世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 473/00, A61K 31/52	A1	(11) 国際公開番号	WO99/28320
		(43) 国際公開日	1999年6月10日(10.06.99)

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05320

(22) 国際出願日 1998年11月26日(26.11.98)

(30) 優先権データ
特願平9/350000 1997年12月3日(03.12.97) JP

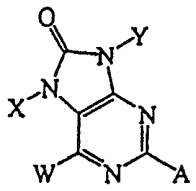
(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
大日本製薬株式会社
(DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
Osaka, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
村田晃哉(MURATA, Teruya)[JP/JP]
〒595-0055 大阪府泉大津市なぎさ町3番1-1009号 Osaka, (JP)
増本 薫(MASUMOTO, Kaoru)[JP/JP]
〒572-0002 大阪府寝屋川市成田東が丘3番17号 Osaka, (JP)
近藤勝紀(KONDO, Katsunori)[JP/JP]
〒564-0002 大阪府吹田市岸部中1丁目6番5-102号 Osaka, (JP)
古川 清(FURUKAWA, Kiyoshi)[JP/JP]
〒520-0531 滋賀県滋賀郡志賀町小野水明2丁目12番地4
Shiga, (JP)
岡 眞(OKA, Makoto)[JP/JP]
〒567-0011 大阪府茨木市高田町17番26号 Osaka, (JP)
(74) 代理人
弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.)
〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル
青山特許事務所 Osaka, (JP)

(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: **2-ARYL-8-OXODIHYDROPURINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME, AND INTERMEDIATES THEREOF**

(54)発明の名称 2－アリール－8－オキソジヒドロプリン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体



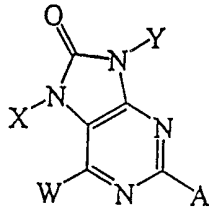
(I)

(57) **Abstract**

2-Aryl-8-oxodihydropurine derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof. These compounds are useful as remedies and preventives for diseases associated with anxiety (neurosis, psychophysiologic disorder, anxiety disorder, etc.), central diseases such as depression and epilepsy and circulatory diseases such as angina pectoris and hypertension. In said formula, A represents optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl; and either X or Y represents [Q]:-CH(R^3)CON(R^1)(R^2).

(57)要約

下記式（Ｉ）



(I)

（式中、Ａは非置換もしくは置換フェニルまたは非置換もしくは置換ヘテロアリール；ＸおよびＹのいずれか一方は、式［Ｑ］：－ＣＨ（Ｒ^{3}）ＣＯＮ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{2}）で表される基を意味する。）で表される２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。該化合物は不安関連疾患（神経症、心身症、不安障害、およびその他）、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボズニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴー
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルギナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダッド・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴー	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴィェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴースラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュー・ジーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

明　細　書

２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体

技術分野

本発明は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体に選択的に作用する新規な２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体、更に詳しくはプリン環の７位または９位に酢酸アミド部分を有する２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体に関する。

背景技術

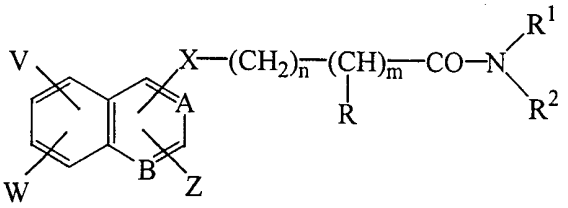
ヒトを含む哺乳類の組織には、３つのベンゾジアゼピン(以下、「ＢＺ」と略記することもある)認識部位があり、それぞれ「中枢型(ω_1, ω_2)」および「末梢型(ω_3)」ベンゾジアゼピン受容体と称されている(以下、それぞれ「ＢＺω_1受容体」、「ＢＺω_2受容体」および「ＢＺω_3受容体」と称することもある)。このうち、中枢型ＢＺ受容体は中枢神経のγ－アミノ酪酸(以下、「ＧＡＢＡ」と称することもある)$_A$－ＢＺ受容体－Ｃｌ－イオンチャンネル複合体上に存在するＢＺ系化合物の結合部位であるのに対し、末梢型ＢＺ受容体は、中枢、末梢の組織や器官に広く分布している(脳、腎臓、肝臓、心臓等)。特に、副腎や睾丸等の内分泌系臓器や肥満細胞、リンパ球、マクロファージ、血小板等の生体炎症免疫機構に深く関わる細胞には末梢型ＢＺ受容体が高密度に存在することから、最近、その生理的役割への関心が高まっている。一方、脳の末梢型ＢＺ受容体はグリア細胞のミトコンドリア膜に多く存在し、コレステロールのミトコンドリア膜内への取り込みに関与し、プレグネノロンを経てニューロステロイドと称されるプロゲステロンやアロプレグナノロン等への生合成経路に影響を与えると考えられている。従って、末梢型ＢＺ受容体を刺激すると、脳内でのニューロステロイドの生成が促進され、これらのステロイドがＧＡＢＡ$_A$－ＢＺ受容体－Ｃｌ－イオンチャンネル複合体上に存在するニューロステロイド認識部位(ベンゾジア

ゼピン受容体とは異なる部位)に結合してＣｌイオンチャネル開口過程に影響を与えると考えられている[Romeo, E. ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 971-978 (1992)参照]。

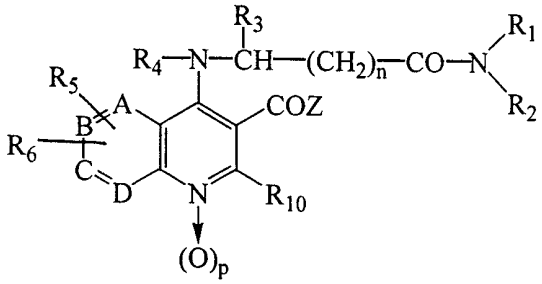
非ＢＺ骨格を有し、末梢型ＢＺ受容体に対して選択的に親和性を示す化合物は、特開昭５８－２０１７５６号公報(＝ＥＰ－Ａ－９４２７１)で報告されて以来、特許出願等において相当数報告されているが、医薬品として実用化されている化合物はない。

非ＢＺ骨格を有し、末梢型ＢＺ受容体に対して選択的親和性を示す化合物としては、例えば次のものが知られている。

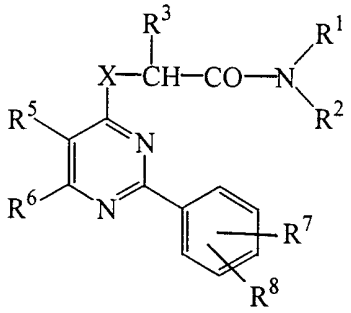
特開昭６２－５９４６号公報[ＵＳＰ－４７８８１９９、ＥＰ－Ａ－２０５３７５(パテントファミリー)]には、下記式で表されるアミド類が末梢型ＢＺ受容体類と結合し、抗不安剤、鎮痙剤および抗狭心症剤、並びに免疫欠損症状の治療薬として有用であると記載されている。



特開平２－３２０５８号公報(＝ＥＰ－Ａ－３４６２０８、ＵＳＰ－５０２６７１１)には、下記式で表される４－アミノ－３－カルボキシシキノリン類がインビトロおよびインビボで末梢型ＢＺ受容体に対し親和性を有し、ヒトの心臓血管疾患の防止および治療、または抗アレルギー薬として、および感染症状の予防もしくは治療、または不安症状の治療に使用できると記載されている。



ＷＯ９６－３２３８３号公報には、下記式で表される酢酸アミド誘導体がＢＺω$_3$受容体に選択的に作用すると共に抗不安作用や抗リウマチ作用を有し、不安関連疾患や免疫疾患の治療に使用できると記載されている。



[式中、Ｘは－Ｏ－または－ＮＲ^4－を意味し、

Ｒ^{1}は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、

Ｒ^{2}は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基等を意味し、

Ｒ^{3}は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、

Ｒ^{4}は水素原子、低級アルキル基等を意味し、

Ｒ^{5}は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、非置換もしくは置換ベンジルオキシ(低級)アルキル基、アシルオキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アミノ(低級)アルキル基、ニトロ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基、保護されたカルボキシル基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基を意味し、

Ｒ^{6}は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基または非置換もしくは置換フェニル基を意味するか、或いはＲ^{5}およびＲ^{6}は一緒になって－(ＣＨ$_2$)ｎ－(ここにおいて、ｎは３、４、５または６を意味する)を形成し、

Ｒ^{7}は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、

シアノ基またはニトロ基を意味し、

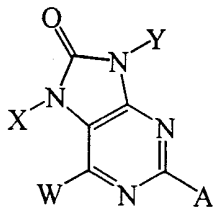
R^8は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する]

発明の開示

本発明者らは、$BZ\omega_3$受容体に選択的かつ強力に作用する化合物を得るべく鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表される2－アリール－8－オキソジヒドロプリン誘導体がこの目的に合致することを見いだし、本発明を完成した。

本発明は、$BZ\omega_3$受容体に選択的かつ強力に作用する新規な2－アリール－8－オキソジヒドロプリン誘導体、更に詳しくはオキソジヒドロプリンの7位または9位に酢酸アミド部分が結合した2－アリール－8－オキソジヒドロプリン誘導体を提供することを目的とする。殊に本発明は、抗不安作用を有する有用な化合物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物の製造方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物を製造するための中間体を提供することを目的とする。これらの目的および他の目的および利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。

本発明によれば、下記式(I)で表される2－アリール－8－オキソジヒドロプリン誘導体およびその製薬学的に許容される酸付加塩、その製造方法、および該化合物を含有する医薬組成物、



(I)

[式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基を意味し、

Xは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、カルバモイル基、ジ

(低級)アルキルカルバモイル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

$$-CH(R^3)CON(R^1)(R^2) \qquad [Q]$$

(式中、R^1は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、R^2は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味するか、或いはR^1およびR^2は隣接する窒素原子と一緒になって1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、R^3は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する)

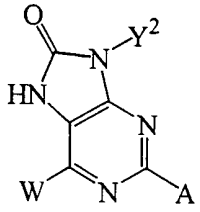
Yは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

$$-CH(R^3)CON(R^1)(R^2) \qquad [Q]$$

(式中、R^1、R^2およびR^3は前掲に同じものを意味する)

Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する。但し、上記式(I)においてXおよびYのいずれか一方は上記式[Q]で表される基であり、他方はそれぞれ式[Q]以外の前掲XおよびYと同じ基である]

並びに下記式(II)で表される中間体が提供される。



(II)

[式中、Y^2は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、AおよびWは前掲に同じものを意味する]

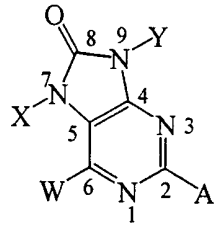
式(I)で表される化合物の製薬学的に許容される酸付加塩とは、酸付加塩を形

成し得るに十分な塩基度を有する場合の式(Ⅰ)の化合物の製薬学的に許容される酸付加塩を意味し、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

式(Ⅰ)で表される化合物およびその中間体である式(II)の化合物並びにこれらの酸付加塩は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物および溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

式(Ⅰ)の化合物は、場合により１個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生ずることがある。従って、式(Ⅰ)の化合物は、場合により２種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物およびラセミ体は本発明の化合物に包含される。

本発明の２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体は、下記式に示すようにプリン環の位置番号が付与され、本明細書においてはこの位置番号に従って命名する。



(I)

(式中、A、W、X、およびYは前掲に同じものを意味する)

本明細書における用語を以下に説明する。

低級アルキル基および低級アルキル部分は、特に断らない限り炭素数１～６のものを意味し、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられるが、低級アルキル基としては炭素数１～４のものが好ましい。「低級アルコキシ基」とは炭素数１～６のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシが挙げられる。「低級アルケニル基」とは、１－２位間以外に二重結合を１個有す

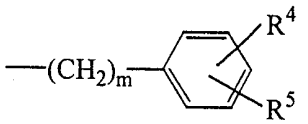
る炭素数３～６のものを意味し、例えば、アリル、２－ブテニルが挙げられる。「シクロアルキル基」とは炭素数３～８のものを意味し、具体例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキル(低級)アルキル基」とは、上記「シクロアルキル基」が置換している炭素数１～４のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。「ヒドロキシ(低級)アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピルが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。「モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基」とは、炭素数１～４のアルキル基が１個または２個置換しているアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノが挙げられる。

「非置換もしくは置換フェニル基」とは、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ、シアノおよびニトロから選ばれる１個または２個で置換されていてもよいフェニル基を意味し、例えば、フェニル；２－、３－または４－クロロフェニル；２－、３－または４－ブロモフェニル；２－、３－または４－フルオロフェニル；２，４－ジクロロフェニル；２，４－ジブロモフェニル；２，４－ジフルオロフェニル；２－、３－または４－メチルフェニル；２－、３－または４－メトキシフェニル；２－、３－または４－トリフルオロメチルフェニル；２－、３－または４－ヒドロキシフェニル；２－、３－または４－アミノフェニル；２－、３－または４－メチルアミノフェニル；２－、３－または４－ジメチルアミノフェニル；２－、３－または４－シアノフェニル；２－、３－または４－ニトロフェニルが挙げられる。

「非置換もしくは置換フェニル基(低級)アルキル基」とは、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ、シアノおよびニトロから選ばれる１個または

2個で置換されていてもよいフェニル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基を意味し、例えば、ベンジル；2－、3－または4－クロロベンジル；2－、3－または4－ブロモベンジル；2－、3－または4－フルオロベンジル；2，4－ジクロロベンジル；2，4－ジブロモベンジル；2，4－ジフルオロベンジル；2－、3－または4－メチルベンジル；2－、3－または4－メトキシベンジル；2－、3－または4－トリフルオロメチルベンジル；2－、3－または4－ヒドロキシベンジル；2－、3－または4－アミノベンジル；2－、3－または4－メチルアミノベンジル；2－、3－または4－ジメチルアミノベンジル；2－、3－または4－シアノベンジル；2－、3－または4－ニトロベンジル；フェネチル；2－(4－クロロフェニル)エチルが挙げられる。

後記式[A″]：



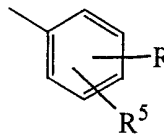
[A"]

