

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4695262号  
(P4695262)

(45) 発行日 平成23年6月8日(2011.6.8)

(24) 登録日 平成23年3月4日(2011.3.4)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 239/70	(2006.01)	C07D 239/70
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/517
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 3/10
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 9/00

請求項の数 10 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-583875 (P2000-583875)
(86) (22) 出願日	平成11年11月3日(1999.11.3)
(65) 公表番号	特表2002-530385 (P2002-530385A)
(43) 公表日	平成14年9月17日(2002.9.17)
(86) 國際出願番号	PCT/EP1999/008382
(87) 國際公開番号	W02000/031047
(87) 國際公開日	平成12年6月2日(2000.6.2)
審査請求日	平成18年10月20日(2006.10.20)
(31) 優先権主張番号	198 53 278.4
(32) 優先日	平成10年11月19日(1998.11.19)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	397056695 サノフィーアベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー-65929 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ50
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

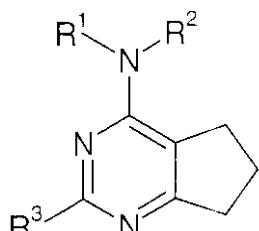
(54) 【発明の名称】置換4-アミノ-2-アリールシクロペンタ[d]ピリミジン、それらの製造、それらの使用およびそれらを含有する医薬製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



I

10

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は互いに独立して同一または異なって水素、あるいはヒドロキシリ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-S(O)<sub>m</sub> - 、フェニル、ナフチルおよびピリジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - アルキル、あるいは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリ、アミノおよびベンジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキル、あるいはO、NR<sup>10</sup>およびS(O)<sub>m</sub>からなる群より選択される1または2個の同一または異なるヘテロ環原子を含有し、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリおよびアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる5員~7員の飽和へ

20

テロ環式環の基であり、

ここで、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>基に含まれるフェニル、ナフチル、ピリジルおよびベンジル基は未置換であるか、または芳香環がハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、フェニル、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) - アルキレンジオキシ、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CHO、-NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-CN、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、-CO-OH、-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-CHOおよび-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうるが、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同時に水素ではなく；

または

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N基は環窒素原子を介して結合した、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基を有する窒素原子の他にOおよびS(O)<sub>m</sub>からなる群より選択されるヘテロ環原子を含有することができ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシおよびR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>Nからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる5員～7員の飽和ヘテロ環式環の基であり；

R<sup>3</sup>はアリールであるが、未置換フェニルではなく；

R<sup>10</sup>は水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-、ヒドロキシリ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-、ヒドロキシカルボニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-、R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>N-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-、R<sup>13</sup>-SO<sub>2</sub>-またはアリールであり；

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は水素および(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される同一または異なる基であり；

R<sup>13</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、アリールまたはR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>Nであり；

アリールはハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、フェニル、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) - アルキレンジオキシ、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CHO、-NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-CN、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、-CO-OH、-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、-CHOおよび-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基によりいずれも置換されうるフェニル、ナフチルまたはヘテロアリールであり；

ヘテロアリールはそれぞれN、OおよびSからなる群より選択される1個以上の同一または異なる環ヘテロ原子を含有する5員または6員の単環式芳香族ヘテロ環、または8員～10員の二環式芳香族ヘテロ環の基であり；

mは0、1または2である]の化合物、そのすべての立体異性体、すべての比率のこれらの混合物、またはその生理学的に許容しうる塩。

#### 【請求項2】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の一方がヒドロキシリル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-S(O)<sub>m</sub>-、未置換または置換フェニルおよび未置換または置換ナフチルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - アルキル、あるいは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリル、アミノおよび未置換または置換ベンジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキルであり；そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の他方が水素、あるいはヒドロキシリル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-S(O)<sub>m</sub>-、未置換または置換フェニルおよび未置換または置換ナフチルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - アルキル、あるいは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリル、アミノおよび未置換または置換ベンジルから

10

20

30

40

50

なる群より選択される 1 個以上の同一または異なる置換基により置換されうる (C<sub>3</sub> - C<sub>9</sub>) - シクロアルキルであり；または

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N が環窒素原子を介して結合した、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基を有する窒素原子の他に酸素原子またはS(O)<sub>m</sub>基を別のヘテロ環原子として含有することができ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシおよびR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>N からなる群より選択される 1 個以上の同一または異なる置換基により置換されうる 5 員、6 員または 7 員の飽和ヘテロ環式環の基である請求項 1 記載の式 I の化合物、そのすべての立体異性体、すべての比率のそれらの混合物、またはその生理学的に許容しうる塩。

#### 【請求項 3】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の一方がヒドロキシル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - 、未置換または置換フェニルおよび未置換または置換ナフチルからなる群より選択される 1 個以上の同一または異なる置換基により置換されうる (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、あるいは(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、アミノおよび未置換または置換ベンジルからなる群より選択される 1 個以上の同一または異なる置換基により置換されうる (C<sub>3</sub> - C<sub>9</sub>) - シクロアルキルであり、そして R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の他方が水素である；あるいは R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基がヒドロキシル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - 、未置換または置換フェニルおよび未置換または置換ナフチルからなる群より選択される 1 個以上の同一または異なる置換基により置換されうる同一または異なる (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルである請求項 1 または 2 記載の式 I の化合物、そのすべての立体異性体、すべての比率のそれらの混合物、またはその生理学的に許容しうる塩。 10

#### 【請求項 4】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の一方が (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、アミノおよびベンジルからなる群より選択される 1 個以上の同一または異なる置換基により置換されうる (C<sub>3</sub> - C<sub>9</sub>) - シクロアルキルであり、そして R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の他方が水素である請求項 1 ~ 3 の何れかの項記載の式 I の化合物、そのすべての立体異性体、すべての比率のそれらの混合物、またはおよびその生理学的に許容しうる塩。 20

#### 【請求項 5】

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N がピペリジノ、モルホリノおよびチオモルホリノ（およびその S - オキシドおよび S, S - ジオキシド）からなる群より選択される基である請求項 1 または 2 記載の式 I の化合物、そのすべての立体異性体、すべての比率のそれらの混合物、またはその生理学的に許容しうる塩。 30

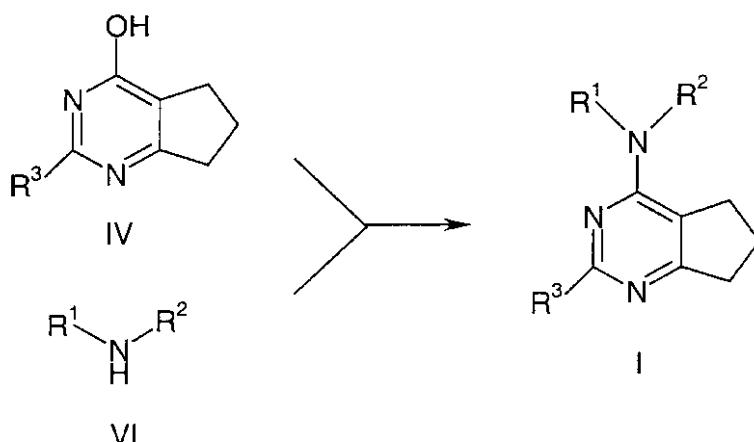
#### 【請求項 6】

R<sup>3</sup>が置換フェニルである請求項 1 ~ 5 のいずれかの項記載の式 I の化合物、そのすべての立体異性体、すべての比率のそれらの混合物、またはその生理学的に許容しうる塩。

