (4-CH), 132.8 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 114.3 (Ar-CH), 98.8 (5-CH), 54.2 (Ph- CH_2), 32.3 ($-\text{CH}_2$), 30.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 14.6 (CH_3)。 20

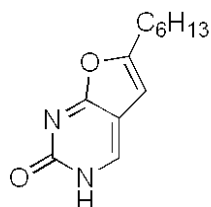
20

【 0 2 5 6 】

6-ヘキシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン

【 0 2 5 7 】

【 化 5 2 】



30

【 0 2 5 8 】

5-ヨードウラシル 23 (5.00 g, 21 mmol), テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (1.0 g, 0.87 mmol, 0.04 当量), 及びヨウ化銅 (0.80 g, 4.2 mmol, 0.2 当量) を乾燥 DMF (50 mL) に攪拌下、 N_2 下で懸濁した。DIPEA (7.3 mL, 5.42 g, 42 mmol, 2 当量), 次いで1-オクチン (9.3 mL, 6.93 g, 63 mmol, 3 当量) を順次該溶液にシリンジより加えた後、生じた溶液 (該溶液は金色から暗緑色へと20分かけて暗色化した) を攪拌しながら室温に18時間放置した。その後、ヨウ化銅 (0.80 g) をさらに加え、次いでトリエチルアミン (25 mL) を加え、生じた懸濁液を120 で6時間加熱した。この懸濁液を放冷し、溶媒容量を約20 mLに減らし、固体をろ過で集め、DCM とメタノールで洗浄して、灰色粉末 (重量3.13 g (38, 68 %)) を得た。 40

40

【 0 2 5 9 】

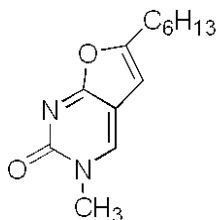
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 12.23 (br, 1H, NH), 8.16 (br, 1H, H-4), 6.38 (br, 1H, H-5), 2.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.63 (qt, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.31 (m, 6H, CH_2), 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3)。 40

【 0 2 6 0 】

6-ヘキシル-3-メチル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2344

【 0 2 6 1 】

【化 5 3】



【0 2 6 2】

6-ヘキシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン 38 (0.40 g, 1.82 mmol) と炭酸カリウム (0.50 g, 3.64 mmol, 2 当量) を乾燥 DMF (5 mL) に N₂ 下で懸濁し、ヨード化メチル (0.23 mL, 3.64 mmol, 2 当量) を攪拌下の該懸濁液にシリンジより加え、次いで該懸濁液を 80 °C で一夜加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を 0-5 %メタノール/DCM 溶離剤のグラジエントを行なうフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、30、表題化合物 40 白色固体として極少ない収率 (25 mg, 6 %) で得た。

【0 2 6 3】

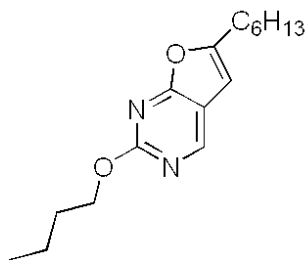
¹H NMR (CDCl₃) 7.76 (s, 1H, H-4), 6.04 (s, 1H, H-5), 3.59 (s, 3H, N-CH₃), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 1.63 (qt, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.35-1.20 (m, 6H, CH₂), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃), 172.5 (7a-C), 160.5 (C-2), 156.4 (C-6), 139.5 (4-CH), 108.3 (4a-C), 98.6 (5-CH), 40.2 (N-CH₃), 31.8 (-CH₂), 29.1 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.5 (CH₃).