で表される基の具体例としては、上記「非置換もしくは置換フェニル基」および上記の「非置換もしくは置換フェニル基」で置換されている炭素数1および2のアルキル基をそのまま挙げることができるが、好適な具体例としては、フェニル；4－または3－クロロフェニル；4－または3－ブロモフェニル；4－または3－フルオロフェニル；4－メトキシフェニル；4－トリフルオロメチルフェニル；4－ヒドロキシフェニル；ベンジル；2－、3－または4－クロロベンジル；4－ブロモベンジル；3－または4－フルオロベンジル；4－メチルベンジル；4－メトキシベンジル；4－トリフルオロメチルベンジル；4－ヒドロキシベンジル；フェネチル；2－(4－クロロフェニル)エチルが挙げられる。

「非置換もしくは置換ヘテロアリール基」とは、C_1～C_3アルキルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも1個含む5員環ないし6員環の単環性ヘテロアリール基または5員環ないし6員環の二環性ヘテロアリール基を意味し、例えば2－、3－または4－ピリジル；5－メチル－2－ピリジル；2－または3－チエニル；2－または

3－フリル；2－、4－または5－ピリミジニル；2－または3－ピラジニル；1－ピラゾリル；2－イミダゾリル；2－チアゾリル；2－イソキサゾリル；5－メチル－3－イソキサゾリル；キノリル；イソキノリルが挙げられる。

本発明の化合物のうちで好適なものは、式(I)において、Aが下記式[A']


[A']

(式中、R^4は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R^5は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)

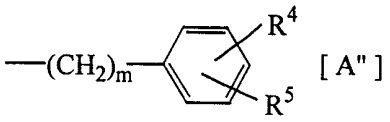
で表される基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基であり、W、XおよびYが前掲に同じものである化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物のうちで更に好適なものは、式(I)において

(a) Xが下記式[Qx]で表される基

$$-CH(R^{31})CON(R^{11})(R^{21}) \qquad [Qx]$$

[式中、R^{11}は低級アルキル基を意味し、R^{21}は低級アルキル基または下記式[A"]


[A"]

(式中、R^4は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R^5は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味し、mは0、1または2を意味する)

で表される基を意味するか、或いはR^{11}およびR^{21}は隣接する窒素原子と一緒になって1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジ

ン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、R^{31}は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]であり、

Yが水素原子または低級アルキル基であるか、或いは

(b) Xが水素原子、低級アルキル基またはカルバモイル基であり、Yが下記式[Qy]で表される基

$$-CH(R^{31})CON(R^{11})(R^{21}) \qquad [Qy]$$

(式中、R^{11}、R^{21}およびR^{31}は前掲と同じものを意味する)

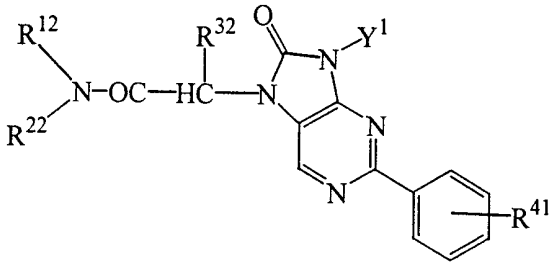
であり、Aは前記式[A']で示される基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基であり、Wは前掲と同じものである化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

一層好適な化合物は、式(I)において、

(a) Xが前記式[Qx]で示される基(式中、R^{11}がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、R^{21}がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基またはハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベンジル基であり、R^{31}は前掲と同じである)であり、Yが水素原子、メチル基またはエチル基であるか、或いは

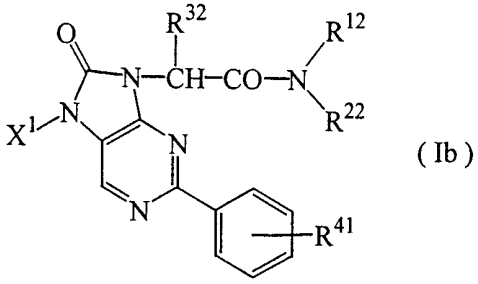
(b) Xが水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、Yが前記式[Qy]で示される基(式中、R^{11}がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、R^{21}がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基またはハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベンジル基であり、R^{31}は前掲と同じである)であり、Aは前記式[A']で示される基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基であり、Wは前掲と同じものである化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

特に好適な化合物としては、下記式(Ｉａ)または(Ｉｂ)で表される２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。



(Ia)

(式中、R^{12}およびR^{22}は同一または異なって、エチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いはR^{12}はメチル基、エチル基またはプロピル基を、R^{22}はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、R^{32}は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、Y^1は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、R^{41}は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)、



(Ib)

(式中、X^1は水素原子、メチル基、エチル基またはプロピル基を意味し、R^{12}およびR^{22}は同一または異なって、エチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いはR^{12}はメチル基、エチル基またはプロピル基を、R^{22}はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、R^{32}は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、R^{41}は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)

上記式(Ｉａ)および(Ｉｂ)において、R^{32}がそれぞれ水素原子である化合物がより好ましい。

特に好適な化合物の具体例としては、例えば次の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド、

８，９－ジヒドロ－９－メチル－Ｎ－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド、

８，９－ジヒドロ－２－(４－フルオロフェニル)－９－メチル－Ｎ－メチル－８－オキソ－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド、

Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－２－(４－フルオロフェニル)－９－メチル－８－オキソ－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド、

７，８－ジヒドロ－７－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド、

７－エチル－７，８－ジヒドロ－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド、

Ｎ－ベンジル－Ｎ－エチル－７，８－ジヒドロ－７－メチル－８－オキソ－２－フェニル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド、

Ｎ－ベンジル－７，８－ジヒドロ－Ｎ－メチル－７－メチル－８－オキソ－２－フェニル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド、

Ｎ－ベンジル－Ｎ－エチル－７，８－ジヒドロ－７－メチル－８－オキソ－２－(４－クロロフェニル)－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド、

Ｎ－ベンジル－７，８－ジヒドロ－Ｎ－メチル－７－メチル－８－オキソ－２－(４－クロロフェニル)－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド。

本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて下記式で表される表１および表２の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

なお、本明細書の表１および表２並びに後記参考例および実施例において記載

の簡略化のために、次のような略号を用いることもある。

Ｍｅ：メチル基

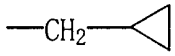
Ｅｔ：エチル基

Ｐｒ：ｎ－プロピル基

Ｂｕ：ｎ－ブチル基

Ｐｅｎｔ：ｎ－ペンチル基

：シクロプロピル基

：シクロプロピルメチル基

Ｂｚｌ：ベンジル基

Ｐｈ：フェニル基

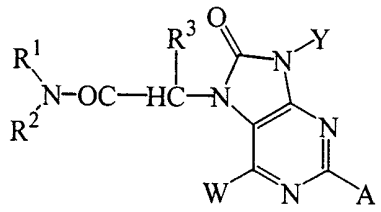
Ｐｙ：ピリジル基

Ｆｕｒ：フリル基

Ｔｈｉ：チエニル基

従って、例えばPh-4-Clは４－クロロフェニル基、Ph-4-Fは４－フルオロフェニル基、2-Thiは２－チエニル基を表す。

表1



R^1	R^2	R^3	A	Y	W
Et	Pr	H	Ph	Et	H
Et	Pr	$-CH_2OH$	Ph	Me	H
Pr	Pr	H	Ph	Me	Me
Pr	Pr	H	Ph-3-F	Me	H
Pr	Pr	Me	Ph	Me	H
Pr	Pr	H	4-Py	Me	H
Pr	Pr	H	2-Fur	Me	Me
Pr	Pr	H	Ph-3-Cl	Me	Me
Me	Ph	H	Ph-3-F	Me	H
Me	Ph	Me	Ph	Me	H
Me	Ph	$-CH_2OH$	Ph	Me	H
Me	Ph	H	Ph	Me	Me
Me	Ph	H	4-Py	Me	H
Me	Ph	H	3-Thi	Me	H
Me	Ph-3-F	H	Ph	Me	H
Me	Ph-4-Cl	H	Ph	Me	H

表１の続き

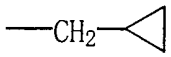
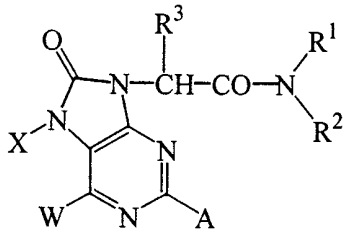
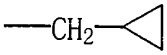
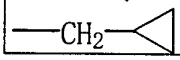
R^1	R^2	R^3	A	Y	W
Me	$-CH_2Ph$	H	3-Py	Me	H
Me	$-CH_2Ph$	H	Ph	Me	Me
Me	$-CH_2CH_2Ph$	H	Ph	Me	H
$-CH_2CH=CH_2$	$-CH_2Ph$	H	Ph	Me	H
Et	Ph	H	Ph		H
Et	Ph	H	Ph		H
Et	Ph	H	Ph-4-F	$-CH_2CH=CH_2$	H
Et	Ph	$-CH_2OH$	Ph	Me	H
Et	Ph	H	Ph-2-F	Me	Me
Et	Ph	H	Ph-3-F	Me	H
Et	Ph	H	Ph-4-F	Me	Me
Et	Ph	H	4-Py	Me	H
Et	Ph-2-F	H	Ph	Me	Me
Et	Ph-3-F	H	Ph	Me	H
Et	Ph-4-OMe	H	Ph-4-F	Me	H
Et	Ph	H	Ph	Me	Me
Et	Ph	H	Ph-2-Cl	Me	H
Et		H	Ph	Me	H

表2



R 1	R 2	R 3	A	X	W
Et	Pr	H	Ph	$-CONH_2$	H
Et	Pr	H	Ph-4-F	Me	H
Pr	Pr	Me	Ph	Me	H
Pr	Pr	H	Ph-4-F	Me	Me
Pr	Pr	H	Ph-3-F	$-CH_2$-cyclopropyl	H
Pr	Pr	H	Ph	$-CH_2CH=CH_2$	Me
Pr	Pr	$-CH_2OH$	Ph	H	H
Pr	Pr	H	Ph-4-Cl	$-CONH_2$	H
Pr	Pr	H	Ph-2-Cl	Me	H
Pr	Pr	$-CH_2OH$	Ph-4-F	H	Me
Pr	Pr	H	3-Py	H	H
Pr	Pr	H	3-Thi	Me	H

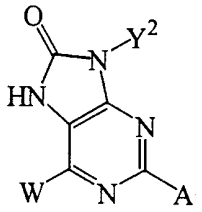
表２の続き

R^1	R^2	R^3	A	X	W
Pr	Pr	H	2-Fur	Et	Me
Me	Ph	H	Ph-4-F	H	H
Me	Ph-2-F	H	Ph	Me	H
Me	Ph-3-Cl	H	Ph	Me	H
Me	Ph	Me	Ph	Me	H
Me	Ph	H	Ph	Et	Me
Me	Ph	$-CH_2OH$	Ph-3-F	Me	H
Me	Ph	H	Ph	$-CONH_2$	H
Me	Ph	H	Ph		Me
Me	$-CH_2Ph$	H	4-Py	Et	H
Me	$-CH_2CH_2Ph$	H	Ph	Et	H
Et	Ph-3-Cl	H	Ph-4-F	H	H
Et	Ph-4-F	H	Ph	H	H
Et	Ph	Me	Ph-4-Cl	H	H
Et	Ph	H	Ph-4-F	Me	H
Et	Ph	H	Ph	$-CONH_2$	H
Et	Ph	H	3-Thi	H	H
Et	Ph	H	4-Py	Me	H
Pr	Ph	H	Ph-4-F	Me	H
Pr		H	Ph-4-Cl	Me	H
	$-CH_2Ph$	H	Ph	Me	H
	$-CH_2Ph$	H	Ph	Me	H

本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

製法(a)

式(I)において、Yが水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基である化合物は、下記式(II)



(II)

(式中、A、WおよびY^{2}は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物と下記式(III)

$$Z-CH(R^3)-CON(R^1)(R^2) \qquad (III)$$

(式中、Zは脱離原子または脱離基を意味し、R^1、R^{2}およびR^{3}は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

式(III)においてZで表される脱離原子または脱離基とは、反応条件下に式(II)の化合物のNH部分の水素原子と共にHZの形で脱離し得る原子または基を意味し、例えば、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲノメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物との反応は、塩基の存在下、無溶媒下または適当な溶媒中で常圧または加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジグライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としては水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが

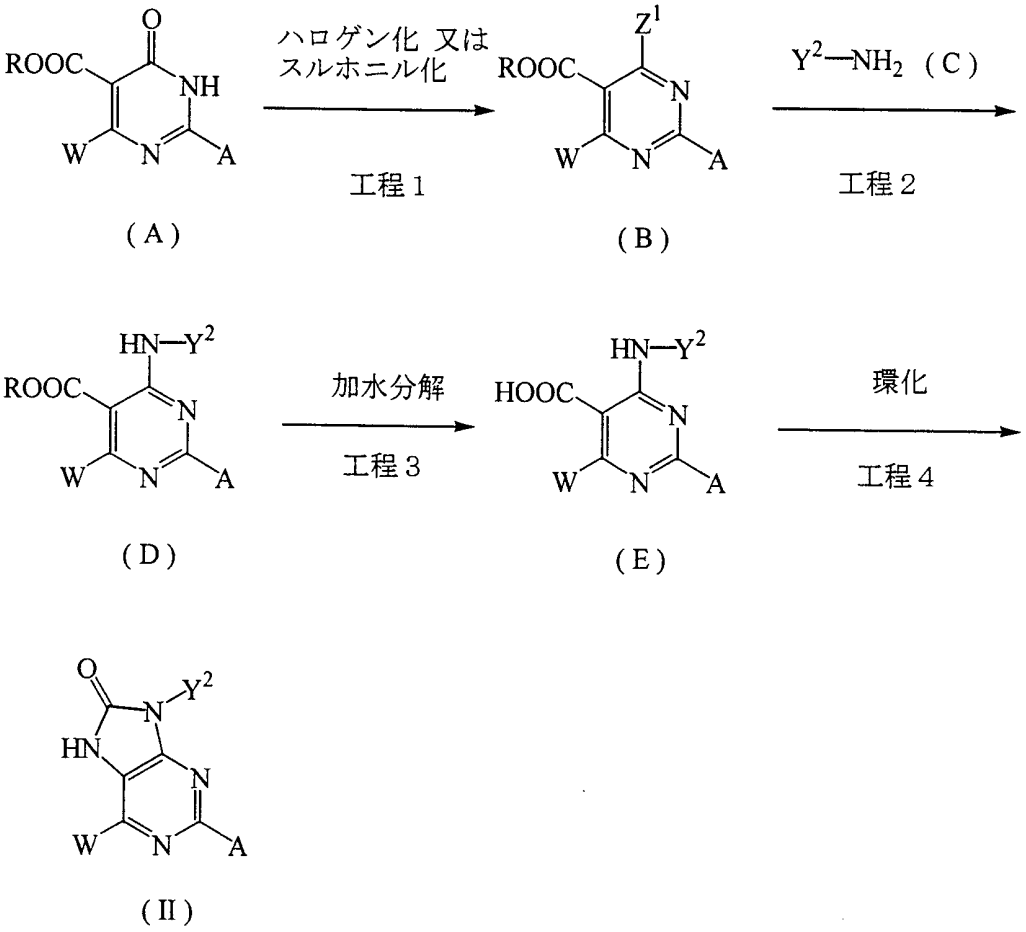
挙げられる。反応温度は通常約－１０℃～約１５０℃で、好ましくは約１０℃～約７０℃である。

上記式(III)においてR[1]および／またはR[3]がヒドロキシ(低級)アルキル基である場合には、該ヒドロキシ(低級)アルキル基は加水素分解により脱離し得る保護基で保護されていることが望ましく、その保護基としては、例えば、ベンジルオキシ、４－クロロベンジルオキシ、３－ブロモベンジルオキシ、４－フルオロベンジルオキシ、４－メチルベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシが挙げられる。これらの保護基は常法の加水素分解により容易にヒドロキシ基に変換することができる。また、後記製法(ｂ)～(ｅ)においてもR[1]および／またはR[3]がヒドロキシ(低級)アルキル基である場合には同様に保護したのち、脱保護することにより、所望の化合物に導くことが望ましい。

式(III)の化合物は、自体公知の方法、例えば、特開昭６２－６４号公報記載の方法またはこれらに準じた方法により製造することができる。

原料化合物(II)は、例えば、下記ルートＡまたはルートＢで示される方法により製造することができる。

ルートA

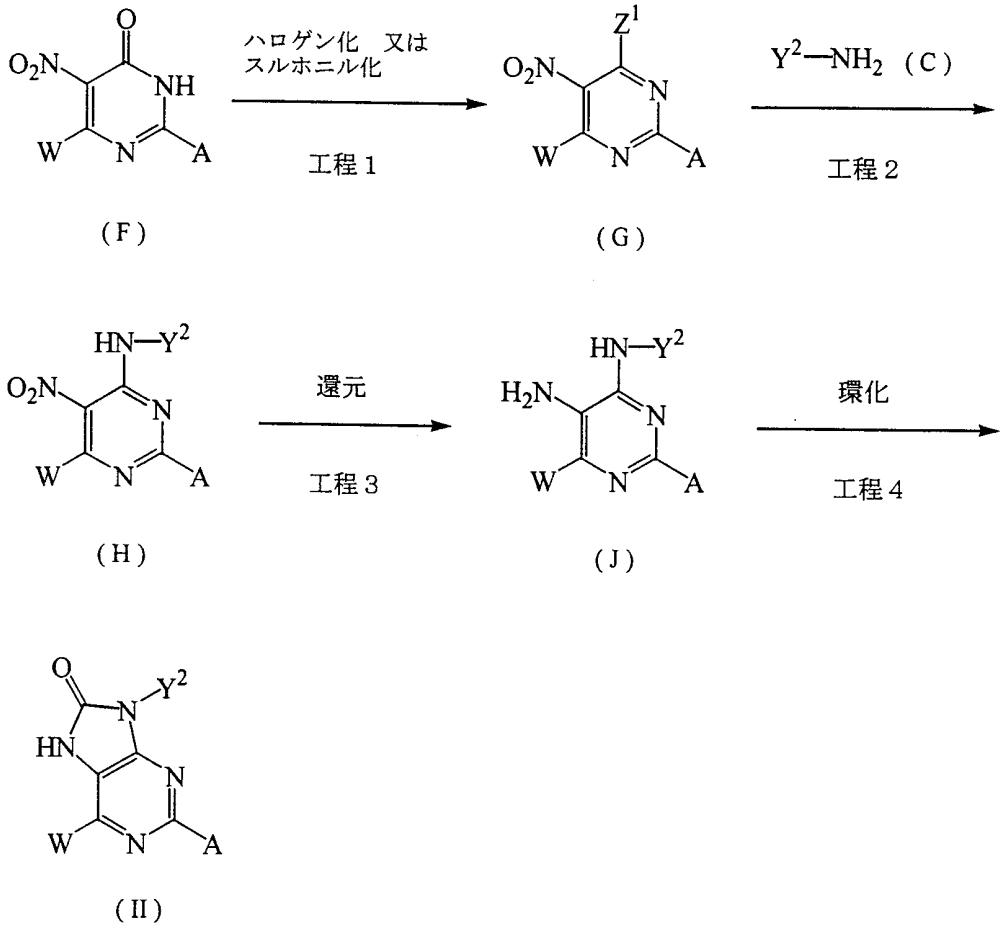


(A) (B) (D) (E)

(II)

(式中、Rは低級アルキル基を意味し、Z^1はハロゲン原子またはp－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基またはアルカンスルホニルオキシ基を意味し、A、WおよびY^2は前掲に同じものを意味する)

ルートB



(F) (G) (H) (J)

(II)

(式中、A、W、Y^2およびZ^1は前掲に同じものを意味する)

工程1：ハロゲン化またはスルホニル化

ハロゲン化は、例えば、式(A)または(F)の化合物とハロゲン化剤(例えば、オキシ塩化リン、三臭化リン)とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えば、式(A)または(F)の化合物とスルホニル化剤(例えば、メタンスルホニルクロリド、p－トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド)とを反応させることにより行われる。

工程2：アミノ化

式(B)または(G)の化合物と式(C)の化合物との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチ

ルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミンのような第三アミンが挙げられるが、式(C)化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約０℃～約200℃で、好ましくは約２０℃～約１００℃である。

ルートＡの工程３：加水分解

本加水分解は常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約２０℃～１００℃である。

ルートＢの工程３：還元

本還元は常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金等の触媒の存在下、水素と反応させることにより行われる。また、本還元反応は金属(例えば、スズ、亜鉛、鉄)または金属塩(例えば、塩化第一スズ)と酸(例えば、塩酸、酢酸)との組み合わせ或いは鉄または塩化第一スズ単独で行うこともできる。溶媒としては、例えば、エタノール、メタノールのようなアルコール類、水、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフランが用いられる。反応温度は通常約０℃～約８０℃であり、常圧または加圧下に行われる。

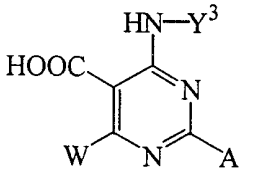
工程４：環化

本反応は後記製法(ｂ)または(ｃ)で説明する方法と同じ方法により行うことができる。

出発物質(Ａ)および(Ｆ)の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法、例えば、J. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952) ; Chem. Ber., 95, 937 (1962) ; J. Org. Chem., 29, 2887 (1964); J. Med. Chem., 35, 4751 (1992); J. Org. Chem., 58, 4490 (1993); Synthesis, 86 (1985) 並びに後記参考例１、１１および１５に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造することができる。

製法(ｂ)

式(Ｉ)において、Ｘが水素原子であり、Ｙが式[Ｑ]で表される基である化合物は、下記式(IV)



(IV)

(式中、Y^3は前記式[Ｑ]で表される基を意味し、ＡおよびＷは前掲に同じものを意味する)

で表される化合物にアジド化合物を反応させることにより製造することができる。

本反応で使用されるアジド化合物としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、ナトリウムアジドが挙げられる。

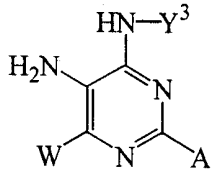
本反応は、塩基の存在下、無溶媒下または適当な溶媒中で常圧または加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、１，２－ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジグライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としてはトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。反応温度は通常約１０℃～約１５０℃で、好ましくは約３０℃～約１２０℃である。

原料化合物(IV)は、ルートＡにおける式(Ｃ)の化合物がY^3-NH_2であるものと式(Ｂ)の化合物を用い、前記ルートＡに示した工程２および工程３の方法に

より製造することができる。さらに、原料化合物(IV)は前記ルートAの式(B)の化合物とアミノ酸類とを用い、ルートAの工程2の方法で置換アミノ基をピリミジン環の4位に導入した後、後記製法(e)に記載の方法でアミド化、さらに必要に応じてアルキル化を行うことによっても製造することができ、具体的に後記参考例63に示す。

製法(c)

式(I)において、Xが水素原子であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(V)



(V)

(式中、A、WおよびY^{3}は前掲に同じものを意味する)

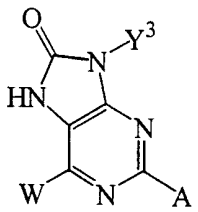
で表される化合物を尿素、カルボニルジイミダゾールまたは炭酸ジエチルと反応させるにより製造することができる。

本反応は、無溶媒下または適当な溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールが挙げられる。反応温度は通常約20℃～約250℃で、好ましくは約60℃～約220℃である。

原料化合物(V)は、ルートBにおける(C)の化合物がY^3-NH_2であるものと式(G)の化合物とを用い、前記ルートBに示した工程2および工程3の方法で製造することができる。

製法(d)

式(I)において、Xが水素原子および式[Q]で表される基以外の基であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、前記製法(b)で得られる下記式(VI)



(VI)

(式中、A、WおよびY^{3}は前掲に同じものを意味する)

の化合物に、下記式(VII)

$$Z-X^2 \qquad (VII)$$

(式中、X^{2}は水素原子および前記式[Q]で表される基以外の前記Xと同じ基であり、Zは前掲に同じものを意味する)

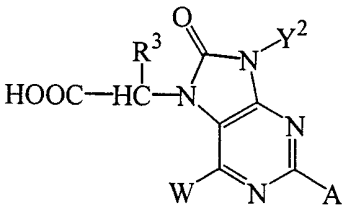
で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

本反応には製法(a)に記載した方法をそのまま使用することができる。

原料化合物(VII)は市販されているか、自体公知の方法で製造することができる。

製法(e)

式(I)において、Xが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(VIII)



(VIII)

(式中、A、R^3、WおよびY^{2}は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物またはその反応性誘導体と下記式(IX)

$$HN(R^{13})(R^{23}) \qquad (IX)$$

(式中、R^{13}およびR^{23}は水素原子またはそれぞれ前記R^{1}およびR^{2}で定義したものと同じものを意味する)

で表される化合物を反応させ、R^{13}およびR^{23}の一方が水素原子である場合には、さらに下記式(X)または(XI)

$$R^{24}-Z \qquad (X)$$

または

$$R^{14}-Z \qquad (XI)$$

(式中、R^{24}は低級アルキル基、シクロアルキル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、R^{14}は低級アルキル基、低級アルケニル基、

シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、Zは前掲に同じものを意味する。但し、R^{13}が水素原子の場合には上記式(X)の化合物を反応させ、R^{23}が水素原子の場合には上記式(XI)の化合物を反応させるものとする)

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

式(VIII)の化合物の反応性誘導体としては、例えば、低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としてはp－ニトロフェニルエステル、2,4,5－トリクロロフェニルエステル、N－ヒドロキシコハク酸イミドエステルが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物または混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

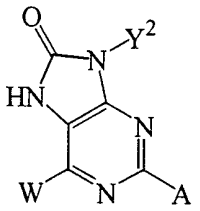
式(VIII)の化合物自体を用いる場合には、N,N'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N'－カルボニルジイミダゾール、N,N'－カルボニルジコハク酸イミド、1－エトキシカルボニル－2－エトキシ－1,2－ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物、ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ－トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートのような縮合剤の存在下に反応させることができる。

式(VIII)の化合物またはその反応性誘導体と式(IX)の化合物との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、アセ

トニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは２種以上混合して用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(IX)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約－３０℃～約２００℃、好ましくは約－１０℃～約１５０℃である。

式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物との反応で得られる生成物と、式(X)または式(XI)の化合物との反応は、前記製法(ａ)で述べた方法で行うことができる。

式(VIII)の化合物は、下記式(II)



(II)

(式中、Ａ、WおよびＹ^{2}は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物に下記式(XII)

$$Z^1-CH(R^3)-COOR \qquad (XII)$$

(式中、Ｒ、Ｒ^{3}およびＺ^{1}は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物を反応させた後、生成物を常法に従って加水分解することにより製造することができる。

本反応には前記製法(ａ)に記載した方法をそのまま使用することができる。

式(X)および式(XI)の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法により製造することができる。

本発明の化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

Ｗが低級アルコキシ基である式(Ｉ)の化合物は、式(Ｉ)の化合物においてＷが

ハロゲン原子である化合物に金属低級アルキレートを反応させることにより製造することができ、具体的に実施例４６に示す。

Wがモノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基である式(Ｉ)の化合物は、式(Ｉ)の化合物においてWがハロゲン原子である化合物にモノもしくはジ(低級)アルキルアミンを反応させることにより製造することができ、具体的に実施例４７に示す。

式(Ｉ)においてフェニル基がヒドロキシ基で置換されている化合物は、式(Ｉ)においてフェニル基がメトキシ基で置換されている化合物を三臭化ホウ素または臭化水素で処理することにより製造することができ、具体的に実施例１７４に示す。

前記各製法により得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。酸付加塩を形成するに十分は塩基度を有する場合の式(Ｉ)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。また、式(Ｉ)の化合物の各種立体異性体は、クロマトグラフィー等の常法に従って分離・精製することができる。

以下に本発明の代表的化合物の試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用の特徴について説明する。

試験例１：中枢型(ω_1, ω_2)および末梢型(ω_3)ベンゾジアゼピン受容体結合試験

ＢＺω_1およびω_2受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Stephens, D. N. らの方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 334-343 (1990)参照]に準拠し、ＢＺω_3 受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Schoemaker, H の方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 225, 61-69 (1983)参照]に準拠して行った。

