

(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2007-513091

(P2007-513091A)

(43) 公表日 平成19年5月24日(2007.5.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/14 (2006.01)	C O 7 D 487/14 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 H O 3 9
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 O O	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2006-541481 (P2006-541481)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成16年11月29日 (2004.11.29)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月19日 (2006.5.19)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/039847		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02005/054245		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成17年6月16日 (2005.6.16)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	60/525, 925	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成15年12月1日 (2003.12.1)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換された5-アミノ-ピラゾロ-[4, 3-e]-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジンを調製するための方法

(57) 【要約】

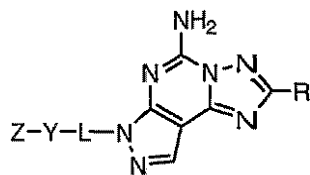
7 位にアミノアルキル置換基を有する、置換された5-アミノ-ピラゾロ[4, 3-e]-1, 2, 4-トリアゾロ-[1, 5-c]ピリミジン化合物を調製するための方法が、開示される。置換された5-アミノ-ピラゾロ[4, 3-e]-1, 2, 4-トリアゾロ-[1, 5-c]ピリミジン化合物は、中枢神経系疾患、特にパーキンソン病の処置における A₂ レセプターアンタゴニストとして有用である。本発明はさらに、上記の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 7

【化 1】



式 7

10

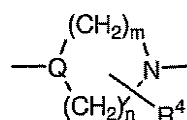
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を調製するための方法であって、ここで；

L は、アルキレンであり；

R は、アリール、ヘテロアリール、 R^1 - アリール、 R^1 - ヘテロアリールまたはシクロアルケニルであり；

Y は、 $-N(R^2)CH_2CH_2N(R^3)-$ 、 $-OCH_2CH_2N(R^2)-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-$ または

【化 2】

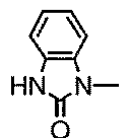


20

であり、そして

Z は、アリール、 R^5 - アリール、アラルキル、 R^5 - アラルキル、ヘテロアリール、 R^5 - ヘテロアリール、(アリール)₂アルキル -、 R^6 - C(O) -、 R^6 - SO₂ -、

【化 3】



30

、 R^5 - アリール - CH(OH) - もしくはアリール - CH(OH) - であるか；または Q が、

【化 4】

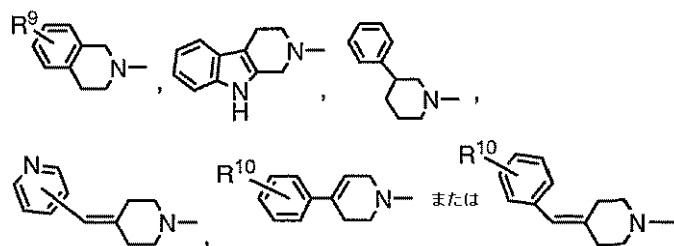


である場合、Z はまた、フェニルアミノもしくはピリジルアミノであるか；あるいは

Z および Y は一緒になって

40

【化 5】



であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、アルコ

50

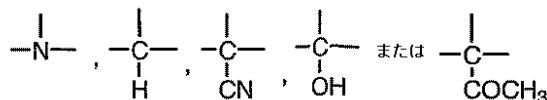
キシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R^2 および R^3 は、水素およびアルキルからなる群より独立して選択され；

m および n は、各々独立して 2 または 3 であり；

Q は、

【化 6】



10

であり；

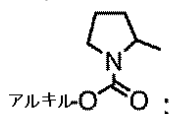
R^4 は、水素およびアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であるか、または同じ炭素上の 2 個の R^4 の置換基は、=O を形成し得；

R^5 は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、-CN、ジアルキル - アミノ、-CF₃、-OCF₃、アセチル、-NO₂、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ジアルコキシ - アルコキシ、アルコキシ - アルコキシ - アルコキシ、カルボキシ - アルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、シクロアルキル - アルコキシ、ジアルキル - アミノ - アルコキシ、モルホリニル、アルキル - SO₂ -、アルキル - SO₂ - アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、アルキルカルボニル - アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ - アルコキシ、-SO₂NH₂、またはフェノキシからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基であるか；あるいは隣接した R^5 の置換基は一緒になって、-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-O-CF₂-O- または -O-CF₂CF₂-O- であり、そして該 R^5 の置換基が結合する炭素原子と環を形成し；

20

R^6 は、アルキル、アリール、 R^5 - アリール、アラルキル、 R^5 - アラルキル、ヘテロアリール、 R^5 - ヘテロアリール、 R^5 - シクロアルキル、シクロアルキル、アルキル - OC(O) - NH - (C₁ ~ C₆) アルキル -、ジアルキル - アミノメチルまたは

【化 7】



30

であり；

R^9 は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、-CF₃ およびアルコキシ - アルコキシからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり；

R^{10} は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、-CN、-NH₂、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-CF₃、-OCF₃ および -S(O)₀₋₂ アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基であり；

R^{12} は、水素またはアルキルであり；

そして

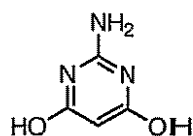
40

R^{13} は、アルキル - C(O) - またはアルキル - SO₂ - であり；

以下の工程

a) 式 6

【化 8】

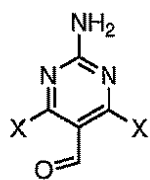


式 6

50

の化合物をハロゲン化およびホルミル化させて、式 5

【化 9】



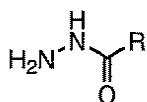
式 5

の化合物を得る工程であって、
ここで X は、ハロゲンである工程

10

(b) 塩基の存在下で、該式 5 の化合物を式 4

【化 10】

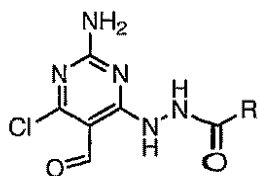


式 4

のヒドラジンと結合させて、式 3

【化 11】

20



式 3

の化合物を形成させる工程

(c) 該式 3 の化合物を式 HO-L-NH-NH₂ の化合物と反応させて、式 2

【化 12】

30



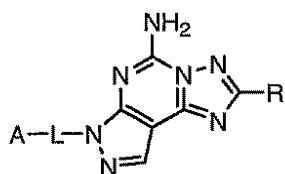
式 2

の化合物を形成させる工程

(d) 触媒量のハロゲン化金属または触媒量のハロゲン化塩および脱水剤の存在下で、
該式 2 の化合物を反応させることによって、該式 2 の化合物を、同時に (1) 環化および
(2) ハロゲン化させて、式 1

40

【化 13】



式 1

の化合物を形成させる工程であって、
ここで、A は、ハロゲンである工程；

50

ならびに

(e) 塩基の存在下で、該式 1 の化合物を、式 8

【化 1 4】

Z-Y-H

式 8

の化合物と結合させることによって、該式 7 の化合物を調製する工程を包含する、方法。

【請求項 2】

式 7 の化合物を調製するための請求項 1 に記載の方法であって、ここで：

10

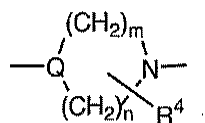
L は、エチレンであり；

R は、 R^1 - フラニル、 R^1 - チエニル、 R^1 - ピリジル、 R^1 - ピリジル N - オキシド、 R^1 - オキサゾリル、 R^{10} - フェニル、 R^1 - ピロリルまたはシクロアルケニルであり；