#### 【請求項 7】

式 IV の 4 - ヒドロキシピリミジンを活性化し、それを式 VI のアミンと反応させる

#### 【化 2】



40

50

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は請求項1～6のいずれかで定義された意味を有する)ことからなる請求項1～6のいずれかの項記載の式Iの化合物の製造法。

#### 【請求項8】

1種以上の請求項1～6のいずれかの項記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩および製薬上許容しうる担体を含有する医薬製剤。

#### 【請求項9】

請求項1～6のいずれかの項記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩からなる可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化物質。

#### 【請求項10】

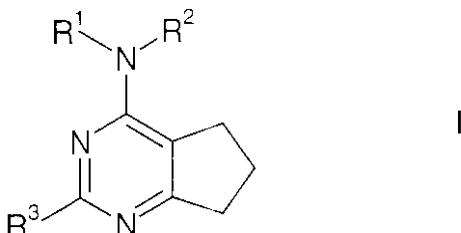
心臓血管疾患、内皮機能不全、心拡張機能不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧、狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、卒中、心不全、肺高血圧、勃起性機能不全、気管支喘息、慢性腎不全、糖尿病または肝硬変の治療または予防、あるいは制限された学習能力または記憶力の改善に使用される医薬の製造のための請求項1～6のいずれかの項記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩の使用。 10

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

本発明は疾患、例えば高血圧、狭心症、心不全、血栓症またはアテローム性動脈硬化症のような心臓血管疾患の治療および予防において有用な薬理活性化合物である式I

##### 【化3】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は下記の意味を有する)の化合物に関する。式Iの化合物はサイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)の内因産生を調節する能力を有し、一般にcGMPバランス障害と関係がある疾患状態の治療および予防に適している。さらに、本発明は式Iの化合物の製造法、明示した疾患状態の治療および予防やそのための薬剤の製造におけるそれらの使用、並びに式Iの化合物を含有する医薬製剤に関する。 30

##### 【0002】

cGMPはcGMP-依存性プロテインキナーゼ、ホスホジエステラーゼおよびイオンチャネルの調節により幾つかの薬理作用を引き出す重要な細胞内メッセンジャーである。例えば、平滑筋弛緩、血小板活性化の阻害、平滑筋細胞増殖および白血球接着である。cGMPは幾つかの細胞外および細胞内刺激に対する反応として粒子状および可溶性グアニル酸シクラーゼにより產生する。粒子状グアニル酸シクラーゼの場合、刺激は本質的に心房性ナトリウム排泄增加ペプチドまたは脳性ナトリウム排泄增加ペプチドのようなシグナルペプチド物質により起こる。しかしながら、細胞質ゾルでヘテロダイマーのヘムタンパク質である可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)は本質的に低分子量の酵素的に生成した因子群により調節される。最も重要な刺激物質は一酸化窒素(NO)または密接に関連した種である。一酸化炭素またはヒドロキシリル基のような他の因子の重要性はまだ十分に明らかにされていない。5配位のヘム-ニトロシル錯体の生成を伴うNOとヘムの結合はNOによる活性化の活性化機構として議論されている。それに伴う、基底状態で鉄と結合しているヒスチジンの放出は酵素を活性配座に変える。 40

##### 【0003】

活性な可溶性グアニル酸シクラーゼはそれぞれ1個の-サブユニットおよび1個の-サブユニットで構成される。配列、組織特異的分布および発生の様々な段階での発現に関して互いに異なる幾つかのサブタイプのサブユニットが開示されている。サブタイプの<sub>1</sub>および<sub>2</sub>は主に脳および肺で発現するが、<sub>2</sub>は特に肝臓および腎臓に存在する。サブ 50

タイプの<sub>2</sub>はヒト胎児脳で検出された。<sub>3</sub>および<sub>3</sub>と呼ばれるサブユニットはヒト脳から単離され、<sub>1</sub>および<sub>1</sub>と相同である。より最近の研究は触媒ドメインに挿入部を含有する<sub>2i</sub>サブユニットに向いている。これらのサブユニットはすべて触媒ドメイン領域が大きく相同である。酵素はたいてい、<sub>1</sub>-Cys-78および/または<sub>1</sub>-His-105を介して結合し、調節中枢の一部であるヘムをヘテロダイマー1個につき1個含有する。

#### 【0004】

グアニル酸シクラーゼを活性化する因子の生成は病的状態で減少し、また遊離基の発生が増加するとその減少も増加する。その結果として起こるsGC活性化の減少はそれぞれのcGMPが関与する細胞反応の低下により、例えば血圧の上昇、血小板活性化、または細胞増殖および細胞接着の増加をもたらす。結果として、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧、安定および不安定狭心症、血栓症、心筋梗塞、卒中または勃起性機能不全が起こる。sGCの薬理的刺激はcGMP産生の正常化に関する可能性をもたらし、それによりこのタイプの病気の治療または予防が可能になる。

10

#### 【0005】

sGCの薬理的刺激については、その作用がNOの中間体放出、例えば有機硝酸塩に基づく化合物がこれまで殆ど独占的に使用されてきた。この治療法の欠点は耐性が生じ、作用が弱まるため、それにより多くの投与量が必要になることである。

#### 【0006】

NOの放出を通して作用しない種々のsGC刺激物質がVeselyの一連の刊行物に記載されている。しかしながら、主としてホルモン、植物ホルモン、ビタミン、または例えばトカゲ毒のような天然物質である化合物は一様に細胞溶解物におけるcGMP生成に対して弱い効果しか示さない(D. L. VeselyのEur. J. Clin. Invest. 15, 258 (1985年); D. L. VeselyのBiochem. Biophys. Res. Comm. 88, 1244 (1979年))。プロトポルフィリンIXによるヘムを含まないグアニル酸シクラーゼの刺激はIgnarroらにより見い出された(Adv. Pharmacol. 26, 35 (1994年))。PettiboneらのEur. J. Pharmacol. 116, 307 (1985年)はジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェートに関する血圧降下作用を記載しており、これはsGCの刺激によるものだとみなした。YuらのBrit. J. Pharmacol. 114, 1587 (1995年)によれば、単離したラット大動脈において弛緩作用を示すイソリキリチギニンもまたsGCを活性化する。Koら(「血液」, 84, 4226 (1994年))、Yuら(Biochem. J. 306, 787 (1995年))およびWuら(Brit. J. Pharmacol. 116, 1973 (1995年))は1-ベンジル-3-(5-ヒドロキシメチル-2-フリル)インダゾールのsGC刺激活性を見い出し、抗増殖および血小板阻害作用を証明した。種々のインダゾールについて血小板凝集に対する阻害作用がEP-A-667345に記載されており;さらにヘテロシクリルメチル置換およびベンジル置換ピラゾールがWO-A-98/16507およびWO-A-98/16223に記載されている。国際特許出願PCT/EP99/05636において、sGCを刺激する活性を示すピリミジンが記載されている。