ω_1、ω_2およびω_3受容体膜標品は７～８週令のウィスター系雄性ラットの小脳(ω_1)、脊髄(ω_2)または腎臓(ω_3)からそれぞれ以下の操作により調製した。

小脳または脊髄に２０倍容の氷冷した緩衝液(５０mMトリスークエン酸緩衝液、pH7.1)を加えホモジナイズした後、４０，０００gで１５分間遠心した。得られた沈渣を同様の操作により４回洗浄後、－６０℃で２４時間凍結保存した。凍結沈

渣を融解後、緩衝液で洗浄・遠心して得られた沈渣を結合試験用緩衝液Ｉ（１２０mM塩化ナトリウム、５mM塩化カリウム、２mM塩化カルシウム、１mM塩化マグネシウムを含む５０mMトリス－塩酸緩衝液、pH７．４）に懸濁（１g組織湿重量／４０ml）したものをＢＺω_1またはω_2受容体膜標品として結合試験に用いた。一方、腎臓に２０倍容の氷冷した結合試験用緩衝液II（１００mM塩化ナトリウムを含む５０mMリン酸ナトリウム－リン酸カリウム緩衝液、pH７．４）を加えホモジナイズした後、４重に重ねたガーゼで濾過した濾液を４０，０００gで２０分間遠心した。得られた沈渣を緩衝液IIに懸濁（１g組織湿重量／１００ml）したものをＢＺω_3受容体膜標品として結合試験に用いた。

標識リガンドおよび非標識リガンドとしては、ＢＺω_1およびω_2受容体結合試験には[^{3}H]フルマゼニル(Ro15-1788)[最終濃度（ω_1：０．３nM）（ω_2：１nM）]とフルニトラゼパム(最終濃度１０μM)を、ＢＺω_3受容体結合試験には[^{3}H]４'－クロロジアゼパム：７－クロロ－１，３－ジヒドロ－１－メチル－５－（４－クロロフェニル）－２Ｈ－１，４－ジアゼピン－２－オン(Ro5-4864)(最終濃度０．５nM)とジアゼパム(最終濃度１００μM)をそれぞれ用いた。インキュベーション条件は、ＢＺω_1およびω_2受容体結合試験では３７℃で３０分間、ＢＺω_3受容体結合試験では０℃で１５０分間行った。なお、ＢＺω_1およびω_2受容体結合試験はビキュクリン(bicuculline:最終濃度１００μM)存在下に行った。

受容体結合試験は以下の操作手順で行った。各試験管に濃度既知の試験化合物、トリチウム標識リガンド、受容体膜標品および結合試験用緩衝液ＩまたはIIを加えて総量１mlの反応液とし、受容体膜標品の添加により反応を開始した。インキュベーション後、受容体に結合した標識リガンドをセルハーベスター(ブランデル社製、米国)を用い、ワットマンGF/Bグラスファイバーフィルター上に吸引濾過することで反応を停止した。直ちに、氷冷した緩衝液[ω_1およびω_2では５０mMトリス－塩酸緩衝液（ｐＨ７．７）；ω_3では緩衝液II]５mlで３回洗浄した。放射活性はフィルターをバイアルに移し、液体シンチレーションカクテル(ACS-II、アマシャム社製、米国)１０mlを加え、一定時間安置した後、シンチレーションカウンターで測定した。特異的結合量は同時に測定した非標識リガンド存在下に

おける非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求めた。なお、試験化合物が標識リガンドの特異的結合量を５０%抑制する濃度（IC_{50}値）はプロビット法で求めた。結果を表３に示す。なお、表５に示した実施例の化合物については、ベンゾジアゼピンω_1およびω_2受容体に対する値がすべて１０００nM以上であった。

表３

試験化合物	ω_3 IC_{50}(nM)	試験化合物	ω_3 IC_{50}(nM)
１＊	２．０	８３	１．３
２	１．２	９４	２．７
４	１．６	９７	０．３５
５	１．３	９９	１．４
６	２．０	１０１	１．３
１０	１．０	１０３	０．８
１１	２．４	１０６	１．２
１２	１．５	１０７	０．６６
１３	２．９	１１２	０．７３
２６	２．３	１１３	０．９７
２９	４．５	１１４	０．９７
３７	２．８	１１６	２．１
３９	１．３	１３６	０．６６
４０	１．６	１３７	１．３
４８	０．６８	１４０	０．８７
４９	１．４	１４６	０．８５
５０	０．７９	１４７	１．１
５１	１．２	１５０	０．８１
５４	０．８３	１５１	２．３
５６	１．４	１５６	０．６７
６９	０．５５	１５７	１．１
７１	０．４３	１６１	１．１
７３	１．７	１６２	１．１
７４	０．９９	１６３	０．７３
７５	１．３	１６６	１．２
７７	２．４	１７０	１．８
８１	５．０	１７２	３．５

＊ 実施例１の化合物を意味する（以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する）。

表３に示した本発明の化合物はＢＺω$_3$受容体に強力に結合する。これに対し、これらの化合物のＢＺω$_1$およびＢＺω$_2$受容体のＩＣ５０値が１０００nM以上であることから、本発明の化合物がＢＺω$_3$受容体に選択的で強力に結合することは明らかである。

試験例２：明・暗箱試験(抗不安作用)

Crawley, JとGoodwin, F. K.らの明・暗箱試験法[Pharmacol. Biochem. Behav., 13, 167-170 (1980)参照]に準拠し、試験化合物の抗不安作用の有無を検討した。

この明・暗箱試験は、マウスやラット等のげっ歯類が暗い場所を好む習性を利用し、不快環境である明るい場所での相対的滞留時間の増加を指標として薬物の抗不安作用を評価する有効でかつ簡便な行動薬理学的試験方法である。この方法では、コレシストキニンーＢ型の拮抗薬やベンゾジアゼピン系の薬物の多くが陽性効果を示す。

明・暗箱試験は、白熱電球により照度1700ルックスに照らされた透明アクリル板製の明箱(20×17×15cm)と黒色アクリル板製の暗箱(15×17×15cm)が連結し、その境にマウスが自由に移動できる関門(4.4×5.0cm)を設けた装置(35×17×15cm)を用いて行った。

試験には体重２５～３０gのStd-ddY系雄性マウスを１群１０匹用いた。試験化合物の経口投与３０分後にマウスを明箱の中央に置き、５分間の試験時間のうち明箱に留まっていた時間を測定し、全試験時間に対する明箱滞在時間の割合(明箱滞在率、%)を算出した。

試験化合物の抗不安作用効力は、明箱滞在率を統計的に有意(ダネット法、５%危険率)に増加させる最小有効量(ＭＥＤ)で表した。結果を表４に示す。

表４

試験化合物	抗不安作用
	最小有効量(mg/kg)
１＊	０．００１
２	０．００１
５	０．００１
１２	０．０１
２８	０．０１
３０	１．０
５０	０．１
１０６	０．００１
１０７	０．００１
１１６	０．０１
１３６	０．００３
１３７	０．００１
１４６	０．００３
１４７	０．００１
１６３	０．１

＊ 実施例１の化合物を意味する(以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する)。

表４に示した本発明の化合物は、１mg/kg以下の投与量で抗不安作用を示し、特に実施例１、２、５、１０６、１０７、１３６、１３７、１４６および１４７の化合物は０．００１～０．００３mg/kgの低用量で抗不安作用を示した。

試験例３：イソニアジド誘発間代性けいれんに対する作用試験(抗けいれん作用)

イソニアジドはＧＡＢＡ生合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素を阻害するので、イソニアジドを投与すると脳内ＧＡＢＡ量の減少に基づく間代性けいれんが誘発される。Auta, J.らの方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 649-656 (1993)参照]に準拠し、試験化合物のイソニアジド誘発間代性けいれんに対する拮抗作用を試験した。この試験では、$GABA_A$受容体機能の間接的或いは直接

的亢進作用を有する多くの薬物、例えば、ジアゼパムに代表されるＢＺ受容体作用薬、アロプレグナノロンやアロテトラヒドロデオキシコルチコステロン(ＴＨＤＯＣ)等のニューロステロイド或いはニューロステロイド生成の促進作用を持つＢＺω_3受容体作用薬が陽性効果を示すことが知られている。

試験には体重２２～２４gのStd-ddY系雄性マウスを１群６匹用いた。試験化合物の経口投与３０分後にイソニアジド(２００mg/kg)を皮下投与した。その直後にマウスをプラスチック製ケージに入れ、間代性けいれん発作の発現潜時を９０分間観察した。溶媒対照群の発現潜時は約４０分であった。

試験化合物の拮抗作用効力は、溶媒対照群に比較して発現潜時率を正味２５％増加延長させる用量(ED_{25}値)として表した。ED_{25}値はプロビット法により算出した。結果を表５に示す。

表５

試験化合物	抗けいれん作用
	ED_{25}(mg/kg)
１０６＊	１００
１０７	３３.０
１１０	５１.０
１１２	７３.６

＊ 実施例１０６の化合物を意味する(以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する)。

試験例４：急性毒性

各群１０匹のStd-ddY系雄性マウス(体重２５～３０g)を使用し、実施例１の化合物について実験を行った。０.５％とラガント溶液に懸濁した試験化合物２０００mg/kgを経口投与し、投与後７日間にわたり死亡の有無を観察した結果、実施例１の化合物については死亡例はなかった。

上記の薬理試験結果から明らかなように、式(Ｉ)の化合物は、in vitro試験でＢＺω_3受容体に対して選択的でかつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験において抗不安作用や抗てんかん作用等の優れた薬理作用を示すので、不安関連疾患(神経症、心身症、不安障害、およびその他)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾

患、多発性硬化症などの免疫性神経疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。

ＢＺω$_3$受容体に対して選択的でかつ顕著な親和性を示すと共に、強い抗不安作用を示す化合物としては、例えば、以下の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

（１）　Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド(実施例１の化合物)

（２）　８，９－ジヒドロ－９－メチル－Ｎ－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド(実施例２の化合物)

（３）　８，９－ジヒドロ－２－(４－フルオロフェニル)－９－メチル－Ｎ－メチル－８－オキソ－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド(実施例５の化合物)

（４）　Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－２－(４－フルオロフェニル)－９－メチル－８－オキソ－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド(実施例１２の化合物)

（５）　７，８－ジヒドロ－７－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド(実施例１０６の化合物)

（６）　７－エチル－７，８－ジヒドロ－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド(実施例１０７の化合物)

（７）　Ｎ－ベンジル－Ｎ－エチル－７，８－ジヒドロ－７－メチル－８－オキソ－２－フェニル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド(実施例１４６の化合物)

（８）　Ｎ－ベンジル－７，８－ジヒドロ－Ｎ－メチル－７－メチル－８－オキソ－２－フェニル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド(実施例１３６の化合物)

（９）　Ｎ－ベンジル－Ｎ－エチル－７，８－ジヒドロ－７－メチル－８－オキソ－２－(４－クロロフェニル)－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド(実施例１４７の化合物)

（１０）　Ｎ－ベンジル－７，８－ジヒドロ－Ｎ－メチル－７－メチル－８－オキソ－２－(４－クロロフェニル)－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド(実施例１３

７の化合物）

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常０．０１～５０mg／kg／日、好ましくは０．０３～５mg／kg／日である。

本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば、乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、シクロデキストリン、ソルビトール、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ＨＣＯ）、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、グルタミン酸、ベンジルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤

や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またｐＨ調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を０．０１％以上、好ましくは０．１～７０％の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マススペクトル、ＩＲスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

また、以下の参考例および実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

[再結晶溶媒]

Ａ：エタノール

ＡＮ：アセトニトリル

ＣＦ：クロロホルム

Ｅ：ジエチルエーテル

Ｍ：メタノール

ＩＰ：イソプロパノール

ＩＰＥ：ジイソプロピルエーテル

DMF：ジメチルホルムアミド

参考例　1

３，４－ジヒドロ－４－オキソ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチルの製造

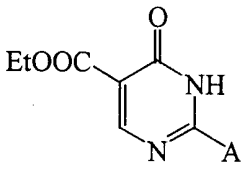
ナトリウムメトキシド１６．５gおよび無水エタノール２００mlの混合物に、０～５℃でベンズアミジン塩酸塩１６gを加えた。０℃で３０分間撹拌した後、エトキシメチレンマロン酸ジエチル２０gの無水エタノール５０ml溶液を同温で滴下した。滴下終了後、室温で３０分間撹拌した後、６時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮後、残留物を水に溶かし、０～５℃で撹拌しながら濃塩酸をp

Ｈ４になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗、ジエチルエーテルで洗浄した後、エタノールで洗浄して目的物１７．５ｇを得た。

参考例　２～１０

対応する原料化合物を用い、参考例１と同様に反応・処理し、表６で表される化合物を得た。

表６



参考例	A
2	Ph-3-Cl
3	Ph-4-Cl
4	Ph-4-F
5	Ph-4-OMe
6	Ph-4-NO_2
7	Ph-4-Me
8	3-ピリジル
9	2-チエニル
１０	3-チエニル

参考例　１１

３，４－ジヒドロ－４－オキソ－２，６－ジフェニルピリミジン－５－カルボン酸エチルの製造

（１）２０％ナトリウムエトキシドーエタノール溶液４４．９ｇ、エタノール２００mlの混合物に室温でベンズアミジン塩酸塩１０．３ｇを加えた。同温で２時間撹拌した後、ベンザルマロン酸エチル１４．９ｇを加え、３時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物に氷水を加え、濃塩酸をpH４になるまで滴下した。析出物を濾取・水洗し、粗３，４，５，６－テトラヒドロ－４－オキソ－２，６

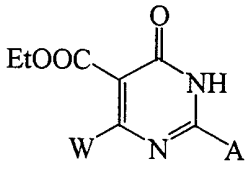
－ジフェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル１５．８gを得た。

(2)上記生成物１５．５g、２，３－ジクロロ－２，３－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン１３．６gおよびエタノール３００mlの混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えて析出物を濾取し目的物１０．７gを得た。

参考例　１２～１４

対応する原料化合物を用い、参考例１１と同様に反応・処理し、表７で表される化合物を得た。

表７



参考例	W	A
１２	Me	Ph-4-CF_3
１３	Ph	Ph-4-CF_3
１４	Ph-4-CF_3	Ph

参考例　１５

５－ニトロ－２－フェニル－４(３H)－ピリミジノンの製造

ナトリウムメトキシド８gおよび無水エタノール１００mlの混合物に０℃でベンズアミジン塩酸塩１１．７gを加えた。０℃で３０分間撹拌した後、ニトロ酢酸エチル１０gおよびN,N－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール１０．７gの混合物を３時間加熱還流し、減圧で濃縮することによって得られる粗２－(N,N－ジメチルアミノメチレン)ニトロ酢酸エチル１４gの無水エタノール５０ml溶液を同温で滴下した。滴下終了後、室温で３０分間撹拌した後、１２時間加熱還流

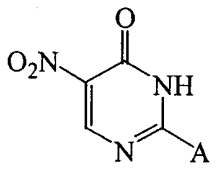
した。反応混合物を減圧で濃縮後、残留物に１５０mlの水を加え、０℃で撹拌しながら濃塩酸をpH４になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗した後、エタノールから再結晶し目的物７gを得た。

融点　２６４～２６６℃

参考例　１６～１８

対応する原料化合物を用い、参考例１５と同様に反応・処理し、表８で表される化合物を得た。

表８



参考例	A	融点(℃)	再結晶溶媒
１６	Ph-4-Cl	218-221	エタノール
１７	Ph-3-CF_3	143-145	エタノール
１８	Ph-4-CF_3	185-188	メタノール

参考例　１９

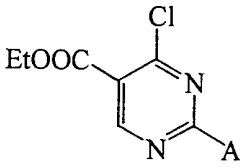
４－クロロ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチルの製造

３，４－ジヒドロ－４－オキソ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル１２gおよびオキシ塩化リン２２．６gの混合物を９０℃で４時間撹拌した。反応混合物を氷水中に加え、１N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、析出物を濾取し、水洗して目的物１１gを得た。

参考例　２０～２８

対応する原料化合物を用い、参考例１９と同様に反応・処理し、表９で表される化合物を得た。

表９



参考例	A
２０	Ph-3-Cl
２１	Ph-4-Cl
２２	Ph-4-F
２３	Ph-4-OMe
２４	Ph-4-NO_2
２５	Ph-4-Me
２６	3-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ
２７	2-ﾁｴﾆﾙ
２８	3-ﾁｴﾆﾙ

参考例　２９

４－クロロ－５－ニトロ－２－フェニルピリミジンの製造

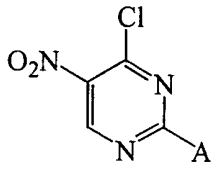
５－ニトロ－２－フェニル－４（３Ｈ）－ピリミジノン６ｇおよびオキシ塩化リン８．５ｇの混合物を９０℃で４時間撹拌した。冷却後、反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した後、氷水を加えて撹拌した。１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して目的物５．６ｇを得た。融点　１６０～１６１℃

参考例　３０～３２

対応する原料化合物を用い、参考例２９と同様に反応・処理し、表１０で表さ

れる化合物を得た。

表１０



参考例	A	融点(℃)	再結晶溶媒
３０	Ph-4-Cl	144-146	イソプロパノール
３１	Ph-3-CF_3	89-90	イソプロパノール
３２	Ph-4-CF_3	77-78	イソプロパノール

参考例　３３

４，６－ジクロロ－５－ニトロ－２－フェニルピリミジンの製造

（１）２０％ナトリウムエトキシド－エタノール溶液１５０g、ベンズアミジン塩酸塩３４．５g、マロン酸ジエチル３２gおよびエタノール５００mlを用い、参考例１１（１）と同様に反応・処理し、粗４，６－ジヒドロキシ－２－フェニルピリミジン３１．５gを得た。

（２）９０％硝酸１５０mlに上記生成物３０gを０～５℃で少しずつ加え、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を氷水中に加え、析出物を濾取・水洗し、粗４，６－ジヒドロキシ－５－ニトロ－２－フェニルピリミジン３２gを得た。

（３）上記生成物８gおよびジメチルアニリン４gの混合物に室温でオキシ塩化リンを滴下した。滴下終了後、３時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、析出物を濾取・水洗し、目的物８．７gを得た。

参考例　３４

４－メチルアミノ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸の製造

（１）４－クロロ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル１０g、メチルアミン塩酸塩２．８g、トリエチルアミン８．５gおよびイソプロパノール１００mlの混合物を６時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物にクロロ

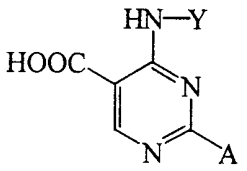
ホルムおよび水を加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して４－メチルアミノ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル８gを得た。

(2)上記生成物８g、１N水酸化ナトリウム水溶液１５０mlおよびエタノール５０mlの混合物を２時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮後、氷水に溶かし、濃塩酸をｐＨ１になるまで加えた。析出した結晶を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物７．３gを得た。

参考例　３５～５０

対応する原料化合物を用い、参考例３４と同様に反応・処理し、表１１で表される化合物を得た。

表１１



参考例	Y	A
３５	Me	Ph-3-Cl
３６	Me	Ph-4-Cl
３７	Me	Ph-4-F
３８	Me	Ph-4-OMe
３９	Me	Ph-4-NO_2
４０	Me	Ph-4-Me
４１	Me	3-ピリジル
４２	Me	2-チエニル
４３	Me	3-チエニル
４４	-CH_2Ph	Ph
４５	-CH_2CON(Pr)$_2$	Ph
４６	-CH_2CON(Pr)$_2$	Ph-3-Cl
４７	-CH_2CON(Pr)$_2$	Ph-4-F
４８	-CH_2CON(Pr)$_2$	Ph-4-OMe
４９	-CH_2CON(Pr)$_2$	Ph-4-NO_2
５０	-CH_2CON(Me)Ph	3-ピリジル

参考例　５１

２－フェニル－４－プロピルアミノピリミジン－５－カルボン酸の製造

（１）３，４－ジヒドロ－４－オキソ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル９．８g、トリエチルアミン１０．１gおよびジメチルホルムアミド２０mlの混合物に室温でｐ－トルエンスルホニルクロリド８．４gのジメチルホルムアミド２０ml溶液を滴下し、同温で１０分間撹拌した。反応混合物にプロピルアミン２．８gのジメチルホルムアミド２０ml溶液を滴下し、室温で１時間撹拌した。反応

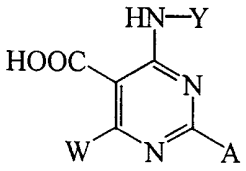
混合物にクロロホルムおよび水を加え、クロロホルム層を分取し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し、粗２－フェニル－４－プロピルアミノピリミジン－５－カルボン酸エチル１１gを得た。

(2)上記生成物１１g、１N水酸化ナトリウム水溶液１００mlおよびエタノール１００mlの混合物を２時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、氷水に溶かし、濃塩酸をｐＨ１になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物９．６gを得た。

参考例　５２～６２

対応する原料化合物を用い、参考例５１と同様に反応・処理し、表１２で表される化合物を得た。

表１２



参考例	W	Y	A
５２	H	Et	Ph
５３	H	H	Ph
５４	Ph	Me	Ph
５５	Me	Me	Ph-4-CF_3
５６	Ph	Me	Ph-4-CF_3
５７	H	$-CH_2CON(Me)_2$	Ph
５８	H	$-CH_2CON(Et)_2$	Ph
５９	H	$-CH_2CON(Bu)_2$	Ph
６０	H	$-CH_2CON(Me)Ph$	Ph
６１	H	$-CH_2CON(Et)Ph$	Ph
６２	H	$-CH_2CON(Pr)Ph$	Ph

参考例　６３

４－(Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルカルバモイルメチルアミノ)－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸の製造

(1)４－クロロ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル２１g、グリシン６．６g、トリエチルアミン１７．８gおよびエタノール２００mlの混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物を水に溶かし、０～５℃で撹拌しながら濃塩酸をｐＨ４になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗して粗Ｎ－(５－エトキシカルボニル－２－フェニル－４－ピリミジニル)グリシン２４gを得た。

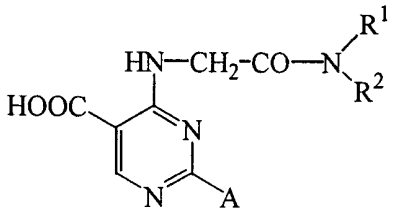
(2)上記生成物６g、Ｎ－メチルベンジルアミン３．６g、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(以下、「ＢＯＰ試薬」と称する)１３．３g、トリエチルアミン３．０gおよびジメチルホルムアミド１００mlの混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、粗４－(Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルカルバモイルメチルアミノ)－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル７．８gを得た。

(3)上記生成物７．８g、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１００mlおよびエタノール１００mlの混合物を２時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、氷水にとかし、濃塩酸をｐＨ１になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物７．０gを得た。

参考例　６４～７０

対応する原料化合物を用い、参考例６３と同様に反応・処理し、表１３で表される化合物を得た。

表１３



参考例	R^1	R^2	A
６４	Me	$-CH_2Ph$	Ph-4-Cl
６５	Me	$-CH_2Ph$	Ph-4-F
６６	Me	$-CH_2Ph$	Ph-4-OMe
６７	Et	$-CH_2Ph$	Ph
６８	Et	$-CH_2Ph$	Ph-4-Cl
６９	Et	$-CH_2Ph$	Ph-4-F
７０	Et	$-CH_2Ph$	Ph-4-OMe
７１	Me	Bzl-4-F	Ph
７２	Me	Bzl-3-F	Ph
７３	Me	Bzl-2-F	Ph
７４	Me	Bzl-4-Cl	Ph
７５	Me	Bzl-4-OMe	Ph
７６	Et	Bzl-4-F	Ph
７７	Et	Bzl-3-F	Ph
７８	Et	Bzl-2-F	Ph
７９	Et	Bzl-4-Cl	Ph
８０	Et	Bzl-4-OMe	Ph

参考例　８１

４－エチルアミノ－５－ニトロ－２－フェニルピリミジンの製造

４－クロロ－５－ニトロ－２－フェニルピリミジン３g、エチルアミン塩酸塩１．６g、トリエチルアミン３．９gおよびイソプロパノール６０mlの混合物を３時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物にクロロホルムおよび水を

加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物２．９gを得た。

融点　１３６～１３７℃

参考例　８２

４－メチルアミノ－５－ニトロ－２－(４－トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンの製造

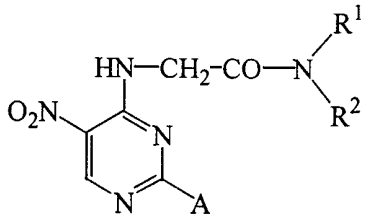
対応する原料化合物を用い、参考例８１と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点　１７０～１７２℃

参考例　８３～９２

対応する原料化合物を用い、参考例８１と同様に反応・処理し、表１４で表される化合物を得た。

表１４



参考例	R^1	R^2	A	融点(℃)	再結晶溶媒
８３	Pr	Pr	Ph	142-143	A
８４	Pr	Pr	Ph-4-Cl	151-152	A
８５	Me	Me	Ph-3-CF_3	205-207	IP
８６	Me	Me	Ph-4-CF_3	225-226	A
８７	Me	Ph	Ph	202-204	A
８８	Me	Ph-3-Cl	Ph	147-148	A
８９	Me	Ph-4-Cl	Ph	157-158	A
９０	Me	Ph-4-OMe	Ph	209-210	A
９１	Et	Ph	Ph	205-207	A
９２	Me	Ph-4-OMe	Ph-4-Cl	172-173	A

参考例　９３

６－クロロ－４－メチルアミノ－５－ニトロ－２－フェニルピリミジンの製造

対応する原料化合物を用い、参考例８１と同様に反応・処理し、目的物を得た。

実施例　１

Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミドの製造

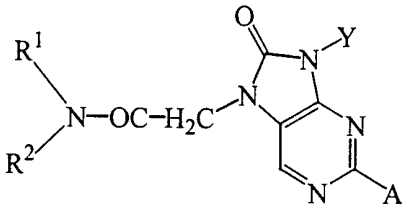
約６０％水素化ナトリウム(油性)１．４gおよびジメチルホルムアミド７０mlの混合物に７，９－ジヒドロ－９－メチル－２－フェニル－８Ｈ－プリン－８－オン７．０gを０～５℃で少しづつ加え、０℃で１時間撹拌した後、同温で２－ブロモ－Ｎ－エチル－Ｎ－フェニルアセトアミド８．３gを滴下した。滴下終了後、室温で３時間撹拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物１０．３gを得た。

融点　２４０～２４２℃

実施例　２～４４

対応する原料化合物を用い、実施例１と同様に反応・処理し、表１５および表１６で表される化合物を得た。

表１５

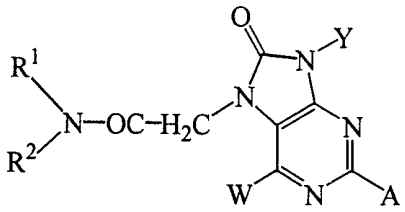


実施例	R^1	R^2	Y	A	融点(℃)	再結晶溶媒
2	Me	Ph	Me	Ph	147-148	IP
3	Me	Ph	Me	Ph-3-Cl	188-189	A
4	Me	Ph	Me	Ph-4-Cl	188-190	A
5	Me	Ph	Me	Ph-4-F	169-170	A
6	Me	Ph	Me	Ph-4-OMe	176-178	A
7	Me	Ph	Me	Ph-4-NO_2	262-264	A-CF
8	Me	Ph	Et	Ph	160-161	A
9	Et	Ph	H	Ph	281-284	A
10	Et	Ph	Me	Ph-3-Cl	195-196	A
11	Et	Ph	Me	Ph-4-Cl	174-175	A
12	Et	Ph	Me	Ph-4-F	211-212	A
13	Et	Ph	Me	Ph-4-OMe	179-181	A
14	Et	Ph	Me	Ph-4-NO_2	231-232	A-CF
15	Et	Ph	Me	Ph-4-Me	197-198	A
16	Et	Ph	Et	Ph	165-167	A
17	Et	Ph	Pr	Ph	138-139	A
18	Et	Ph	$-CH_2Ph$	Ph	150-152	A
19	Et	Et	Me	Ph	207-209	A
20	Et	Et	Me	Ph-3-Cl	162-164	A
21	Et	Et	Me	Ph-4-Cl	157-159	A
22	Et	Et	Me	Ph-4-F	124-125	A
23	Et	Et	Me	Ph-4-OMe	137-139	A
24	Et	Et	Me	Ph-4-NO_2	238-240	A-CF
25	Et	Et	Et	Ph	148-150	A
26	Pr	Pr	Me	Ph	133-134	E

表１５の続き

実施例	R^1	R^2	Y	A	融点(℃)	再結晶溶媒
２７	Pr	Pr	Me	Ph-3-Cl	133-135	A
２８	Pr	Pr	Me	Ph-4-Cl	149-150	A
２９	Pr	Pr	Me	Ph-4-F	154-155	A
３０	Pr	Pr	Me	Ph-4-OMe	120-121	A
３１	Pr	Pr	Me	Ph-4-NO_2	186-188	A-CF
３２	Pr	Pr	Me	Ph-4-CF_3	150-151	A
３３	Pr	Pr	Et	Ph	134-135	A
３４	Et	Pr	Me	Ph	150-151	A
３５	Me	Me	Me	Ph	204-206	A
３６	Me	Me	Me	Ph-4-CF_3	200-202	A
３７	Me	Ph	Me	3-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ	209-211	AN
３８	Et	Ph	Me	3-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ	195-196	AN
３９	Et	Ph	Me	2-ﾁｴﾆﾙ	236-238	A
４０	Et	Ph	Me	3-ﾁｴﾆﾙ	226-228	A

表１６



実施例	W	R^1	R^2	Y	A	融点(℃)	再結晶溶媒
４１	Ph	Et	Ph	Me	Ph	185-187	A
４２	Me	Me	Me	Me	Ph-4-CF_3	217-219	A
４３	Ph	Me	Me	Me	Ph-4-CF_3	234-235	IP
４４	Ph-4-CF_3	Me	Me	Me	Ph	231-233	A

実施例　４５

６－クロロ－Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミドの製造

６－クロロ－７，９－ジヒドロ－９－メチル－２－フェニル－８Ｈ－プリン－８－オン１．６ｇ、炭酸カリウム１．０ｇおよびジメチルホルムアミド１５ｍｌの混合物に２－クロロ－Ｎ－エチル－Ｎ－フェニルアセトアミド１．４ｇを室温で加え、同温で２時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取し水洗した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物１．８ｇを得た。

融点　２１２～２１３℃

実施例　４６

Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－６－メトキシ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミドの製造

実施例４５で得られた６－クロロ－Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド０．６ｇ、２８％ナトリウムメトキシドーメタノール溶液０．３ｇ、メタノール２０ｍｌおよび１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン５ｍｌの混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物０．３ｇを得た。

融点　１７３～１７５℃

実施例　４７

Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－６－ジメチルアミノ－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミドの製造

実施例４５で得られた６－クロロ－Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド０．６ｇ、ジメチルアミン塩酸塩０．２ｇ、トリエチルアミン０．４ｇおよびジメチ

ルホルムアミド２０mlの混合物を１００℃で４時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、ジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物０．３４gを得た。

融点　１７９～１８１℃

実施例　４８

Ｎ－ベンジル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－Ｎ－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミドの製造

（１）７，９－ジヒドロ－９－メチル－２－フェニル－８Ｈ－プリン－８－オン２２．６g、クロル酢酸エチル１３．５g、炭酸カリウム１５．２gおよびジメチルホルムアミド２５０mlの混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して粗エチル ８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－酢酸２６gを得た。

（２）上記生成物２６g、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液５００mlおよびエタノール５００mlの混合物を１時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物に水を加え、濃塩酸をｐＨ１になるまで滴下した。析出物を濾取し水洗した後、エタノールで洗浄して粗８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－酢酸２２gを得た。

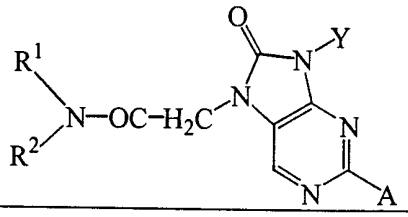
（３）上記生成物１．１g、メチルベンジルアミン０．７g、ＢＯＰ試薬２．６g、トリエチルアミン０．６gおよびジメチルホルムアミド３０mlの混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールおよびジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物１．１gを得た。

融点　１６０～１６１℃

実施例　４９～６５

対応する原料化合物を用い、実施例４８と同様に反応・処理し、表１７で表される化合物を得た。

表１７



実施例	R^1	R^2	Y	A	融点(℃)	再結晶溶媒
４９	Me	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-Cl	210-211	A
５０	Me	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-F	170-171	A
５１	Me	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-OMe	205-206	A
５２	Me	$-CH_2Ph$	Et	Ph	151-153	A
５３	Me	$-CH_2Ph$	Pr	Ph	132-134	A
５４	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph	112-115	A-IPE
５５	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-Cl	184-186	A
５６	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-F	155-157	A
５７	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-OMe	181-182	A
５８	Et	$-CH_2Ph$	Et	Ph	133-134	A-IPE
５９	Et	$-CH_2Ph$	Pr	Ph	114-116	A
６０	Pr	Ph	Me	Ph	221-223	A
６１	Pr	Ph	Et	Ph	168-170	A-IPE
６２	Bu	Ph	Me	Ph	207-209	A
６３	Bu	Bu	Me	Ph	138-139	A
６４	Pent	Pent	Me	Ph	91-92	IPE
６５	$-(CH_2)_5-$		Me	Ph	192-194	A

実施例　６６

８，９－ジヒドロ－９－メチル－７－（２，６－ジメチルモルホリン－４－イルカルボニルメチル）－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリンの製造

２，６－ジメチルモルホリンを用い、実施例４８の（３）と同様に反応・処理し、

アセトニトリルおよびジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物を得た。

融点　１６０～１６１℃

実施例　６７

Ｎ－エチル－Ｎ－フェニル－２－(８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－イル)プロパンアミドの製造

実施例４８の(１)におけるクロル酢酸エチルの代わりに２－クロルプロピオン酸エチルを用い、さらに実施例４８の(３)においてはメチルベンジルアミンの代わりにＮ－エチルアニリンを用い、実施例４８と同様に反応・処理し、エタノールから再結晶して目的物を得た。

融点　１５０～１５１℃

実施例　６８

８，９－ジヒドロ－Ｎ－(２－ヒドロキシエチル)－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミドの製造

(１)実施例４８の(２)で得られた８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－酢酸３g、アニリン１．３g、ＢＯＰ試薬５．１g、トリエチルアミン１．２gおよびジメチルホルムアミド２０mlの混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取・水洗し、粗８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド３．５gを得た。

(２)約６０％水素化ナトリウム(油性)０．３gおよびジメチルホルムアミド３０mlの混合物に上記生成物２．５gを０～５℃で少しづつ加え、０℃で１時間撹拌した後、同温で２－ブロモエチルアセテート２．２gを滴下した。滴下終了後、室温で３時間撹拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶してＮ－(２－アセトキシエチル)－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド０．９gを得た。

融点　１５８～１６０℃

(3)上記生成物０．９g、炭酸カリウム０．３gおよびメタノール１５mlの混合物を室温で３時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取・水洗し、メタノールおよびアセトニトリルから再結晶して目的物０．０５gを得た。

融点　２３１～２３３℃

実施例　６９

Ｎ－(４－フルオロベンジル)－８，９－ジヒドロ－９－メチル－Ｎ－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミドの製造

(1)実施例４８の(2)で得られた８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－酢酸９．１g、メチルアミン塩酸塩３．２g、ＢＯＰ試薬２１．２g、トリエチルアミン９．７gおよびジメチルホルムアミド１００mlの混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取・水洗し、粗８，９－ジヒドロ－９－メチル－Ｎ－メチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセトアミド８．１gを得た。

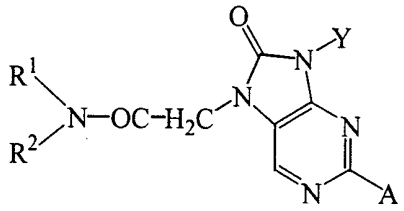
(2)約６０%水素化ナトリウム(油性)０．２gおよびジメチルホルムアミド３０mlの混合物に上記生成物１．２gを０～５℃で少しづつ加え、０℃で１時間撹拌した後、同温で４－フルオロベンジルブロミド１．０gを滴下した。滴下終了後、室温で３時間撹拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物０．６gを得た。

融点　１９７～１９９℃

実施例　７０～７８

対応する原料化合物を用い、実施例６９と同様に反応・処理し、表１８で表される化合物を得た。

表１８



実施例	R^1	R^2	Y	A	融点(℃)	再結晶溶媒
７０	Me	Bzl-3-F ＊	Me	Ph	163-164	A
７１	Me	Bzl-2-F	Me	Ph	198-199	A
７２	Me	Bzl-4-Cl	Me	Ph	183-184	A
７３	Me	Bzl-4-OMe	Me	Ph	174-176	A
７４	Et	Bzl-4-F	Me	Ph	166-167	A
７５	Et	Bzl-3-F	Me	Ph	144-145	A
７６	Et	Bzl-2-F	Me	Ph	164-165	A
７７	Et	Bzl-4-Cl	Me	Ph	198-199	A
７８	Et	Bzl-4-OMe	Me	Ph	155-156	A

＊ 上記表中、Bzl-3-Fは３－フルオロベンジル基を意味する。

実施例　７９

７，８－ジヒドロ－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミドの製造

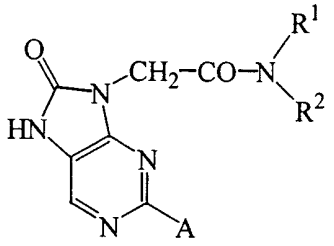
２－フェニル－４－(Ｎ，Ｎ－ジプロピルカルバモイルメチルアミノ)ピリミジン－５－カルボン酸１０gおよびジメチルホルムアミド７０mlの混合物に室温でトリエチルアミン２．８gを加え、１０分間撹拌した後、同温でジフェニルリン酸アジド７．７gを加えた。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した後、減圧で濃縮した。残留物を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して目的物７gを得た。

融点　１９０～１９１℃

実施例　８０～９６

対応する原料化合物を用い、実施例７９と同様に反応・処理し、表１９で表される化合物を得た。

表１９



実施例	R^1	R^2	A	融点(℃)	再結晶溶媒
８０	Pr	Pr	Ph-3-Cl	172-174	A
８１	Pr	Pr	Ph-4-F	213-215	A
８２	Pr	Pr	Ph-4-OMe	159-160	A
８３	Pr	Pr	Ph-4-NO_2	256-258	A
８４	Me	Ph	3-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ	268-270	CF-AN
８５	Et	Et	Ph	222-224	A-CF
８６	Me	Me	Ph	>300	A
８７	Me	$-CH_2Ph$	Ph	261-263	A
８８	Me	$-CH_2Ph$	Ph-4-Cl	289-290	A
８９	Me	$-CH_2Ph$	Ph-4-F	286-288	A
９０	Me	$-CH_2Ph$	Ph-4-OMe	240-241	A
９１	Et	$-CH_2Ph$	Ph	212-214	A
９２	Et	$-CH_2Ph$	Ph-4-Cl	264-266	A
９３	Et	$-CH_2Ph$	Ph-4-F	236-238	A
９４	Et	$-CH_2Ph$	Ph-4-OMe	216-218	A
９５	Bu	Bu	Ph	196-198	A-IPE
９６	Pr	Ph	Ph	258-260	A

実施例　９７

２－(４－クロロフェニル)－７，８－ジヒドロ－８－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミドの製造

２－[２－(４－クロロフェニル)－５－ニトロ－４－ピリミジニルアミノ]－Ｎ，Ｎ－ジプロピルアセトアミド９ｇ、酸化白金(IV)１ｇおよびエタノール１５０mlの

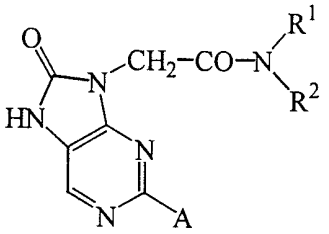
混合物を水素雰囲気下で４時間撹拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、得られた残渣に尿素２．１gを加え２００℃で２時間撹拌した。冷却後、反応混合物に水を加え析出物を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して目的物７gを得た。

融点　１７７～１７８℃

実施例　９８～１０５

対応する原料化合物を用い、実施例９７と同様に反応・処理し、表２０で表される化合物を得た。

表２０



実施例	R^1	R^2	A	融点(℃)	再結晶溶媒
９８	Me	Ph	Ph	286-287	M
９９	Me	Ph-3-Cl	Ph	234-236	M
１００	Me	Ph-4-Cl	Ph	244-246	M
１０１	Me	Ph-4-OMe	Ph	238-240	A
１０２	Me	Ph-4-OMe	Ph-4-Cl	277-280	A
１０３	Et	Ph	Ph	237-238	A
１０４	Me	Me	Ph-4-CF_3	>300	A
１０５	Me	Me	Ph-3-CF_3	254-255	A

実施例　１０６

７，８－ジヒドロ－７－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ，Ｎ－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミドの製造

約６０％水素化ナトリウム(油性)０．８gおよびジメチルホルムアミド５０mlの混合物に実施例７９で得られた７，８－ジヒドロ－８－オキソ－２－フェニル－

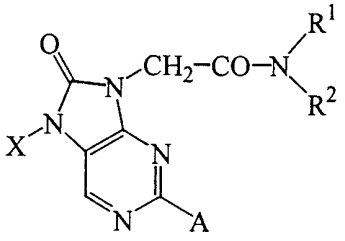
N,N－ジプロピル－９Ｈ－プリン－９－アセトアミド６ｇを０～５℃で少しづつ加え０℃で１時間撹拌した後、同温でヨウ化メチル２．９ｇを滴下した。滴下終了後、室温で２時間撹拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物６ｇを得た。

融点　１５６～１５７℃

実施例　１０７～１７２

対応する原料化合物を用い、実施例１０６と同様に反応・処理し、表２１で表される化合物を得た。

表２１



実施例	R^1	R^2	X	A	融点(℃)	再結晶溶媒
１０７	Pr	Pr	Et	Ph	98-99	E
１０８	Pr	Pr	$-CH_2Ph$	Ph	130-131	IP
１０９＊	Pr	Pr	$-CONH_2$	Ph	183-185	M
１１０	Pr	Pr	$-CON(Me)_2$	Ph	128-130	E
１１１	Pr	Pr	Me	Ph-3-Cl	166-167	A
１１２	Pr	Pr	Me	Ph-4-Cl	135-137	IP
１１３	Pr	Pr	Me	Ph-4-F	140-141	A
１１４	Pr	Pr	Me	Ph-4-OMe	157-158	A
１１５	Pr	Pr	Me	$Ph-4-NO_2$	218-219	A
１１６	Pr	Pr	Et	Ph-4-Cl	158-159	IP

＊：１/４水和物として得た。

表２１の続き

実施例	R^1	R^2	X	A	融点(℃)	再結晶溶媒
117	Pr	Pr	Et	Ph-4-F	134-136	A
118	Pr	Pr	Et	Ph-4-OMe	122-123	A
119	Pr	Pr	Et	Ph-4-NO_2	179-180	A
120	Pr	Pr	Pr	Ph	125-127	A-IPE
121	Pr	Pr	Pr	Ph-4-Cl	107-108	IP
122	Pr	Pr	Bu	Ph	129-130	A-IPE
123	Pr	Pr	Pent	Ph	117-118	A-IPE
124	Et	Et	Me	Ph	204-206	A
125	Et	Et	Et	Ph	198-200	A
126	Et	Et	Pr	Ph	141-143	A-IPE
127	Me	Me	Me	Ph	262-264	A-CF
128	Me	Me	Et	Ph	187-189	A
129	Me	Me	Me	Ph-4-CF_3	256-258	A
130	Me	Me	Et	Ph-4-CF_3	230-232	A
131	Me	Me	$-CONH_2$	Ph-4-CF_3	>300	M
132	Me	Me	Me	Ph-3-CF_3	209-210	A
133	Me	Me	Et	Ph-3-CF_3	173-174	IP
134	Bu	Bu	Me	Ph	192-193	A
135	Bu	Bu	Et	Ph	135-136	A-IPE
136	Me	$-CH_2Ph$	Me	Ph	169-170	A-IPE
137	Me	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-Cl	241-242	A-CF
138	Me	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-F	192-193	A
139	Me	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-OMe	197-199	A
140	Me	$-CH_2Ph$	Et	Ph	147-149	A-IPE
141	Me	$-CH_2Ph$	Et	Ph-4-Cl	197-198	A
142	Me	$-CH_2Ph$	Et	Ph-4-F	174-175	A
143	Me	$-CH_2Ph$	Et	Ph-4-OMe	161-162	A
144	Me	$-CH_2Ph$	Pr	Ph	155-157	A
145	Me	$-CH_2Ph$	$-CON(Me)_2$	Ph	195-196	A
146	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph	163-164	A
147	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-Cl	172-173	A
148	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-F	169-170	A
149	Et	$-CH_2Ph$	Me	Ph-4-OMe	157-158	A

表２１の続き

実施例	R^1	R^2	X	A	融点(℃)	再結晶溶媒
１５０	Et	$-CH_2Ph$	Et	Ph	134-136	A-IPE
１５１	Et	$-CH_2Ph$	Et	Ph-4-Cl	157-158	A
１５２	Et	$-CH_2Ph$	Et	Ph-4-F	135-136	A-IPE
１５３	Et	$-CH_2Ph$	Et	Ph-4-OMe	129-131	IPE
１５４	Et	$-CH_2Ph$	Pr	Ph	126-127	A-IPE
１５５	Et	$-CH_2Ph$	$-CON(Me)_2$	Ph	152-153	A-IPE
１５６*	Me	Ph	Me	Ph	202-203	A
１５７*	Me	Ph	Et	Ph	170-171	A
１５８	Me	Ph	Pr	Ph	183-185	A
１５９	Me	Ph	$-CH_2Ph$	Ph	194-195	A
１６０	Me	Ph	$-CON(Me)_2$	Ph	204-205	A
１６１	Me	Ph-3-Cl	Et	Ph	205-207	A
１６２	Me	Ph-4-Cl	Et	Ph	173-175	A
１６３	Me	Ph-4-OMe	Me	Ph	172-174	IP
１６４	Me	Ph-4-OMe	Et	Ph	142-144	IP
１６５	Me	Ph-4-OMe	Et	Ph-4-Cl	184-186	IP
１６６	Et	Ph	Me	Ph	180-181	IP
１６７	Et	Ph	Et	Ph	154-155	A
１６８	Et	Ph	Pr	Ph	140-142	A
１６９	Pr	Ph	Me	Ph	174-176	A
１７０	Pr	Ph	Et	Ph	151-152	A
１７１	Me	Ph	Me	3-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ	216-217	AN
１７２	Me	Ph	Et	3-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ	199-200	AN

＊：１/４水和物として得た。

実施例　１７３

８，９－ジヒドロ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－９－メチル－Ｎ－エチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセタミドの製造

対応する原料化合物を用い、実施例４８と同様に反応・処理し、エタノールか

ら再結晶して目的物を得た。

融点　２０８～２０９℃

実施例　１７４

８，９－ジヒドロ－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－Ｎ－エチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセタミドの製造

実施例１７３で得られた８，９－ジヒドロ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－９－メチル－Ｎ－エチル－８－オキソ－２－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセタミド０．８３gおよびジクロロメタン１０mlの混合物に０℃で１Ｍ三臭化ホウ素－ジクロロメタン溶液４mlを加え、室温で５日間撹拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取、水洗した後、エタノールおよびジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物０．３８gを得た。

融点　２５４～２５６℃

実施例　１７５

Ｎ－ベンジル－Ｎ－エチル－７，８－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－９Ｈ－プリン－９－アセタミド塩酸塩の製造

実施例１４６で得られたＮ－ベンジル－Ｎ－エチル－７，８－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－９Ｈ－プリン－９－アセタミド０．８gおよびエタノール１５mlの混合物に８０℃で３０％塩酸エタノール１５mlを加え、３０分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、析出物を濾取し、エタノールで洗浄して目的物０．８５gを得た。

融点　１６９～１７２℃

実施例　１７６

Ｎ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセタミド塩酸塩の製造

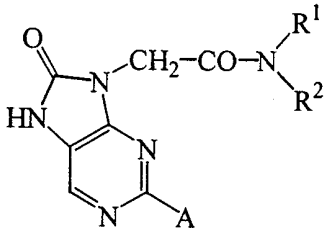
実施例１で得られたＮ－エチル－８，９－ジヒドロ－９－メチル－８－オキソ－２－フェニル－Ｎ－フェニル－７Ｈ－プリン－７－アセタミドを用い、実施例１７５と同様に反応・処理し、目的物を得た。

融点　２４８～２４９℃

実施例　１７７～１８６

対応する原料化合物を用い、実施例７９と同様に反応・処理し、表２２で表される化合物を得た。

表２２

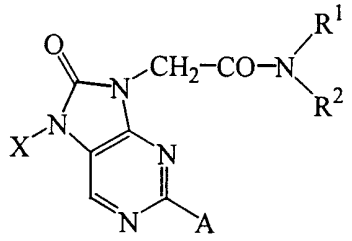


実施例	R^1	R^2	A	融点(℃)	再結晶溶媒
１７７	Me	Bzl-4-F	Ph	269-270	A
１７８	Me	Bzl-3-F	Ph	256-258	A
１７９	Me	Bzl-2-F	Ph	234-235	A-IPE
１８０	Me	Bzl-4-Cl	Ph	276-277	A-CF
１８１	Me	Bzl-4-OMe	Ph	245-246	A-IPE
１８２	Et	Bzl-4-F	Ph	256-258	A-CF
１８３	Et	Bzl-3-F	Ph	217-219	A-IPE
１８４	Et	Bzl-2-F	Ph	200-203	A-IPE
１８５	Et	Bzl-4-Cl	Ph	234-236	A-CF
１８６	Et	Bzl-4-OMe	Ph	177-178	A-IPE

実施例　１８７～２０６

対応する原料化合物を用い、実施例１０６と同様に反応・処理し、表２３で表される化合物を得た。

表２３



実施例	R¹	R²	X	A	融点(℃)	再結晶溶媒
１８７	Me	Bzl-4-F	Me	Ph	207-208	A
１８８	Me	Bzl-4-F	Et	Ph	195-196	A-IPE
１８９	Me	Bzl-3-F	Me	Ph	173-175	A
１９０	Me	Bzl-3-F	Et	Ph	146-147	A-IPE
１９１	Me	Bzl-2-F	Me	Ph	164-166	A-IPE
１９２	Me	Bzl-2-F	Et	Ph	159-161	A-IPE
１９３	Me	Bzl-4-Cl	Me	Ph	244-245	A-CF
１９４	Me	Bzl-4-Cl	Et	Ph	203-205	A
１９５	Me	Bzl-4-OMe	Me	Ph	205-207	A
１９６	Me	Bzl-4-OMe	Et	Ph	183-185	A-IPE
１９７	Et	Bzl-4-F	Me	Ph	205-206	A
１９８	Et	Bzl-4-F	Et	Ph	155-156	A-IPE
１９９	Et	Bzl-3-F	Me	Ph	173-174	A-IPE
２００	Et	Bzl-3-F	Et	Ph	147-148	A-IPE
２０１	Et	Bzl-2-F	Me	Ph	180-181	A
２０２	Et	Bzl-2-F	Et	Ph	159-160	A-IPE
２０３	Et	Bzl-4-Cl	Me	Ph	216-217	A
２０４	Et	Bzl-4-Cl	Et	Ph	141-142	A-IPE
２０５	Et	Bzl-4-OMe	Me	Ph	173-175	A
２０６	Et	Bzl-4-OMe	Et	Ph	153-154	A

以下に、式(II)で表される中間体の実施例を示す。

実施例　２０７

７，９－ジヒドロ－９－メチル－２－フェニル－８Ｈ－プリン－８－オンの製

造

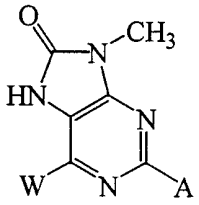
４－メチルアミノ－２－フェニルピリミジン－５－カルボン酸７gおよびジメチルホルムアミド５０mlの混合物に室温でトリエチルアミン３．１gを加え、１０分間撹拌した後、同温でジフェニルリン酸アジド８．４gを加えた。反応混合物を１２０℃で４時間撹拌した後、減圧で濃縮した。残留物を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、水洗、エタノールで洗浄後、クロロホルムから再結晶して目的物５gを得た。

融点　２８６～２８９℃

実施例　２０８～２２０

対応する原料化合物を用い、実施例２０７と同様に反応・処理し、表２４で表される化合物を得た。

表２４



実施例	W	A	融点(℃)	再結晶溶媒
２０８	H	Ph-3-Cl	296-298	CF
２０９	H	Ph-4-Cl	>300	CF
２１０	H	Ph-4-F	>300	CF
２１１	H	Ph-4-OMe	>300	CF
２１２	H	Ph-4-NO_2	>300	CF
２１３	H	Ph-4-Me	283-285	CF
２１４	H	3-ピリジル	293-294	DMF
２１５	H	2-チエニル	>300	CF
２１６	H	3-チエニル	287-288	CF
２１７	Ph	Ph	>300	CF
２１８	Ph-4-CF_3	Ph	>300	M
２１９	Me	Ph-4-CF_3	>300	M
２２０	Ph	Ph-4-CF_3	>300	M

実施例　２２１

７，９－ジヒドロ－９－ベンジル－２－フェニル－８Ｈ－プリン－８－オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例２０７と同様に反応・処理して目的物を得た。

融点　２８６～２８７℃(クロロホルムから再結晶)

実施例　２２２

７，９－ジヒドロ－２－フェニル－９－プロピル－８Ｈ－プリン－８－オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例２０７と同様に反応・処理して目的物を得た。

融点　２６３～２６４℃(エタノールから再結晶)

実施例　２２３

９－エチル－７，９－ジヒドロ－２－フェニル－８Ｈ－プリン－８－オンの製造

４－エチルアミノ－５－ニトロ－２－フェニルピリミジン２．７g、パラジウム炭素０．３gおよびエタノール５０mlの混合物を水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、得られた残渣に尿素１．４gを加え２００℃で２時間撹拌した。冷却後、反応混合物に水を加え、得られた析出物を濾取し、水洗後、エタノールで洗浄して目的物２．４gを得た。

融点　２６８～２７０℃(クロロホルムから再結晶)

実施例　２２４

７，９－ジヒドロ－９－メチル－２－(４－トリフルオロメチルフェニル)－８Ｈ－プリン－８－オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例２２３と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点　２４８～２５０℃

実施例　２２５

6－クロロ－7，9－ジヒドロ－9－メチル－2－フェニル－8H－プリン－8－オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例２２３と同様に反応・処理し、目的物を固形物として得た。

製剤例　1：　錠剤の製造

・N－エチル－8，9－ジヒドロ－9－メチル－8－オキソ－2－フェニル－N－フェニル－7H－プリン－7－アセトアミド　・・・・・　1ｇ
・乳糖　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　84ｇ
・トウモロコシデンプン　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　30ｇ
・結晶セルロース　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　25ｇ
・ヒドロキシプロピルセルロース　・・・・・・・・・・・・・・・　3ｇ

上記成分を常法により混和造粒後、軽質無水ケイ酸(0．7g)およびステアリン酸マグネシウム(1．3g)を加えた後、1錠あたり145mgで打錠し、1000錠を製する。

製剤例　2：　カプセル剤の製造

・N－エチル－8，9－ジヒドロ－9－メチル－8－オキソ－2－フェニル－N－フェニル－7H－プリン－7－アセトアミド　・・・・・　2ｇ
・乳糖　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　165ｇ
・トウモロコシデンプン　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　25ｇ
・ヒドロキシプロピルセルロース　・・・・・・・・・・・・・・・　3．5ｇ
・軽質無水ケイ酸　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　1．8ｇ
・ステアリン酸マグネシウム・・・・・・・・・・・・・・・・・・　2．7ｇ

常法により、上記成分を混合造粒し、顆粒200mgをカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

製剤例　3：　散剤の製造

・N－エチル－8，9－ジヒドロ－9－メチル－8－オキソ－2－フェニル－N－フェニル－7H－プリン－7－アセトアミド　・・・・・・　10ｇ
・乳糖　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　960ｇ

・ヒドロキシプロピルセルロース ・・・・・・・・・・・・・・・・ ２５ｇ

・軽質無水ケイ酸 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ ５ｇ

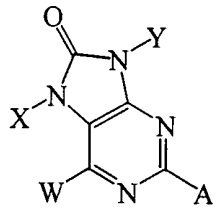
常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

産業上の利用可能性

以上で説明したように、式(Ｉ)で表される本発明の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩は、末梢型ＢＺω$_3$受容体に対して選択的でかつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験でも抗不安作用等の優れた薬理作用を有するので、不安関連疾患(神経症、心身症、不安障害、およびその他)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。また、式(II)で表される本発明の化合物は、式(Ｉ)においてＸが式[Ｑ]で表される基である化合物の中間体として有用である。

請 求 の 範 囲

1．下記式(Ⅰ)で表される２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。



(Ⅰ)

[式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基を意味し、

Xは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、カルバモイル基、ジ(低級)アルキルカルバモイル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

$-CH(R^3)CON(R^1)(R^2)$ [Q]

(式中、R^1は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、R^2は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味するか、或いはR^1およびR^2は隣接する窒素原子と一緒になって１個または２個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、R^3は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する)

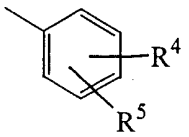
Yは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

$-CH(R^3)CON(R^1)(R^2)$ [Q]

(式中、R^1、R^2およびR^3は前掲に同じものを意味する)

Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する。但し、上記式(I)においてXおよびYのいずれか一方は上記式[Q]で表される基であり、他方はそれぞれ式[Q]以外の前掲XおよびYと同じ基である]

2．Aが下記式[A']


[A']

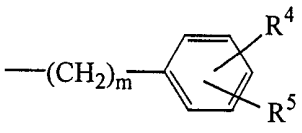
(式中、R^4は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R^5は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)

で表される基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である請求項1記載の化合物。

3．(a) Xが下記式[Qx]で表される基

$$-CH(R^{31})CON(R^{11})(R^{21}) \qquad [Qx]$$

[式中、R^{11}は低級アルキル基を意味し、R^{21}は低級アルキル基または下記式[A"]


[A"]

(式中、R^4は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R^5は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味し、mは0、1または2を意味する)で表される基を意味するか、或いはR^{11}およびR^{21}は隣接す

る窒素原子と一緒になって１個または２個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、R^{31}は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]であり、

Yが水素原子または低級アルキル基であるか、或いは

（ｂ） Xが水素原子、低級アルキル基またはカルバモイル基であり、Yが下記式[Ｑｙ]で表される基

$$-CH(R^{31})CON(R^{11})(R^{21}) \qquad [Qy]$$

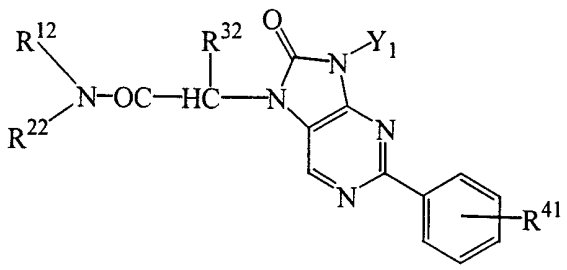
(式中、R^{11}、R^{21}およびR^{31}は前掲と同じものを意味する)

である請求の範囲第１項または第２項記載の化合物。

４．（ａ） Xが式[Ｑｘ]で表される基(式中、R^{11}がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、R^{21}がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基またはハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベンジル基であり、R^{31}は請求の範囲第３項に定義したものと同じ)であり、Yが水素原子、メチル基またはエチル基であるか、或いは

（ｂ） Xが水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、Yは式[Ｑｙ]で表される基(式中、R^{11}がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、R^{21}がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基またはハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベンジル基であり、R^{31}は請求の範囲第３項に定義したものと同じ）である請求の範囲第３項記載の化合物。

５．下記式(Ｉａ)で表される２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

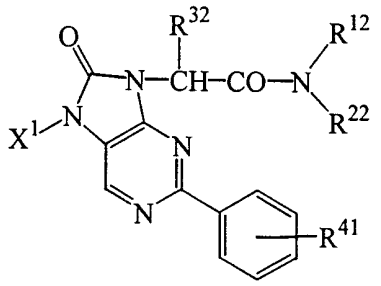


(Ia)

(式中、R^{12}およびR^{22}は同一または異なってエチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いはR^{12}はメチル基、エチル基またはプロピル基を、R^{22}はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、R^{32}は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、Y^1は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、R^{41}は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)

6．R^{32}が水素原子である請求の範囲第5項記載の化合物。

7．下記式(Ｉｂ)で表される２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。



(Ib)

(式中、X^1は水素原子、メチル基、エチル基またはプロピル基を意味し、R^{12}およびR^{22}は同一または異なってエチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いはR^{12}はメチル基、エチル基またはプロピル基を、R^{22}はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、R^{32}は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、R^{41}は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニ

トロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)

8．R^{32}が水素原子である請求の範囲第7項記載の化合物。

9．8,9－ジヒドロ－9－メチル－N－メチル－8－オキソ－2－フェニル－N－フェニル－7H－プリン－7－アセトアミド、

8,9－ジヒドロ－2－(4－フルオロフェニル)－9－メチル－N－メチル－8－オキソ－N－フェニル－7H－プリン－7－アセトアミド、

N－エチル－8,9－ジヒドロ－2－(4－フルオロフェニル)－9－メチル－8－オキソ－N－フェニル－7H－プリン－7－アセトアミド、

7,8－ジヒドロ－7－メチル－8－オキソ－2－フェニル－N,N－ジプロピル－9H－プリン－9－アセトアミド、

7－エチル－7,8－ジヒドロ－8－オキソ－2－フェニル－N,N－ジプロピル－9H－プリン－9－アセトアミド、

N－ベンジル－N－エチル－7,8－ジヒドロ－7－メチル－8－オキソ－2－フェニル－9H－プリン－9－アセトアミド、

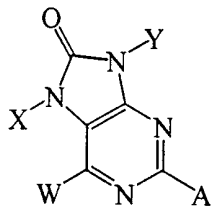
N－ベンジル－7,8－ジヒドロ－N－メチル－7－メチル－8－オキソ－2－フェニル－9H－プリン－9－アセトアミド、

N－ベンジル－N－エチル－7,8－ジヒドロ－7－メチル－8－オキソ－2－(4－クロロフェニル)－9H－プリン－9－アセトアミド、および

N－ベンジル－7,8－ジヒドロ－N－メチル－7－メチル－8－オキソ－2－(4－クロロフェニル)－9H－プリン－9－アセトアミドから選ばれるいずれかの化合物、またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

10．N－エチル－8,9－ジヒドロ－9－メチル－8－オキソ－2－フェニル－N－フェニル－7H－プリン－7－アセトアミド、またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

11．後記(a)、(b)、(c)、(d)または(e)で示される方法により、下記式(I)



(I)

[式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基、を意味し、

Xは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、カルバモイル基、ジ(低級)アルキルカルバモイル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

$$-CH(R^3)CON(R^1)(R^2) \qquad [Q]$$

(式中、R^1は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、R^2は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味するか、或いはR^1およびR^2は隣接する窒素原子と一緒になって1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、R^3は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する)

Yは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

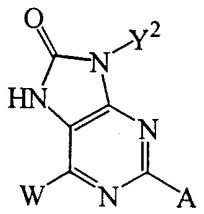
$$-CH(R^3)CON(R^1)(R^2) \qquad [Q]$$

(式中、R^1、R^2およびR^3は前掲に同じものを意味する)

Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する。但し、上記式(I)においてXおよびYのいずれか一方は上記式[Q]で表される基であり、他方はそれぞれ式[Q]以外の前掲Xおよびと同じ基である]

で表される２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体、またはその製薬学的に許容される酸付加塩を製造する方法：

(a)式(I)において、Yが水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基である化合物は、下記式(II)



(II)

(式中、Y^2は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、AおよびWは前掲に同じものを意味する)

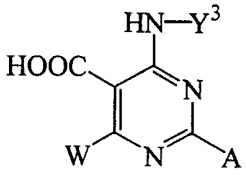
で表される化合物と下記式(III)

$$Z-CH(R^3)-CON(R^1)(R^2) \qquad (III)$$

(式中、Zは脱離原子または脱離基を意味し、R^1、R^2およびR^3は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させ、

(b)式(I)において、Xが水素原子であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(IV)



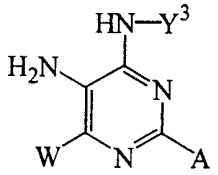
(IV)

(式中、Y^3は前記式[Q]で表される基を意味し、AおよびWは前掲に同じものを意味する)

で表される化合物にアジド化合物を反応させ、

(c)式(I)において、Xが水素原子であり、Yが式[Q]で表される基である化合

物は、下記式(V)

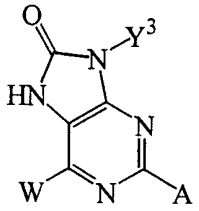


(V)

(式中、A、WおよびY^{3}は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物を尿素、カルボニルジイミダゾールまたは炭酸ジエチルと反応させ、

(d)式(I)において、Xが水素原子および式[Q]で表される基以外の基であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(VI)



(VI)

(式中、A、WおよびY^{3}は前掲に同じものを意味する)

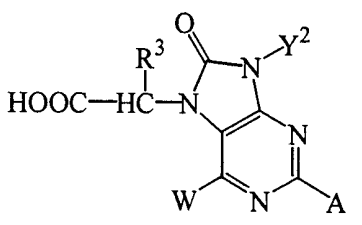
で表される化合物に、下記式(VII)

$$Z-X^2 \qquad \text{(VII)}$$

(式中、X^{2}は水素原子および前記式[Q]で表される基以外の前記Xと同じ基であり、Zは前掲に同じものを意味する)

で表される化合物を反応させ、或いは

(e)式(I)において、Xが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(VIII)



(VIII)

(式中、A、R^3、WおよびY^{2}は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物またはその反応性誘導体と下記式(IX)

$$HN(R^{13})(R^{23}) \qquad (IX)$$

(式中、R^{13}およびR^{23}は水素原子およびそれぞれ前記R^{1}およびR^{2}で定義した同じものを意味する)

を反応させ、R^{13}およびR^{23}の一方が水素原子である場合には、さらに下記式(X)または(XI)

$$R^{24}-Z \qquad (X)$$

または

$$R^{14}-Z \qquad (XI)$$

[式中、R^{24}は低級アルキル基、シクロアルキル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、R^{14}は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、Zは前掲に同じものを意味する。但し、R^{13}が水素原子の場合には上記式(X)の化合物を反応させ、R^{23}が水素原子の場合には上記式(XI)の化合物を反応させるものとする]

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて脱保護し、さらに必要に応じてその製薬学的に許容される酸付加塩に変換する。

１２．請求の範囲第１項～第１０項のいずれか１項に記載の２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。

１３．請求の範囲第１項～第１０項のいずれか１項に記載の２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分する不安関連疾患治療薬。

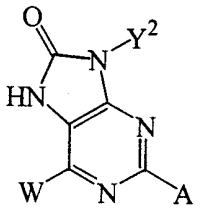
１４．請求の範囲第１項～第１０項のいずれか１項に記載の２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩の有効量を神経症、心身症、不安障害などの不安関連疾患の患者に投与する不安関連疾患の治療方法。

１５．神経症、心身症、不安障害などの不安関連疾患の患者の治療への請求の

範囲第１項～第１０項のいずれか１項に記載の２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩の使用。

１６．請求の範囲第１項～第１０項のいずれか１項に記載の２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする抗不安薬。

１７．下記式(II)で表される２－アリール－８－オキソジヒドロプリン誘導体。



(II)

[式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基を意味し、Y^2は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/05320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[6] C07D473/00, A61K31/52

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)
Int.Cl[6] C07D473/00-473/40, A61K31/52

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 practicable, search terms used)
CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 98/01448, A1 (Japan Energy Corp.), 15 January, 1998 (15. 01. 98), Refer to Examples 25, 29, 51 & AU, 9733584, A & NO, 9800908, A & ZA, 9705946, A & EP, 882727, A1	17
X	YONEDA F., et al., "Synthesis of Purines by Cyclization of the Michael-type Adducts from 6-Aminopyrimidines and 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione", J.C.S. Perkin I, (1977) p.2285-2288 Refer to Compound 4c	17
A	KELLEY J.L., et al., "Benzodiazepine Receptor Binding Activity of 9-(1-Phenylethyl)purines, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, No. 7 (1990) p.1910-1914	1-13, 16, 17
A	JP, 2-32078, A (Sanofi), 1 February, 1990 (01. 02. 90) & EP, 346207, A1 & FR, 2632639, A & US, 4996213, A & DE, 68913365, E	12, 13, 16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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
10 February, 1999 (10. 02. 99)	23 February, 1999 (23. 02. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/05320

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. [X] Claims Nos.: 14, 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 and 15 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

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:

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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.

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP98／05320

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[6]　C07D473／00, A61K31／52

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[6]　C07D473／00～473／40, A61K31／52

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus（STN）, REGISTRY（STN）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
PX	WO,98/01448,A1（株式会社ジャパンエナジー）15.1月.1998(15.01.98) 実施例２５，２９，５１を参照。 &AU,9733584,A&NO,9800908,A&ZA,9705946,A&EP,882727,A1	１７
X	YONEDA F.,et al.,"Synthesis of Purines by Cyclization of the Michael-type Adducts from 6-Aminopyrimidines and 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione",J.C.S.Perkin I,(1977)p.2285-2288 化合物４ｃを参照。	１７
A	KELLEY J.L.,et al.,"Benzodiazepine Receptor Binding Activity of 9-(1-Phenylethyl)purines,Journal of Medicinal Chemistry,Vol.33,No.7(1990)p.1910-1914	1-13,16,17

[x] Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　[ ] パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 10．02．99	国際調査報告の発送日 23.02.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員） 中木　亜希　4C　9282 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５４

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（1998年7月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／０５３２０

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP, 2-32078, A (サノフィ) 01.2月.1990(01.02.90) &EP, 346207, A1&FR, 2632639, A&US, 4996213, A&DE, 68913365, E	12, 13, 16

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／０５３２０

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．[x] 請求の範囲 １４，１５ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲１４，１５は、人の治療による処置方法の発明に該当する。

2．[ ] 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．[ ] 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．[ ] 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。