R^1 は、水素またはハロゲンであり；

Y は、

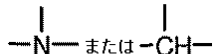
【化 1 5】



20

であり、ここで、Q は、

【化 1 6】



であり；

Z は、 R^5 - フェニル、 R^5 - ヘテロアリール、 R^6 - C(O) - または R^6 - SO₂ - であり；

そして

30

R^6 は、 R^5 - フェニルである、方法。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法であって、ここで、

R は、 R^1 - フラニルであり；

R^1 は、水素またはハロゲンであり；

Q は、

【化 1 7】



であり；

40

m および n は、各々 2 であり；

R^4 は、水素であり；

Z は、 R^5 - フェニルであり；

そして

R^5 は、アルコキシおよびアルコシアルコキシからなる群より選択される 1 個の置換基である、方法。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法であって、A が、塩素または臭素である、方法。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、前記式 5 の化合物の X が、Cl である、方法。

50

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法であって、前記工程 (b) の塩基が、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 KHCO_3 、 NaOH 、 KOH 、 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 Na_3PO_4 および Na_2HPO_4 である、方法。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、前記工程 (b) の塩基が、 Na_2CO_3 である、方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の方法であって、前記工程 (e) の塩基が、トリアルキルアミンである、方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の方法であって、前記工程 (e) の塩基が、ジイソプロピルエチルアミドである、方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法であって、前記式 $\text{HO}-\text{L}-\text{NHNH}_2$ の化合物が、2-ヒドロキシエチルヒドラジンである、方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の方法であって、前記工程 (d) の脱水剤が、 P_2O_5 または POCl_3 である、方法。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の方法であって、前記工程 (d) の脱水剤が、 POCl_3 であり、そして前記ハロゲン化金属が、 ZnBr_2 である、方法。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の方法であって、R は、 R^1 -フラニル、 R^1 は、水素、Z は、 R^5 -フェニルであり、そして R^5 は、メトキシエトキシである、方法。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の方法であって、前記工程 (d) の脱水剤が、 P_2O_5 である、方法。

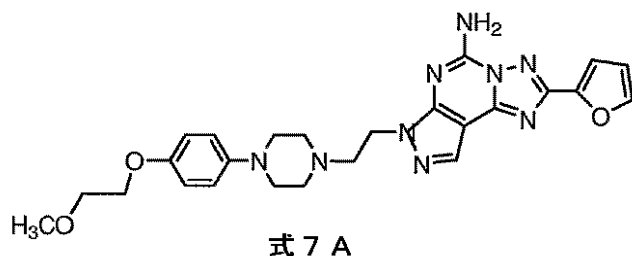
【請求項 15】

請求項 14 に記載の方法であって、前記工程 (d) のハロゲン化塩が、 NaCl である、方法。

【請求項 16】

式 7 A

【化 18】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を調製するための請求項 1 に記載の方法であって、以下の工程

a) 式 6

【化 19】



10

20

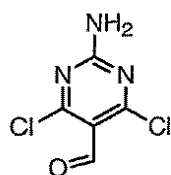
30

40

50

の化合物をハロゲン化およびホルミル化させて、式 5 A

【化 2 0】



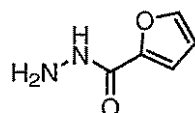
式 5 A

の化合物を得る工程

(b) 塩基の存在下で、該式 5 A の化合物を式 4 A

10

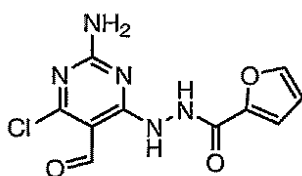
【化 2 1】



式 4 A

のヒドラジンと結合させて、式 3 A

【化 2 2】



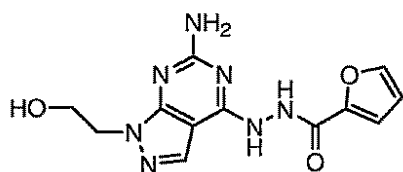
式 3 A

20

の化合物を形成させる工程

(c) 該式 3 A の化合物を 2 - ヒドロキシエチルヒドラジンと反応させて、式 2 A

【化 2 3】



式 2 A

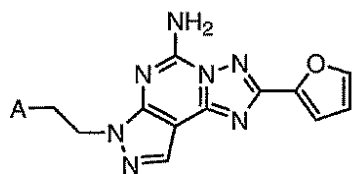
30

の化合物を形成させる工程

(d) 触媒量のハロゲン化金属または触媒量のハロゲン化塩および脱水剤の存在下で、該式 2 A の化合物を反応させることによって、該式 2 A の化合物を同時に (1) 環化および (2) ハロゲン化させて、式 1 A

【化 2 4】

40



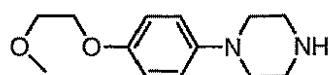
式 1 A

の化合物を形成させる工程であって、
ここで A は、ハロゲンである工程
ならびに

50

(e) 塩基の存在下で、該式 1 A の化合物を式 8 A

【化 2 5】



式 8 A

の化合物と結合させることによって、該式 7 A の化合物を調製する工程、
を包含する、方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の方法であって、前記ハロゲン化金属が、 $ZnBr_2$ であり、そして前記脱水剤が、 $POCl_3$ である、方法。 10

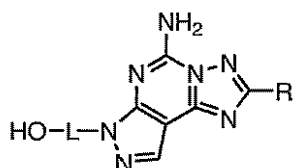
【請求項 1 8】

請求項 1 6 に記載の方法であって、前記ハロゲン化塩が、 $NaCl$ であり、そして前記脱水剤が、 P_2O_5 である、方法。

【請求項 1 9】

式 1

【化 2 6】



式 1

の化合物を調製するための方法であって、
ここで、

L は、アルキレンであり；

R は、アリール、ヘテロアリール、 R^{1-} - アリール、 R^{1-} - ヘテロアリールまたはシクロアルケニルであり；

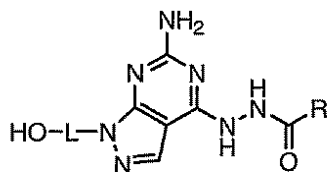
R^{1-} は、水素、アルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^{1-2}R^{1-3}$ 、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり； 30

そして

R^{1-0} は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-S(O)_0-2$ アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基であり；

触媒量のハロゲン化金属または触媒量のハロゲン化塩および脱水剤の存在下で、式 2

【化 2 7】



式 2

の化合物を反応させることによって、該式 2 の化合物を同時に (1) 環化および (2) ハロゲン化させて、式 1 の化合物を形成させる工程、を包含する、方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の方法であって、前記脱水剤が、オキシハロゲン化リンである、方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法であって、前記脱水剤が、 P_2O_5 または $POCl_3$ である、方 50

法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の方法であって、前記脱水剤が、 POCl_3 である、方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 9 に記載の方法であって、前記ハロゲン化金属が、ハロゲン化亜鉛である、方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の方法であって、前記ハロゲン化金属が、 ZnBr_2 である、方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載の方法であって、前記ハロゲン化金属が、 ZnBr_2 であり、そして前記脱水剤が、 POCl_3 である、方法。 10