20

#### 【0007】

特定のシクロアルカノ[d]ピリミジンおよびシクロペンタ[d]ピリミジンはすでに知られている。例えば、DE-A-4029654において、アルキニル基を含有する特定のアミノ置換基を4-位に有する殺菌活性な2-フェニルシクロアルカノピリミジンが記載されている。US-A-3346452およびUS-A-3322759において、4-位にアミノアルキルアミノ基が存在し、鎮痛作用を有するシクロアルカノピリミジンが記載されている。WO-A-97/47601において、ドーパミン受容体アンタゴニストとして作用し、例えば精神分裂病の治療に使用することができ、環窒素原子を介して複素環が結合しているヘテロシクリルアルキルアミノ置換基を有する特定の二環式ピリミジンが記載されている。JP-A-07/228573において、セロトニン受容体アンタゴニストであり、精神作用薬として好適であり、4-位にピペラジノ置換基またはホモピペラジノ置換基を有する2-フェニルシクロアルカノピリミジンが記載されている。EP-A-826673において、ベンゾジアゼピン受容体に対して作用し、例えば不安解消作用を有し、アミノカルボニル基を含有する特定のアミノ置換基を4-位に有

30

40

50

する 2 - フェニルシクロアルカノピリミジンが記載されている。

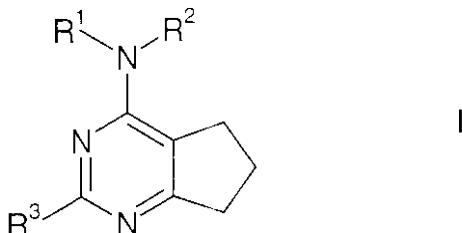
【0008】

意外にも、今般、本発明の式 I のピリミジンは強力なグアニル酸シクラーゼ活性化をひき起こし、そのため低い c GMP 濃度と関係がある病気の治療および予防に適していることが見い出された。

【0009】

したがって、本発明は式 I

【化4】



10

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は互いに独立して同一または異なって水素、あるいはヒドロキシリル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル-S(O)<sub>m</sub> - 、フェニル、ナフチルおよびピリジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、あるいは(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリル、アミノおよびベンジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>3</sub> - C<sub>9</sub>) - シクロアルキル、あるいはO、NR<sup>10</sup>およびS(O)<sub>m</sub>からなる群より選択される1または2個の同一または異なるヘテロ環原子を含有し、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリルおよびアリール-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる5員～7員の飽和ヘテロ環式環の基であり、

ここで、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>基に含まれるフェニル、ナフチル、ピリジルおよびベンジル基は未置換であるか、または芳香環がハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、フェニル、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-O-(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキレンジオキシ、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CHO、-NH-CO-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-CN、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-CO-N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、-CO-OH、-CO-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-CHOおよび-CO-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうるが、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同時に水素ではなく；

または

【0010】

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N - 基は環窒素原子を介して結合した、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基を有する窒素原子の他にOおよびS(O)<sub>m</sub>からなる群より選択されるヘテロ環原子を含有することができ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシリル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシおよびR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>Nからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる5員～7員の飽和ヘテロ環式環の基であり；

R<sup>3</sup>はアリールであるが、未置換フェニルではなく；

R<sup>10</sup>は水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、アリール-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - 、ヒドロキシリ-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - 、ヒドロキシカルボニル-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - 、((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル)-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - 、R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>N-CO-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - 、R<sup>13</sup>-SO<sub>2</sub> - またはアリールであり；

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は水素および(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される同一または異なる基であり；

R<sup>13</sup>は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、アリールまたはR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>Nであり；

20

30

40

50

10

アリールはハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、フェニル、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-O-(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキレンジオキシ、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)、-NH-CHO、-NH-CO-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-CN、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-CO-N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)、-CO-OH、-CO-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-CHOおよび-CO-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基によりいずれも置換されうるフェニル、ナフチルまたはヘテロアリールであり；ヘテロアリールはそれぞれN、OおよびSからなる群より選択される1個以上の同一または異なる環ヘテロ原子を含有する5員または6員の単環式芳香族ヘテロ環、または8員～10員の二環式芳香族ヘテロ環の基であり；

mは0、1または2である]の化合物、そのすべての立体異性体、すべての比率のこれらの混合物、およびその生理学的に許容しうる塩に関する。

#### 【0011】

式Iの化合物に基または置換基が数回存在する場合、これらはすべて互いに独立して表示した意味を有し、それぞれ同一であるか、または異なっている。

アルキル基は直鎖状または分枝状である。これらが他の基、例えばアルコキシ基、アルコキカルボニル基またはアミノ基に含まれている場合、あるいはこれらが置換されている場合もまたあてはまる。アルキル基の例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシリル、ヘプチル、オクチル、これらの基のn-異性体、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、sec-ブチル、t-ブチル、ネオペンチル、3,3-ジメチルブチルである。「アルキル」なる用語は飽和アルキル基の他に、1個以上の2重結合を含有する不飽和アルキル基、すなわちアルケニル基もまた意味する。不飽和アルキル基はもちろん少なくとも2個の炭素原子を含有する。すなわち、不飽和(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル基または(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル基は(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) - アルケニル基および(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルケニル基もまた包含する。このような不飽和アルキル基の例はビニル基、1-ブロペニル基、2-ブロペニル基(アリル基)、2-ブテニル基、2-メチル-2-ブロペニル基または3-メチル-2-ブテニル基である。アルキル基が1個以上の置換基により置換される場合、これらは好ましくは1、2または3個、特に1または2個の同一または異なる置換基により置換される。置換基はアルキル基の何れかの所望の炭素原子上に存在する。

#### 【0012】

シクロアルキルは例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチルまたはシクロノニルであり、これらはすべて上記したように例えば1個以上の同一または異なる(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル基、特にメチルおよび/またはヒドロキシリルにより置換されうる。シクロアルキル基が1個以上の置換基により置換される場合、これらは好ましくは1、2、3または4個、特に1または2個の同一または異なる置換基により置換される。このような置換シクロアルキル基の例は4-メチルシクロヘキシリル、4-t-ブチルシクロヘキシリル、4-ヒドロキシシクロヘキシリル、4-アミノシクロヘキシリルまたは2,3-ジメチルシクロペンチルである。置換基はシクロアルキル基の何れかの所望の炭素原子上に存在する。

#### 【0013】

フェニル基およびナフチル基のような炭素環式アリール基やヘテロアリール基は特に断りがなければ未置換であるか、あるいは1個以上、例えば1、2、3または4個の同一または異なる置換基を有し、その置換基は何れかの所望の位置に存在する。特に断りがなければ、例えばアリール基の定義において示した置換基はこれらの基において置換基として存在しうる。式Iの化合物においてニトロ基が置換基として存在する場合、好ましくは全部で2個までのニトロ基が分子中に存在する。例えばフェニル基のようなアリール基がさらにフェニル基を置換基として有する場合、後者のベンゼン環もまた未置換であるか、あるいは1個以上、例えば1、2、3または4個の同一または異なる基、例えば(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

、シアノ、ヒドロキシカルボニル、( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ)カルボニル、アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、ジ - ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)アミノおよび( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)カルボニルアミノからなる群より選択される基により置換されうる。