【0 2 6 4】

2-ブチルオキシ-6-ヘキシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2346

【0 2 6 5】

【化 5 4】



【0 2 6 6】

6-ヘキシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン 38 (0.40 g, 1.82 mmol), 炭酸カリウム (0.50 g, 3.65 mmol, 2 当量) 及び 1-ヨードブタン (0.41 mL, 3.62 mmol, 2 当量) を乾燥 DMF (5 mL) に N₂ 下で懸濁し、攪拌下で一夜 80 °C に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を 0-5 %メタノール/DCM 溶媒のグラジエントを行なうフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 42 を白色固体 (180 mg, 36 %) として得た。

【0 2 6 7】

¹H NMR (CDCl₃) 8.65 (s, 1H, H-4), 6.34 (s, 1H, H-5), 4.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H, O-CH₂-), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 1.86 (qt, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.76 (qt, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.43-1.31 (m, 6H, CH₂), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) 168.8 (7a-C), 162.8 (C-2), 159.1 (C-6), 150.8 (4-CH), 99.6 (5-CH), 68.1 (O-CH₂-), 31.9 (-CH₂), 31.3 (CH₂), 31.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.9 (CH₂), 19.6 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.2 (CH₃).

【0 2 6 8】

2-ベンジルオキシ-6-ヘキシル-フロ[2,3-d]ピリミジン Cf2348

6-ヘキシル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン (44, 0.40 g, 1.82 mmol) と炭酸カリウム (0.50 g, 3.64 mmol, 2 当量) を N₂ 下で乾燥 DMF (5 mL) に加え、生じた懸濁

液にベンジルクロリド43 (0.42 mL, 3.64 mmol, 2 当量)を仕込んだ後、一夜80 で加熱した。溶媒を減圧下で除去し粗生成物を0-5 %メタノール / DCM溶媒のグラジエントを行なうフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物39 mg (44, 7 %)を白色固体として得た。

【0269】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.65 (br, 1H, H-4), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar-CH), 7.46-7.36 (m, 3H, Ar-CH), 6.38 (s, 1H, H-5), 5.53 (s, 2H, Ph- CH_2), 2.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.79 (qt, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.47-1.33 (m, 6H, CH_2), 0.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 168.8 (7a-C), 162.5 (C-2), 159.4 (C-6), 150.9 (4-CH), 137.0 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 113.9 (4-CH), 99.6 (Ar-C), 69.7 (O- CH_2 -Ph), 31.9 ($-\text{CH}_2$), 29.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 14.5 (CH_3).

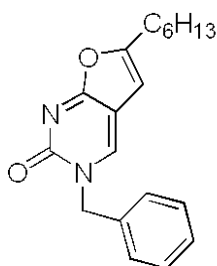
10

【0270】

3-ベンジル-6-ヘキシル-3H-フロ[2,3-d]ピリミジン-2-オン Cf2349

【0271】

【化55】



20

【0272】

前記の精製過程で表題化合物 45も白色固体 (391 mg, 69 %)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.89 (s, 1H, H-4), 7.49 (m, 5H, Ar-CH), 6.19 (s, 1H, H-5), 5.39 (s, 2H, Ph- CH_2), 2.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.80 (qt, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.54-1.38 (m, 6H, CH_2), 1.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 172.2 (7a-C), 160.7 (C-2), 156.1 (C-6), 138.5 (Ar-C), 136.0 (Ar-C), 129.5 (2 x Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 108.6 (4-CH), 98.9 (5-CH), 54.5 (N- CH_2 -Ph), 31.8 ($-\text{CH}_2$), 29.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.5 (CH_3).

30

【0273】

生物学的活性

本発明の実施形態である生成物 (但し、 $X=Y=N$, $Z=Q=O$, $U=V=CH$ 、そして R^1 , R^4 及び R^8 が下の第1表及び第2表に示す通りである) のサイトメガロウイルス(CMV)に対する毒性と潜在的抗ウイルス作用について生体外の組織培養で試験した。結果を下記の第1表、第2表に示す。

【0274】

第1表及び第2表における各欄の項目名は次の通りである。

40

R^1 , R^4 及び R^8 は上記の式 I について定義した通りである。

$\text{EC}_{50} / \mu\text{m}$ CMV-AD169 は、非処理の対照に比較して、感染7日後のヒト胎児肺線維芽細胞(HEL)にCMVのAD169株により誘導された細胞変性性(cytopathicity)を50%減少させるのに必要な薬物(drug)濃度 (μm)。