【請求項 2 6】

請求項 1 9 に記載の方法であって、前記ハロゲン化塩が、 NaCl であり、そして前記脱水剤が、 P_2O_5 である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、7 位にアミノアルキル置換基を有する、置換された 5 - アミノ - ピラゾロ [4, 3 - e] - 1, 2, 4 - トリアゾロ - [1, 5 - c] ピリミジン化合物を調製するための方法に関する。 20

【背景技術】

【0002】

(背景)

特許文献 1 に開示されている置換された 5 - アミノ - ピラゾロ [4, 3 - e] - 1, 2, 4 - トリアゾロ - [1, 5 - c] ピリミジン化合物は、中枢神経系疾患、特にパーキンソン病の処置における A_2a レセプターアンタゴニストとして有用である。

【0003】

特許文献 1 は、ヒドラジンの脱水による転位を含む 5 - アミノ - 2 - 置換 - ピラゾロ [4, 3 - e] - 1, 2, 4 - トリアゾロ - [1, 5 - c] ピリミジンを調製するための方法を開示している。 30

【特許文献 1】国際公開第 01 / 92264 号パンフレット

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

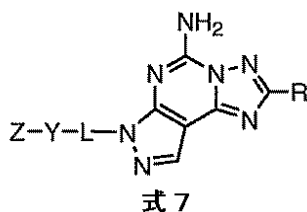
【0004】

(発明の要旨)

本発明は、式 7

【0005】

【化 2 8】



40

【0006】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を調製するための方法に関し、ここで、

L は、アルキレンであり；

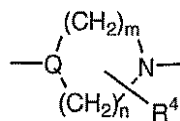
50

R は、アリール、ヘテロアリール、 R^1 -アリール、 R^1 -ヘテロアリールまたはシクロアルケニルであり；

Y は、 $-N(R^2)CH_2CH_2N(R^3)-$ 、 $-OCH_2CH_2N(R^2)-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-$ 、または

【0007】

【化29】



10

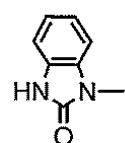
【0008】

であり、そして

Z は、アリール、 R^5 -アリール、アラルキル、 R^5 -アラルキル、ヘテロアリール、 R^5 -ヘテロアリール、(アリール)₂アルキル-、 $R^6-C(O)-$ 、 R^6-SO_2- 、

【0009】

【化30】



20

【0010】

R^5 -アリール- $CH(OH)-$ もしくはアリール- $CH(OH)-$ であるか；または Q が、

【0011】

【化31】



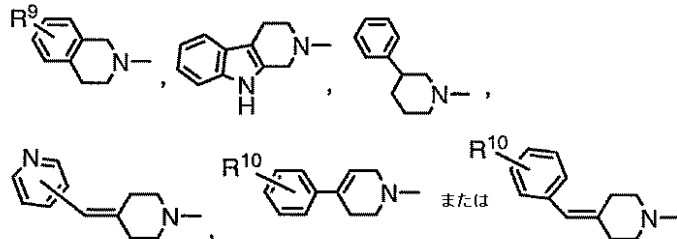
【0012】

である場合、Z はまた、フェニルアミノもしくはピリジルアミノであるか；あるいは

Z および Y は一緒になって、

【0013】

【化32】



40

【0014】

であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R^2 および R^3 は、水素およびアルキルからなる群より独立して選択され；

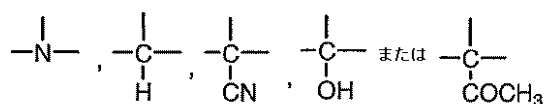
m および n は、各々独立して 2 または 3 であり；

Q は、

50

【 0 0 1 5 】

【 化 3 3 】



【 0 0 1 6 】

であり；

R^4 は、水素およびアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であるか、または同じ炭素上の 2 個の R^4 の置換基は、= O を形成し得；

10

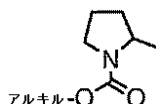
R^5 は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、-CN、ジアルキルアミノ、-CF₃、-OCF₃、アセチル、-NO₂、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ジアルコキシ-アルコキシ、アルコキシ-アルコキシ-アルコキシ、カルボキシ-アルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、シクロアルキル-アルコキシ、ジアルキル-アミノ-アルコキシ、モルホリニル、アルキル-SO₂-、アルキル-SO₂-アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、アルキルカルボニル-アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ-アルコキシ、-SO₂NH₂、またはフェノキシからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基であるか；あるいは隣接した R^5 の置換基は一緒になって、-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-O-CF₂-O-または-O-CF₂CF₂-O-であり、そしてその R^5 の置換基が結合する炭素原子と環を形成し；

20

R^6 は、アルキル、アリール、 R^5 -アリール、アラルキル、 R^5 -アラルキル、ヘテロアリール、 R^5 -ヘテロアリール、 R^5 -シクロアルキル、シクロアルキル、アルキル-OC(O)-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル-、ジアルキル-アミノメチルまたは

【 0 0 1 7 】

【 化 3 4 】



30

【 0 0 1 8 】

であり；

R^9 は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、-CF₃ およびアルコキシ-アルコキシからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり；

R^{10} は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、-CN、-NH₂、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-CF₃、-OCF₃ および-S(O)₀₋₂アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基であり；

R^{12} は、水素またはアルキルであり；

そして

R^{13} は、アルキル-C(O)-またはアルキル-SO₂-であり；

40

以下の工程

a) 式 6

【 0 0 1 9 】

【 化 3 5 】



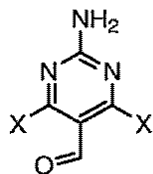
50

【 0 0 2 0 】

の化合物をハロゲン化およびホルミル化させて、式 5

【 0 0 2 1 】

【 化 3 6 】



式 5

10

【 0 0 2 2 】

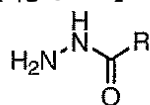
の化合物を得る工程であって、

ここで、X は、ハロゲンである工程

(b) 塩基の存在下で、その式 5 の化合物を式 4

【 0 0 2 3 】

【 化 3 7 】



式 4

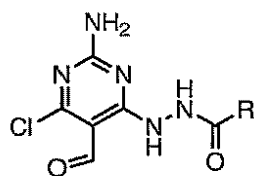
20

【 0 0 2 4 】

のヒドラジンと結合させて、式 3

【 0 0 2 5 】

【 化 3 8 】



式 3

30

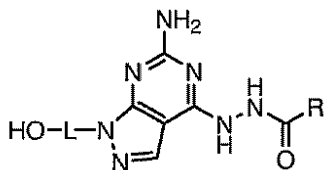
【 0 0 2 6 】

の化合物を形成させる工程

(c) その式 3 の化合物を式 HO - L - NHNH₂ の化合物と反応させて、式 2

【 0 0 2 7 】

【 化 3 9 】



式 2

40

【 0 0 2 8 】

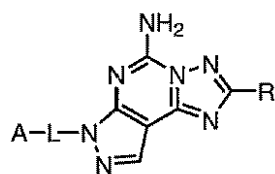
の化合物を形成させる工程

(d) 触媒量のハロゲン化金属または触媒量のハロゲン化塩および脱水剤の存在下で、その式 2 の化合物を反応させることによって、その式 2 の化合物を、同時に (1) 環化および (2) ハロゲン化させて、式 1