#### 【0014】

一置換フェニル基の場合、その置換基は2 - 位、3 - 位または4 - 位に存在し、二置換フェニル基の場合、その置換基は2, 3 - 位、2, 4 - 位、2, 5 - 位、2, 6 - 位、3, 4 - 位または3, 5 - 位に存在する。三置換フェニル基の場合、その置換基は2, 3, 4 - 位、2, 3, 5 - 位、2, 3, 6 - 位、2, 4, 5 - 位、2, 4, 6 - 位または3, 4, 5 - 位に存在する。ナフチルは1 - ナフチルまたは2 - ナフチルである。一置換1 - ナフチル基の場合、その置換基は2 - 位、3 - 位、4 - 位、5 - 位、6 - 位、7 - 位または8 - 位に存在し、一置換2 - ナフチル基の場合は1 - 位、3 - 位、4 - 位、5 - 位、6 - 位、7 - 位または8 - 位に存在する。多置換ナフチル基、例えば二置換または三置換ナフチル基の場合、その置換基もまたすべての可能な位置に存在しうる。

10

#### 【0015】

特に断りがなければ、ヘテロアリール基、飽和ヘテロ環式環の基、および窒素原子と結合した2個の基がこの窒素原子と一緒にになって形成する環の基は好ましくは1、2、3または4個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有するヘテロ環、特に好ましくは1、2または3個、とりわけ1または2個の同一または異なるヘテロ原子を含有するヘテロ環から誘導される。特に断りがなければ、ヘテロ環は単環式または多環式、例えば単環式、二環式または三環式である。好ましくは、それらは単環式または二環式、特に単環式である。環は好ましくは5、6または7個の環原子を含有する。式Iの化合物に存在する基が誘導される単環式および二環式ヘテロ環系の例はピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 3 - ジオキソール、1, 3 - オキサゾール、1, 2 - オキサゾール、1, 3 - チアゾール、1, 2 - チアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラン、チオピラン、1, 4 - ジオキシン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 4, 5 - テトラジン、アゼピン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、1, 3 - オキサゼピン、1, 3 - チアゼピン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、チエノチオフェン、1, 8 - ナフチリジンおよび他のナフチリジン、ブテリジン、またはフェノチアジンであり、それぞれ当該形態が知られており、安定ならば、飽和形態(ペルヒドロ形態)、部分的に不飽和の形態(例えばジヒドロ形態およびテトラヒドロ形態)、または完全に不飽和の形態である。適当なヘテロ環には、例えば飽和ヘテロ環のピロリジン、ピペリジン、ペルヒドロアゼピン(ヘキサメチレンイミン)、ピペラジン、モルホリン、1, 3 - チアゾリジンおよびチオモルホリンもまた含まれる。これらはそれぞれの定義と一致している場合、飽和ヘテロ環式環の基、および窒素原子と結合した2個の基がこの窒素原子と一緒にになって形成する環の基の例である。ヘテロ環基の飽和度は個々の定義において示される。不飽和ヘテロ環は例えば環系に1、2または3個の2重結合を含有することができ、単環式および多環式ヘテロ環の5員環および6員環は特に芳香族である。

20

#### 【0016】

ヘテロ環基は適当な環炭素原子を介して結合することができる。窒素ヘテロ環、例えばピロール、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、1, 3 - チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンなどはまた、特に当該窒素ヘテロ環が炭素原子に結合している場合、適当な環窒素原子を介して結合することができる。例えば、チエニル基は2 - チエニル基または3 - チエニル基として、フリル基は2 - フリル基または3 - フリル基として、ピペリジン基は1 - ピペリジニル基(=ピペリジノ基)、2

40

50

- ピペリジニル基、3 - ピペリジニル基または4 - ピペリジニル基として、(チオ)モルホリン基は2 - (チオ)モルホリニル基、3 - (チオ)モルホリニル基または4 - (チオ)モルホリニル基 (= (チオ)モルホリノ基) として存在しうる。1, 3 - チアゾールから誘導される基は2 - 位、3 - 位、4 - 位または5 - 位を介して結合することができ、イミダゾールから誘導される基は1 - 位、2 - 位、4 - 位または5 - 位を介して結合することができる。ピリジル基は2 - ピリジル基、3 - ピリジル基または4 - ピリジル基である。

#### 【0017】

特に断りがなければ、ヘテロ環基は未置換であるか、あるいは1個以上、例えば1、2、3または4個、特に1または2個の同一または異なる置換基を有する。ヘテロ環の置換基は何れかの所望の位置、例えば2 - チエニル基または2 - フリル基は3 - 位および/または4 - 位および/または5 - 位に、3 - チエニル基または3 - フリル基は2 - 位および/または4 - 位および/または5 - 位に、2 - ピリジル基は3 - 位および/または4 - 位および/または5 - 位および/または6 - 位に、3 - ピリジル基は2 - 位および/または4 - 位および/または5 - 位および/または6 - 位に、4 - ピリジル基は2 - 位および/または3 - 位および/または5 - 位および/または6 - 位に存在する。特に断りがなければ、存在する置換基は例えばアリール基の定義において示された置換基であり、飽和または部分的に不飽和のヘテロ環の場合はさらにオキソ基およびチオキソ基もまた置換基として存在しうる。ヘテロ環の置換基および炭素環の置換基は環を形成することもでき、このような環が縮合して例えばシクロペンタ - 縮合環、シクロヘキサ - 縮合環またはベンゾ - 縮合環のような環系を形成することができる。特に断りがなければ、ヘテロ環の置換可能な窒素原子の可能な置換基は例えば未置換および置換( $C_1 - C_4$ ) - アルキル基、アリール基；-CO - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキルまたは-CO - アリールのようなアシル基；あるいは-SO<sub>2</sub> - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキルまたは-SO<sub>2</sub> - アリールのようなスルホニル基である。適当な硫黄ヘテロ環はS - オキシドまたはS, S - ジオキシドとしても存在しうる。すなわち、これらは硫黄原子の代わりにS(=O)基またはS(=O)<sub>2</sub>基を含有することができる。式Iの化合物の適当な窒素原子はまたN - オキシドとして、またはカウンターイオンとして生理学的に許容しうる酸から誘導されるアニオンを用いた第4級塩として存在しうる。ピリジル基は例えばピリジンN - オキシドとして存在しうる。

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素または沃素、好ましくはフッ素または塩素である。

#### 【0018】

本発明は式Iの化合物のすべての立体異性体を包含する。式Iの化合物に含まれる不斉中心はすべて互いに独立してS配置またはR配置を有する。本発明はすべての可能なエナンチオマーおよびジアステレオマー、並びにすべての比率の2種以上の立体異性体の混合物、例えばエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物を包含する。したがって、本発明は左旋性および右旋性対掌体としてエナンチオマー的に純粋な形態、ラセミ化合物形態、並びにすべての比率の2種のエナンチオマーの混合物形態のエナンチオマーに関する。例えばシクロアルキル基にシス/トランス異性が存在する場合、本発明はシス形態、トランス形態、およびすべての比率のこれらの形態の混合物に関する。個々の立体異性体は所望により慣用の方法、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化による混合物の分割により；合成において立体化学的に均質の出発物質を使用することにより；あるいは立体選択的合成により製造することができる。適当ならば、立体異性体の分離前に誘導化を行なうことができる。立体異性体混合物の分離は式Iの化合物の段階または合成中の中間体の段階で行なうことができる。移動可能な水素原子が存在する場合、本発明は式Iの化合物のすべての互変異性体もまた包含する。

#### 【0019】

式Iの化合物が1個以上の酸性または塩基性基を含有する場合、本発明はまた相当する生理学的にまたは毒物学的に許容しうる塩、特に薬学的に利用できる塩に関する。したがって、酸性基を含有する式Iの化合物はこれらの基に関して例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩として存在することができ、本発明に従って使用する