【0275】

$\text{EC}_{50} / \mu\text{M}$ CMVデイビス(Davis)は、非処理の対照に比較して、感染7日後のヒト胎児肺線維芽細胞(HEL)にCMVのデイビス株により誘導された細胞変性性(cytopathicity)を50%減少させるのに必要な薬物(drug)濃度 (μM)。

【0276】

$\text{CC}_{50} / \mu\text{M}$ は、細胞数を50%減少させるのに必要なその化合物の濃度である。

50

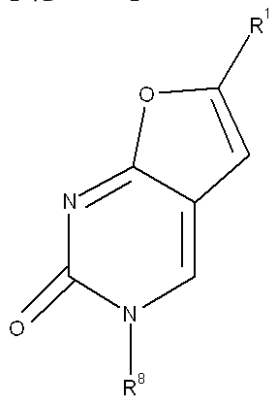
採用した方法・手順はより詳細にMcGuigan et al. J. Med.Chem., 1999, 42, 4479-4484
に記載されている。

【0277】

第1表

【0278】

【化56】



【0279】

【表 1】

No.	R ¹	R ⁸	EC ₅₀ /μM		CC ₅₀ /μM
			CMV AD169	1 CMV Davis	
2158	nC ₄ H ₉	Cyclo C ₅ H ₉	>50	>50	ND
2160	nC ₇ H ₁₅	Cyclo C ₅ H ₉	5	4	194
2194	nC ₄ H ₉	CH(Et) ₂	>50	>200	>200
2190	nC ₇ H ₁₅	CH(Et) ₂	20	50	>200
2195	nC ₄ H ₉	nC ₅ H ₁₁	>50	>50	>200
2192	nC ₇ H ₁₅	nC ₅ H ₁₁	>200	>200	>200
2196	nC ₇ H ₁₅	2-THF	>20	>20	46
2249	nC ₁₀ H ₂₁	2-THF	>50	50	>200
2275	nC ₁₀ H ₂₁	CH ₂ Cyclo C ₆ H ₁₁	>200	>200	>200
2276	nC ₁₀ H ₂₁	3-THF	20	10	148
2295	nC ₁₀ H ₂₁	Cyclo C ₆ H ₁₁	38	50	>200
2304	nC ₁₀ H ₂₁	C ₃ H ₇	40	8	>200
2306	nC ₁₀ H ₂₁	nC ₄ H ₉	>200	>200	>200
2308	nC ₁₀ H ₂₁	PhCH ₂	>40	>40	>200
2314	nC ₁₀ H ₂₁	TolCH ₂	>40	>40	>200
2316	nC ₁₀ H ₂₁	pMeOPhCH ₂	>200	>200	>200
2309	nC ₁₀ H ₂₁	CH ₂ Cyclo C ₅ H ₉	0.78	0.84	49
2344	nC ₆ H ₁₃	Me	18	20	ND
2345	nC ₆ H ₁₃	nC ₃ H ₇	20	20	ND
2347	nC ₆ H ₁₃	nC ₄ H ₉	19	20	ND
2349	nC ₆ H ₁₃	PhCH ₂	>200	>200	ND