50

【 0 0 2 9 】

【 化 4 0 】



式 1

【 0 0 3 0 】

10

の化合物を形成させる工程であって、
ここで、Aは、ハロゲンである工程；
および

(e) 塩基の存在下で、その式1の化合物を、式8

【 0 0 3 1 】

【 化 4 1 】

Z-Y-H

式 8

【 0 0 3 2 】

20

の化合物と結合させることによって、上記の式7の化合物を調製する工程
を包含する。

【 0 0 3 3 】

特に、本発明は、式1の化合物を式8の化合物と結合させて、式7の化合物を得ること
に関するとともに、その式1の化合物の環化およびハロゲン化に関する。

【 0 0 3 4 】

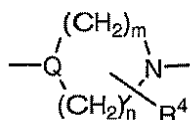
(詳細な説明)

本発明の1つの局面は、式7の化合物を調製するための方法であって、ここで、Lは、
エチレンであり；Rは、R¹ - フラニル、R¹ - チエニル、R¹ - ピリジル、R¹ - ピリ
ジルN - オキシド、R¹ - オキサゾリル、R¹⁰ - フェニル、R¹ - ピロリルまたはシク
ロアルケニルであり；R¹は、水素またはハロゲンであり；Yは、

30

【 0 0 3 5 】

【 化 4 2 】



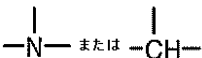
【 0 0 3 6 】

であり、ここで、Qは、

40

【 0 0 3 7 】

【 化 4 3 】



【 0 0 3 8 】

であり；Zは、R⁵ - フェニル、R⁵ - ヘテロアリール、R⁶ - C (O) - または R⁶ -
S O₂ - であり；そして R⁶ は、R⁵ - フェニルである。

【 0 0 3 9 】

本発明の別の局面は、式7の化合物を調製するための方法であり、ここで、Rは、R¹
- フラニルであり；R¹は、水素またはハロゲンであり；Qは、

50

【 0 0 4 0 】

【 化 4 4 】



【 0 0 4 1 】

であり；mおよびnは、各々2であり； R^4 は、水素であり；Zは、 R^5 -フェニルであり；そして R^5 は、アルコキシおよびアルコシアルコキシからなる群より選択される1個の置換基である。

【 0 0 4 2 】

本発明の別の局面は、式7の化合物を調製するための方法であり、ここで、Aは、塩素または臭素である。 10

【 0 0 4 3 】

本発明の別の局面は、式7の化合物を調製するための方法であり、ここで、上記の式 $H O - L - N H N H_2$ の化合物は、2-ヒドロキシエチルヒドラジンである。

【 0 0 4 4 】

本発明の別の局面は、式7の化合物を調製するための方法であり、ここで、上記の脱水剤は、 P_2O_5 または $POCl_3$ であり、好ましくは、 $POCl_3$ である。

【 0 0 4 5 】

本発明の別の局面は、式7の化合物を調製するための方法であり、ここで、上記の脱水剤は、 $POCl_3$ であり、そして上記のハロゲン化金属は、 $ZnBr_2$ である。 20

【 0 0 4 6 】

本発明の別の局面は、式7の化合物を調製するための方法であり、ここで、Rは、 R^1 -フラニルであり、 R^1 は、水素であり、Zは、 R^5 -フェニルであり、そして R^5 は、メトキシエトキシである。

【 0 0 4 7 】

本発明の別の局面は、式7の化合物を調製するための方法であり、ここで、上記の脱水剤は、 P_2O_5 であり、そして上記のハロゲン化塩は、 $NaCl$ である。

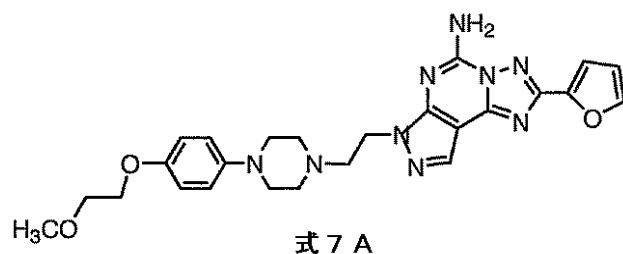
【 0 0 4 8 】

本発明の別の局面は、式7 A

【 0 0 4 9 】

【 化 4 5 】

30



【 0 0 5 0 】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を調製するための方法であり、以下の工程

a) 式 6

【 0 0 5 1 】

40

【化 4 6】



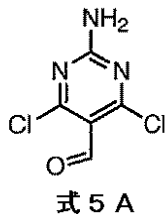
【 0 0 5 2】

の化合物をハロゲン化およびホルミル化させて、式 5 A

【 0 0 5 3】

10

【化 4 7】



【 0 0 5 4】

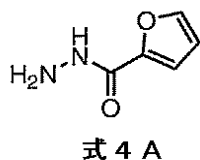
の化合物を得る工程

20

(b) 塩基の存在下で、その式 5 A の化合物を式 4 A

【 0 0 5 5】

【化 4 8】



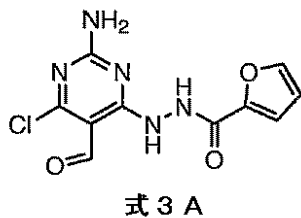
【 0 0 5 6】

のヒドラジンと結合させて、式 3 A

30

【 0 0 5 7】

【化 4 9】



【 0 0 5 8】

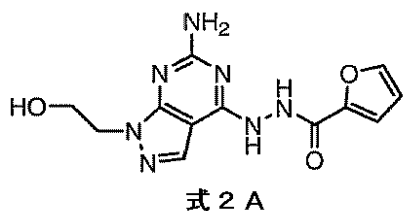
40

の化合物を形成させる工程

(c) その式 3 A の化合物を 2 - ヒドロキシエチルヒドラジンと反応させて、式 2 A

【 0 0 5 9】

【化 5 0】



【 0 0 6 0】

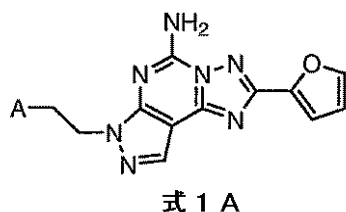
の化合物を形成させる工程

10

(d) 触媒量のハロゲン化金属または触媒量のハロゲン化塩および脱水剤の存在下で、その式 2 A の化合物を反応させることによって、その式 2 A の化合物を同時に (1) 環化および (2) ハロゲン化させて、式 1 A

【 0 0 6 1】

【化 5 1】



20

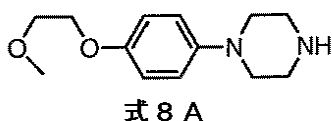
【 0 0 6 2】

の化合物を形成させる工程であって、
ここで、A は、ハロゲンである工程
ならびに

(e) 塩基の存在下で、その式 1 A の化合物を式 8 A

【 0 0 6 3】

【化 5 2】



30

【 0 0 6 4】

の化合物と結合させることによって、上記の式 7 A の化合物を調製する工程、を包含する。
好ましくは、式 7 A の化合物を形成させる方法において、上記のハロゲン化金属は、 $ZnBr_2$ であり、そして上記の脱水剤は、 $POCl_3$ である。代替として、式 2 A の環化およびハロゲン化は、 $NaCl$ および P_2O_5 の存在下で起こる。

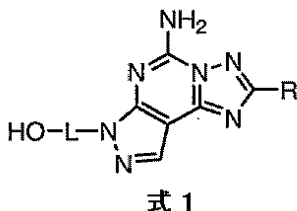
【 0 0 6 5】

本発明のさらなる局面は、式 1

40

【 0 0 6 6】

【化 5 3】



【 0 0 6 7】

50

の化合物を調製するための方法であり、
ここで、

L は、アルキレンであり；

R は、アリール、ヘテロアリール、 R^1 - アリール、 R^1 - ヘテロアリールまたはシクロアルケニルであり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

そして

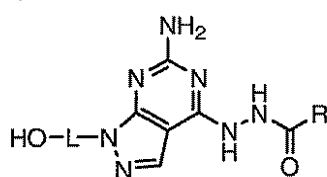
R^{10} は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-S(O)_0-2$ アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基であり；

10

触媒量のハロゲン化金属または触媒量のハロゲン化塩および脱水剤の存在下で、式 2

【0068】

【化54】



式 2

20

【0069】

の化合物を反応させることによって、その式 2 の化合物を同時に (1) 環化および (2) ハロゲン化させて、式 1 の化合物を形成させる工程、を包含する。

【0070】

本発明のさらなる局面は、式 1 の化合物を調製するための方法であり、ここで、上記の脱水剤は、オキシハロゲン化リンであり；好ましくは、 P_2O_5 または $POCl_3$ のいずれかである。

【0071】

30

本発明のさらなる局面は、式 1 の化合物を調製するための方法であり、ここで、上記の脱水剤は、 $POCl_3$ であり、そして上記のハロゲン化金属は、ハロゲン化亜鉛であり、好ましくは、 $ZnBr_2$ である。代替として、本発明のさらなる局面は、式 1 の化合物を調製するための方法であり、ここで、上記のハロゲン化塩は、 $NaCl$ であり、そして上記の脱水剤は、 P_2O_5 である。

【0072】

特許請求の範囲に記載した方法は、式 7 の化合物を製造し、その式 7 の化合物は、A2 レセプターアンタゴニスト活性を有し得、ならびに式 7 の化合物を製造するために使用される中間体化合物を製造する。

【0073】

40

工程 (a) において、式 6 の化合物は、式 5 の化合物に変換される。代表的に、前記の変換は、オキシハロゲン化リン (例えば、 $POCl_3$)、溶媒 (例えば、DMF または DME) の存在下で、約 95 ~ 約 105、好ましくは約 100 の温度で起こる。工程 (a) において、 $POCl_3$ は、ハロゲン化剤であるが、しかし、それは、工程 (d) において後に示したように、脱水剤として使用され得る。

【0074】

工程 (b) において、式 5 の化合物は、式 4 のヒドラジンと結合されて、式 3 の化合物を形成する。この反応は、非プロトン性有機溶媒 (例えば、 CH_3CN)、および無機塩基または有機塩基中で、約 10 ~ 約 100 の温度で、より好ましくは約 20 ~ 約 80、さらにより好ましくは約 30 ~ 約 50、最も好ましくは約 40 の温度で行わ

50

れる。適切な無機塩基の例は、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 KHCO_3 、 NaOH 、 KOH 、 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 Na_3PO_4 および Na_2HPO_4 である。適切な有機塩基の例としては、トリエチルアミン、DBU、ピリジンおよびDIEAが挙げられるが、それらに限定されない。さらに、非プロトン性溶媒（例えば、THFおよびトルエンなど）もまた、この反応においてアセトニトリルを置換し得る。

【0075】

約1～2当量、好ましくは約1当量の式5の化合物が、使用され、そして約1～2当量、好ましくは約1～1.1当量の式4のヒドラジンが、使用される。好ましくは、約1当量の無機塩基が、使用される。好ましくは、式3の活性化化合物は、その反応の前に単離されない。

10

【0076】

工程(c)において、式3の化合物は、 $\text{HO}-\text{L}-\text{NHNH}_2$ の化合物と反応して、式2の化合物を形成する。好ましくは、Lは、エチレンである。この反応は、非プロトン性有機塩基および/または無機塩基（上記を参照のこと）の存在下で、30～約120の温度範囲、好ましくは約50～約100、さらにより好ましくは約70～90、最も好ましくは約80で行われる。約2当量のヒドロキシアルキルヒドラジンが、使用される。

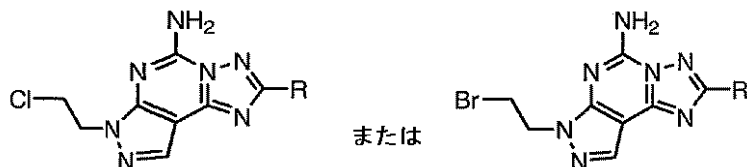
【0077】

工程(d)において、式2の化合物が得られ、触媒量のハロゲン化金属および脱水剤または触媒量のハロゲン化塩および脱水剤の存在下で、その式2の化合物を反応させることによって、その式2の化合物を同時に(1)環化および(2)ハロゲン化させて、式1の化合物を形成させ、その式1の化合物は、以下の式：

20

【0078】

【化55】



30

【0079】

であり得るが、これらに限定されない。工程(d)は、上記の式2の化合物の同時に起こるハロゲン化および環化を記載しているが、改変（例えば、ハロゲン化および環化が、別々の工程として起こる別々の2段階工程）は、本発明の精神および範囲内に含まれることが意図される。

【0080】

この反応は、有機溶媒（例えば、トルエン）中で、約80～約120の温度範囲で、より好ましくは90～約110、最も好ましくは100で行われ、次いで、その後、約0の温度まで冷却およびクエンチされる。

【0081】

40

ハロゲン化金属の特定の例としては、 FeCl_3 、 AlCl_3 、 ZnCl_2 および ZnBr_2 が挙げられるが、これらに限定されない。リンオキシ化合物（phosphorous oxy compound）および金属塩の組み合わせ（例えば、 P_2O_5 および NaCl ）も、所望の生成物を生じる。

【0082】

工程(e)において、式7の化合物は、塩基の存在下で、式1の化合物を式8の化合物と結合させることによって、形成される。好ましい塩基の例としては、アミン、より好ましくはアルキルアミン、さらにより好ましくはトリアルキルアミン、最も好ましくはジイソプロピルエチルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。この反応は、非プロトン性有機溶媒（例えば、DMF、アセトニトリル、トルエン、THFなど）を用いて、約

50

50 ~ 約 120 の温度範囲、好ましくは 65 ~ 100、より好ましくは 75 ~ 85、最も好ましくは 80 で行われる。この反応混合物は、アイスウォーターバス中で約 0 に冷却され、攪拌される（好ましくは 2 時間）。得られた固形物は、濾過、洗浄（例えば、アセトニトリル溶液および水を用いて）および乾燥されて、生成物である、式 7 の化合物を生じる。

【0083】

本発明の方法は、当該分野において以前に報告された手順より、利点を提供する。公知の方法は、最終生成物の 6 員のヘテロアリールを形成するために、非常に毒性および腐食性のある NH_2CN を使用した。特許請求される本方法は、すでに 6 員環を有する出発物質（式 6 の化合物）を使用することによって、この環化工程を完全に避ける。式 6 の化合物は、特許請求される本発明によってさらに処理されて、最終生成物である、式 7 の化合物を生じる。本発明は、毒性のハロゲン化シアンの使用を避け、次に、それによって、より穏和な条件を使用して大規模の製造を可能にし、そして高収率を可能にする。

10

【0084】

本明細書中で使用される場合、「アルキル」とは、脂肪族炭化水素基を意味し、それは、直鎖状であっても、分枝状であってもよく、その鎖中に約 1 個 ~ 約 6 個の炭素原子を含む。分枝状とは、1 つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が、直鎖状のアルキル鎖に結合することを意味する。二価のアルキル基について言及しているアルキレンとは、同様に、直鎖状または分枝状の鎖をいう。

【0085】

「アルコキシ」とは、アルキル - O - 基を意味し、このアルキル基は、他に示されない限り、上記に記載した通りである。適切なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシおよびヘプトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を介してである。

20

【0086】

「シクロアルキル」とは、約 3 個 ~ 約 6 個の炭素原子を含む、非芳香族環系を意味する。適切な単環式のシクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが挙げられる。シクロアルキレンとは、二価のシクロアルキル基をいう。シクロアルケニルとは、1 つの二重結合を含む、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ のシクロアルキル環をいう。 R^1 - 置換シクロアルキルまたは R^5 - 置換シクロアルキルとは、置換可能な環の炭素原子が上記に定義したような置換基を有する基をいう。

30

【0087】

「ヘテロアリール」とは、2 個 ~ 9 個の炭素原子ならびに N、O および S からなる群より独立して選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子からなる 5 個 ~ 10 個の原子の、単環の複素環式芳香族基、二環の複素環式芳香族基またはベンゾ縮合された複素環式芳香族基を意味し、但し、その環は、隣接した酸素原子および / または硫黄原子を含まない。N - オキシドの環の窒素もまた、含まれる。単環のヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピリジル N - オキシドオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニルおよびトリアゾリルである。二環のヘテロアリール基の例は、ナフチリジル（例えば、1, 5 または 1, 7）、イミダゾピリジル、ピリド [2, 3] イミダゾリル、ピリドピリミジニルおよび 7 - アザインドリルである。ベンゾ縮合されたヘテロアリール基の例は、インドリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ベンゾチエニル（すなわち、チオナフテニル）、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリルおよびベンゾフラザニルである。全ての位置異性体が企図される（例えば、2 - ピリジル、3 - ピリジルおよび 4 - ピリジル）。 R^1 - 置換ヘテロアリールまたは R^5 - 置換ヘテロアリールとは、置換可能な環の炭素原子が上記に定義したような置換基を有する基をいう。

40

【0088】

「アルキルチオ」とは、アルキル - S - 基を意味し、このアルキル基は、上記の通りで

50

ある。適切なアルキルチオ基の非限定的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、および *i* - プロピルチオが挙げられる。親部分への結合は、硫黄を介してである。

【0089】

「アルキルスルホニル」とは、アルキル - S (O₂) - 基を意味する。親部分への結合は、スルホニルを介してである。

【0090】

「アルキルスルフィニル」とは、アルキル - S (O) - 基を意味する。親部分への結合は、スルフィニルを介してである。

【0091】

「カルボニル」とは、- C (O) - 部分を意味し、例えば、アルコキシカルボニルとは、アルコキシ - C (O) - 基（すなわち、アルキル - O - C (O) - ）をいう。 10

【0092】

「アセチル」とは、- C (O) C H₃ を意味する。

【0093】

「溶媒和物」とは、1つ以上の溶媒分子との本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合は、様々な程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含む）を含む。特定の場合において、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が、結晶固体の結晶格子に組み込まれる場合、単離され得る。「溶媒和物」は、液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は溶媒分子が H₂ O である、溶媒和物である。 20

【0094】

本発明の特定の化合物は、異なる立体異性形（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体）で存在し得る。本発明は、純粋な形態、およびラセミ混合物を含む混合物の両方において、全てのそのような立体異性体を企図する。

【0095】

特定の化合物は、本質的に酸性である（例えば、それらの化合物は、カルボキシル基またはフェノール性ヒドロキシル基を有する）。これらの化合物は、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。そのような塩の例としては、ナトリウムの塩、カリウムの塩、カルシウムの塩、アルミニウムの塩、金の塩および銀の塩が挙げられ得る。薬学的に受容可能なアミン（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N - メチルグルカミンなど）と形成される塩もまた、企図される。 30

【0096】

特定の塩基性化合物もまた、薬学的に受容可能な塩を生成する（例えば、酸付加塩）。例えば、ピリド - 窒素原子は、強酸と塩を生成し得、一方、塩基性置換基（例えば、アミノ基）を有する化合物も、より弱い酸と塩を生成する。塩の生成のための適切な酸の例は、当業者に周知である塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸および他の鉱酸ならびにカルボン酸である。これらの塩は、従来の様式において、塩を生成するのに十分な量の所望の酸と、遊離塩基形態を接触させることによって、調製される。この遊離塩基の形態は、適切な薄い塩基性水溶液（例えば、希 NaOH 水溶液、希炭酸カリウム水溶液、希アンモニア水溶液および希炭酸水素ナトリウム水溶液）で、塩を処理することによって再生され得る。この遊離塩基の形態は、特定の物理的性質（例えば、極性溶媒における溶解性）において、それらの代表的な塩形態とは、いくらか異なるが、それ以外では、酸の塩および塩基の塩は、本発明の目的のためのそれらのそれぞれの遊離塩基の形態と等価である。 40

【0097】

全てのそのような酸の塩および塩基の塩は、本発明の範囲内の薬学的に受容可能な塩であるように意図され、全ての酸の塩および塩基の塩は、本発明の目的のため、相当化合物の遊離型と等価であると考えられる。

【0098】

以下は、特許請求される本方法を使用する、式 7 の化合物の調製の説明である。

【 0 0 9 9 】

以下の略語が、本明細書および特許請求の範囲に使用される：M s（メチルスルホニル）；M e（メチル）；e tまたはE t（エチル）；T H F（テトラヒドロフラン）；L O D（乾燥による損失）；ジイソプロピルエチルアミン（D I E A）；D M F（ジメチルホルミド）；D B U（1，8ジアザビスクロ[5．4．0]ウンデカ-7-エン）；（D M E）1，2-ジメトキシエタン；およびD M S O（ジメチルスルホキシド）。

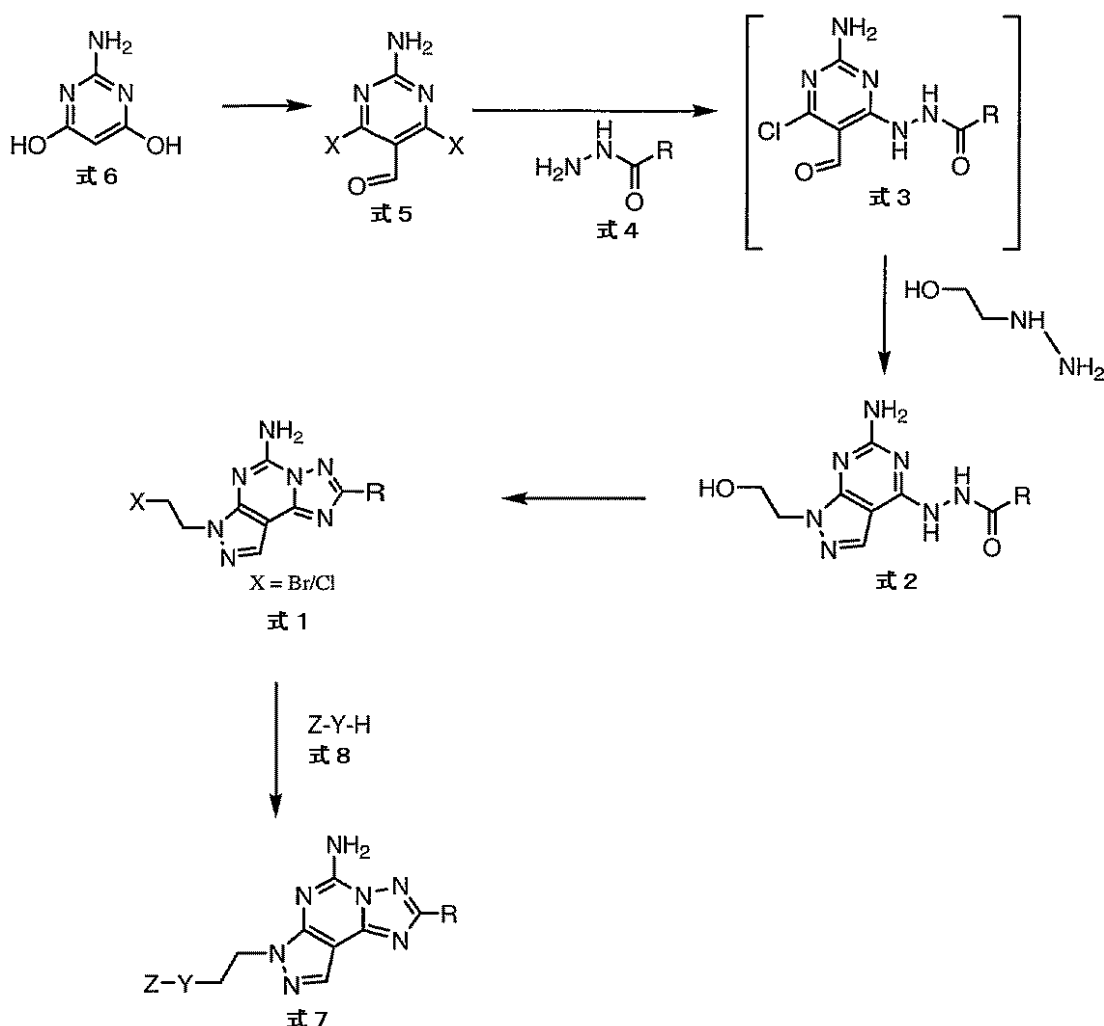
【 0 1 0 0 】

（一般的なスキーム）

以下のスキームは、原料（式 6 の化合物）を開始させて、式 1 の化合物が 2 つの式と結合されて、最終生成物（式 7 の化合物）を製造する最終工程までの特許請求される本方法の概要を説明する。

【 0 1 0 1 】

【 化 5 6 】



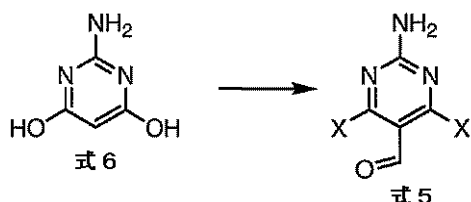
【 0 1 0 2 】

（ 1．式 5 の化合物の生成 ）

最初に、式 6 の化合物を、D M F 中で P O C l₃ と反応させて、加熱し、式 5 の化合物を形成させた。

【 0 1 0 3 】

【化 5 7】



【 0 1 0 4 】

続いて、特許請求される本発明の方法を実施するために、式 5 の化合物を処理した（以下に詳細を記す）。以下に示すように、連続して、式 5 の化合物（X が塩素である）を、反

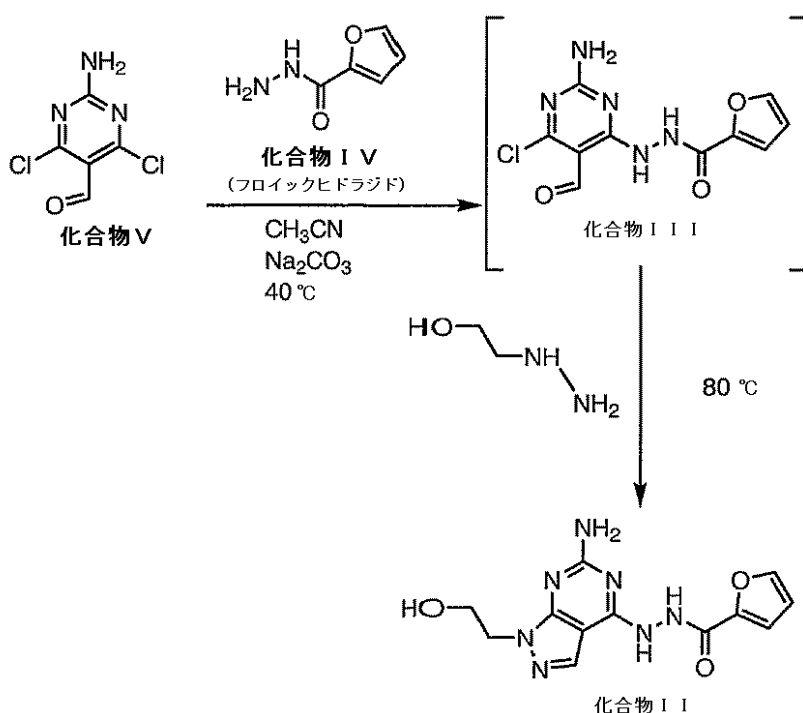
10

【 0 1 0 5 】

（ 2 . 化合物 I I の調製のための手順 ）

【 0 1 0 6 】

【化 5 8】



20

30

【 0 1 0 7 】

化合物 V（1.0 g、1.0 当量）、2 - フロイックヒドラジド（0.7 g、1.1 当量）および炭酸ナトリウム（0.55 g、1.0 当量）を、アセトニトリル（20 mL）に添加し、40 に加熱した。40 で30時間、攪拌した後、続いて、その反応物を60 に加熱した。水（5 mL）中の2 - ヒドロキシエチルヒドラジン（0.7 mL、2 当量）の溶液を、添加した。次いで、その反応混合物を80 に加熱して、2.5 時間攪拌した。一旦、その反応が完了すると、その反応混合物を25 に冷却し、0.1 N HCl（10 mL）を、添加した。その反応混合物を、25 で2時間、攪拌した。次いで、その反応混合物を、減圧下で約10 mLに濃縮した。水（30 mL）を添加し、その反応混合物を、減圧下で約10 mLに濃縮した。その反応混合物を、25で一晩、攪拌した。その固形物を濾過して、2 mLの水、次いで、2 mLのアセトニトリルで洗浄した。その生成物（化合物 I）を、減圧下で25 で乾燥させて、1.1 g（70%）の所望の生成物を得た。LC / MS : m / z = 304 (M + 1)¹ H NMR (DMSO - d₆) : 10.65 (d, 1H) ; 9.52 (d, 1H) ; 7.98 - 7.88 (m, 1H) ;

40

50

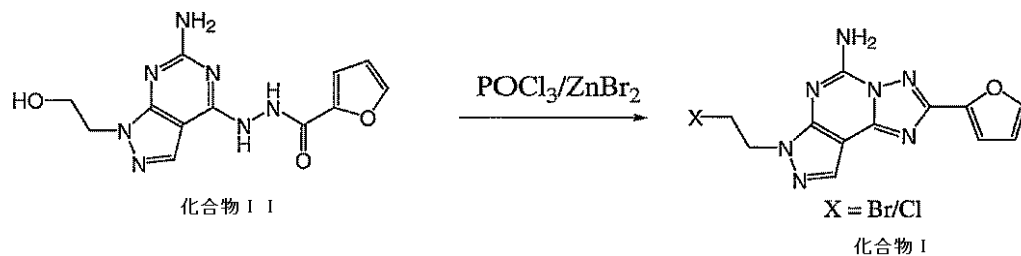
7.42 - 7.29 (m, 1H); 6.73 - 6.70 (m, 1H); 6.35 (s, 2H); 4.9 (s, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.62 (m, 2H)。

【0108】

(3. 化合物 I の調製のための手順)

【0109】

【化59】



10

【0110】

中間体化合物 I I (500 mg、1.0 当量)、臭化亜鉛 (100 mg) および POCl_3 (5 ml) の混合物を、100 に加熱して、6 時間攪拌した。その反応完了の後、次いで、その反応混合物を 0 に冷却して、氷冷水 (15 ml) をゆっくり添加して、その反応をクエンチした。得られた固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、420 mg の生成物である、化合物 I (臭化物および塩化物の混合物として) を得た。

20

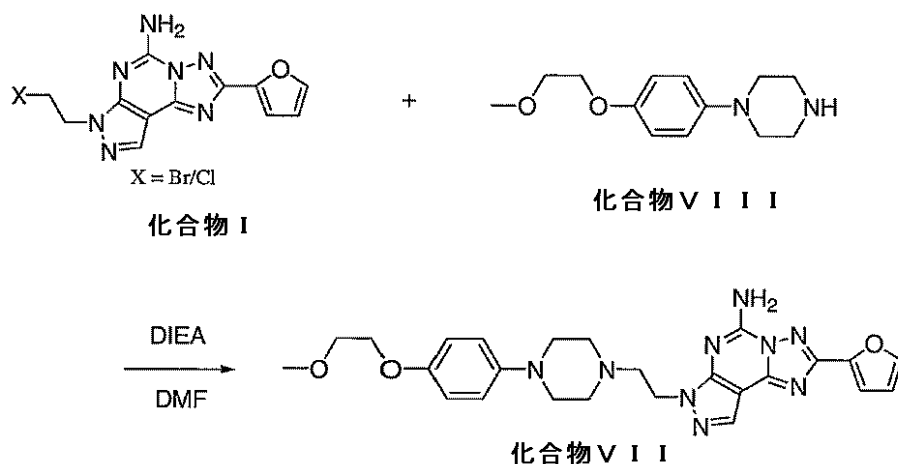
質量スペクトル: $M + 1 = 304$ ($X = \text{Cl}$); $M + 1 = 348$ ($X = \text{Br}$)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.37 (s, 1H), 8.26 (bs, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.48 (m, 4H)。

【0111】

(4. 化合物 V I I の調製のための手順)

【0112】

【化60】



30

40

【0113】

ジメチルホルミド (DMF) (7.2 ml) 中の化合物 I (900 mg、1.0 当量)、化合物 V I I I (1.2 g、2.0 当量) およびジメチルホルミド (DMF) (7.2 ml) 中のジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (1.5 ml、4.5 当量) の混合物を、80 に加熱して、10 時間攪拌した。その反応完了の後、次いで、その反応混合物を、アイスウォーターバス中で 0 に冷却して、2 時間攪拌した。得られた固形物を濾過し、アセトニトリル、水で洗浄して、乾燥させ、870 mg の生成物である、化合物 V I I を得た。質量スペクトル: $M + 1 = 504$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.37 (s,

50

1 H) , 8 . 1 3 (b s , 2 H) , 7 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 1 8 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (m , 4 H) , 6 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 3 8 (m , 2 H) , 4 . 9 3 (m , 2 H) , 3 . 5 6 (m , 2 H) , 3 . 3 7 (s , 3 H) , 2 . 9 0 (m , 4 H) , 2 . 8 0 (m , 2 H) , 2 . 5 5 (m , 4 H) , 2 . 4 5 (m , 2 H) 。

【 0 1 1 4 】

本発明は、上記に示した特定の実施形態と併せて記載しているが、それらの多くの代替、改変および変更は、当業者に明らかである。全てのそのような代替、改変および変更は、本発明の精神および範囲内に含まれると意図される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No.
PCT/US2004/039847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/14
/(C07D487/14,249:00,239:00,231:00)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/92264 A (SCHERING CORPORATION; NEUSTADT, BERNARD, R; LINDO, NEIL, A; GREENLEE,) 6 December 2001 (2001-12-06) cited in the application page 5 - page 6; claims 11-13 -----	1-26
A	WO 95/01356 A (SCHERING-PLOUGH S.P.A; BARALDI, PIER, GIOVANNI; ZAPPATERRA, LAURA; ONG) 12 January 1995 (1995-01-12) pages 12,13; claim 7 ----- -/-	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 2005

Date of mailing of the international search report

20/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentleer 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/039847

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BARALDI P G ET AL: "Design, synthesis, and biological evaluation of C9- and C2-substituted pyrazolo(4,3-e)-1,2,4-triazolo(1,5-c)pyrimidines as new A2A and A3 adenosine receptors antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 46, no. 7, 27 March 2003 (2003-03-27), pages 1229-1241, XP002256636 ISSN: 0022-2623 Scheme 3a, page 1232</p>	1-26

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US2004/039847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0192264	A	06-12-2001	AT 293627 T 15-05-2005
			AU 6808901 A 11-12-2001
			BR 0111015 A 11-01-2005
			CA 2410237 A1 06-12-2001
			CN 1451007 A 22-10-2003
			CZ 20023886 A3 12-02-2003
			DE 60110219 D1 25-05-2005
			EP 1283839 A1 19-02-2003
			JP 2003535094 T 25-11-2003
			MX PA02011625 A 27-03-2003
			NO 20025651 A 23-01-2003
			PL 360472 A1 06-09-2004
			SK 16712002 A3 05-08-2003
			WO 0192264 A1 06-12-2001
			US 2004023997 A1 05-02-2004
			US 2002099061 A1 25-07-2002
			US 2005026932 A1 03-02-2005
			ZA 200208898 A 01-03-2004
WO 9501356	A	12-01-1995	IT 1264901 B1 17-10-1996
			AU 7072394 A 24-01-1995
			WO 9501356 A1 12-01-1995

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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 クオ , シェン - チュン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07083 , ユニオン , グレンウッド コート 140

(72)発明者 トラン , ロク タン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08854 , ピスカタウェイ , ヴァッサー ドライブ 235

(72)発明者 チャン , ポンイ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27713 , ダラム , シュガー パイン トレイル 3200 - 103

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC05 DD02 EE06 FF02 FF10 GG04 HH02

4C086 AA01 AA04 CB05 MA01 MA04 NA20 ZA01

4H039 CA42 CH10