10

20

30

40

50

ことができる。このような塩の例はナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩；アンモニアまたは有機アミン、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンまたはアミノ酸との塩、あるいはカチオンとして第4有機アンモニウムイオンを含有する塩である。1個以上の塩基性、すなわちプロトン付加可能な基を含有する式Iの化合物は生理学的に許容しうる無機または有機酸との酸付加塩の形態で、例えば塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリシン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸などとの塩として存在することができ、本発明に従って使用することができる。式Iの化合物が分子中に酸性および塩基性基を同時に含有する場合、上記の塩形態の他に本発明は分子内塩またはベタイン（両性イオン）もまた包含する。塩は当業者に知られている慣用の方法により、例えば溶媒または分散剤中で有機または無機酸または塩基と組み合わせることにより式Iの化合物から、あるいはアニオン交換またはカチオン交換により他の塩から得ることができる。本発明はまた、生理学的許容度が低いため直接薬剤として使用するのには適していないが、例えば化学反応または生理学的に許容しうる塩の製造のための中間体として適している式Iの化合物の塩をすべて包含する。

## 【0020】

さらに、本発明は式Iの化合物のすべての溶媒和物、例えば水和物またはアルコール付加物、さらに式Iの化合物の誘導体、例えばエステル、並びにプロドラッグおよび活性代謝物質を包含する。

## 【0021】

好ましくは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の一方はヒドロキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-S(O)<sub>m</sub> - 、未置換または置換フェニルおよび未置換または置換ナフチルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - アルキル、あるいは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、アミノおよび未置換または置換ベンジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキルである。特に好ましくは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の他方は水素；ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-S(O)<sub>m</sub> - 、未置換または置換フェニルおよび未置換または置換ナフチルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - アルキル、あるいは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、アミノおよび未置換または置換ベンジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキルである。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の一方は(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキルであり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の他方は水素である、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基は同一または異なる(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - アルキルである場合が特に好ましく、これらのアルキル基およびシクロアルキル基はすべて未置換であるか、または上記のように置換されている。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の一方は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、アミノおよび未置換または置換ベンジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキルであり、そしてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の他方は水素である場合が格別に好ましい。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の一方が(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、アミノおよび未置換または置換ベンジルからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキル、あるいはO、NR<sup>10</sup>およびS(O)<sub>m</sub>からなる群より選択される1または2個の同一または異なるヘテロ環構成原子を含有し、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシルおよびアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル-からなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる5員～7員の飽和ヘテロ環式環の基である場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基の他方は好ましくは水素である。

## 【0022】

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>を表わすアルキル基は好ましくは未置換または置換(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル基である。R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>を表わす(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) - シクロアルキル基は好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルからなる群より選択される未置換または置換された基、特に未置換または置換シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。好ましくは、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>を表わす置換シクロアルキル基は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシルおよびアミノからなる群より選択される1個以上の基、特に好ましくは1個以上の(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル基またはヒドロキシル基またはアミノ基、特にヒドロキシル基により置換される。R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>を表わす5員~7員の飽和ヘテロ環式環の基は好ましくはO、NR<sup>10</sup>およびS(O)<sub>m</sub>からなる群より選択されるヘテロ環原子、特に好ましくはヘテロ環原子としてNR<sup>10</sup>基を含有する。好ましくは、このタイプのヘテロ環式環はヘテロ環原子に直接結合していない環炭素原子を介して結合する。このタイプのヘテロ環式環の例は場合により置換されるピロリジニル、例えば3 - ピロリジニル、場合により置換されるピペリジニル、例えば3 - ピペリジニルまたは4 - ピペリジニル、テトラヒドロフリル、例えば3 - テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニルおよびそのS - オキシドおよびS, S - ジオキシド、例えば3 - テトラヒドロチエニル、またはテトラヒドロ(チオ)ピラニルである。

## 【0023】

上記のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の好ましい定義の他に、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N基は環窒素原子を介して結合した、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基を有する窒素原子の他に酸素原子またはS(O)<sub>m</sub>基を別のヘテロ環原子として含有することができ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシおよびR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>Nからなる群より選択される1個以上の同一または異なる置換基により置換されうる5員、6員または7員の飽和ヘテロ環式環の基である場合がさらに好ましい。R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>Nを表わすヘテロ環式環の基は好ましくは5員または6員の飽和ヘテロ環式環、特に好ましくは上記のように置換されうるピペリジン、モルホリンまたはチオモルホリン(およびそのS - オキシドおよびS, S - ジオキシド)、格別に好ましくは未置換ピペリジン、モルホリンまたはチオモルホリン(およびそのS - オキシドおよびS, S - ジオキシド)から誘導される。

## 【0024】

R<sup>3</sup>を表わすアリール基は好ましくは置換フェニル、特に好ましくは上記のアリールについて示したものから選択される1または2個の置換基により置換されたフェニルである。格別に好ましくは、R<sup>3</sup>はハロゲンおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択される1または2個の置換基により置換されたフェニルであり、より好ましくは塩素またはメチルにより置換されたフェニルである。R<sup>3</sup>を表わす一置換フェニル基の置換基は好ましくはパラ - 位に存在する。

## 【0025】

アリールは好ましくは上記のように置換されうるフェニル、あるいはN、OおよびSからなる群より選択される1または2個、特に1個のヘテロ原子を有する5員または6員の単環式ヘテロアリール、特に好ましくは未置換または置換フェニル、あるいは未置換ピリジル、チエニルまたはフリルであり、格別に好ましくは未置換または置換フェニル、あるいは未置換ピリジルである。

## 【0026】

好ましい式Iの化合物はその中に含まれる1個以上の基が好ましい意味を有するものであり、本発明は好ましい置換基の定義および特定の好ましい置換基の定義のすべての組み合わせに関する。本発明はまた、すべての好ましい式Iの化合物、すべてのそれらの立体異性体、すべての比率のそれらの混合物、およびそれらの生理学的に許容しうる塩を包含する。

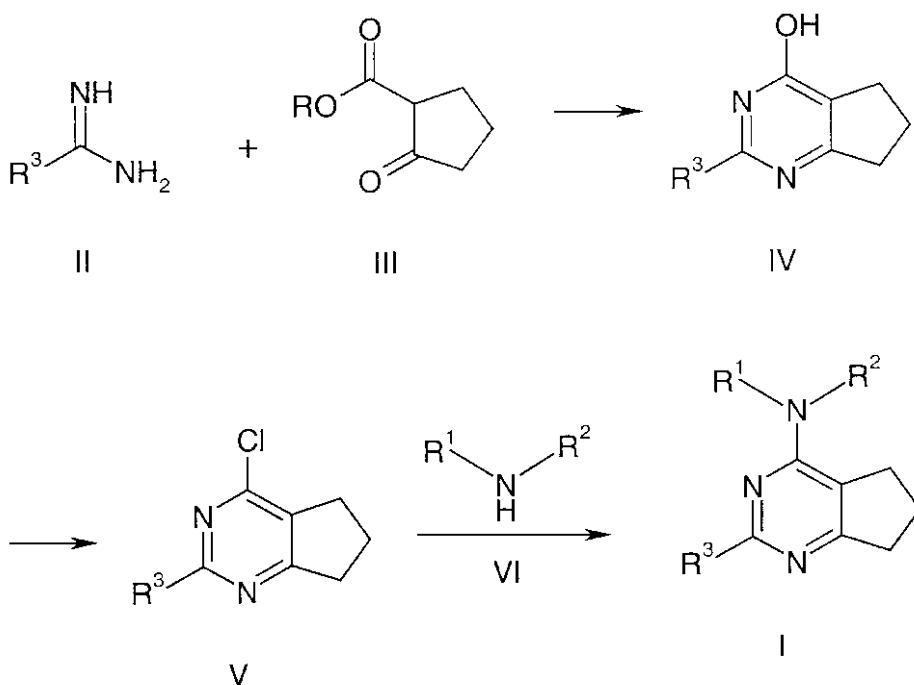
## 【0027】

本発明はまた、下記で説明され、それにより本発明の化合物が得られる式Iの化合物の製造法に関する。式Iの化合物は最初に式IIのアミジンをそれ自体知られている方法で、式IIIの2 - オキソシクロペンタンカルボン酸エステルと反応させて式IVの4 - ヒドロキシ

シクロペンタピリミジンを得ることにより製造することができる。式IIIのRは例えばメチルまたはエチルのような( $C_1 - C_4$ ) - アルキルである。次に、式IVのヒドロキシシクロペンタピリミジンへの変換により活性化する。例えば、式IVの化合物をオキシ塩化リンのようなハロゲン化リンと反応させて式Vの4 - クロロシクロペンタピリミジンに変換することができる。式Vの化合物(またはヒドロキシシクロペンタピリミジンの他の反応性誘導体)を所望の式VIのアミンと反応させることにより塩素をアミノ基と置換して本発明の式Iの化合物が得られる。この置換反応に適した溶媒は例えば水;メタノール、エタノールまたはイソプロパノールのようなアルコール;テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル;ジメチルホルムアミド(DMF)またはN - メチルピロリドン(NMP)のようなアミド;あるいはベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンまたはジクロロベンゼンのような炭化水素またはハロゲン化炭化水素である。

【0028】

【化5】



【0029】

これらの反応は広範囲の温度で行なうことができる。20 ~ 150 の反応温度が好ましい。例えば重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムアルコキシド、トリエチルアミンまたはピリジンのような適当な塩基を加えて、さらに最初および最後の工程で過剰のアミジンまたはアミンを追加して反応を促進することができる。式IIの遊離アミジンの代わりに、相当するアミジニウム塩を使用することもできる。この場合、塩基を加えて最初の工程を行なうことが特に有利である。式IVおよびVの中間体と式Iの最終化合物は結晶化、昇華、クロマトグラフィーまたは蒸留のような慣用の方法によりそれぞれの反応混合物から分離でき、また所望により精製することができるが、個々の状況に応じて中間体を単離することなく、さらに反応させることができる。その上、このようにして得られた式Iの化合物の官能基を変換することができる。例えば、3 - クロロ過安息香酸、モノペルオキシタル酸または過酸化水素のようなペルオキシ化合物で酸化することによりチオエーテル基をスルホンまたはスルホキシドに変換することができ、あるいはカルボン酸エステル基を加水分解してカルボン酸にすることができる。

【0030】

式Iの化合物を合成するための反応はすべて当業者によく知られており、例えばHouben-Weylの「有機化学の方法」またはJohn Wiley & Sonsの「有機反応」に記載されているような文献既知の方法に従って標準条件下で、またはそれと同様にして行なうことができる。

10

20

30

40

50

個々の条件に応じて、式Iの化合物の合成において副反応を回避するために保護基を導入して特定の官能基を一時的にブロックし、その後再び遊離させること、または最初に前駆体形態の官能基を使用し、後の工程で所望の官能基を生成させることが有利または必要である。このような合成戦略および個々の場合に適した保護基または前駆体は当業者に知られている。出発物質の式IIのアミジンまたはそれらの塩、式IIIのオキソエステルおよび式VIのアミンは商業的に入手でき、あるいは既知方法により、またはそれと同様にして製造することができる。

#### 【0031】

本発明の式Iの化合物は可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の活性化によりcGMP濃度の増加をひき起こすため、低いまたは減少したcGMP濃度と関係がある；このような濃度により起こる；あるいはその治療または予防において存在するcGMPの濃度増加が望ましい病気の治療および予防において有用な物質である。式Iの化合物によるsGCの活性化は例えば下記の活性アッセイで調べることができる。好ましい式Iの物質はこのアッセイで少なくとも3倍の活性を示すものである。

10

#### 【0032】

低いcGMP濃度と関係がある、cGMP濃度の増加が望ましい、またはその治療および予防において式Iの化合物を使用することができる病気および病的状態は例えば内皮機能不全、心拡張機能不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧、安定および不安定狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、卒中、心不全または肺高血圧のような心臓血管疾患、あるいは例えば勃起性機能不全、気管支喘息、慢性腎不全および糖尿病である。さらに、式Iの化合物は肝硬変の治療および制限された学習能力または記憶力の改善に使用することができる。

20

#### 【0033】

したがって、式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩は動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトにおいて単独で、互いに混合して、または医薬製剤の形態で薬剤として使用することができる。したがって、本発明はまた、薬剤として使用される式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩、cGMPバランス障害を正常化するためのそれらの使用、特に上記症候群の治療および予防におけるそれらの使用、並びにそのための薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。さらに、本発明は活性成分として有効量の少なくとも1種の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩および薬学的に許容しうる担体、すなわち1種以上の薬学的に許容しうるビヒクルおよび/または添加剤（または賦形剤）を含有する医薬製剤に関する。

30

#### 【0034】

本発明の薬剤は例えば丸剤、錠剤、フィルムコーティング錠、コーティング錠、顆粒剤、硬質および軟質ゼラチンカプセル剤；水性、アルコール性または油性液剤；シロップ剤、乳剤または懸濁剤の形態で経口的に、あるいは例えば坐剤の形態で経腸的に投与することができる。しかしながら、投与は非経口的に、例えば注射剤または注入剤の形態で皮下的に、筋肉内的に、または静脈内に行なうこともできる。さらに可能な投与形態は例えば軟膏剤、チンキ剤、噴霧剤または経皮治療システムの形態での経皮または局所適用、あるいは鼻内噴霧剤またはエアゾル混合物の形態での吸入投与、あるいは例えばマイクロカプセル剤、移植錠またはロッド剤である。好ましい投与形態は例えば治療する病気およびその程度に依存する。

40

#### 【0035】

医薬製剤は通常約0.1～1000mg、好ましくは0.2～500mg、特に1～200mgの式Iの活性化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩および1種以上の薬学的に無害のビヒクルおよび/または添加剤を含有する。しかしながら、医薬製剤のタイプに応じて、より多量の活性化合物を存在させることもできる。医薬製剤はそれ自体知られている方法で製造することができる。

#### 【0036】

このため、1種以上の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩を1

50

種以上の固体状または液状薬用ビヒクルおよび／または添加剤と一緒に、所望により治療的または予防的作用を有する他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて適當な投与形態または剤形にし、次にそれを人間医学または獣医学において薬剤として使用することができる。医薬製剤は通常0.5～90重量%の式Iの化合物および／またはそれらの生理学的に許容しうる塩を含有する。

#### 【0037】

例えは丸剤、錠剤、コーチング錠および硬質ゼラチンカプセル剤を製造する場合、ラクトース、スターチ、例えはコーンスター、またはスター、チ誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などを使用することができる。軟質ゼラチンカプセル剤および坐剤のためのビヒクルは例えは脂肪、ろう、半固体状および液状ポリオール、天然または硬化油などである。液剤、例えは注射剤；乳剤またはシロップ剤の製造に適したビヒクルは例えは水、生理食塩水、エタノールのようなアルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、マンニトール、植物油などである。式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩を凍結乾燥し、得られる凍結乾燥物を例えは注射剤または注入剤の製造において使用することもできる。マイクロカプセル剤、移植錠またはロッド剤に適したビヒクルは例えはグリコール酸および乳酸のコポリマーである。

#### 【0038】

活性化合物およびビヒクルの他に、医薬製剤はさらに慣用の添加剤、例えは充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、芳香剤、着香剤、濃稠化剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、デポ効果を達成するための剤、浸透圧を変えるための塩、コーチング剤または抗酸化剤を含有することができる。

#### 【0039】

投与する式Iの活性化合物および／またはその生理学的に許容しうる塩の投与量は個々の症例に応じて変動し、通常は最適な作用となるように個々の状態に合わせる。したがって、それは治療する病気の性質および程度；治療するヒトまたは動物の性別、年齢、体重および個々の反応性；使用する化合物の効力および作用持続時間；その治療が急性または慢性であるか、予防を行なうのかどうか；あるいは式Iの化合物の他に別の活性化合物を投与するのかどうかに依存する。一般に、所望の作用を達成するためには、体重が約7.5kgの成人に投与する場合、1日の投与量は約0.01～1.00mg/kg、好ましくは0.1～1.0mg/kg、特に0.3～5mg/kg（それぞれの場合体重1kgあたりのmg）が適当である。1日の投与量は1回で、または特に比較的多量に投与する場合は数回、例えは2、3または4回に分けて投与することができる。適当ならば、個々の反応に応じて、指示された1日の投与量を少なくする、または多くする必要がある。

#### 【0040】

式Iの化合物は可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。この特性のため、人間医学および獣医学における薬学的に活性な化合物としてだけでなく、それらは科学的ツールとして、またはこのタイプのグアニル酸シクラーゼに対する作用が関与する生化学的研究の補助物質として、さらに例えは細胞または組織試料の試験管内診断における診断薬として使用することもできる。さらに、すでに上記したように、式Iの化合物およびそれらの塩は他の薬学的に活性な化合物を製造するための中間体として有用である。

#### 【0041】

次の実施例は本発明の例示であり、それを制限するものではない。

#### 【実施例】

##### 実施例1

2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン

7.1gのメチル2-オキソシクロペンタン-1-カルボキシレートおよび9.6gの4-クロロベンズアミジン塩酸塩を50mlのメタノールに入れた。5.6gのカリウムt-ブトキシドを攪拌しながら加えた。反応混合物を4時間還流下で攪拌し、その後氷水に注いだ。結晶生成物を吸引ろ過し、水で洗浄し、ジメチルホルムアミドから再結晶した。

10

20

30

40

50

収量：8.8 g。融点：282。

**【0042】**

次の化合物を同様にして製造した：

**実施例2**

2-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：255。

**実施例3**

2-(4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：251。

**実施例4**

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：283。

**【0043】**

**実施例5**

2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：297。

**実施例6**

2-(4-アミノカルボニルフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：>300。

**実施例7**

2-(4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：273。

**【0044】**

**実施例8**

2-(4-クロロフェニル)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン

8.0 g の 2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジンを 10 ml の オキシ塩化リン 中で 100 に 加熱 した。 3 時間 後、冷却した溶液を 注意しながら 氷水に 注いだ。 結晶生成物を 吸引ろ過し、水でよく洗浄し、室温で 真空乾燥 した。

収量：6.5 g。融点：145。

**【0045】**

次の化合物を同様にして製造した：

**実施例9**

2-(3-クロロフェニル)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：138。

**実施例10**

2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：165。

**実施例11**

2-(4-メトキシフェニル)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：109。

**【0046】**

**実施例12**

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：152。

**実施例13**

2-(4-メチルフェニル)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：162。

**実施例14**

10

20

30

40

50

2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン

2 - ( 4 - アミノカルボニルフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジンから出発して実施例 8 と同様にして本化合物を得た。融点 : 201。

#### 【 0 0 4 7 】

##### 実施例 15

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - シクロペンチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン

0.265 g の 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン、0.4 g のシクロペンチルアミンおよび 1 ml の N - メチルピロリドンを油浴中で 130 に加熱した。5 時間後、混合物を 20 ml の水で希釈し、室温で攪拌した。沈殿した生成物を吸引ろ過し、水で洗浄し、40 で真空乾燥した。

収量 : 0.26 g。融点 : 167。

#### 【 0 0 4 8 】

##### 実施例 16

2 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジンメタンスルホン酸塩

0.15 g の 2 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン、0.39 g のトランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩、0.18 g のカリウム t - ブトキシドおよび 1.5 ml の N - メチルピロリドンを 130 の油浴中で 2 時間加熱した。冷却した溶液に 15 ml の水を加え、沈殿した生成物を吸引ろ過した。乾燥した固体を 8 ml の酢酸エチルおよび 2 ml のイソプロパノールに取り、メタンスルホン酸で処理した。沈殿した生成物を吸引ろ過し、酢酸エチルで洗浄し、40 で真空乾燥した。

収量 : 0.12 g。融点 : 218。

#### 【 0 0 4 9 】

次の式 I の化合物を実施例 15 および 16 と同様にして製造した。

##### 実施例 17

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( N - ベンジルピペリジン - 4 - イルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン二塩酸塩；融点 : 275。

##### 実施例 18

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点 : 160。

##### 実施例 19

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( ( 3 - ピリジルメチル ) アミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点 : 209。

#### 【 0 0 5 0 】

##### 実施例 20

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - モルホリノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点 : 132。

##### 実施例 21

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点 : 150。

##### 実施例 22

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ( ( 3 - ピリジルメチル ) アミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点 : 185。

#### 【 0 0 5 1 】

##### 実施例 23

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチルアミノ ) - 6 50

, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 192 。

#### 実施例 2 4

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - チオモルホリノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ  
ンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 159 。

#### 実施例 2 5

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ジエチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ  
ンタ [ d ] ピリミジン塩酸塩 ; 融点 : 185 。

【 0052 】

#### 実施例 2 6

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ジエチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ  
ンタ [ d ] ピリミジン塩酸塩 ; 融点 : 185 。

#### 実施例 2 7

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチルアミノ ) - 6  
, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン塩酸塩 ; 融点 : 230 。

#### 実施例 2 8

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ -  
5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン塩酸塩 ; 融点 : 208 。

【 0053 】

#### 実施例 2 9

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - イソブチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ  
ペンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 121 。

#### 実施例 3 0

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - プチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ  
ンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 121 。

#### 実施例 3 1

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル  
アミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 182 。

【 0054 】

#### 実施例 3 2

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - シクロペンチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シ  
クロペンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 129 。

#### 実施例 3 3

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - プチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ  
ンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 油状物。

#### 実施例 3 4

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ )  
- 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 216 。

【 0055 】

#### 実施例 3 5

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ジプロピルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ  
ペンタ [ d ] ピリミジン ; 融点 : 114 。

#### 実施例 3 6

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ピロリジノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
[ d ] ピリミジン ; 融点 : 150 。

#### 実施例 3 7

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ヘキサメチレンイミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シ  
クロペンタ [ d ] ピリミジン塩酸塩 ; 融点 : 樹脂。

【 0056 】

#### 実施例 3 8

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - チオモルホリノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ  
10

50

ンタ [ d ] ピリミジン；融点：134。

実施例 3 9

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ  
- 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：191。

実施例 4 0

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - プチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペン  
タ [ d ] ピリミジン；融点：133。

【0057】

実施例 4 1

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - シクロペンチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シ  
クロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：183。 10

実施例 4 2

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - シクロヘキシリルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シ  
クロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：163。

実施例 4 3

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリルアミノ)  
- 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：191。

【0058】

実施例 4 4

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ((3 - ピリジルメチル)アミノ) - 6 , 7 - ジヒド  
ロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：225。 20

実施例 4 5

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ジプロピルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ  
ペンタ [ d ] ピリミジン；融点：117。

実施例 4 6

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ピロリジノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
[ d ] ピリミジン；融点：203。

【0059】

実施例 4 7

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - チオモルホリノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ  
ンタ [ d ] ピリミジン；融点：160。 30

実施例 4 8

2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシブチルアミノ) - 6 , 7 - ジヒ  
ドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：142。

実施例 4 9

2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ブチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ  
ペンタ [ d ] ピリミジン；融点：93。

【0060】

実施例 5 0

2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - シクロペンチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H  
- シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：153。 40

実施例 5 1

2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ((3 - ピリジルメチル)アミノ) - 6 , 7 - ジ  
ヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：207。

実施例 5 2

2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ジプロピルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シ  
クロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：120。

【0061】

実施例 5 3

2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ピペリジノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ 50

ンタ [ d ] ピリミジン；融点：147。

実施例 5 4

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜タ [ d ] ピリミジン；融点：165。

実施例 5 5

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - プチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン；融点：119。

【0062】

実施例 5 6

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - シクロペンチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 10  
シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：154。

実施例 5 7

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - シクロヘキシルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H -  
シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：138。

実施例 5 8

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (2 - (2 - クロロフェニル)エチルアミノ) - 6  
, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：145。

【0063】

実施例 5 9

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ジプロピルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シク 20  
ロpent [ d ] ピリミジン；融点：74。

実施例 6 0

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ヘキサメチレンイミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H -  
シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：99。

実施例 6 1

2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - モルホリノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロpent  
タ [ d ] ピリミジン；融点：192。

【0064】

実施例 6 2

2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (3 - メトキシプロピルアミノ) - 6 , 7 - ジ 30  
ヒドロ - 5 H - シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：107。

実施例 6 3

2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - シクロpentチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5  
H - シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：138。

実施例 6 4

2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - シクロヘキシルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5  
H - シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：70。

【0065】

実施例 6 5

2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - プチルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シク 40  
ロpent [ d ] ピリミジン；融点：115。

実施例 6 6

2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ジプロピルアミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H -  
シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：107。

実施例 6 7

2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 6 , 7 - ジ  
ヒドロ - 5 H - シクロpent [ d ] ピリミジン；融点：142。

【0066】

実施例 6 8

2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (ジ - (2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 50

6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：115。

実施例69

2-(4-シアノフェニル)-4-(3-メトキシプロピルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：130。

実施例70

2-(4-シアノフェニル)-4-ベンジルアミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：168。

【0067】

実施例71

2-(4-シアノフェニル)-4-ジエチルアミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペ  
ンタ[d]ピリミジン；融点：130。

10

実施例72

2-(4-シアノフェニル)-4-ピペリジノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ  
[d]ピリミジン；融点：152。

実施例73

2-(4-シアノフェニル)-4-モルホリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ  
[d]ピリミジン；融点：247。

実施例74

2-(4-シアノフェニル)-4-((3-ピリジルメチル)アミノ)-6,7-ジヒド  
ロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン；融点：219。

20

【0068】

薬理試験

可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化

グアノシン三リン酸(GTP)のサイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)およびビロリン酸塩への変換を触媒する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の本発明の化合物による活性化をAmershamの酵素イムノアッセイ(EIA)により定量した。このために、試験物質を最初にマイクロタイタープレートにおいてsGCと一緒にインキュベートし、次に得られるcGMPの量を測定した。

【0069】

使用したsGCはウシ肺から単離した(「酵素学の方法」、第195巻、第377頁を参考)。試験溶液(100μl/ウェル)は50mMのトリエタノールアミン(TEA)緩衝液(pH7.5)、3mMのMgCl<sub>2</sub>、3mMの還元グルタチオン(GSH)、0.1mMのGTP、1mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMX)、適当に希釈された酵素溶液および試験物質、または対照実験の場合は溶媒を含んだ。試験物質をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、その溶液を試験バッチ中における試験物質の最終濃度cが50μMとなるようにDMSO/水で希釈した。試験バッチ中のDMSO濃度は5%(v/v)である。sGCを加えて反応を開始した。反応混合物を37℃で15~20分間インキュベートし、次に氷冷して停止試薬(50mMのEDTA、pH8.0)を加えることにより反応を停止した。50μlのアリコートを採取し、Amersham cGMP EIAキットのアセチル化プロトコルを使用するcGMP含量の測定に使用した。試料の吸収量をマイクロタイタープレート読み取り装置において450nm(基準波長620nm)で測定した。同一実験条件下で得られた検量線によりcGMP濃度を定量した。試験物質によるsGCの活性化を(試験物質の代わりに溶媒を使用した)対照実験で得られた基礎酵素活性のn-倍刺激として表示する(次式

30

【数1】

$$n\text{-倍刺激} = [cGMP]_{\text{試験物質}} / [cGMP]_{\text{対照}}$$

に従って計算した)。

【0070】

次の結果が得られた：

40

50

<u>化合物(実施例番号)</u>	<u>n-倍刺激(c=50μM)</u>	
1 5	7	
1 6	3 4	
2 5	6	
2 6	5	
3 0	6	
3 2	1 5	
3 3	5	
3 4	3 5	
3 5	7	10
4 0	8	
4 1	9	
4 2	1 0	
4 3	2 3	
4 4	7	
4 5	7	
4 8	9	
4 9	5	
5 0	8	

---

フロントページの続き

(51)Int.CI.	F I
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28

(72)発明者 ウルズラ・シンドラー

ドイツ連邦共和国デー - 6 5 8 1 2 パートゾーデン . ローベルト - シュトルツ - シュトラーセ 5 6

(72)発明者 カール・シェーナフィンガー

ドイツ連邦共和国デー - 6 3 7 5 5 アルツェナウ . ホルンダーヴェーク 8

(72)発明者 ハルトムート・シュトローベル

ドイツ連邦共和国デー - 6 5 8 3 5 リーダーバハ . エアレンヴェーク 2 2

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 國際公開第 9 2 / 0 0 5 1 5 9 (WO , A 1 )

(58)調査した分野(Int.CI. , DB名)

C07D 239/70-239/96

CA/REGISTRY(STN)