10

20

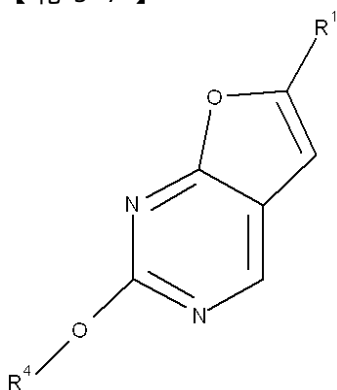
30

【0280】

第 2 表

【0281】

【化 57】



40

50

【 0 2 8 2 】

【 表 2 】

No.	R ¹	R ⁴	EC ₅₀ /μM		CC ₅₀ /μM
			CMV AD169	1 CMV Davis	
2159	nC ₄ H ₉	Cyclo C ₅ H ₉	8	7	108
2161	nC ₇ H ₁₅	Cyclo C ₅ H ₉	3	5	132
2193	nC ₄ H ₉	CH(Et) ₂	>20	>20	98
2189	nC ₇ H ₁₅	CH(Et) ₂	>5	12	98
2191	nC ₇ H ₁₅	nC ₅ H ₁₁	>5	16	1109
2247	nC ₁₀ H ₂₁	nC ₅ H ₁₁	>200	>200	>200
2250	nC ₁₀ H ₂₁	Cyclo C ₅ H ₉	>50	>50	>200
2252	nC ₁₀ H ₂₁	CH(Et) ₂	16	10	127
2294	nC ₁₀ H ₂₁	Cyclo C ₆ H ₁₁	12	16	>200
2303	nC ₁₀ H ₂₁	nC ₃ H ₇	2.5	2.1	126
2305	nC ₁₀ H ₂₁	nC ₄ H ₉	3.9	2.7	>200
2307	nC ₁₀ H ₂₁	PhCH ₂	3.3	1.1	>200
2274	nC ₁₀ H ₂₁	CH ₂ CycloC ₆ H ₁₁	4.4	2.9	>200
2313	nC ₁₀ H ₂₁	TolCH ₂	10.5	3.9	>200
2315	nC ₁₀ H ₂₁	pMeOPhCH ₂	3.3	2.9	>200
2343	nC ₆ H ₁₃	Me	>8	4.7	ND
2346	nC ₆ H ₁₃	nC ₄ H ₉	8	3	ND
2348	nC ₆ H ₁₃	PhCH ₂	>200	>3.6	ND

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/GB2004/001687
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D491/04 A61P31/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/083651 A (UNIV KINGSTON) 24 October 2002 (2002-10-24) page 61, compound P17; page 62, compound P30 abstract	1-9, 12, 17, 24, 25
X	ROBINS M J ET AL: "NUCLEIC ACID RELATED COMPOUNDS. 39. EFFICIENT CONVERSION OF 5-IODO TO 5-ALKYNYL AND DERIVED 5-SUBSTITUTED URACIL BASES AND NUCLEOSIDES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 48, no. 11, 1983, pages 1854-1862, XP002069924 ISSN: 0022-3263 page 1855, scheme 1, compound 3a ----- -/-	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
17 August 2004	31/08/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schmid, A	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Application No.
PLI/GB2004/001687

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J.R. MORRIS ET AL: "Nucleic Acid related compounds 31. Smooth and Efficient Palladium-Copper Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes with 5-iodouracil Nucleosides" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 22, 1981, pages 421-424, XP002292710 page 422, compounds 3a -----	1-8
X	J. BALZARINI ET AL: "Lack of Susceptibility of Bicyclic Nucleoside Analogs, Highly Potent Inhibitors of Varicella-Zoster Virus, to the Catabolic Action of Thymidine Phosphorylase and Dihydropyrimidine Dehydrogenase" MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 61, no. 5, 2002, pages 1140-1145, XP001183059 page 1141, compounds Cf 1381, Cf 2200; figure 2 -----	1-8,17, 20-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/001687

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

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

1. Claims Nos.: 1-3, 14 (all partly)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20,21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/GB2004/001687

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 20,21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Present claims 1-3,14 relate to an extremely large number of possible compounds/products/apparatus/methods. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds/products/apparatus/methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds and methods closely related the examples as mentioned in the description. Moreover, it has to be noted that according the extreme broad characterisation of the above claims a lot of possible novelty destroying documents would be found.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/GB2004/001687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 02083651	A	24-10-2002	WO 02083651 A2	24-10-2002
			CA 2444148 A1	24-10-2002
			EP 1385831 A2	04-02-2004
			US 2003153584 A1	14-08-2003
			US 2003194375 A1	16-10-2003

 フロントページの続き

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

(72) 発明者 マクギガン, クリストファー
イギリス国, カーディフ・シーエフ４・２イーエイチ, ウィットチャーチ, アルフレダ・ロード 2

(72) 発明者 バルザリーニ, ヤン
ベルギー国, ベー 3001 ヘファレー, カペルドレーフ 20

(72) 発明者 デ・クレルク, エリック
ベルギー国, ベー 3360 ロフェンヨエル, パークラーン 9

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC16 DD10 EE02 FF02 GG03 HH02
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZB33