

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5140418号
(P5140418)

(45) 発行日 平成25年2月6日(2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日(2012.11.22)

(51) Int.Cl.

F 1

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 D 4 9 5 / 0 4	1 0 5 Z
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 D 4 9 5 / 0 4	C S P
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	
A 6 1 P 1 3 / 1 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
A 6 1 P 1 3 / 0 2	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 1 3 / 1 0	

請求項の数 14 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-521371 (P2007-521371)
(86) (22) 出願日	平成18年6月13日(2006.6.13)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2006/312203
(87) 国際公開番号	W02006/135080
(87) 国際公開日	平成18年12月21日(2006.12.21)
審査請求日	平成21年4月17日(2009.4.17)
(31) 優先権主張番号	特願2005-173898 (P2005-173898)
(32) 優先日	平成17年6月14日(2005.6.14)
(33) 優先権主張国	日本国(JP)

(73) 特許権者	000002990
	あすか製薬株式会社
	東京都港区芝浦二丁目5番1号
(74) 代理人	110000741
	特許業務法人小田島特許事務所
(74) 代理人	100074217
	弁理士 江角 洋治
(72) 発明者	五反田 浩太郎
	神奈川県川崎市多摩区菅5-1-10-3
	01
(72) 発明者	新保 淳
	埼玉県新座市野寺4-3-19
(72) 発明者	中野 洋一
	神奈川県川崎市中原区下小田中2-20-
	15-405

最終頁に続く

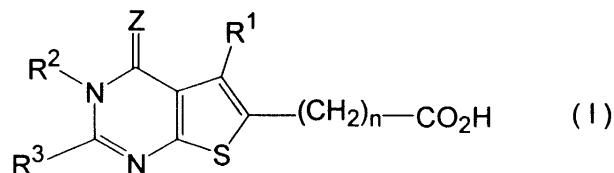
(54) 【発明の名称】 チェノピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



式中、

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基又は1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキル基を表し、

R²は水素原子、C₁₋₆アルキル基、フェニルC₁₋₆アルキル基又はアミノ基を表し、

R³はC₂₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、カルバモイルC₁₋₆アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基又はY-X-の基を表すが、あるいは、

R²及びR³は一緒になってテトラメチレン基を形成していてもよく、

Xは直接結合又はCH₂、CH(OH)、CH(C₆H₅)、CO、CH₂CH₂、CH₂CO、COCH₂、S、OもしくはNHを表し、

Yは場合によりハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル基、1～6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、1～6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-4} アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、オキソ基、アミノ基、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1～3個の置換基によって置換されていてもよい、炭素原子数が6～20個の芳香族炭素環式基、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1～2個含有する5もしくは6員の単環式芳香族複素環式基、4～7員のシクロアルキル基、4～7員のシクロアルケニル基、1もしくは2個の窒素原子を含む5～7員の飽和複素環式基又は5もしくは6員の飽和環式基と縮合環を形成し且つ1もしくは2個の窒素原子を含む5～7員の飽和複素環式基を表し、

10

ZはS又はOを表し、

nは0又は1～4の整数を表す、

ただし、 R^1 がメチル基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がベンジル基であり、ZがOであり且つnが0である場合は除く、

で示されるチエノピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】

R^1 が C_{1-6} アルキル基を表す請求項1に記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項3】

R^2 が水素原子を表す請求項1又は2に記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項4】

R^3 がY-X-の基を表す請求項1～3のいずれかに記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

20

【請求項5】

Xが CH_2 、S、O又はNHを表す請求項4に記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項6】

Yが場合によりハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル基、1～6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、1～6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-4} アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1～3個の置換基によって置換されていてもよい、炭素原子数が6～20個の芳香族炭素環式基又はN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1～2個含有する5もしくは6員の単環式芳香族複素環式基を表す請求項4又は5に記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

30

【請求項7】

ZがOを表す請求項1～6のいずれかに記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項8】

nが0を表す請求項1～7のいずれかに記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項9】

2-(3-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

40

5-メチル-4-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(シクロペンタ-1-エニルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒド

50

ロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

4-オキソ-2-(チオフェン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、及び

4-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

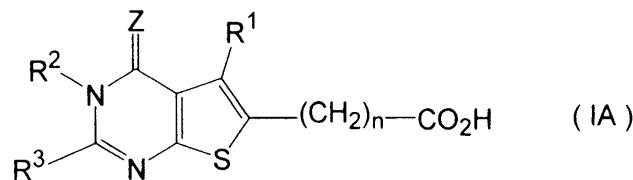
から選ばれる請求項1~8のいずれかに記載のチエノピリミジン誘導体又はその塩。

10

【請求項10】

式(IA)

【化2】



20

式中、

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基又は1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキル基を表し、

R²は水素原子、C₁₋₆アルキル基、フェニルC₁₋₆アルキル基又はアミノ基を表し、

R³はC₂₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、カルバモイルC₁₋₆アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基又はY-X-の基を表すか、あるいは、

R²及びR³は一緒になってテトラメチレン基を形成していてもよく、

Xは直接結合又はCH₂、CH(OH)、CH(C₆H₅)、CO、CH₂CH₂、CH₂CO、COCH₂、S、OもしくはNHを表し、

30

Yは場合によりハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキル基、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキルオキシ基、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₄アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、オキソ基、アミノ基、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1~3個の置換基によって置換されていてもよい、炭素原子数が6~20個の芳香族炭素環式基、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1~2個含有する5もしくは6員の単環式芳香族複素環式基、4~7員のシクロアルキル基、4~7員のシクロアルケニル基、1もしくは2個の窒素原子を含む5~7員の飽和複素環式基又は5もしくは6員の飽和環式基と縮合環を形成し且つ1もしくは2個の窒素原子を含む5~7員の飽和複素環式基を表し、

40

ZはS又はOを表し、

nは0又は1~4の整数を表す、

で示されるチエノピリミジン誘導体又はその塩を含んでなるフォスフォジエステラーゼタイプ9阻害剤。

【請求項11】

請求項10に記載の式(IA)のチエノピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項12】

請求項10に記載の式(IA)のチエノピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含むことを特徴とする、過活動膀胱、頻尿、尿失禁、前立腺肥大症に伴う排尿障害、神経

50

因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路結石、前立腺肥大症、勃起障害、認知障害、神経障害、アルツハイマー病、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、高血圧、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、血栓症、塞栓症、I型糖尿病又はII型糖尿病の処置剤。

【請求項13】

治療的に有効な量の請求項10に記載の式(IA)のチエノピリミジン誘導体又はその塩及び製薬学的に許容されうる担体を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項14】

過活動膀胱、頻尿、尿失禁、前立腺肥大症に伴う排尿障害、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路結石、前立腺肥大症、勃起障害、認知障害、神経障害、アルツハイマー病、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、高血圧、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、血栓症、塞栓症、I型糖尿病又はII型糖尿病の処置のための製薬学的組成物の調製のための請求項10に記載の式(IA)のチエノピリミジン誘導体又はその塩の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フォスフォジエステラーゼタイプ9(PDE9)阻害作用を有し、排尿障害等の治療剤として有用な新規なチエノピリミジン誘導体又はその塩に関する。

【背景技術】

【0002】

排尿障害は、排出時に十分な尿勢で排出することができない排出障害と、蓄尿期に尿を保持できない蓄尿障害に大きく分けられる。現在、排出障害の治療においては₁遮断剤が、また、蓄尿障害の治療においては抗コリン剤が多く使用されている。しかし、これらの薬剤は、長期的な治療効果が十分でなかったり、副作用によって生活の質(QOL)が低下したりするなどの欠点を有しているため、これまでとは異なる新たな作用機序、例えば、カリウムチャンネル開口作用や環状グアノシン酸一リン酸(cGMP)分解阻害作用などに基づく薬剤の開発が求められている。

20

cGMPは、平滑筋弛緩、記憶・学習機能調節、網膜の光反応、細胞増殖、免疫反応などの多彩な細胞事象において重要な役割を担っており、細胞内のcGMPの濃度が低下すると、細胞機能の障害が生じる。細胞内においては、一酸化窒素(NO)-cGMP系によるcGMPの合成及びPDE系によるcGMPの分解がそれぞれ一定の割合で常に進行しており、正常な細胞では両者のバランスが保たれているが、様々な疾患状態にある細胞内では、NO-cGMP系の機能が低下し、細胞内におけるcGMPの合成が低レベルにある。その一方で、細胞内においては、cGMPの分解は一定の割合で進行しているため、疾患状態にある細胞内のcGMPの濃度は低い状態にある。したがって、細胞におけるcGMPの分解を阻止し、細胞内cGMPの濃度の低下を是正することにより、疾患を治療又は予防することができることが期待される。

30

PDEには数多くのタイプが存在するが、cGMPを特異的に分解するのはタイプ5(PDE5)、タイプ6(PDE6)及びタイプ9(PDE9)であり、その中でも、PDE9は、最も低いKm値を示すことから(J. Biol. Chemistry, Vol. 273, No. 25, 15559-15564(1998))、cGMPに対する親和性が高く、cGMPの分解にひととき大きく関与していると考えられる。

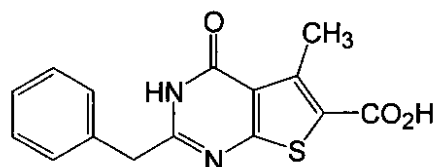
40

これまでに、PDE9阻害作用を有する化合物としてピラゾロピリミジン誘導体が知られており、当該誘導体に関する特許文献として、例えば、インスリン抵抗性疾患等の治療に有用であることを開示したPCT国際公開WO 03/037432パンフレット、循環器障害等の治療に有用であることを開示したPCT国際公開WO 03/037899パンフレット、認知・学習・記憶能の改善に有用であることを開示したPCT国際公開WO 2004/018474パンフレットなどが挙げられる。

しかしながら、PDE9阻害作用を有するチエノピリミジン誘導体は従来全く知られておらず、また、PDE9阻害作用と排尿障害の治療効果との関連性について論じた文献も存在しない。

50

なお、Ambinter社のスクリーニングライブラリーには、下記式



で示されるチエノピリミジン誘導体が収載されているが、同社が発行しているカタログ、パンフレット等には、この化合物が有する作用等については何ら記載されていない。

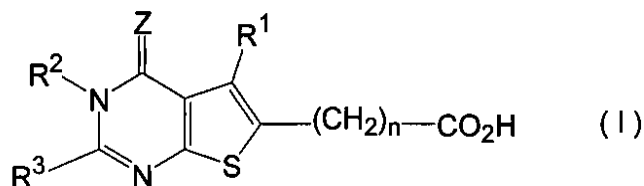
【発明の開示】

【0003】

本発明の目的は、PDE9阻害作用を有し、排尿障害等の治療剤として有用である新規なチエノピリミジン誘導体を提供することである。

本発明者らは、鋭意研究の結果、PDE9の阻害が、過活動膀胱、頻尿・尿失禁、前立腺肥大症に伴う排尿障害等の排尿障害、尿路結石等の尿路に関係する種々の疾患の治療に有効であることを発見した。そして、この発見に基づき、PDE9阻害作用を有し、排尿障害治療剤として有用な新規なチエノピリミジン誘導体を創製し、本発明を完成するに至った。

かくして、本発明によれば、式(I)



式中、

R¹ は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基又は1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキル基を表し、

R² は水素原子、C₁₋₆アルキル基、フェニルC₁₋₆アルキル基又はアミノ基を表し、

R³ はC₂₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、カルバモイルC₁₋₆アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基又はY-X-の基を表すか、あるいは、

R²及びR³は一緒になってテトラメチレン基を形成していてもよく、

Xは直接結合又はCH₂、CH(OH)、CH(C₆H₅)、CO、CH₂CH₂、C₆H₄CO、COCH₂、S、OもしくはNHを表し、

Yは場合によりハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキル基、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキルオキシ基、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₄アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、オキソ基、アミノ基、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1~3個の置換基によって置換されていてもよい、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、4~7員のシクロアルキル基、4~7員のシクロアルケニル基、1もしくは2個の窒素原子を含む5~7員の飽和複素環式基又は5もしくは6員の飽和環式基と縮合環を形成し且つ1もしくは2個の窒素原子を含む5~7員の飽和複素環式基を表し、

ZはS又はOを表し、

nは0又は1~4の整数を表す、

ただし、R¹がメチル基であり、R²が水素原子であり、R³がベンジル基であり、ZがOであり且つnが0である場合は除く、

10

20

30

40

50

で示されるチエノピリミジン誘導体又はその塩が提供される。

本明細書において、「 C_{1-6} 」、「 C_{1-4} 」及び「 C_{2-6} 」なる表記は、これらが付された基の炭素原子数が当該表記における数字の範囲内にあることを意味する。

しかして、「 C_{1-6} アルキル基」は、直鎖状もしくは分岐鎖状であることができ、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル基等を挙げることができ、中でも、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル及び n -ブチル基が好ましい。また、「 C_{2-6} アルキル基」には、メチル基を除いた上記 C_{1-6} アルキル基において定義される基が包含され、特に、エチル、 n -プロピル、イソプロピル及び n -ブチル基が好ましい。

10

「 C_{2-6} アルケニル基」は、任意の位置に1個もしくは複数の二重結合を有し且つ直鎖状もしくは分岐鎖状であることができ、具体的には、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、2-メチルアリル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも、ビニル、アリル及びイソプロペニル基が好ましい。

「 C_{1-6} アルコキシ基」は、 C_{1-6} アルキル基によって置換されたオキシ(O)基であり、例えば、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、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*tert*-ブトキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、中でも、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ及び n -ブトキシ基が好ましい。

20

また、「 C_{1-6} アルキルチオ基」は、 C_{1-6} アルキル基によって置換されたチオ(S)基であり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、 n -ヘキシルチオ基等を挙げることができ、中でも、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ及び n -ブチルチオ基が好ましい。

「 C_{1-4} アルキレンジオキシ基」には、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラメチレンジオキシ基等が包含され、中でも、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシ基が好ましい。

「4~7員のシクロアルキル基」には、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基が包含され、その中、シクロペンチル及びシクロヘキシル基が好ましい。

30

「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が包含され、特に、フッ素、塩素及び臭素原子が好ましい。

「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル基」は、同一もしくは異なる1~6個のハロゲン原子によって置換された前記定義に従う C_{1-6} アルキル基を意味し、例えば、フルオロメチル、トリフルオロメチル、1,2-ジクロロエチル、1-クロロ-2-プロモエチル、ペンタフルオロエチル、1-クロロ- n -プロピル、2-プロモ-2-メチルエチル、3-クロロ- n -ペンチル、2-プロモ-3-クロロ- n -ヘキシル基等を挙げることができ、中でも、同一もしくは異なる1~5個のハロゲン原子によって置換された炭素原子数が1もしくは2個のアルキル基が好ましい。

40

また、「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルオキシ基」は、上記「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル基」によって置換されたオキシ(O)基であり、さらに、「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルチオ基」は、上記「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル基」によって置換されたチオ(S)基を意味する。

前記式(I)の R^1 の定義における「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基」は、前記定義に従う C_{1-6} アルコキシ基によって置換された C_{1-6} アルキル基を意味し、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシ- n -プロピル、メトキシ- n -ブチル、メトキシ- n -ヘキシル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、エトキシエチル、 n -ブトキシ- n -プロピル基等を挙げることができ、中でも、メトキシメチル、メト

50

キシエチル、エトキシメチル及びエトキシエチル基が好ましい。

前記式 (I) の R^2 の定義における「フェニル C_{1-6} アルキル基」は、フェニル基によって置換された前記定義に従う C_{1-6} アルキル基であり、また、「カルバモイル C_{1-6} アルキル基」は、カルバモイル基 ($-CONH_2$) によって置換された前記定義に従う C_{1-6} アルキル基を意味し、さらに、「アミノ C_{1-6} アルキル基」は、アミノ基 ($-NH_2$) によって置換された前記定義に従う C_{1-6} アルキル基を意味する。

前記式 (I) の R^3 の定義における「 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基」は、上記のアミノ C_{1-6} アルキル基におけるアミノ基がさらに前記定義に従う C_{1-6} アルキル基の 1 個によって置換された基であり、また、「ジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル基」は、当該アミノ基がさらに前記定義に従う C_{1-6} アルキル基の 2 10
個によって置換された基を意味する。ここで、ジ - (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル基におけるアミノ基に置換した 2 個の C_{1-6} アルキル基は、同一であってもよく又は互いに異なってもよい。

R^3 の定義における「 C_{1-6} アルキルチオ基」は、前記定義に従う C_{1-6} アルキル基によって置換されたチオ (S) 基を意味し、また、前記式 (I) の Y の定義における「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」は、前記定義に従う C_{1-6} アルコキシ基によって置換されたカルボニル基 (CO) を意味する。

Y の定義における「芳香族炭素環式基」は、炭素原子数が 6 ~ 20 個の芳香族炭素環式基を包含し、具体的には、例えば、フェニル、1 - インデニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - アントリル、1 - アセナフテニル基等を挙げることができ、中でも、フェニル 20
及び 1 - ナフチル基が好ましい。

Y の定義における「芳香族複素環式基」は、N、O 及び S から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 2 個含有し且つ一つの環が 5 もしくは 6 員環である単環式もしくは多環式の芳香族複素環式基を包含し、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、インキノリル、キナゾリル基等を挙げることができるが、中でも、単環式の芳香族複素環式基が好ましい。

Y の定義における「4 ~ 7 員のシクロアルケニル基」としては、例えば、1 - シクロブテニル、1 - シクロペンテニル、1 - シクロヘキセニル、1 - シクロヘプテニル、2 - シクロブテニル、2 - シクロペンテニル、3 - シクロヘキセニル基等を挙げることができ、中でも、1 - シクロヘキセニル及び 2 - シクロヘキセニル基が好適である。 30

Y の定義における「1 もしくは 2 個の窒素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和複素環式基」としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル基等を挙げることができ、中でも、ピペリジニル及びピペラジニル基が好ましい。

Y の定義における「5 もしくは 6 員の飽和環式基と縮合環を形成し且つ 1 もしくは 2 個の窒素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和複素環式基」としては、例えば、ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロリル、ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロリル、オクタヒドロシクロペンタ [b] ピリジル、オクタヒドロシクロペンタ [b] ピリジル、デカヒドロシクロペンタ [b] アゼピニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、ドデカヒドロベンゾ [b] アゼピニル、オクタヒドロピロロ [2 , 3 - d] ピリジル、オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジル、オクタヒドロピリド [1 , 2 - a] ピリミジニル、デカヒドロフタラジニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロキナゾリニル基等を挙げることができ、中でも、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル及びオクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジル基が好ましい。 40

前記式 (I) において、 R^1 がメチル基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がベンジル基であり、Z が O であり且つ n が 0 である場合の化合物 (以下、「化合物 A」という) は、Ambienter 社のスクリーニングライブラリーに既に収載されているので、本発明の式 (I) の化合物から除外される。しかし、このスクリーニングライブラリーには、 50

化合物Aの用途については何ら記載も示唆もなされていない。

したがって、本発明は、また、前記式(I)で示されるチエノピリミジン誘導体に加えて化合物Aをも包含する化合物(以下、「式(IA)の化合物」という)又はその塩を含んでなるPDE9阻害剤;式(IA)の化合物又はその塩及び製薬学的に許容されうる担体を含んでなる製薬学的組成物;ならびに式(IA)の化合物又はその塩を有効成分として含むことを特徴とする、過活動膀胱、頻尿、尿失禁、前立腺肥大症に伴う排尿障害、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路結石、前立腺肥大症、勃起障害、認知障害、神経障害、アルツハイマー病、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、高血圧、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、血栓症、塞栓症、I型糖尿病又はII型糖尿病の処置剤を提供するものである。

10

本発明において好ましい一群の化合物は、 R^1 が C_{1-6} アルキル基を表す場合の式(I)の化合物であり、特に、 R^1 がメチル基を表す場合の式(I)の化合物が好適である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 R^2 が水素原子を表す場合の式(I)の化合物である。

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、 R^3 がY-X-の基を表す場合の式(I)の化合物である。その中、Xが CH_2 、S、O又はNHを表す場合の式(I)の化合物が特に好ましく、とりわけ、Xが CH_2 を表す場合の式(I)の化合物が好適である。

またさらに、 R^3 がY-X-の基を表す場合において、Yが場合によりハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル基、1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-4} アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1~3個の置換基によって置換されていてもよい、芳香族炭素環式基又は芳香族複素環式基を表す場合の式(I)の化合物が特に好ましい。

20

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、ZがOを表す場合の式(I)の化合物である。

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、nが0を表す場合の式(I)の化合物である。

30

本発明により提供される前記式(I)の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

2-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(2-フルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-フルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

40

2-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-プロモベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-メチルベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

50

- 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (シクロヘキセン - 1 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (- ヒドロキシチオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - [(2 - チオフェン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルカルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルオキシ) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルアミノ) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - フルオロチオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 2 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - フルオロチオフェン - 3 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - クロロチオフェン - 3 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - ブロモチオフェン - 3 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 2 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (フラン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - クロロフラン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - クロロフラン - 3 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (5 - クロロオキサゾール - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリミジン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 2 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、

10

20

30

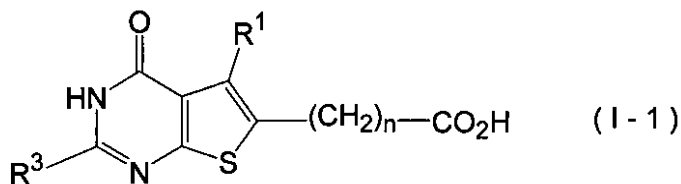
40

50

本発明の式 (I) の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン等の有機塩基との塩；アンモニウム塩等が挙げられる。また、置換基の種類に依存して、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等の有機酸との塩を形成することもできる。これらの塩のうち、特に製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

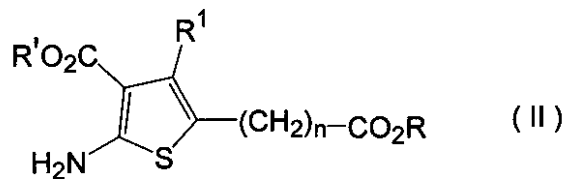
本発明によれば、前記式 (I) において Z が O を表す場合の化合物は、R² の種類に応じて、例えば、以下の (a) ~ (c) のいずれかに述べる方法により製造することができる。また、前記式 (I) において Z が O を表し且つ R² 及び R³ が一緒になってテトラメチレン基を形成している場合の化合物は、例えば、以下の (d) に述べる方法により製造することができる。さらに、前記式 (I) において Z が S を表す場合の化合物は、例えば、以下の (e) に述べる方法により製造することができる。

方法 (a)：前記式 (I) において、Z が O を表し且つ R² が水素原子を表す場合の化合物、すなわち、下記式



式中、

R¹、R³ 及び n は前記の意味を有する、
で示されるチエノピリミジン誘導体は、例えば、式



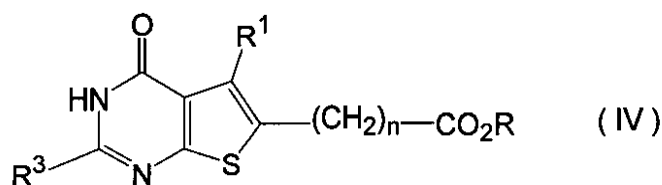
式中、

R¹ 及び n は前記の意味を有し、
R 及び R' はそれぞれ独立に C₁ - C₆ アルキル基を表す、
のチオフェン誘導体を、式



式中、

R³ は前記の意味を有する、
のニトリル化合物と反応させて下記式



式中、

R¹、R³、n 及び R は前記の意味を有する、
の化合物を製造し、続いて、上記式 (I V) の化合物におけるチエノピリミジン環の 6 位

10

20

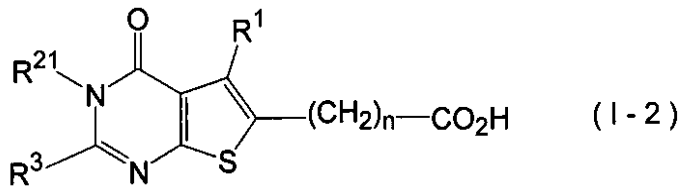
30

40

50

置換基におけるエステルを加水分解することにより製造することができる。

方法 (b) : 前記式 (I) において、Z が O を表し且つ R² が C₁ - 6 アルキル基又はフェニル C₁ - 6 アルキル基を表す場合の化合物、すなわち、下記式



10

式中、

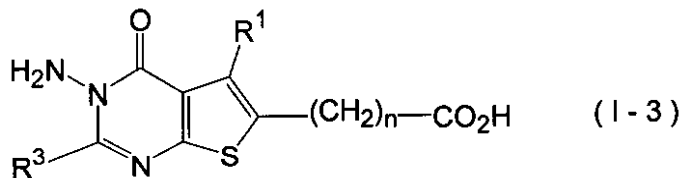
R¹、R³ 及び n は前記の意味を有し、

R² は C₁ - 6 アルキル基又はフェニル C₁ - 6 アルキル基を表す、

で示される 3 - アルキルチエノピリミジン誘導体は、方法 (a) により製造することができる前記式 (IV) の化合物に対して、ピリミジン環の 3 位窒素原子の N - アルキル化を行い、続いて、方法 (a) におけると同様にエステル加水分解することにより製造することができる。なお、前記式 (IV) の化合物中に、N - アルキル化に関する可能性のある他の置換基、例えば、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ピリミジン環の 3 位窒素原子以外のアミノ基等が存在する場合には、それらの基を適当な保護基により保護した後、ピリミジン環の 3 位窒素原子の N - アルキル化を行い、反応終了後に該保護基を離脱させるようにするのが有利である。

20

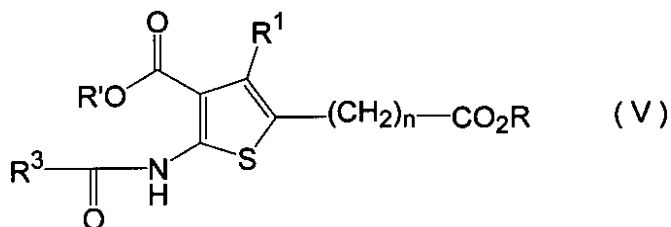
方法 (c) : 前記式 (I) において、Z が O を表し且つ R² がアミノ基を表す場合の化合物、すなわち、下記式



式中、

R¹、R³ 及び n は前記の意味を有する、

で示される 3 - アミノチエノピリミジン誘導体は、例えば、式



30

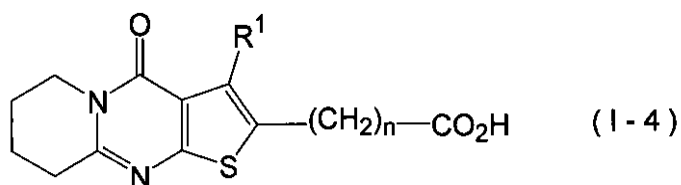
式中、

R¹、R³、n、R 及び R' は前記の意味を有する、

の化合物をヒドラジンを用いる閉環反応に付し、その後、方法 (a) におけると同様にエステル加水分解することにより製造することができる。

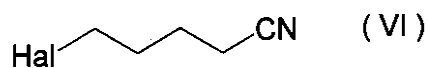
方法 (d) : 前記式 (I) において、Z が O を表し且つ R² 及び R³ が一緒になってテトラメチレン基を形成している場合の化合物、すなわち、下記式

40



式中、

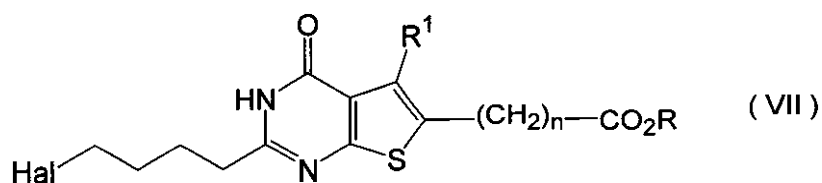
R¹ 及び n は前記の意味を有する、
の化合物は、例えば、前記式 (I I) の化合物を下記式



10

式中、

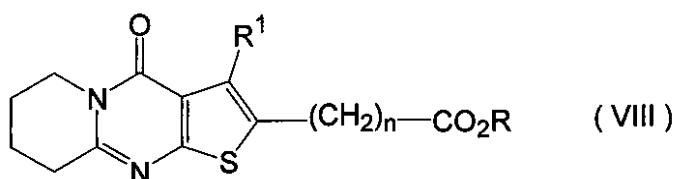
H a l はハロゲン原子を表す、
の化合物と反応させ、得られる下記式



20

式中、

R¹、n、R 及び H a l は前記の意味を有する、
の化合物を閉環反応に付して下記式

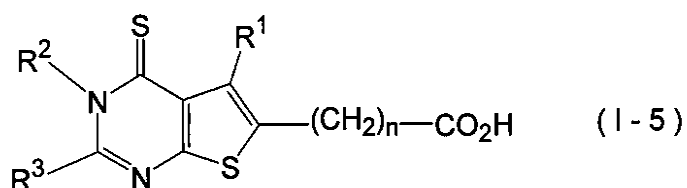


30

式中、

R¹、n 及び R は前記の意味を有する、
の化合物へと導き、その後、方法 (a) におけると同様にエステルを加水分解することにより製造することができる。

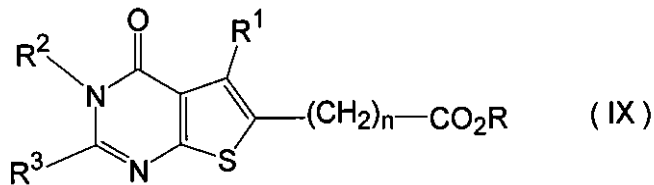
方法 (e) : 前記式 (I) において、Z が S を表す場合の化合物、すなわち、下記式



40

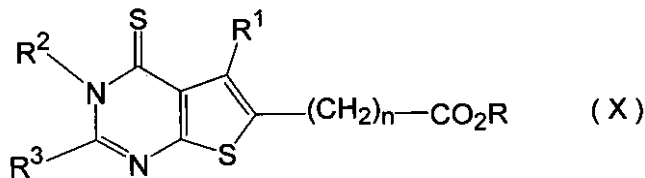
式中、

R¹、R²、R³ 及び n は前記の意味を有する、
で示されるチエノピリミジン誘導体は、例えば、下記式



式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 及び R は前記の意味を有する、
の化合物をローソン試薬で処理して下記式



式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 及び R は前記の意味を有する、
の化合物へと導き、その後、方法(a)におけると同様にエステルを加水分解することにより製造することができる。

前記方法(a)における式(II)の化合物と式(III)のニトリル化合物との反応は、一般に、不活性溶媒中、例えば、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の中で、塩酸、臭化水素酸、 p -トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下に、 -20 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは $0 \sim 50$ の範囲内の温度で行うことができる。

式(II)の化合物に対する式(III)のニトリル化合物の使用割合は、特に制限されるものではないが、一般には、式(II)の化合物1モルあたり式(III)のニトリル化合物を少なくとも1モル、好ましくは $1.05 \sim 5$ モル、さらに好ましくは $1.2 \sim 2$ モルの範囲内で用いるのが好適である。また、上記酸触媒は式(II)の化合物1モルあたり約 $0.2 \sim 約50$ モルの範囲内で用いることができる。

得られる前記式(IV)の化合物におけるチエノピリミジン環の6位置換基におけるエステルの加水分解反応は、それ自体既知の方法に従い、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類に水を加えた混合溶媒中にて、式(IV)の化合物が懸濁又は溶解した状態で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等のアルカリ類の存在下に、 0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。式(IV)の化合物に対するアルカリ類の使用割合は、特に制限されるものではないが、一般には、式(IV)の化合物1モルあたりアルカリ類を約 $1 \sim 20$ モルの範囲内で用いることができる。

前記方法(b)における、式(IV)の化合物の N -アルキル化反応は、例えば、ハロゲン化アルキル($R^{21}-Hal$ 、ここで、 R^{21} 及び Hal は前記の意味を有する)を用いた求核置換反応により行うことができる。反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ピリジン等の有機塩基類；アセトニトリル等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、水酸化カリウム、炭酸カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、 $2,6$ -ジ-*tert*-ブチル- 4 -メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、 0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

式(IV)の化合物の N -アルキル化に用いられるハロゲン化アルキルの式(IV)の化合物に対する使用割合は、特に制限されるものではないが、一般には、式(IV)の化

10

20

30

40

50

合物 1 モルあたりハロゲン化アルキルを少なくとも 1 モル、好ましくは 1 . 1 ~ 2 0 モル、さらに好ましくは 1 . 2 ~ 1 0 モルの範囲内で用いることができる。また、上記アルカリ類又は有機塩基類は、通常、式 (I V) の化合物 1 モルあたり 1 . 1 ~ 約 2 0 モルの範囲内で用いることができる。

前記方法 (c) における式 (V) の化合物に対するヒドラジンをを用いた閉環反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の中で、0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

式 (V) の化合物に対するヒドラジンの使用割合は、特に制限されるものではないが、一般には、式 (V) の化合物 1 モルあたり、ヒドラジンを少なくとも 1 モル、好ましくは 1 . 2 ~ 1 0 モル、さらに好ましくは 1 . 3 ~ 5 モルの範囲内で用いることができる。

前記方法 (d) における式 (I I) の化合物と式 (V I) のハロゲン化ニトリル化合物との反応は、前記方法 (a) における式 (I I) の化合物と式 (I I I) のニトリル化合物との反応と同様の方法により行うことができる。

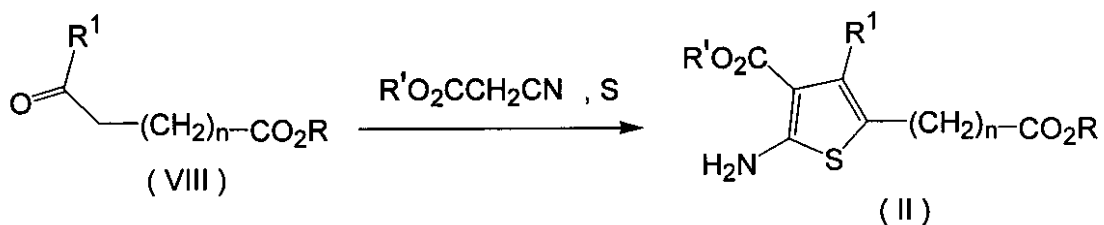
また、前記方法 (d) における式 (V I I) の化合物の閉環反応は、前記方法 (b) における式 (I V) の化合物の N - アルキル化反応と同様の方法により行うことができる。

前記方法 (e) における式 (I X) の化合物に対するローソン試薬による処理反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

式 (I X) の化合物に対するローソン試薬の使用割合は、特に制限されるものではないが、一般には、式 (I X) の化合物 1 モルあたり、ローソン試薬を少なくとも 0 . 5 モル、好ましくは 0 . 5 ~ 5 モル、さらに好ましくは 0 . 6 ~ 2 モルの範囲内で用いることができる。

前記方法 (a) 及び (d) の反応において出発原料として使用される前記式 (I I) のチオフェン誘導体は、その大部分が文献に未載の新規な化合物であるが、既知のチオフェン誘導体の合成方法と同様の方法、例えば、下記反応式 1 に示すルートに従って容易に合成することができる。なお、反応条件等の詳細については、後記製造例 1 を参照されたい。

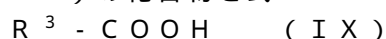
反応式 1



上記各式中、 R^1 、 n 、 R 及び R' は前記の意味を有する。

また、前記方法 (a) の反応において出発原料として使用される前記式 (I I I) のニトリル化合物は、そのほとんどが既知の化合物であるが、たとえ新規な化合物であっても、既知の合成方法に準じて、例えば、参考文献：SYNTHESIS, 1980, 150 - 151 又は Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002 (12), 1275 - 1278 に記載の方法に準じて容易に合成することができる。

さらに、前記方法 (c) において出発原料として使用される前記式 (V) の化合物は、例えば、前記式 (I I) の化合物を式



式中、 R^3 は前記の意味を有する、

のカルボン酸化合物又はその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル等) を用いてアミド化することにより合成することができ

10

20

30

40

50

る。

以上に述べた方法(a)~(d)において反応混合物中に生成する本発明の式(I)の化合物は、それ自体既知の手段、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段により、反応混合物から単離、精製することができる。

本発明により提供される式(I)で示されるチエノピリミジン誘導体又はその塩ならびに前記の化合物A又はその塩は、優れたPDE9阻害作用を有しており、PDE9によるcGMPの分解が関与する疾患、例えば、過活動膀胱、頻尿、尿失禁、前立腺肥大症に伴う排尿障害、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路結石、前立腺肥大症、勃起障害、認知障害、神経障害、アルツハイマー病、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、高血圧、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、血栓症、塞栓症、I型糖尿病、II型糖尿病などを治療、処置するための薬剤として有用である。

10

また、本発明により提供される式(I)で示されるチエノピリミジン誘導体又はその塩ならびに化合物A又はその塩の中で、PDE9阻害作用に加えて軽度のPDE5阻害作用も併せ持つものは、そのPDE5阻害作用に基づく作用効果をも奏することが期待される。

本発明の式(I)の化合物及び化合物A又はそれらの塩がもつPDE9阻害作用、PDE5阻害作用、及び排尿障害病態モデルに対する改善作用は、以下に述べる実験によって示すことができる。

(1) PDE9阻害作用の測定：

1) ヒトリコンピナントPDE9タンパクの調製

20

GenBankデータベースに登録されているhsPDE9A1の塩基配列(Accession No.: AF048837)を基に、以下の配列(アマシャム・ファルマシア・バイオテク社)をプライマーとして、また、Human Prostate MATCHMAKER cDNAライブラリー(CLONTECH社)を鋳型DNAとして、Pfu Turbo DNA polymerase(STRATAGENE社)を用いて、以下の条件のポリメラーゼチェーンリアクションによりhsPDE9A1フラグメントを増幅した。

hPDE9-5A primer: CCTAGCTAGCCACCATGGGATCCGGCTCCTCC

hPDE9-3A primer: TTTTCCTTTTGCGGCCGCTTATTAGGCACAGTCTCCTTCACTG

30

PCRの条件: [95、5min] × 1 cycle、[(95、1min)、(58、2min)、(72、3min)] × 25 cycle、[72、10min] × 1 cycle

得られたhsPDE9A1フラグメントをNheI及びNotIで制限酵素処理した後、pcDNA 3.1(+) expression vector(Invitrogen社)に組み込み、ヒトPDE9発現ベクターとした。

ヒトPDE9発現ベクターをトランスフォーメーションした大腸菌を大量培養してヒトPDE9発現ベクターを大量に得、これを、LIPOFECTAMINE 2000 Reagent(GIBCO社)を用いてCOS-1細胞に一過性導入した。この細胞を、氷冷したバッファーA(40mmol/L Tris-HCl pH7.5, 15mmol/L Benzamidine, 15mmol/L 2-Mercaptoethanol, 1µg/mL Pepstatin A, 1µg/mL Leupeptin, 5mmol/L EDTA)中でホモジナイズし、4、14,000 × gにて10分遠心後、上清を分取し、ヒトリコンピナントPDE9タンパク溶液を得た。

40

2) PDE9阻害作用の測定

[³H]-cGMP(比活性=244.2GBq/mmol)を33.3nmol/Lの濃度で含むバッファーB(70mmol/L Tris-HCl pH7.5, 16.7mmol/L MgCl₂, 33.30mol/L [³H]-cGMP)溶液150µLに、氷冷下にて、評価化合物溶液(化合物をDMSOに溶解し、DMSOの濃度が5%

50

となるように蒸留水にて希釈したもの) 50 μ L 及び上記で調製した PDE9 タンパク溶液をバッファー C (40 mmol/L Tris-HCl pH7.5, 15 mmol/L Benzamide, 15 mmol/L 2-Mercaptoethanol, 1 μ g/mL Pepstatin A, 1 μ g/mL Leupeptin) にて 1, 500 倍に希釈した溶液 50 μ L を加えた。この混合溶液を 30 にて 30 分間インキュベートした後、沸騰水中で 90 秒間加熱することにより PDE9 の酵素反応を停止させた。次に、室温に戻して、Snake venom (SIGMA 社: 1 mg/mL) を 50 μ L 加え、30 にて 10 分間インキュベートすることにより、先の反応で生成した [3 H]-5'-GMP を [3 H]-guanosine に変換した。この反応液を、0.5 mol/L 塩酸で活性化した陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad AG50W-X4 resin, mesh size 200-400) 1 mL を充填したカラムに通し、12 mL の蒸留水で未反応基質 ([3 H]-cGMP) を溶出分離後、3 mol/L アンモニア水 3 mL で [3 H]-guanosine を溶出させ、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。

10

評価化合物の PDE9 抑制率は、以下の式により算出することができる。

$$\left[\left(1 - \frac{\text{各被検化合物を用いた場合の放射活性}}{\text{対照実験における放射活性}} \right) \times 100 \right]$$

20

評価化合物の種々の濃度における抑制率より、各化合物の PDE9 に対する IC₅₀ 値を求めた。その結果を後記表 A に示す。

(2) PDE5 阻害作用の測定:

1) ヒトリコンビナント PDE5 タンパクの調製

GenBank データベースに登録されている h s P D E 5 A 1 の塩基配列 (Accession No.: NM_001083) を基に、以下の配列 (SIGMA GENOSYS 社) をプライマーとして、また、Human Prostate MATCHMAKER cDNA ライブラリー (CLONTECH 社) を鋳型 DNA として、KDD plus DNA polymerase (TOYOBO 社) を用いて、以下の条件のポリメラーゼチェーンリアクション (PCR) により h s P D E 5 A 1 フラグメントを増幅した。

30

h P D E 5 - 5 ' E primer: C G G A A T T C C A A C C A T G G A G C G G G C

h P D E 5 - 3 ' primer: G C T C T A G A T C A G T T C C G C T T G G C C T G G

PCR の条件: [94、2 min] \times 1 cycle、[(94、30 sec), (65、30 sec), (68、3 min)] \times 25 cycle、[68、6 min] \times 1 cycle

得られた h s P D E 5 A 1 フラグメントを X B a I 及び E c o R I で制限酵素処理した後、p c D N A 3.1 (+) expression vector (Invitrogen 社) に組み込み、ヒト P D E 5 発現ベクターとした。

40

ヒト P D E 5 発現ベクターをトランスフォーメーションした大腸菌を大量培養してヒト P D E 5 発現ベクターを大量に得、これを、L I P O F E C T A M I N E 2000 Reagent (GIBCO 社) を用いて COS-1 細胞に一過性導入した。この細胞を、氷冷したバッファー A 中でホモジナイズし、4、14、000 \times g にて 10 分遠心後、上清を分取し、ヒトリコンビナント P D E 5 タンパク溶液を得た。

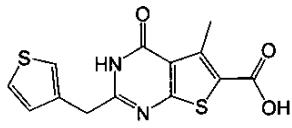
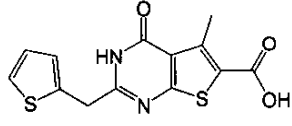
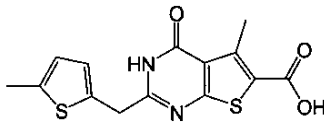
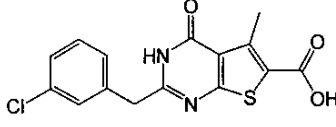
2) PDE5 阻害作用の測定

上記の P D E 9 阻害作用の測定と同様の方法により、評価化合物の P D E 5 阻害活性を測定し、その抑制率を算出して、各化合物の P D E 5 に対する IC₅₀ 値を求めた。その結果を下記表 A に、P D E 9 に対する IC₅₀ 値と合わせて示す。

50

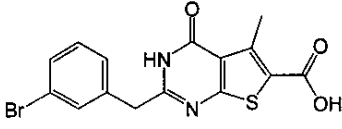
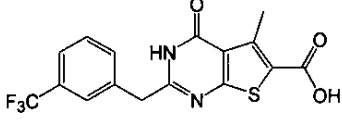
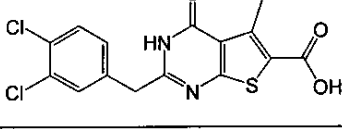
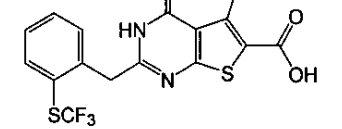
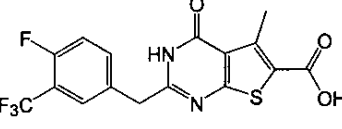
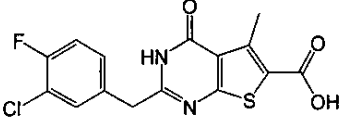
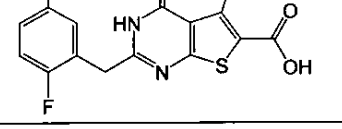
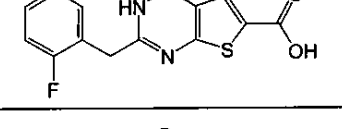
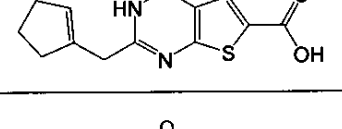
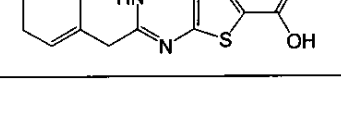
【表 A】

表A

化合物	構造式	阻害作用 (IC ₅₀ 値: nmol/L)	
		PDE 9	PDE 5
実施例 1		22	17,784
実施例 2		40	21,116
実施例 3		34	6,897
実施例 10		30	6,767

10

20

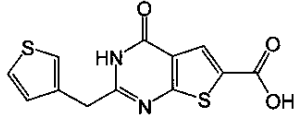
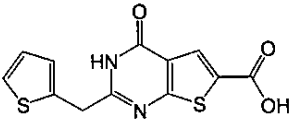
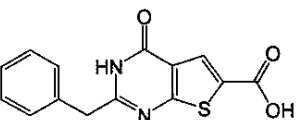
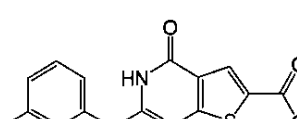
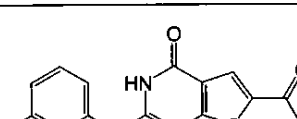
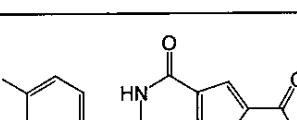
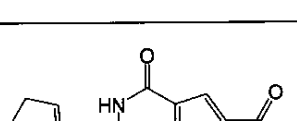
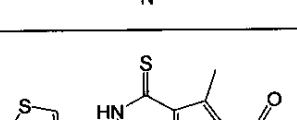
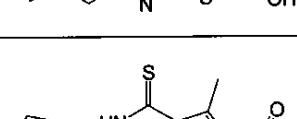
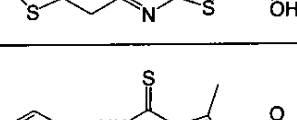
実施例 1 2		2 4	4, 4 3 0
実施例 2 2		3 4	2 2, 1 5 9
実施例 3 6		3 8	9 1 5
実施例 4 0		4 6	2 0, 0 0 8
実施例 4 9		4 4	1 8, 9 0 3
実施例 5 2		3 8	3, 4 1 7
実施例 5 3		2 2	5, 7 1 2
実施例 5 7		4 2	1 9, 8 3 4
実施例 6 5		2 8	8, 5 9 1
実施例 6 6		5 4	1, 6 3 8

10

20

30

40

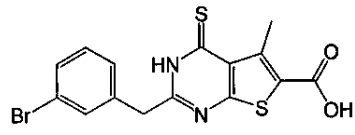
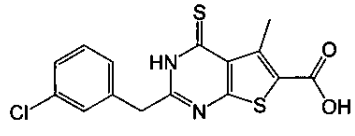
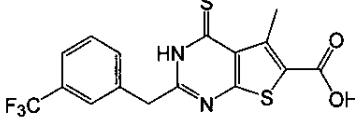
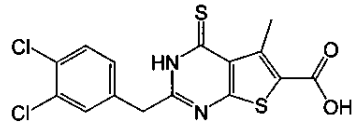
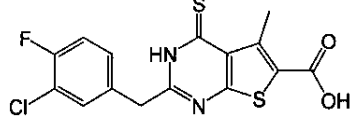
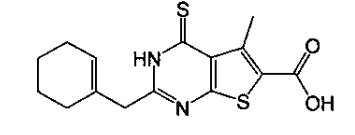
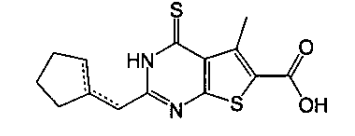
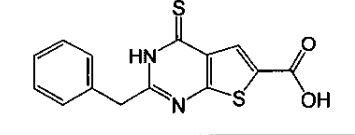
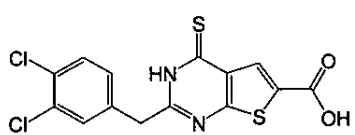
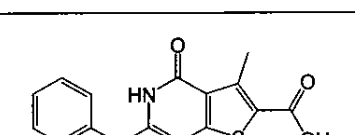
実施例 101		14	34, 879
実施例 102		15	41, 232
実施例 103		19	34, 389
実施例 104		10	15, 819
実施例 105		15	30, 222
実施例 106		9	2, 282
実施例 107		22	12, 065
実施例 108		9	1, 636
実施例 109		31	1, 541
実施例 110		13	642

10

20

30

40

実施例 1 1 1		1 1	7 1 2
実施例 1 1 2		5	1, 1 1 2
実施例 1 1 3		6	3, 5 0 7
実施例 1 1 4		4	7 3
実施例 1 1 5		7	4 9 5
実施例 1 1 6		4 8	7 0
実施例 1 1 7		2 4	8 4 3
実施例 1 1 8		1 1	8, 8 7 4
実施例 1 1 9		5	7 2 1
化合物 A		3 5	1 0, 0 4 5

(3) 排尿障害病態モデルに対する PDE 9 阻害作用の検討:

3 ~ 4 週齢の雌性 Hartley 系モルモット (日本 SLC 社) を pentobarbital (30 mg / kg i.p.) 麻酔下にて開腹し、膀胱頸部より 1 ~ 2 mm 末梢側の尿道に幅 1.4 mm、内径 2.0 mm のポリエチレンチューブを装着した。これを閉

10

20

30

40

50

創後、3週間以上飼育することにより、排尿を伴わない膀胱内圧上昇（無抑制収縮）の発生及び残尿の発生が認められるモルモット尿道部分閉塞モデルを作製した。

このモデルに対し、urethane (1 g / kg i . p .) 麻酔下にて、膀胱尖部及び右頸静脈に、それぞれ膀胱内圧測定用及び静脈内投与用のカテーテルを挿入した。膀胱カテーテルの他端を三方活栓を介して圧トランスデューサー及びインフュージョンポンプに接続し、インフュージョンポンプから生理食塩液を0.4 mL / minの速度で膀胱内に持続注入することにより排尿反射を惹起させた。そして、排尿反射が惹起した直後に、膀胱への生理食塩液の注入を停止した。排尿反射が惹起した時の膀胱内圧を圧トランスデューサーで測定し、得られた膀胱内圧曲線をペンレコーダーに記録した。また、排出された尿をディスポタイプ秤量皿を用いて収集し、その重量を測定した。さらに、膀胱内に残った生理食塩液を膀胱カテーテルを介してシリンジで吸引することにより、残尿量を測定した。排尿反射が惹起したら生理食塩液の注入を停止し、その約1分間後に、再び生理食塩液の注入を開始して排尿反射を惹起させる操作を複数回（通常は4回）行うことにより、排尿反射を安定させた。

10

排尿反射を安定させた後、化合物溶液（化合物を蒸留水に3 mg / mLで溶解した後、生理食塩液で1、0.3及び0.1 mg / mLに希釈したもの）又は生理食塩液を10 mL / kgの容量で4分間かけて静脈内に投与しつつ、これと同時に、投与開始時から30分後まで上記の排尿反射の操作を繰り返して、膀胱内圧、排尿量及び残尿量を測定した。また、上記操作の最中における無抑制収縮の発生頻度も測定した。数匹のモルモットを用いた実験における無抑制収縮の発生頻度及び残尿量のそれぞれの平均値を、下記表Bに示す。

20

【表 B】

表 B

化合物	用量 (i. v., mg/kg)	無抑制収縮の発生頻度 (回/分)			残尿量 (mL)		
		投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量
生理食塩液	—	1.10	1.08	-0.02	1.44	1.43	-0.01
実施例 2	1	0.91	0.47	-0.44	1.27	1.23	-0.04
	10	0.91	0.78	-0.13	1.27	1.02	-0.25
実施例 10	0.3	1.16	0.80	-0.36	0.95	1.08	+0.13
	3	1.16	0.49	-0.67	0.95	1.11	+0.16
	10	1.16	0.60	-0.56	0.95	0.95	0.00
実施例 36	1	0.96	0.79	-0.17	0.82	0.86	+0.04
	3	1.16	0.77	-0.39	1.33	1.03	-0.30
	10	1.11	0.64	-0.47	1.06	0.64	-0.42
実施例 104	0.3	1.08	0.55	-0.53	1.54	1.02	-0.52
	3	1.44	0.78	-0.66	1.37	0.88	-0.49
	10	1.57	0.83	-0.74	1.68	0.62	-1.06
実施例 112	0.3	1.12	1.02	-0.10	1.02	0.91	-0.11
	3	1.12	0.76	-0.36	1.02	0.27	-0.75
	10	1.12	0.59	-0.53	1.02	0.48	-0.54

上記表 B に示すとおり、本発明の化合物は残尿量の有意な低下作用をも示す。

かくして、本発明の式 (I) で表されるチエノピリミジン誘導体及び化合物 A 又はそれらの塩は、PDE9 阻害剤として、あるいは軽度の PDE5 阻害作用をも併せ持つ PDE9 阻害剤として、ヒト、その他の哺乳動物における PDE9 関連疾患の治療、処置等のため、経口投与又は非経口投与（例えば、筋注、静注、直腸投与、経皮投与など）することができる。

本発明の薬剤は、無毒性の添加剤と共に、固体形態（例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。上記製剤に使用しうる無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤は、また、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

10

20

30

40

50

該薬剤中における式 (I A) の化合物の含有量は、その剤形、投与形態等に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には 0 . 1 ~ 5 0 重量%の濃度で、そして液体形態の場合には 0 . 0 5 ~ 1 0 重量%の濃度で含有することができる。

式 (I A) の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、対象とする疾患の種類、投与経路、症状の軽重、医師の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日あたり 0 . 0 1 ~ 5 m g / k g、好適には 0 . 0 2 ~ 2 m g / k g の範囲内とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医師の診断等に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は 1 日 1 回又は数回に分けて投与することができる。

【実施例】

【 0 0 0 4 】

以下、実施例、製造例及び製剤例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

製造例 1

5 - メチル - 4 - オキシ - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

5 - アミノ - 3 - メチルチオフェン - 2 , 4 - ジカルボン酸ジエチル 5 1 5 m g 及び 3 - チオフェンアセトニトリル 2 9 6 m g を、4 規定の塩化水素ジオキサン溶液 8 m L に加え、1 0 時間攪拌した。攪拌後、反応混合液を氷にあげ、2 5 % アンモニア水で p H 8 ~ 9 に調整した。析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンの順に洗浄した。粗結晶を N , N - ジメチルホルムアミドとシクロヘキサンの混合液から再結晶し、表題化合物 3 9 7 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) : 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 2 . 8 1 (3 H , s) , 3 . 9 7 (2 H , s) , 4 . 3 0 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 7 . 0 - 7 . 6 (3 H , m) , 1 2 . 7 4 (1 H , b r s)

M S (m / z) : 3 3 4 (M $^+$)

以下、製造例 1 と同様にして、製造例 2 ~ 2 0 の化合物を合成した。

製造例 2

5 - メチル - 4 - オキシ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) : 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 2 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 4 . 3 0 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 . 9 - 7 . 5 (3 H , m) , 1 2 . 8 0 (1 H , b r s)

M S (m / z) : 3 3 4 (M $^+$)

製造例 3

2 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) : 1 . 3 0 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 2 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 1 4 (2 H , s) , 4 . 3 0 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 . 9 1 (1 H , d , J = 3 . 9 H z) , 6 . 9 8 (1 H , d , J = 3 . 9 H z) , 1 2 . 7 9 (1 H , b r s)

M S (m / z) : 3 7 0 (M $^+$ + 2) , 3 6 8 (M $^+$)

製造例 4

5 - メチル - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルメチル) - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) : 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 2 . 3 2 (3 H , d , J = 0 . 8 H z) , 2 . 8 2 (3 H , s) , 4 . 3 0 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 3 7 (2 H , s) , 7 . 2 1 (1 H , d , J = 0 . 8 H z) , 1 2 . 8 5 (1 H , b r s)

M S (m / z) : 3 4 9 (M $^+$)

10

20

30

40

50

製造例 5

2 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 29 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 2 .
82 (3 H , s) , 4 . 05 (2 H , s) , 4 . 29 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 7
. 1 - 7 . 5 (4 H , m) , 12 . 80 (1 H , br s)

MS (m / z) : 346 (M^+)

製造例 6

2 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 2 .
81 (3 H , s) , 3 . 99 (2 H , s) , 4 . 29 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7
. 0 - 7 . 5 (4 H , m) , 12 . 77 (1 H , br s)

MS (m / z) : 346 (M^+)

10

製造例 7

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 2 .
81 (3 H , s) , 3 . 98 (2 H , s) , 4 . 29 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7
. 2 - 7 . 4 (3 H , m) , 7 . 45 (1 H , s) , 12 . 77 (1 H , br s)

MS (m / z) : 364 ($M^+ + 2$) , 362 (M^+)

20

製造例 8

2 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 29 (3 H , t , J = 6 . 9 Hz) , 2 .
83 (3 H , s) , 4 . 21 (2 H , s) , 4 . 29 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 7
. 3 - 7 . 7 (3 H , m) , 12 . 81 (1 H , br s)

MS (m / z) : 398 ($M^+ + 2$) , 396 (M^+)

製造例 9

2 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 29 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 2 .
82 (3 H , s) , 4 . 14 (2 H , s) , 4 . 29 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 7
. 3 - 7 . 7 (3 H , m) , 12 . 82 (1 H , br s)

MS (m / z) : 398 ($M^+ + 2$) , 396 (M^+)

30

製造例 10

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 29 (3 H , t , J = 7 . 0 Hz) , 2 .
81 (3 H , s) , 4 . 00 (2 H , s) , 4 . 29 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 7
. 3 - 7 . 7 (3 H , m) , 12 . 77 (1 H , br s)

MS (m / z) : 398 ($M^+ + 2$) , 396 (M^+)

40

製造例 11

2 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , J = 6 . 9 Hz) , 2 .
81 (3 H , s) , 3 . 98 (2 H , s) , 4 . 29 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7
. 2 - 7 . 7 (4 H , m) , 12 . 76 (1 H , br s)

MS (m / z) : 408 ($M^+ + 2$) , 406 (M^+)

製造例 12

50

2 - (4 - プロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.30 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.2 - 7.6 (4H, m), 12.76 (1H, br s)

MS (m/z) : 408 ($M^+ + 2$), 406 (M^+)

製造例 13

5 - メチル - 2 - (3 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.30 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.0 - 7.3 (4H, m), 12.75 (1H, br s)

MS (m/z) : 342 (M^+)

製造例 14

5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.30 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.26 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.13, 7.23 (4H, AB, $J = 7.7\text{ Hz}$), 12.74 (1H, br s)

MS (m/z) : 342 (M^+)

製造例 15

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.28 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.4 - 7.8 (4H, m), 12.83 (1H, br s)

MS (m/z) : 396 (M^+)

製造例 16

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.29 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.5 - 7.7 (3H, m), 7.76 (1H, s), 12.80 (1H, br s)

MS (m/z) : 396 (M^+)

製造例 17

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.29 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.58, 7.70 (4H, AB, $J = 8.1\text{ Hz}$), 12.82 (1H, br s)

MS (m/z) : 396 (M^+)

製造例 18

2 - (シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.30 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.7 - 1.9 (2H, m), 2.2 - 2.4 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.41 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.47 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 12.56 (1H, br s)

MS (m/z) : 318 (M^+)

10

20

30

40

50

製造例 19

2 - シクロペンチルメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 1 - 1 . 3 (2 H , m) , 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 1 . 4 - 1 . 9 (6 H , m) , 2 . 2 - 2 . 4 (1 H , m) , 2 . 6 1 (2 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 2 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 2 9 (2 H , q , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 1 2 . 5 0 (1 H , \text{br s})

MS (m / z) : 3 2 0 (M $^+$)

製造例 20

2 - シクロヘキシルメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 0 . 9 - 1 . 3 (5 H , m) , 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 1 . 5 - 1 . 9 (6 H , m) , 2 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 3 0 (2 H , q , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 1 2 . 4 8 (1 H , \text{br s})

MS (m / z) : 3 3 4 (M $^+$)

製造例 21

2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

2 - クロロメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 1 . 1 5 g 、 tert - ブトキシカルボニルピペラジン 7 4 5 m g 、 エチレングリコール 2 0 m L 及びトリエチルアミン 4 0 0 m g の混合物を、 8 0 にて 3 時間攪拌した。攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : クロロホルム : ヘキサン = 2 : 1 : 1) で精製し、表題化合物 1 . 3 6 g (7 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1 . 4 0 (3 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz }) , 1 . 4 7 (9 H , s) , 2 . 5 5 (4 H , t , J = 4 . 8 \text{ Hz }) , 2 . 9 4 (3 H , s) , 3 . 5 1 (4 H , t , J = 4 . 8 \text{ Hz }) , 3 . 5 8 (2 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz })

MS (m / z) : 4 3 6 (M $^+$) , 1 2 9 (\text{base})

製造例 22

3 - ベンジル - 2 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

2 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 2 5 2 m g 、 炭酸カリウム 1 3 8 m g 、 アセトニトリル 1 5 m L 及びベンジルクロリド 1 m L の混合物を一晩加熱還流した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1) で精製し、表題化合物 1 5 3 m g (4 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1 . 4 0 (3 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz }) , 2 . 5 4 (3 H , s) , 2 . 9 6 (3 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 6 . 9 \text{ Hz }) , 5 . 3 5 (2 H , s) , 7 . 1 - 7 . 2 (2 H , m) , 7 . 2 - 7 . 4 (3 H , m)

MS (m / z) : 3 4 2 (M $^+$) , 9 1 (\text{base})

製造例 23

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 1 0 0 m g 、 炭酸カリウム 4 0 m g 、 アセトニトリル 1 0 m L 及びヨウ化メチル 4 0 m g の混合物を、 1 . 5 時間加熱還流した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン

10

20

30

40

50

= 1 : 1) で精製し、表題化合物 60 mg (58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.92 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.88 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 4.15 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.0 - 7.1 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 1.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)

MS (m/z): 412 ($\text{M}^+ + 2$), 410 (M^+), 159 (base)

製造例 24

5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル - 3 - メチル - 2 - チオフェン酢酸ブチル

4 - オキソペンタン酸ブチル 1.72 g、硫黄 352 mg、シアノ酢酸エチル 1.13 g、エタノール 5 mL 及びジエチルアミン 1 mL の混合物を、室温にて一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、表題化合物 1.20 g (40.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.9 - 1.0 (3H, m), 1.3 - 1.5 (5H, m), 1.5 - 1.7 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.5 - 2.6 (2H, m), 2.7 - 2.8 (2H, m), 4.0 - 4.2 (2H, m)

MS (m/z): 299 (M^+), 198 (base)

製造例 25

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - 酢酸ブチル

5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル - 3 - メチル - 2 - チオフェン酢酸ブチル 900 mg、(3, 4 - ジクロロフェニル) アセトニトリル 558 mg 及び 4 規定塩酸 / 1, 4 - ジオキサン溶液 20 mL の混合物を、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に氷水を加え、25% アンモニア水で中和した。これにクロロホルムを加えて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50 : 1) で精製し、表題化合物 500 mg (38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.8 - 1.0 (3H, m), 1.3 - 1.5 (2H, m), 1.6 - 1.7 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.1 - 4.2 (2H, m), 7.2 - 7.4 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 12.35 (1H, s)

MS (m/z): 440 ($\text{M}^+ + 2$), 438 (M^+)

製造例 26

5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル - 3 - メチル - 2 - チオフェンプロピオン酸エチル

製造例 24 と同様にして、表題化合物を得た。

MS (m/z): 285 (M^+)

製造例 27

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - プロピオン酸エチル

製造例 25 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.16 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.94 (2H, s), 4.05 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.2 - 7.7 (3H, m), 12.43 (1H, br s)

MS (m/z): 426 ($\text{M}^+ + 2$), 424 (M^+)

製造例 28

5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル - 3 - メチル - 2 - チオフェン酪酸エチル

製造例 24 と同様にして、表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.1 - 1.4 (6H, m), 1.7 - 1.9 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.2 - 2.4 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 4.0 - 4.2 (2H, m), 4.2 - 4.4 (2H, m), 5.91 (2H, br s)

MS (m/z) : 299 (M^+)

製造例 29

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - 酪酸エチル

製造例 25 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.17 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.7 - 1.9 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.94 (2H, s), 4.04 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.2 - 7.7 (3H, m), 12.44 (1H, br s)

MS (m/z) : 440 ($\text{M}^+ + 2$), 438 (M^+)

10

製造例 30

5 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルチオフェン - 2, 4 - ジカルボン酸ジエチル

製造例 24 と同様にして、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 311 (M^+)

製造例 31

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 25 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.29 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.04 (2H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.3 - 7.7 (3H, m), 13.05 (1H, br s)

MS (m/z) : 452 ($\text{M}^+ + 2$), 450 (M^+)

20

製造例 32

5 - アミノ - 3 - メトキシメチルチオフェン - 2, 4 - ジカルボン酸 4 - エチル 2 - メチル

製造例 24 と同様にして、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 273 (M^+)

30

製造例 33

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メトキシメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸メチル

製造例 25 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 3.58 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.2 - 7.7 (3H, m), 12.48 (1H, br s)

MS (m/z) : 414 ($\text{M}^+ + 2$), 412 (M^+)

以下、製造例 1 と同様にして、製造例 34 ~ 79 の化合物を合成した。

40

製造例 34

5 - メチル - 2 - (2 - ナフチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

MS (m/z) : 364 (M^+ , base)

製造例 35

2 - (2 - メトキシカルボニルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.28 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.34 (2H, s), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.58 (1H, dt, $J = 1.5$

50

, 7.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 1.5, 7.7 Hz), 11.27 (1H, br s)

MS (m/z): 386 (M⁺), 354 (base)

製造例 36

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.83 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.44 (2H, s), 7.6 - 7.9 (2H, m), 8.1 - 8.3 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 4.6 Hz), 12.89 (1H, br s)

MS (m/z): 329 (M⁺, base)

10

製造例 37

2 - ベンズヒドリル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.81 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.52 (1H, s), 7.2 - 7.4 (10H, m), 12.87 (1H, br s)

MS (m/z): 404 (M⁺, base)

製造例 38

2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.72 (1H, br s)

MS (m/z): 438 (M⁺ + 2), 436 (M⁺, base)

20

製造例 39

2 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.72 (2H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (1H, s), 12.84 (1H, s)

MS (m/z): 432 (M⁺ + 2), 430 (M⁺), 395 (base)

30

製造例 40

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.6 - 7.8 (2H, m), 12.83 (1H, br s)

MS (m/z): 414 (M⁺, base)

40

製造例 41

2 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.7 - 7.8 (1H, m), 7.9 (1H, dd, J = 1.9, 6.6 Hz), 12.80 (1H, br s)

MS (m/z): 414 (M⁺, base)

50

製造例 4 2

2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
ヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 2 9 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 2 .
8 2 (3 H , s) , 4 . 1 1 (2 H , s) , 4 . 2 9 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7
. 2 1 (1 H , dt , J = 1 . 0 , 7 . 9 Hz) , 7 . 3 - 7 . 4 (1 H , m) , 7 . 4
- 7 . 6 (1 H , m) , 1 2 . 7 7 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 8 2 ($M^+ + 2$) , 3 8 0 (M^+ , base)

製造例 4 3

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ 10
ヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 2 .
8 0 (3 H , s) , 3 . 9 8 (2 H , s) , 4 . 2 9 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7
. 3 - 7 . 5 (2 H , m) , 7 . 5 - 7 . 7 (1 H , m) , 1 2 . 7 5 (1 H , br s
)

MS (m / z) : 3 8 2 ($M^+ + 2$) , 3 8 0 (M^+ , base)

製造例 4 4

2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
ヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 2 9 (3 H , t , J = 6 . 9 Hz) , 2 . 20
8 2 (3 H , s) , 4 . 0 6 (2 H , s) , 4 . 2 9 (2 H , q , J = 6 . 9 Hz) , 7
. 2 6 (1 H , t , J = 9 . 1 Hz) , 7 . 3 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 5 2 (1 H ,
dd , J = 2 . 7 , 6 . 2 Hz)

MS (m / z) : 3 8 2 ($M^+ + 2$) , 3 8 0 (M^+ , base)

製造例 4 5

2 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6
- カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 3 . 30
9 9 (2 H , s) , 4 . 3 2 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7 . 2 - 7 . 4 (5 H , m
) , 7 . 9 2 (1 H , s) , 1 2 . 9 2 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 1 4 (M^+) , 9 1 (base)

製造例 4 6

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3
- d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 4 .
0 3 (2 H , s) , 4 . 3 2 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7 . 3 6 (1 H , dd , J
= 1 . 9 , 8 . 3 Hz) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 3 Hz) , 7 . 6 6 (1 H , d
, J = 1 . 9 Hz) , 7 . 9 2 (1 H , s) , 1 2 . 8 9 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 8 4 ($M^+ + 2$) , 3 8 2 (M^+ , base)

製造例 4 7

5 - メチル - 2 - (2 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [
2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 2 .
3 0 (3 H , s) , 2 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 9 9 (2 H , s) , 4 . 2 9 (2 H , q
, J = 7 . 1 Hz) , 7 . 0 - 7 . 2 (4 H , m) , 1 2 . 7 3 (1 H , s)

MS (m / z) : 3 4 2 (M^+)

製造例 4 8

2 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 3 Hz) , 2 . 50

8.2 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.06 (2H, s), 6.9 - 7.0 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.2 - 7.3 (7H, m), 12.63 (1H, s)

MS (m/z): 434 (M⁺)

製造例 49

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.15 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.81 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.76 (1H, br s)

MS (m/z): 356 (M⁺)

10

製造例 50

2 - (4 - イソプロピルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.17 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80 (3H, s), 2.84 (1H, sep, J = 7.0 Hz), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 12.77 (1H, s)

MS (m/z): 370 (M⁺)

20

製造例 51

2 - {3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル} - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.01 (1H, s), 8.11 (2H, s), 12.81 (1H, s)

MS (m/z): 464 (M⁺)

製造例 52

2 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.81 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.1 - 7.5 (3H, m), 12.76 (1H, s)

MS (m/z): 364 (M⁺)

30

製造例 53

2 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.82 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.1 - 7.4 (3H, m), 12.82 (1H, br s)

MS (m/z): 364 (M⁺)

40

製造例 54

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.82 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.3 - 7.5 (4H, m), 12.89 (1H, br s)

MS (m/z): 412 (M⁺)

50

製造例 5 5

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.32 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.86 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J = 3.1, 5.0\text{ Hz}$), 7.8 - 7.9 (1H, m), 8.6 - 8.7 (1H, m), 12.71 (1H, s)

MS (m/z) : 320 (M^+)

製造例 5 6

2 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.30 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 6.71 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 9.32 (1H, s), 12.70 (1H, s)

MS (m/z) : 344 (M^+)

製造例 5 7

2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.29 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.4 - 7.5 (2H, m), 12.68 (1H, br s)

MS (m/z) : 438 ($M^+ + 2$), 436 (M^+)

製造例 5 8

2 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.29 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.0 - 7.7 (3H, m), 12.79 (1H, br s)

MS (m/z) : 414 (M^+)

製造例 5 9

2 - (2 - エトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.18 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.29 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 3.94 (2H, s), 3.95 (2H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 4.28 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 6.8 - 6.9 (2H, m), 7.1 - 7.3 (2H, m), 12.74 (1H, br s).

MS (m/z) : 372 (M^+).

製造例 6 0

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.32 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.87 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 7.5 - 7.7 (3H, m), 8.1 - 8.2 (2H, m), 12.80 (1H, s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

製造例 6 1

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.27 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.

10

20

30

40

50

80 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.2 - 7.6 (5H, m), 13.03 (1H, s)

MS (m/z): 330 (M⁺)

製造例 6 2

2 - (4 - ブトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.92 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (2H, sex, J = 6.9 Hz), 1.67 (2H, quin, J = 6.9 Hz), 2.80 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.73 (1H, s)

MS (m/z): 400 (M⁺)

10

製造例 6 3

2 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.25 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.76 (1H, br s)

MS (m/z): 384 (M⁺)

20

製造例 6 4

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.81 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.1 - 7.2 (2H, m), 7.76 (1H, s), 12.77 (1H, br s)

MS (m/z): 414 (M⁺)

製造例 6 5

2 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.82 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.1 - 7.2 (2H, m), 7.4 - 7.5 (1H, m), 12.87 (1H, br s)

MS (m/z): 364 (M⁺)

30

製造例 6 6

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.82 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.2 - 7.4 (3H, m), 12.89 (1H, br s)

MS (m/z): 380 (M⁺)

40

製造例 6 7

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.81 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.0 - 7.1 (1H, m), 7.2 - 7.3 (1H, m), 7.4 - 7.5 (1H, m), 12.77 (1H, br s)

50

MS (m/z) : 364 (M⁺)

製造例 68

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.71 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.3 - 7.4 (2H, m), 7.5 - 7.6 (3H, m)

MS (m/z) : 329 (M⁺)

製造例 69

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチルチオベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.83 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.33 (2H, s), 7.4 - 7.6 (4H, m), 12.82 (1H, s)

MS (m/z) : 428 (M⁺)

製造例 70

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.82 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.1 - 7.3 (1H, m), 7.4 - 7.6 (1H, m), 12.82 (1H, s)

MS (m/z) : 382 (M⁺)

製造例 71

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.81 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.9 Hz), 12.79 (1H, br s)

MS (m/z) : 412 (M⁺)

製造例 72

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.81 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.2 - 7.5 (4H, m)

MS (m/z) : 412 (M⁺)

製造例 73

2 - (2 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.86 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.06 (2H, s), 7.2 - 7.3 (9H, m), 12.62 (1H, br s)

MS (m/z) : 434 (M⁺)

製造例 74

5 - メチル - 2 - (4 - メチルチオベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.45 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.2 - 7.4 (4H, m)

10

20

30

40

50

MS (m/z) : 374 (M⁺)

製造例 75

2 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.83 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.8 - 7.9 (1H, m), 12.83 (1H, s)

MS (m/z) : 414 (M⁺)

製造例 76

2 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.01 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.2 - 7.4 (4H, m), 7.92 (1H, s), 12.91 (1H, br s)

MS (m/z) : 348 (M⁺)

製造例 77

4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.01 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.2 - 7.4 (3H, m), 7.92 (1H, s), 12.91 (1H, br s)

MS (m/z) : 320 (M⁺)

製造例 78

2 - (シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.83 (2H, quin, J = 7.5 Hz), 2.2 - 2.3 (4H, m), 3.44 (2H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.4 - 5.5 (1H, m), 7.92 (1H, s), 12.70 (1H, br s)

MS (m/z) : 304 (M⁺)

製造例 79

4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.12 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.5 - 7.6 (4H, m), 7.92 (1H, s), 12.91 (1H, br s)

MS (m/z) : 382 (M⁺)

製造例 80

4 - クロロ - 2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 3.00 g とオキシ塩化りん 37 mL を混ぜ、N, N - ジメチルアニリン 1.4 mL を加えて 90 ° で 4 時間攪拌した。反応液を氷にあけて 3 時間攪拌し、析出した結晶をろ取して水で洗浄した。通風乾燥し、表題化合物 3.05 g を得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.02 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz)

MS (m/z) : 416 (M⁺ + 2), 414 (M⁺), 159 (base)

10

20

30

40

50

製造例 8 1

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

4 - クロロ - 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 1 . 23 g、チオ尿素 594 mg 及びエタノール 50 mL の混合物を室温で 35 時間攪拌した。水 50 mL を加えて 30 分間攪拌した後、結晶をろ取し、水で洗浄した。通風乾燥し、表題化合物 1 . 15 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 06 (3 H , s) , 4 . 13 (2 H , s) , 4 . 31 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 35 (1 H , dd , $J = 2 . 1 , 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 60 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 67 (1 H , d , $J = 2 . 1 \text{ Hz}$) , 14 . 00 (1 H , br s)

MS (m / z) : 414 ($M^+ + 2$) , 412 (M^+) , 383 (base)

10

製造例 8 2

2 - (3 - プロモベンジル) - 4 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 41 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 02 (3 H , s) , 4 . 28 (2 H , s) , 4 . 31 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 17 (1 H , t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 2 - 7 . 4 (2 H , m) , 7 . 5 - 7 . 6 (1 H , m)

MS (m / z) : 426 ($M^+ + 2$) , 424 (M^+) , 169 (base)

20

製造例 8 3

2 - (3 - プロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 07 (3 H , s) , 4 . 12 (2 H , s) , 4 . 31 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 2 - 7 . 4 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 5 - 7 . 7 (1 H , m) , 14 . 02 (1 H , br s)

MS (m / z) : 424 ($M^+ + 2$) , 422 (M^+) , 395 (base)

30

製造例 8 4

4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 41 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 02 (3 H , s) , 4 . 41 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 52 (2 H , s) , 6 . 94 (1 H , dd , $J = 3 . 5 , 5 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 0 - 7 . 1 (1 H , m) , 7 . 19 (1 H , dd , $J = 1 . 3 , 5 . 0 \text{ Hz}$)

MS (m / z) : 352 (M^+) , 97 (base)

40

製造例 8 5

5 - メチル - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 31 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 07 (3 H , s) , 4 . 32 (2 H , s) , 4 . 32 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 99 (1 H , dd , $J = 3 . 5 , 5 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 05 (1 H , dd , $J = 1 . 2 , 3 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 43 (1 H , dd , $J = 1 . 2 , 5 . 0 \text{ Hz}$) , 14 . 05 (1 H , br s)

MS (m / z) : 350 (M^+) , 97 (base)

製造例 8 6

50

4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル)チエノ [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.41 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.02 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.41 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 1.2, 5.0\text{ Hz}$), 7.1 - 7.3 (2H, m)

MS (m/z) : 354 ($M^+ + 2$), 352 (M^+), 97 (base)

製造例 87

5 - メチル - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.31 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.07 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J = 1.2, 5.0\text{ Hz}$), 7.3 - 7.4 (1H, m), 7.4 - 7.6 (1H, m), 13.99 (1H, br s)

MS (m/z) : 350 (M^+), 97 (base)

製造例 88

4 - クロロ - 2 - (シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.41 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.5 - 1.7 (4H, m), 1.9 - 2.1 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.41 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 5.4 - 5.5 (1H, m)

MS (m/z) : 352 ($M^+ + 2$), 350 (M^+), 308 (base)

製造例 89

2 - (シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.31 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.4 - 1.7 (4H, m), 1.8 - 2.1 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.39 (2H, s), 4.32 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 5.4 - 5.6 (1H, m), 13.77 (1H, br s)

MS (m/z) : 348 (M^+ , base)

製造例 90

2 - ベンジル - 4 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.41 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.01 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.1 - 7.5 (5H, m)

MS (m/z) : 345 (M^+), 91 (base)

製造例 91

2 - ベンジル - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.30 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.06 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.2 - 7.4 (5H, m), 14.03 (1H, br s)

MS (m/z) : 344 (M^+), 315 (base)

製造例 92

10

20

30

40

50

4 - クロロ - 2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 41 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 3 . 02 (3 H , s) , 4 . 29 (2 H , s) , 4 . 31 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7 . 1 - 7 . 3 (3 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (1 H , m)

MS (m / z) : 380 (M^+) , 125 (base)

製造例 93

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

10

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 3 . 06 (3 H , s) , 4 . 13 (2 H , s) , 4 . 31 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7 . 2 - 7 . 5 (4 H , m) , 14 . 02 (1 H , br s)

MS (m / z) : 380 ($M^+ + 2$) , 378 (M^+) , 349 (base)

製造例 94

4 - クロロ - 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 41 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 3 . 02 (3 H , s) , 4 . 26 (2 H , s) , 4 . 41 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7 . 06 (1 H , t , J = 8 . 7 Hz) , 7 . 2 - 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 43 (1 H , dd , J = 2 . 3 , 6 . 9 Hz)

20

MS (m / z) : 400 ($M^+ + 2$) , 398 (M^+) , 143 (base)

製造例 95

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 3 . 06 (3 H , s) , 4 . 12 (2 H , s) , 4 . 31 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7 . 3 - 7 . 5 (2 H , m) , 7 . 5 - 7 . 7 (1 H , m) , 14 . 00 (1 H , br s)

30

MS (m / z) : 398 ($M^+ + 2$) , 396 (M^+) , 367 (base)

製造例 96

4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 41 (3 H , t , J = 7 . 3 Hz) , 3 . 02 (3 H , s) , 4 . 37 (2 H , s) , 4 . 40 (2 H , q , J = 7 . 3 Hz) , 7 . 3 - 7 . 6 (3 H , m) , 7 . 67 (1 H , s)

40

MS (m / z) : 414 (M^+) , 159 (base)

製造例 97

5 - メチル - 4 - チオキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 30 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 3 . 06 (3 H , s) , 4 . 23 (2 H , s) , 4 . 31 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 7 . 5 - 7 . 7 (3 H , m) , 7 . 78 (1 H , s) , 14 . 05 (1 H , br s)

MS (m / z) : 412 (M^+) , 383 (base)

製造例 98

50

4 - クロロ - 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 4.29 (2 H , s) , 4.44 (2 H , q , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 7.2 - 7.3 (1 H , m) , 7.37 (1 H , d , $J = 8.5 \text{ Hz}$) , 7.50 (1 H , d , $J = 1.9 \text{ Hz}$) , 8.05 (1 H , s)

MS (m/z) : 401 ($\text{M}^+ + 1$) , 159 (base)

製造例 99

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

10

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.32 (3 H , t , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 4.16 (2 H , s) , 4.33 (2 H , q , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 7.37 (1 H , dd , $J = 1.9 , 8.3 \text{ Hz}$) , 7.61 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 7.68 (1 H , d , $J = 1.9 \text{ Hz}$) , 8.06 (1 H , s) , 14.27 (1 H , br s)

MS (m/z) : 400 ($\text{M}^+ + 2$) , 398 (M^+ , base)

製造例 100

2 - ベンジル - 4 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 80 と同様にして、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.42 (3 H , t , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 4.35 (2 H , s) , 4.43 (2 H , q , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 7.2 - 7.5 (5 H , m) , 8.04 (1 H , s)

MS (m/z) : 331 ($\text{M}^+ - 1$) , 91 (base)

製造例 101

2 - ベンジル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 81 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.32 (3 H , t , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 4.13 (2 H , s) , 4.34 (2 H , q , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 7.2 - 7.4 (5 H , m) , 8.06 (1 H , s) , 14.30 (1 H , br s)

30

MS (m/z) : 330 (M^+ , base)

製造例 102

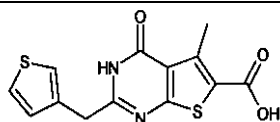
2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル

製造例 93 の化合物を、以下のようにして別の方法で製造した。すなわち、2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 5.007 g、2,4 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1,3 - ジチア - 2,4 - ジフオスフェタン - 2,4 - ジスルフィド 4.913 g 及びジオキサソ 125 mL の混合物を 4 時間 30 分加熱還流した。反応液に水 5 mL 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 24.2 mL を加えて攪拌し、さらに水を 100 mL 加えて氷冷し、析出した結晶をろ取して水で洗浄した。通風乾燥し、表題化合物 5.415 g を得た。

40

[実施例 1]

5 - メチル - 4 - チオキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



50

製造例 1 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 379 mg、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.4 mL 及びエタノール 2.2 mL の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を放冷したのち氷にかけ、希塩酸で酸性にした後、析出した結晶を濾取した。結晶を水洗の後、減圧加熱下にて乾燥し、5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 320 mg を得た。

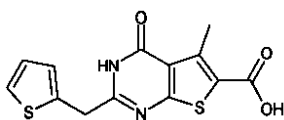
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.79 (3 H , s) , 3.96 (2 H , s) , 7.0 - 7.6 (3 H , m) , 12.69 (1 H , br s) , 13.32 (1 H , br s)

MS (m / z) : 306 (M^+)

以下、実施例 1 と同様にして、実施例 2 ~ 68 の化合物を合成した。

[実施例 2]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



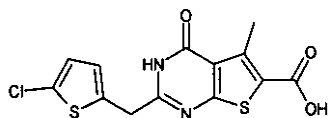
製造例 2 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.79 (3 H , s) , 4.17 (2 H , s) , 6.9 - 7.5 (3 H , m) , 12.75 (1 H , br s) , 13.35 (1 H , br s)

MS (m / z) : 306 (M^+)

[実施例 3]

2 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



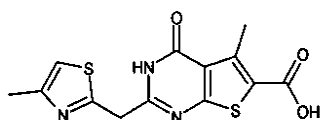
製造例 3 で合成した 2 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.79 (3 H , s) , 4.13 (2 H , s) , 6.91 (1 H , d , J = 3.9 Hz) , 6.98 (1 H , d , J = 3.9 Hz) , 12.74 (1 H , br s) , 13.37 (1 H , br s)

MS (m / z) : 342 ($M^+ + 2$) , 340 (M^+)

[実施例 4]

5 - メチル - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 4 で合成した 5 - メチル - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

10

20

30

40

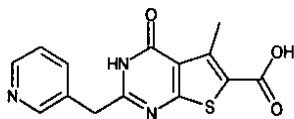
50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.32 (3H, d, $J = 0.8\text{ Hz}$), 2.81 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.21 (1H, d, $J = 0.8\text{ Hz}$), 12.80 (1H, br s), 13.37 (1H, br s)

MS (m/z) : 321 (M^+)

[実施例 5]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



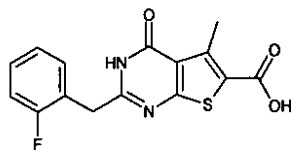
10

製造例 36 と同様にして合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

MS (m/z) : 301 (M^+), 257 (base)

[実施例 6]

2 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



20

製造例 5 で合成した 2 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

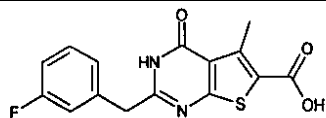
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.1 - 7.5 (4H, m), 12.74 (1H, br s), 13.35 (1H, br s)

MS (m/z) : 318 (M^+)

30

[実施例 7]

2 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 6 で合成した 2 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

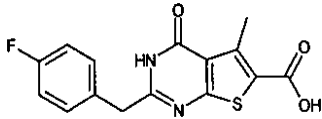
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.0 - 7.5 (4H, m), 12.74 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z) : 318 (M^+)

40

[実施例 8]

2 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 6 と同様にして合成した 2 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

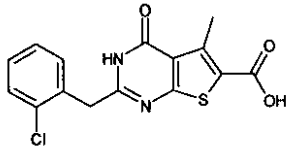
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 8 (3 H , s) , 3 . 9 5 (2 H , s) , 7 . 1 - 7 . 2 (2 H , m) , 7 . 3 - 7 . 5 (2 H , m) , 1 2 . 7 2 (1 H , s)

MS (m / z) : 3 1 8 (M $^+$, base)

10

[実施例 9]

2 - (2 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 7 と同様にして合成した 2 - (2 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

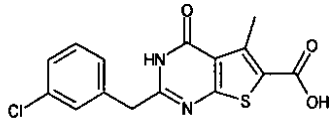
20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 1 4 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 5 (4 H , m) , 1 2 . 7 6 (1 H , br s) , 1 3 . 3 3 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 3 6 (M $^+$ + 2) , 3 3 4 (M $^+$)

[実施例 10 - a]

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



30

製造例 7 で合成した 2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

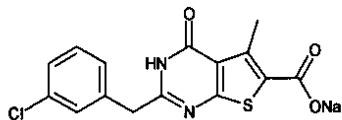
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 9 8 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 4 (3 H , m) , 7 . 4 5 (1 H , s) , 1 2 . 7 2 (1 H , br s) , 1 3 . 3 3 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 3 6 (M $^+$ + 2) , 3 3 4 (M $^+$)

[実施例 10 - b]

40

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸ナトリウム塩



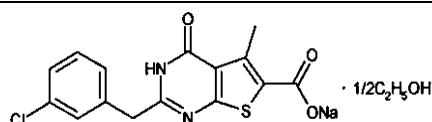
上記実施例 10 - a) で合成した化合物のナトリウム塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 3 (3 H , s) , 3 . 9 2 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 4 (3 H , m) , 7 . 4 4 (1 H , s) , 1 2 . 3 4 (1 H , br s)

[実施例 10 - c]

50

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸ナトリウム塩 · 1 / 2 エタノール和物

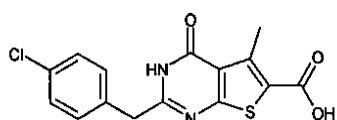


前記実施例 10 - a) で合成した化合物のナトリウム塩 · 1 / 2 エタノール和物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 06 (1 . 5 H , t , J = 7 . 0 Hz) , 2 . 73 (3 H , s) , 3 . 44 (1 H , q , J = 6 . 9 Hz) , 3 . 92 (2 H , s) , 4 . 34 (0 . 5 H , br s) , 7 . 2 - 7 . 4 (3 H , m) , 7 . 44 (1 H , s) , 12 . 32 (1 H , br s) (下線部はエタノール由来のピーク)

[実施例 11]

2 - (4 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



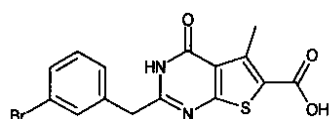
製造例 7 と同様にして合成した 2 - (4 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 3 . 96 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 5 (4 H , m) , 12 . 71 (1 H , br s) , 13 . 34 (1 H , br s)

MS (m / z) : 336 ($M^+ + 2$) , 334 (M^+)

[実施例 12]

2 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



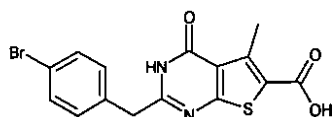
製造例 11 で合成した 2 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 3 . 97 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 7 (4 H , m) , 12 . 71 (1 H , br s) , 13 . 34 (1 H , br s)

MS (m / z) : 380 ($M^+ + 2$) , 378 (M^+)

[実施例 13]

2 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



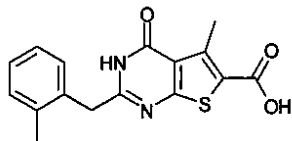
製造例 12 で合成した 2 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.78 (3H, s), 3.94 (2H, s),
7.2 - 7.6 (4H, m), 12.67 (1H, br s)

MS (m/z) : 380 ($M^+ + 2$), 378 (M^+)

[実施例 1 4]

5 - メチル - 2 - (2 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



10

製造例 4 7 で合成した 5 - メチル - 2 - (2 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 ,
4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と
同様にして、表題化合物を合成した。

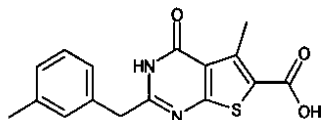
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.29 (3H, s), 2.80 (3H, s),
3.98 (2H, s), 7.1 - 7.2 (4H, m), 12.67 (1H, br s),
13.31 (1H, br s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

[実施例 1 5]

5 - メチル - 2 - (3 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

20



製造例 1 3 で合成した 5 - メチル - 2 - (3 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 ,
4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と
同様にして、表題化合物を合成した。

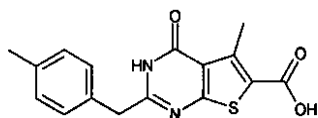
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, s),
3.91 (2H, s), 7.0 - 7.3 (4H, m), 12.69 (1H, br s),
13.32 (1H, br s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

30

[実施例 1 6]

5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 1 4 で合成した 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 ,
4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と
同様にして、表題化合物を合成した。

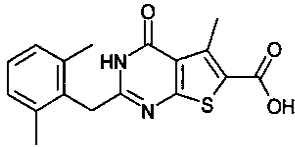
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.26 (3H, s), 2.78 (3H, s),
3.90 (2H, s), 7.0 - 7.3 (4H, m), 12.68 (1H, br s),
13.31 (1H, br s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

40

[実施例 1 7]

2 - (2 , 6 - ジメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



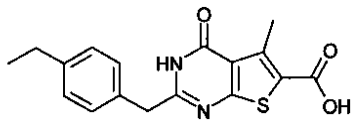
製造例 14 と同様にして合成した 2 - (2 , 6 - ジメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 24 (6 H , s) , 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 40 (2 H , s) , 7 . 0 - 7 . 1 (3 H , m) , 12 . 70 (1 H , br s) , 13 . 25 (1 H , br s)

MS (m / z) : 328 (M^+)

[実施例 18]

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



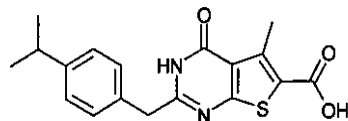
製造例 49 で合成した 5 - メチル - 2 - (4 - エチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 15 (3 H , t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) , 2 . 56 (2 H , q , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) , 2 . 78 (3 H , s) , 3 . 90 (2 H , s) , 7 . 16 (2 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 26 (2 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 12 . 70 (1 H , br s) , 13 . 32 (1 H , br s)

MS (m / z) : 328 (M^+)

[実施例 19]

2 - (4 - イソプロピルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



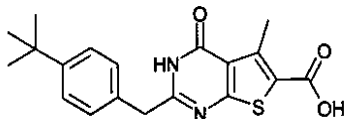
製造例 50 で合成した 5 - メチル - 2 - (4 - イソプロピルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 17 (6 H , d , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 2 . 78 (3 H , s) , 2 . 85 (1 H , sep , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 90 (2 H , s) , 7 . 19 (2 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 27 (2 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 12 . 69 (1 H , br s) , 13 . 32 (1 H , br s)

MS (m / z) : 342 (M^+)

[実施例 20]

2 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



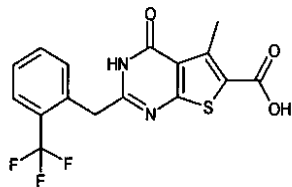
製造例 63 で合成した 2 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オ

キソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、
実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 2 4 (9 H , s) , 2 . 7 5 (3 H , s)
 , 3 . 8 7 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 4 (4 H , m) , 1 2 . 4 5 (1 H , br s)
 MS (m / z) : 3 5 6 (M⁺)

[実施例 2 1]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



10

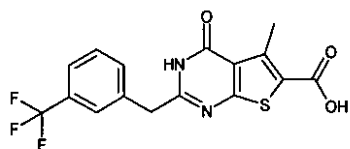
製造例 1 5 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチルベン
 ジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより
 、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 2 3 (2 H , s)
 , 7 . 4 - 7 . 8 (4 H , m) , 1 2 . 7 7 (1 H , br s) , 1 3 . 3 2 (1 H , br
 s)
 MS (m / z) : 3 6 8 (M⁺)

20

[実施例 2 2]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



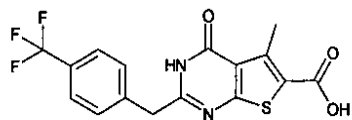
製造例 1 6 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベン
 ジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより
 、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 4 . 0 8 (2 H , s)
 , 7 . 5 - 7 . 7 (3 H , m) , 7 . 7 6 (1 H , s) , 1 2 . 7 5 (1 H , br s)
 , 1 3 . 3 4 (1 H , br s)
 MS (m / z) : 3 6 8 (M⁺)

30

[実施例 2 3]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



40

製造例 1 7 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメチルベン
 ジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより
 、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

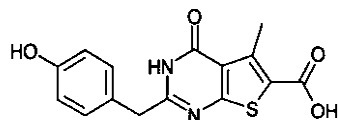
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 4 . 0 8 (2 H , s)
 , 7 . 5 - 7 . 8 (4 H , m) , 1 2 . 7 7 (1 H , br s) , 1 3 . 3 4 (1 H , br
 s)

50

MS (m/z) : 368 (M⁺)

[実施例 2 4]

2 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



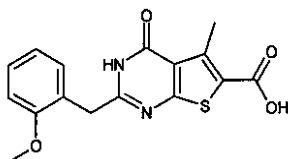
製造例 5 6 で合成した 2 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2 . 7 8 (3 H , s) , 3 . 8 1 (2 H , s) , 6 . 6 - 6 . 7 (2 H , m) , 7 . 1 - 7 . 2 (2 H , m) , 9 . 3 1 (1 H , br s) , 1 2 . 6 3 (1 H , br s) , 1 3 . 3 1 (1 H , br s)

MS (m/z) : 316 (M⁺)

[実施例 2 5]

2 - (2 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



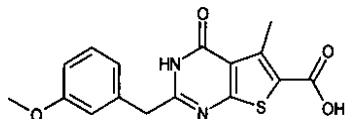
製造例 5 9 と同様にして合成した 2 - (2 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 3 . 9 3 (2 H , s) , 6 . 8 - 7 . 0 (1 H , m) , 6 . 9 8 (1 H , d , J = 7 . 9 Hz) , 7 . 1 6 (1 H , dd , J = 1 . 5 , 7 . 5 Hz) , 7 . 2 - 7 . 3 (1 H , m) , 1 2 . 5 8 (1 H , s)

MS (m/z) : 330 (M⁺) , 299 (base)

[実施例 2 6]

2 - (3 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 5 9 と同様にして合成した 2 - (3 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2 . 7 8 (3 H , s) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 3 . 9 0 (2 H , s) , 6 . 8 2 (1 H , dd , J = 1 . 9 , 8 . 1 Hz) , 6 . 9 0 (1 H , d , J = 7 . 4 Hz) , 6 . 9 4 (1 H , s) , 7 . 2 3 (1 H , t , J = 7 . 7 Hz) , 1 2 . 6 4 (1 H , br s)

MS (m/z) : 330 (M⁺ , base)

[実施例 2 7]

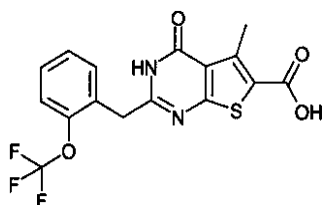
5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

10

20

30

40



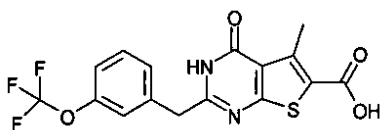
製造例 54 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 09 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 5 (4 H , m) , 12 . 78 (1 H , br s) , 13 . 32 (1 H , br s)

MS (m / z) : 384 (M^+)

[実施例 28]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



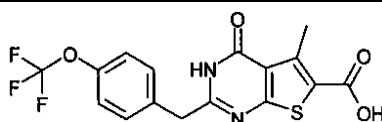
製造例 72 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 4 . 03 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m) , 12 . 33 (1 H , br s)

MS (m / z) : 384 (M^+)

[実施例 29]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



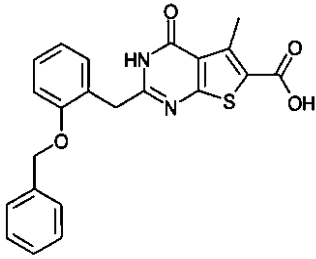
製造例 71 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 78 (3 H , s) , 4 . 00 (2 H , s) , 7 . 33 (2 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 7 . 48 (2 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 12 . 71 (1 H , br s) , 13 . 32 (1 H , br s)

MS (m / z) : 384 (M^+)

[実施例 30]

2 - (2 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



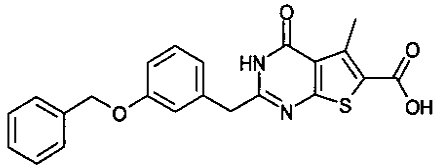
製造例 73 で合成した 2 - (2 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 0 0 (2 H , s) , 5 . 1 2 (2 H , s) , 6 . 9 - 7 . 0 (1 H , m) , 7 . 0 2 (1 H , d , J = 7 . 7 \text{ Hz}) , 7 . 2 - 7 . 3 (3 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (2 H , m) , 7 . 5 2 (2 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 2 . 3 3 (1 H , br s)

MS (m / z) : 4 0 6 (M⁺)

[実施例 3 1]

2 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



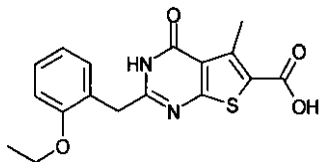
製造例 48 で合成した 2 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 9 1 (2 H , s) , 5 . 0 8 (2 H , s) , 6 . 8 - 7 . 5 (9 H , m) , 1 2 . 7 0 (1 H , br s) , 1 3 . 3 2 (1 H , br s)

MS (m / z) : 4 0 6 (M⁺)

[実施例 3 2]

2 - (2 - エトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 59 で合成した 2 - (2 - エトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 1 8 (3 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz}) , 2 . 8 0 (3 H , s) , 3 . 9 4 (2 H , s) , 3 . 9 6 (2 H , q , J = 7 . 0 \text{ Hz}) , 6 . 8 - 6 . 9 (2 H , m) , 7 . 1 - 7 . 2 (2 H , m) , 1 2 . 5 8 (1 H , br s) , 1 3 . 2 8 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 4 4 (M⁺)

[実施例 3 3]

2 - (4 - ブトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ

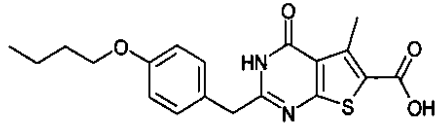
10

20

30

40

50

[2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

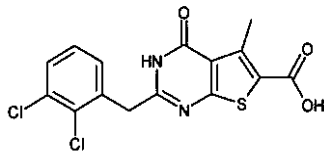
製造例 62 で合成した 2 - (4 - ブトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 0 . 9 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 - 1 . 5 (2 H , m) , 1 . 6 - 1 . 7 (2 H , m) , 2 . 7 8 (3 H , s) , 3 . 8 6 (2 H , s) , 3 . 9 3 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 6 . 8 - 6 . 9 (2 H , m) , 7 . 2 - 7 . 3 (2 H , m) , 1 2 . 6 7 (1 H , b r s) , 1 3 . 3 1 (1 H , b r s)

MS (m / z) : 3 7 2 (M $^+$)

[実施例 3 4]

2 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



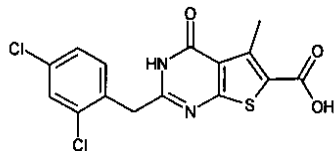
製造例 8 で合成した 2 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 2 1 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 7 (3 H , m) , 1 2 . 7 7 (1 H , b r s) , 1 3 . 3 3 (1 H , b r s)

MS (m / z) : 3 7 0 (M $^+$ + 2) , 3 6 8 (M $^+$)

[実施例 3 5]

2 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 9 で合成した 2 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 1 4 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 7 (3 H , m) , 1 2 . 7 7 (1 H , b r s) , 1 3 . 3 3 (1 H , b r s)

MS (m / z) : 3 7 0 (M $^+$ + 2) , 3 6 8 (M $^+$)

[実施例 3 6 - a)]

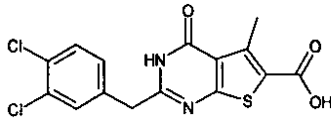
2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

10

20

30

40



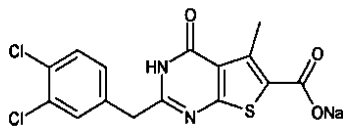
製造例 10 で合成した 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 9 9 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 7 (3 H , m) , 1 2 . 7 1 (1 H , b r s) , 1 3 . 3 3 (1 H , b r s)

MS (m / z) : 3 7 0 (M ⁺ + 2) , 3 6 8 (M ⁺)

[実施例 3 6 - b)]

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸ナトリウム塩

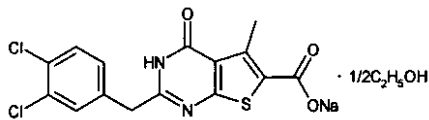


上記実施例 3 6 - a) で合成した化合物のナトリウム塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 3 (3 H , s) , 3 . 9 3 (2 H , s) , 7 . 3 4 (1 H , d d , J = 1 . 9 , 8 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 6 4 (1 H , d , J = 1 . 9 \text{ Hz}) , 1 2 . 3 1 (1 H , b r s)

[実施例 3 6 - c)]

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸ナトリウム塩 · 1 / 2 エタノール和物



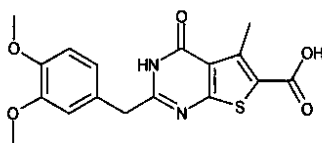
前記実施例 3 6 - a) で合成した化合物のナトリウム塩 · 1 / 2 エタノール和物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 0 6 (1 . 5 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz}) , 2 . 7 3 (3 H , s) , 3 . 4 - 3 . 5 (1 H , m) , 3 . 9 3 (2 H , s) , 4 . 3 4 (0 . 5 H , b r t) , 7 . 3 4 (1 H , d d , J = 1 . 9 , 8 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 6 4 (1 H , d , J = 1 . 9 \text{ Hz}) , 1 2 . 3 1 (1 H , b r s)

(下線部はエタノール由来のピーク)

[実施例 3 7]

2 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 5 9 と同様にして合成した 2 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 7 (3 H , s) 1 3 . 7 0 (3 H , s) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 3 . 8 9 (2 H , s) , 6 . 8 - 7 . 0 (2 H , m) , 6 . 9

10

20

30

40

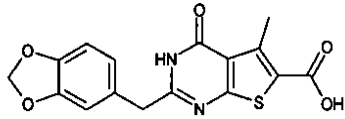
50

9 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 12.63 (1 H, s)

MS (m/z): 360 (M⁺, base)

[実施例 38]

5 - メチル - 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



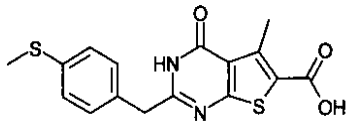
製造例 59 と同様にして合成した 5 - メチル - 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.80 (3 H, s), 3.89 (2 H, s), 6.00 (2 H, s), 6.8 - 6.9 (2 H, m), 6.98 (1 H, s)

MS (m/z): 344 (M⁺, base)

[実施例 39]

5 - メチル - 2 - (4 - メチルチオベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



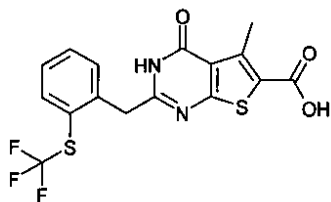
製造例 74 で合成した 5 - メチル - 2 - (4 - メチルチオベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.44 (3 H, s), 2.78 (3 H, s), 3.91 (2 H, s), 7.22 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 12.51 (1 H, br s), 12.69 (1 H, br s)

MS (m/z): 346 (M⁺)

[実施例 40]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチルチオベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 69 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチルチオベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.80 (3 H, s), 4.32 (2 H, s), 7.4 - 7.6 (3 H, m), 7.7 - 7.8 (1 H, m), 12.77 (1 H, br s), 13.32 (1 H, br s)

MS (m/z): 400 (M⁺)

[実施例 41]

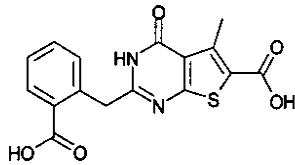
2 - (2 - カルボキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

10

20

30

40



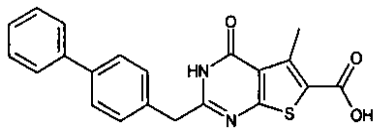
製造例 35 で合成した 2 - (2 - メトキシカルボニルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 36 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 5 (2 H , m) , 7 . 55 (1 H , dt , J = 1 . 5 , 7 . 7 Hz) , 7 . 91 (1 H , dd , J = 1 . 5 , 7 . 7 Hz) , 12 . 62 (1 H , br s) , 13 . 04 (1 H , br s)

MS (m / z) : 344 (M^+) , 326 (base)

[実施例 4 2]

2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



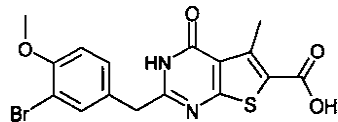
製造例 37 と同様にして合成した 2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 78 (3 H , s) , 4 . 00 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 4 (1 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (4 H , m) , 7 . 5 - 7 . 7 (4 H , m) , 12 . 77 (1 H , s)

MS (m / z) : 376 (M^+ , base)

[実施例 4 3]

2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 38 で合成した 2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 3 . 82 (3 H , s) , 3 . 89 (2 H , s) , 7 . 07 (1 H , d , J = 8 . 5 Hz) , 7 . 33 (1 H , dd , J = 1 . 9 , 8 . 5 Hz) , 7 . 60 (1 H , d , J = 1 . 9 Hz) , 12 . 67 (1 H , br s) , 13 . 33 (1 H , br s)

MS (m / z) : 410 ($M^+ + 2$) , 408 (M^+) , 183 (base)

[実施例 4 4]

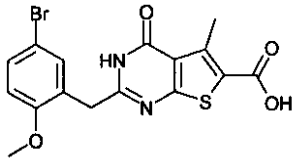
2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

10

20

30

40



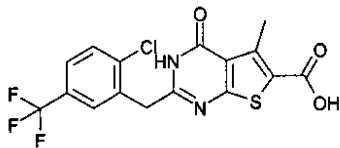
製造例 57 で合成した 2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 3 . 72 (3 H , s) , 3 . 94 (2 H , s) , 6 . 97 (1 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 4 - 7 . 5 (2 H , m) , 12 . 62 (1 H , br s) , 13 . 31 (1 H , br s)

MS (m / z) : 410 ($M^+ + 2$) , 408 (M^+)

[実施例 45]

2 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



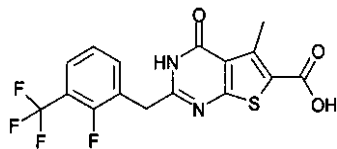
製造例 39 で合成した 2 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 27 (2 H , s) , 7 . 72 (2 H , d , J = 1 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 90 (1 H , s) , 12 . 80 (1 H , br s) , 13 . 33 (1 H , br s)

MS (m / z) : 404 ($M^+ + 2$) , 402 (M^+) , 367 (base)

[実施例 46]

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



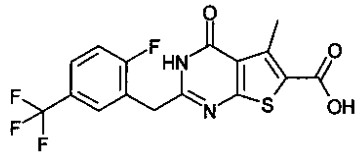
製造例 40 で合成した 2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 15 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 6 - 7 . 8 (2 H , m) , 12 . 78 (1 H , s) , 13 . 33 (1 H , s)

MS (m / z) : 386 (M^+)

[実施例 47]

2 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



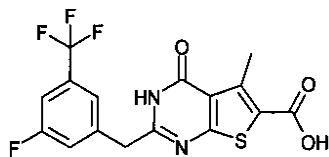
製造例 41 で合成した 2 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 16 (2 H , s) , 7 . 45 (1 H , t , J = 9 . 1 \text{ Hz}) , 7 . 7 - 7 . 8 (1 H , m) , 7 . 90 (1 H , dd , J = 2 . 1 , 6 . 7 \text{ Hz}) , 12 . 77 (1 H , br s) , 13 . 36 (1 H , br s)

MS (m / z) : 386 (M^+ , base)

[実施例 48]

2 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



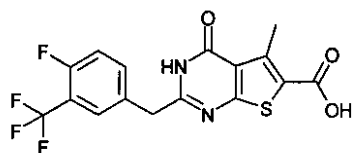
製造例 58 で合成した 2 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 4 . 13 (2 H , s) , 7 . 5 - 7 . 6 (3 H , m) , 12 . 76 (1 H , br s) , 13 . 34 (1 H , br s)

MS (m / z) : 386 (M^+)

[実施例 49]

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



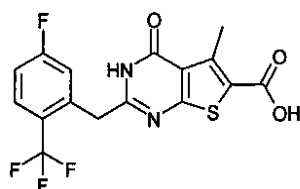
製造例 64 で合成した 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 4 . 07 (2 H , s) , 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 6 - 7 . 8 (1 H , m) , 7 . 8 - 7 . 9 (1 H , m) , 12 . 73 (1 H , br s) , 13 . 34 (1 H , br s)

MS (m / z) : 386 (M^+)

[実施例 50]

2 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



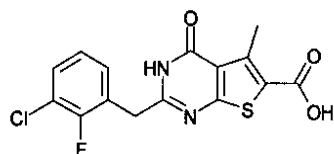
製造例 75 で合成した 2 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 25 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 5 (2 H , m) , 7 . 8 - 7 . 9 (1 H , m) , 12 . 76 (1 H , s) , 13 . 35 (1 H , br s)

MS (m / z) : 386 (M^+)

[実施例 5 1]

2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



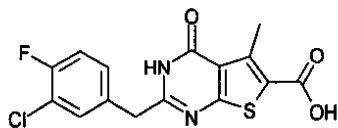
製造例 42 で合成した 2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 10 (2 H , s) , 7 . 21 (1 H , dt , $J = 1 . 0 , 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 3 - 7 . 4 (1 H , m) , 7 . 4 - 7 . 6 (1 H , m) , 12 . 76 (1 H , br s) , 13 . 34 (1 H , br s)

MS (m / z) : 354 ($M^+ + 2$) , 352 (M^+) , 143 (base)

[実施例 5 2]

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



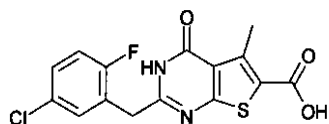
製造例 43 で合成した 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 3 . 97 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 5 (2 H , m) , 7 . 5 - 7 . 7 (1 H , m) , 12 . 69 (1 H , br s) , 13 . 34 (1 H , br s)

MS (m / z) : 354 ($M^+ + 2$) , 352 (M^+) , 183 (base)

[実施例 5 3]

2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 4 4 で合成した 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

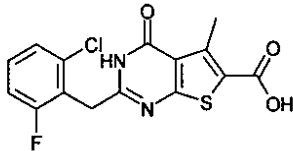
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 0 5 (2 H , s) , 7 . 2 6 (1 H , t , J = 9 . 1 \text{ Hz }) , 7 . 3 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 5 2 (1 H , dd , J = 2 . 7 , 6 . 2 \text{ Hz }) , 1 2 . 7 3 (1 H , br s) , 1 3 . 3 6 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 5 4 ($M^+ + 2$) , 3 5 2 (M^+ , base)

[実施例 5 4]

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

10



製造例 6 6 で合成した 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

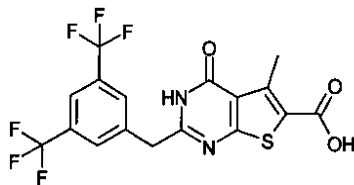
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 1 9 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 3 - 7 . 5 (2 H , m) , 1 2 . 8 4 (1 H , br s) , 1 3 . 3 2 (1 H , br s)

MS (m / z) : 3 5 4 ($M^+ + 2$) , 3 5 2 (M^+)

[実施例 5 5]

2 - { 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル } - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

20



製造例 5 1 で合成した 2 - { 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル } - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

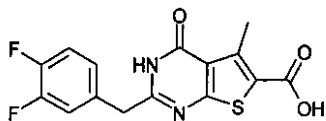
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 8 (3 H , s) , 4 . 2 4 (2 H , s) , 8 . 0 2 (1 H , s) , 8 . 1 1 (2 H , s) , 1 2 . 7 8 (1 H , br s) , 1 3 . 3 4 (1 H , br s)

MS (m / z) : 4 3 6 (M^+)

[実施例 5 6]

2 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

30



製造例 5 2 で合成した 2 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 9 9 (2 H , s)

40

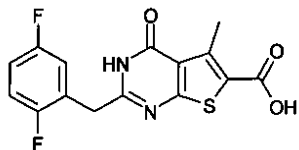
50

, 7.1 - 7.5 (3H, m), 12.75 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z) : 336 (M⁺)

[実施例 57]

2 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



10

製造例 53 で合成した 2 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

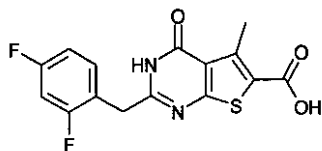
¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.80 (3H, s), 4.06 (2H, s), 7.1 - 7.4 (3H, m), 12.79 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

MS (m/z) : 336 (M⁺)

[実施例 58]

2 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

20



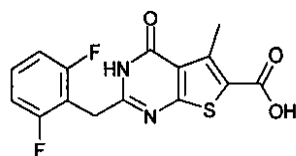
製造例 65 で合成した 2 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.80 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.0 - 7.1 (1H, m), 7.2 - 7.3 (1H, m), 7.4 - 7.5 (1H, m), 12.73 (1H, br s)

MS (m/z) : 336 (M⁺)

[実施例 59]

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



40

製造例 67 で合成した 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

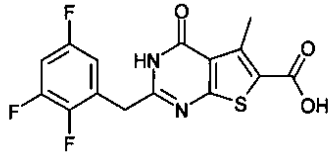
¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.79 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.1 - 7.2 (2H, m), 7.3 - 7.5 (1H, m), 12.78 (1H, br s)

MS (m/z) : 336 (M⁺)

[実施例 60]

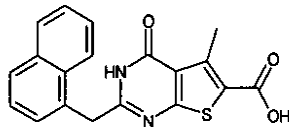
5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2, 3, 5 - トリフルオロベンジル) - 3, 4 - ジ

50

ヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

製造例 70 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

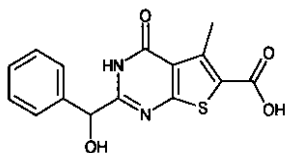
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 80 (3 H , s) , 4 . 11 (2 H , s) , 7 . 1 - 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 4 - 7 . 6 (1 H , m) , 12 . 73 (1 H , s)
MS (m / z) : 354 (M^+)

[実施例 6 1]5 - メチル - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

製造例 37 と同様にして合成した 5 - メチル - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 78 (3 H , s) , 4 . 45 (2 H , s) , 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 5 - 7 . 6 (3 H , m) , 7 . 8 - 7 . 9 (1 H , m) , 7 . 9 - 8 . 0 (1 H , m) , 8 . 13 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 12 . 74 (1 H , br s)

MS (m / z) : 350 (M^+) , 167 (base)

[実施例 6 2]2 - (- ヒドロキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

製造例 37 と同様にして合成した 2 - (- ヒドロキシベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 78 (3 H , s) , 5 . 59 (1 H , s) , 6 . 51 (1 H , br s) , 7 . 2 - 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (2 H , m) , 7 . 52 (2 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 12 . 33 (1 H , br s)

MS (m / z) : 316 (M^+) , 298 (base)

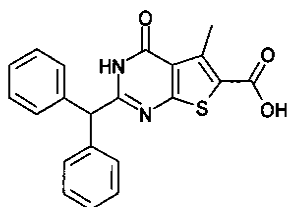
[実施例 6 3]2 - ベンズヒドリル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

10

20

30

40



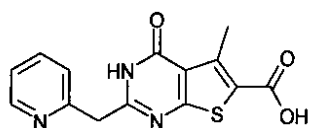
製造例 37 で合成した 2 - ベンズヒドリル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 (3H, s), 5.52 (1H, s), 7.2 - 7.4 (10H, m), 12.82 (1H, br s), 13.5 (1H, br s)

MS (m/z) : 376 (M^+ , base)

[実施例 6 4]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



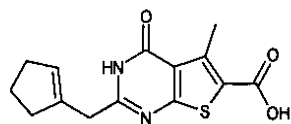
製造例 36 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.81 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.2 - 7.5 (2H, m), 7.77 (1H, dt, $J = 1.9, 7.7$ Hz), 8.49 (1H, br s), 12.70 (1H, br s), 13.33 (1H, br s)

MS (m/z) : 301 (M^+ , base)

[実施例 6 5]

2 - (シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



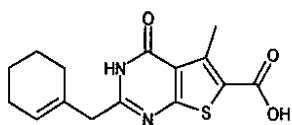
製造例 18 で合成した 2 - (シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.7 - 1.9 (2H, m), 2.2 - 2.4 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.41 (2H, s), 5.48 (1H, s), 12.51 (1H, br s), 13.31 (1H, br s)

MS (m/z) : 290 (M^+)

[実施例 6 6]

2 - (シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



10

20

30

40

50

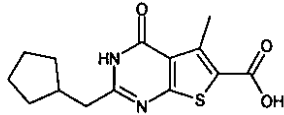
製造例 18 と同様にして合成した 2 - (シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.4 - 1.5 (2H, m), 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.9 - 2.0 (4H, m), 2.77 (3H, s), 3.23 (2H, s), 5.52 (1H, s), 12.42 (1H, s)

MS (m/z) : 304 (M^+), 262 (base)

[実施例 67]

2 - シクロペンチルメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



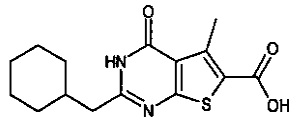
製造例 19 で合成した 2 - シクロペンチルメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.1 - 1.8 (8H, m), 2.2 - 2.4 (1H, m), 2.61 (2H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 12.44 (1H, br s), 13.29 (1H, br s)

MS (m/z) : 292 (M^+)

[実施例 68]

2 - シクロヘキシルメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



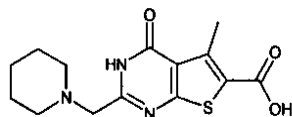
製造例 20 で合成した 2 - シクロヘキシルメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 0.9 - 1.3 (5H, m), 1.5 - 1.9 (6H, m), 2.79 (3H, s), 12.42 (1H, br s)

MS (m/z) : 306 (M^+)

[実施例 69]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピペリジノメチル - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピペリジノメチル - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチル 671 mg を 0.5 規定水酸化ナトリウム 8 mL に懸濁し、80 にて 2 時間攪拌後、放冷した。2 規定塩酸で中和し、析出物を濾取、乾燥し、表題化合物 565 mg (92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.3 - 1.4 (2H, m), 1.5 - 1.6 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.44 (2H, s)

MS (m/z) : 307 (M^+), 84 (base)

[実施例 70]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (4 - オキソピペリジノメチル) - 3, 4 - ジヒドロ

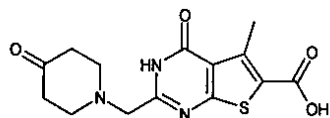
10

20

30

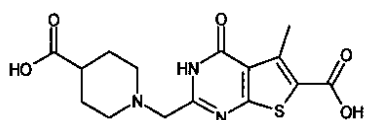
40

50

チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

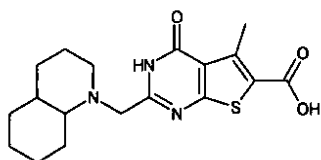
2-クロロメチル-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル及びピペリジン-4-オンを用い、後記製造例21と同様にして置換反応を行った。続いて、反応生成物を単離することなく、実施例33と同様にして加水分解反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.78 (3H, s), 2.9-3.8 (10H, m)

[実施例71]2-(4-カルボキシピペリジノメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

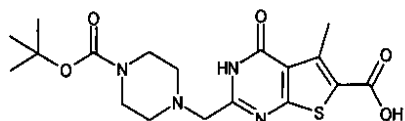
ピペリジン-4-オンのかわりにピペリジン-4-カルボン酸エチルを用い、実施例70と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.6-1.8 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.1-3.2 (5H, m), 3.4-3.5 (2H, m)

[実施例72]5-メチル-2-(1-デカヒドロキノリルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

ピペリジン-4-オンのかわりにデカヒドロキノリンを用い、実施例70と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.7-2.0 (13H, m), 2.80 (3H, s)

[実施例73]a: 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸の合成

製造例21で合成した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル436mgを0.5規定水酸化ナトリウム4mLに懸濁し、100で2時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸で中和し、析出物を濾取、乾燥して、表題化合物377mg(92%)を得た。

b: 5-メチル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 二塩酸塩の合成

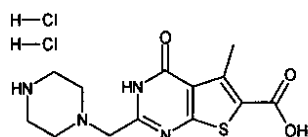
10

20

30

40

50



上記で得られた化合物 100 mg を 4 規定塩酸 / ジオキサソ溶液に溶解し、2.5 時間攪拌した。その後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 96 mg (定量的) を得た。

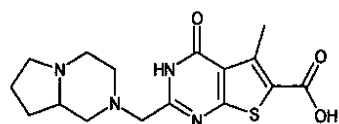
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.78 (4H, br s), 2.80 (3H, s), 3.12 (4H, br s), 3.5 - 3.7 (2H, m)

MS (m/z) : 308 (M^+), 85 (base)

10

[実施例 7 4]

2 - (オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



ピペリジン - 4 - オンのかわりにオクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジンを用い、実施例 7 0 と同様にして、表題化合物を得た。

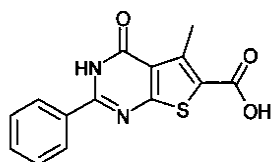
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.7 - 1.8 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.9 - 3.1 (7H, m), 3.4 - 3.6 (2H, m)

MS (m/z) : 348 (M^+), 96 (base)

以下、実施例 1 と同様にして、実施例 7 5 ~ 8 8 の化合物を合成した。

[実施例 7 5]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



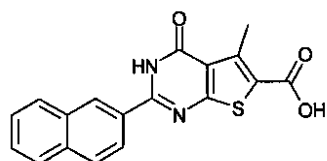
製造例 6 0 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.89 (3H, s), 7.5 - 7.6 (3H, m), 8.1 - 8.2 (2H, m), 12.69 (1H, br s)

MS (m/z) : 286 (M^+)

[実施例 7 6]

5 - メチル - 2 - (2 - ナフチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 3 4 で合成した 5 - メチル - 2 - (2 - ナフチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.86 (3H, s), 7.5 - 7.7 (2H

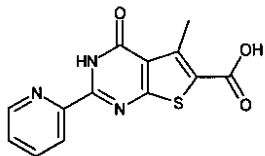
50

, m), 7.9 - 8.1 (3 H, m), 8.23 (1 H, dd, J = 1.5, 8.9 Hz), 8.82 (1 H, s), 12.8 (1 H, br s)

MS (m/z): 336 (M⁺), 139 (base)

[実施例 77]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



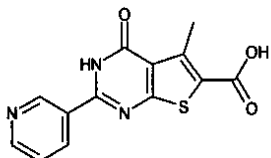
10

製造例 60 と同様にして合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (2 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

MS (m/z): 287 (M⁺, base)

[実施例 78]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



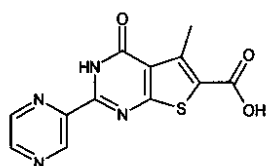
20

製造例 60 と同様にして合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

MS (m/z): 287 (M⁺), 243 (base)

[実施例 79]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピラジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



30

製造例 60 と同様にして合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピラジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

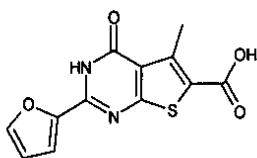
¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.84 (3 H, s), 8.8 - 8.9 (1 H, m), 8.88 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 9.48 (1 H, s), 12.33 (1 H, br s)

40

MS (m/z): 288 (M⁺, base)

[実施例 80]

2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



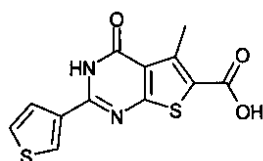
製造例 60 と同様にして合成した 2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 1 (3 H , s) , 6 . 7 - 6 . 8 (1 H , m) , 7 . 6 5 (1 H , dd , J = 0 . 6 , 3 . 8 \text{ Hz }) , 8 . 0 - 8 . 1 (1 H , m)

MS (m / z) : 2 7 6 (M⁺ , base)

[実施例 8 1]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



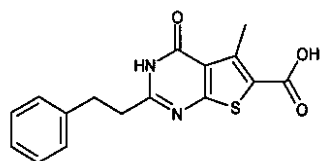
製造例 55 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 8 4 (3 H , s) , 7 . 7 - 7 . 8 (1 H , m) , 7 . 8 - 7 . 9 (1 H , m) , 8 . 6 6 (1 H , s) , 1 2 . 3 5 (1 H , br s) , 1 2 . 6 6 (1 H , br s)

MS (m / z) : 2 9 2 (M⁺)

[実施例 8 2]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



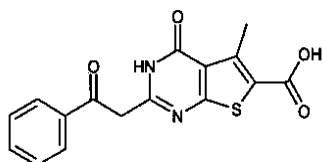
前記製造例と同様にして合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 7 9 (3 H , s) , 2 . 8 - 3 . 1 (4 H , m) , 7 . 1 - 7 . 4 (5 H , m) , 1 2 . 5 1 (1 H , s)

MS (m / z) : 3 1 4 (M⁺ , base)

[実施例 8 3]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (- オキソフェネチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



前記製造例と同様にして合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (- オキソフェネ

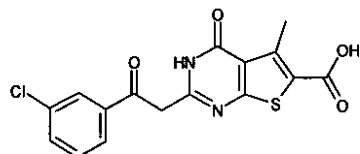
チル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.80 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.5 - 8.1 (5H, m), 12.57 (1H, s)

MS (m / z) : 328 (M^+), 105 (base)

[実施例 8 4]

2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



10

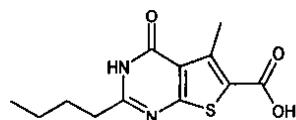
前記製造例と同様にして合成した 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.79 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.5 - 8.1 (4H, m), 12.58 (1H, s)

MS (m / z) : 364 ($M^+ + 2$), 362 (M^+), 139 (base)

[実施例 8 5]

2 - ブチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



20

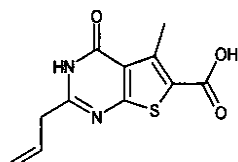
前記製造例と同様にして合成した 2 - ブチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.2 - 1.4 (3H, m), 1.9 - 2.0 (4H, m), 2.79 (3H, s), 12.46 (1H, s)

MS (m / z) : 266 (M^+), 224 (base)

[実施例 8 6]

2 - アリル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



40

前記製造例と同様にして合成した 2 - アリル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

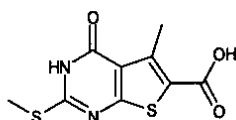
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.5 - 2.6 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.1 - 3.5 (3H, m), 12.46 (1H, s)

MS (m / z) : 250 (M^+ , base)

[実施例 8 7]

5 - メチル - 2 - メチルチオ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

50

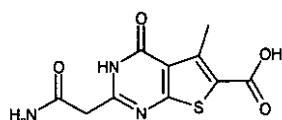


前記製造例と同様にして合成した5-メチル-2-メチルチオ-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルより、実施例1と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.53 (3H, s), 2.76 (3H, s)
MS (m/z) : 256 (M^+)

[実施例88]

2-カルバモイルメチル-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

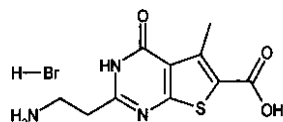


前記製造例と同様にして合成した2-カルバモイルメチル-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルより、実施例1と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 (3H, s), 3.52 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.58 (1H, s), 12.47 (1H, s)
MS (m/z) : 267 (M^+), 224 (base)

[実施例89]

2-(2-アミノエチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 臭化水素酸塩



5-アミノ-3-メチルチオフエン-2,4-ジカルボン酸ジエチルとN-(2-シアノエチル)カルバミド酸ベンジルを用い、製造例1と同様に閉環反応を行った。続いて実施例1と同様にして加水分解反応を行い、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸を得た。

得られた2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸387mg及び臭化水素酸4.5mLの混合物を室温にて3時間攪拌した後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物410mg(定量的)を得た。

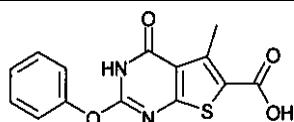
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 (3H, s), 2.9-3.0 (2H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 7.80 (2H, br s), 12.58 (1H, br s)

MS (m/z) : 253 (M^+)

以下、実施例1と同様にして、実施例90~94の化合物を合成した。

[実施例90]

5-メチル-4-オキソ-2-フェノキシ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸



10

20

30

40

50

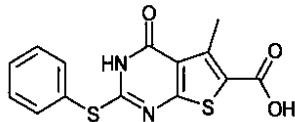
製造例 6 1 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 79 (3 H , s) , 7 . 2 - 7 . 5 (5 H , m)

MS (m / z) : 302 (M^+)

[実施例 9 1]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニルチオ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



10

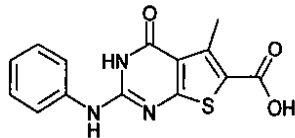
製造例 6 1 と同様にして合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニルチオ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 77 (3 H , s) , 7 . 4 - 7 . 7 (5 H , m) , 13 . 02 (1 H , br s) , 13 . 29 (1 H , br s)

MS (m / z) : 318 (M^+)

[実施例 9 2]

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



20

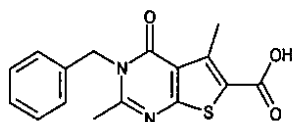
製造例 6 8 で合成した 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 68 (1 . 2 H , s) , 2 . 70 (0 . 3 H , s) , 2 . 76 (1 . 5 H , s) , 7 . 3 - 7 . 6 (5 H , m) , 9 . 63 (0 . 5 H , s) , 11 . 16 (0 . 1 H , s) , 11 . 22 (0 . 4 H , br s) , 12 . 89 (1 H , br s)

MS (m / z) : 301 (M^+)

[実施例 9 3]

3 - ベンジル - 2 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



30

40

製造例 2 2 で合成した 3 - ベンジル - 2 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

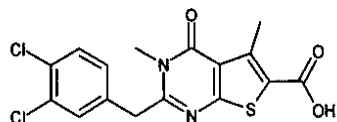
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 23 (3 H , s) , 2 . 80 (3 H , s) , 5 . 32 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 4 (5 H , m)

MS (m / z) : 314 (M^+) , 91 (base)

[実施例 9 4]

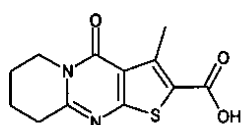
2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ

50

ドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

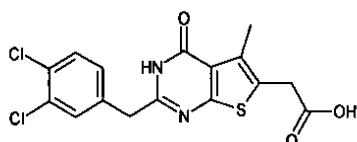
製造例 23 で合成した 2-(3,4-ジクロロベンジル)-3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.44 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.88 (2H, s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (2H, m) 10
MS (m/z) : 384 ($M^+ + 2$), 382 (M^+)

[実施例 95]3-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド[1,2-a]チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸

3-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド[1,2-a]チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル 75 mg をエタノール 0.5 mL、水 1 mL 及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 mL の混合液に懸濁し、約 100 20
にて 2 時間攪拌した。攪拌後、反応混合物に 3 規定塩酸 0.35 mL を加え、pH = 5 に調節した。これを減圧下にて留去し、残渣にクロロホルムおよびメタノールを適量加え、無機塩類を析出させた。析出した無機塩類を濾去した後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にヘキサンを加えて固化させ、表題化合物 50 mg (74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.8-1.9 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.1-4.4 (2H, m)
MS (m/z) : 264 (M^+)

[実施例 96]2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-酢酸

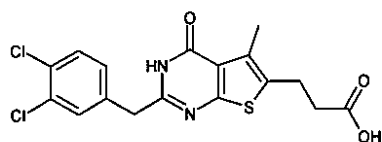
製造例 25 で合成した 2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-酢酸ブチル 92 mg を水 1 mL に懸濁し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.63 mL を加え、約 70 40
にて 1 時間攪拌した。その後、1 規定塩酸 0.63 mL で中和し、析出物を濾取、乾燥させ、表題化合物 87 mg (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.38 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.95 (2H, s), 7.3-7.4 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 1.9\text{ Hz}$), 12.46 (1H, s)
MS (m/z) : 384 ($M^+ + 2$), 382 (M^+)

以下、実施例 1 と同様にして、実施例 97 ~ 116 の化合物を合成した。

[実施例 97]2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-プロピオン酸

50



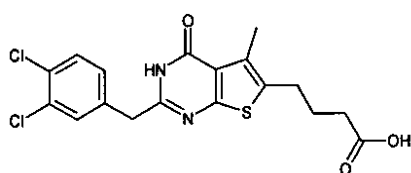
製造例 27 で合成した 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - プロピオン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 3 9 (3 H , s) , 2 . 9 7 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 9 5 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 7 (3 H , m) , 1 2 . 2 4 (1 H , br s) , 1 2 . 4 4 (1 H , br s)

MS (m/z) : 3 9 8 ($M^+ + 2$) , 3 9 6 (M^+)

[実施例 9 8]

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - 酪酸



20

製造例 29 で合成した 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - 酪酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

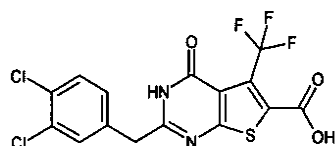
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1 . 7 - 1 . 9 (2 H , m) , 2 . 2 7 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 3 7 (3 H , s) , 2 . 7 6 (2 H , t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) , 3 . 9 5 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 7 (3 H , m) , 1 2 . 0 8 (1 H , br s) , 1 2 . 4 3 (1 H , br s)

MS (m/z) : 4 1 2 ($M^+ + 2$) , 4 1 0 (M^+)

[実施例 9 9]

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

30



製造例 31 で合成した 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

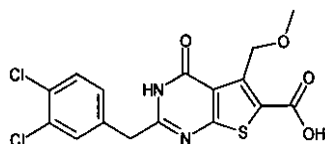
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 4 . 0 3 (2 H , s) , 7 . 3 - 7 . 7 (3 H , m) , 1 2 . 9 9 (1 H , br s)

MS (m/z) : 4 2 4 ($M^+ + 2$) , 4 2 2 (M^+)

[実施例 1 0 0]

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メトキシメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

40



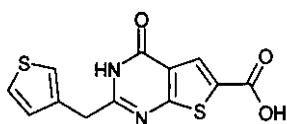
製造例 33 で合成した 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メトキシメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 3 . 71 (2 H , s) , 3 . 90 (3 H , s) , 3 . 94 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 7 (3 H , m) , 12 . 18 (1 H , br s) , 12 . 48 (1 H , br s)

MS (m / z) : 400 ($M^+ + 2$) , 398 (M^+)

[実施例 101]

4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



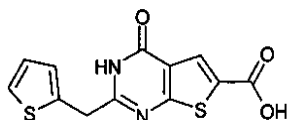
製造例 77 で合成した 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 4 . 00 (2 H , s) , 7 . 10 (1 H , dd , $J = 1 . 5 , 5 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 3 - 7 . 4 (1 H , m) , 7 . 49 (1 H , dd , $J = 3 . 0 , 5 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 83 (1 H , s) , 12 . 83 (1 H , s) , 13 . 52 (1 H , br s)

MS (m / z) : 292 (M^+)

[実施例 102]

4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



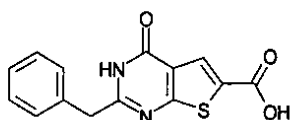
製造例 77 と同様にして合成した 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 4 . 20 (2 H , s) , 6 . 99 (1 H , dd , $J = 3 . 5 , 5 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 0 - 7 . 1 (1 H , m) , 7 . 42 (1 H , dd , $J = 1 . 2 , 5 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 85 (1 H , s) , 12 . 89 (1 H , s) , 13 . 57 (1 H , br s)

MS (m / z) : 292 (M^+)

[実施例 103]

2 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 45 で合成した 2 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

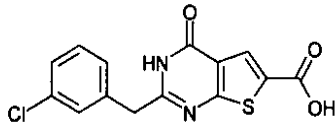
- d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.99 (2H, s), 7.2 - 7.4 (5H, m), 7.84 (1H, s), 12.87 (1H, br s), 13.56 (1H, br s)

MS (m/z) : 286 (M^+), 169 (base)

[実施例 104]

2 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d]
ピリミジン - 6 - カルボン酸



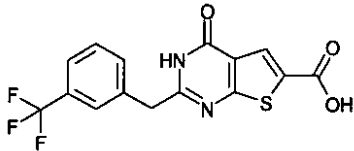
製造例 76 で合成した 2 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 4.01 (2H, s), 7.3 - 7.4 (3H, m), 7.4 - 7.5 (1H, m), 7.84 (1H, s), 12.87 (1H, s), 13.50 (1H, br s)

MS (m/z) : 320 (M^+)

[実施例 105]

4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d]
ピリミジン - 6 - カルボン酸



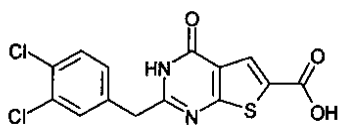
製造例 79 で合成した 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 4.11 (2H, s), 7.5 - 7.7 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 12.89 (1H, s), 13.58 (1H, br s)

MS (m/z) : 354 (M^+)

[実施例 106]

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d]
ピリミジン - 6 - カルボン酸



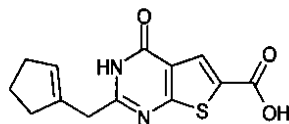
製造例 46 で合成した 2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 4.02 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.85 (1H, s), 12.85 (1H, br s), 13.57 (1H, br s)

MS (m/z) : 356 ($M^+ + 2$), 354 (M^+), 169 (base)

[実施例 107]

2 - (シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



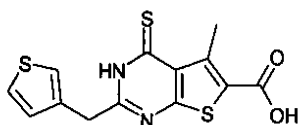
製造例 78 で合成した 2 - (シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.3 - 1.4 (2H, m), 2.2 - 2.4 (4H, m), 3.44 (2H, s), 5.4 - 5.5 (1H, m), 7.85 (1H, s), 12.66 (1H, s), 13.55 (1H, br s)

MS (m/z) : 276 (M⁺)

[実施例 108]

5 - メチル - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 87 で合成した 5 - メチル - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.05 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 1.2, 5.0 Hz), 7.3 - 7.4 (1H, m), 7.4 - 7.6 (1H, m), 13.57 (1H, br s), 13.94 (1H, br s)

MS (m/z) : 322 (M⁺, base)

[実施例 109]

5 - メチル - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 85 で合成した 5 - メチル - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.05 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J = 3.5, 5.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.3, 3.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.3, 5.0 Hz), 13.59 (1H, br s), 14.00 (1H, br s)

MS (m/z) : 322 (M⁺), 97 (base)

[実施例 110]

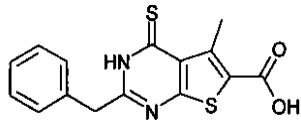
2 - ベンジル - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

10

20

30

40



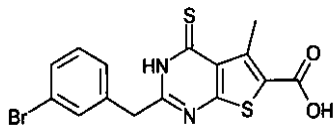
製造例 9 1 で合成した 2 - ベンジル - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 3 . 05 (3 H , s) , 4 . 10 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 4 (5 H , m) , 13 . 56 (1 H , br s) , 13 . 98 (1 H , br s)

MS (m / z) : 316 (M^+ , base)

[実施例 1 1 1]

2 - (3 - プロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



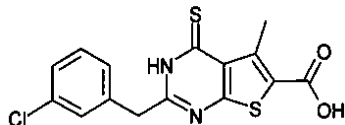
製造例 8 3 で合成した 2 - (3 - プロモベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 3 . 05 (3 H , s) , 4 . 11 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 4 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 5 - 7 . 7 (1 H , m) , 13 . 58 (1 H , br s) , 13 . 97 (1 H , br s)

MS (m / z) : 396 ($M^+ + 2$, base) , 394 (M^+)

[実施例 1 1 2]

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



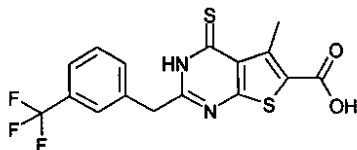
製造例 9 3 で合成した 2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 3 . 05 (3 H , s) , 4 . 12 (2 H , s) , 7 . 2 - 7 . 5 (4 H , m) , 13 . 57 (1 H , br s) , 13 . 97 (1 H , br s)

MS (m / z) : 352 ($M^+ + 2$) , 350 (M^+ , base)

[実施例 1 1 3]

5 - メチル - 4 - チオキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



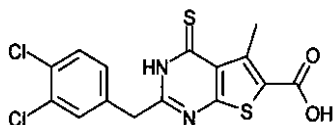
製造例 9 7 で合成した 5 - メチル - 4 - チオキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.05 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.5 - 7.7 (3H, m), 7.78 (1H, s), 13.58 (1H, br s), 14.00 (1H, br s)

MS (m/z) : 384 (M^+ , base)

[実施例 114]

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



10

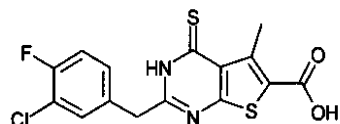
製造例 81 で合成した 2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.05 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 13.57 (1H, br s), 14.96 (1H, br s)

MS (m/z) : 386 ($M^+ + 2$), 384 (M^+ , base)

[実施例 115]

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



20

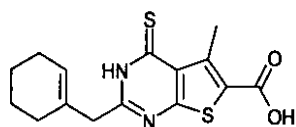
製造例 95 で合成した 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.05 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.5 - 7.7 (1H, m), 13.59 (1H, br s), 13.97 (1H, br s)

MS (m/z) : 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+ , base)

[実施例 116]

2 - (シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



40

製造例 89 で合成した 2 - (シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様にして、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.4 - 1.7 (4H, m), 1.8 - 2.1 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.39 (2H, s), 5.53 (1H, s), 13.56 (1H, br s), 13.72 (1H, br s)

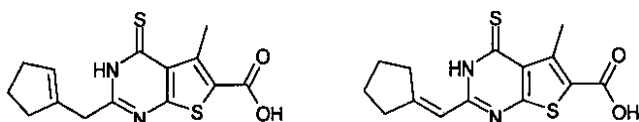
MS (m/z) : 320 (M^+ , base)

[実施例 117]

2 - (シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸及び 2 - シクロペンチリデンメ

50

チル - 5 - メチル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 80 と同様な操作を行った後、得られた結晶を用いて、製造例 81 と同様な操作を行った。さらに、実施例 1 と同様に、表題化合物を混合物として得た。

シクロペンタ - 1 - エニルメチル体 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.7 - 1.9 (2H, m), 2.2 - 2.4 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.54 (2H, s), 5.4 - 5.5 (1H, m), 13.47 (1H, br s), 13.77 (1H, br s) 10

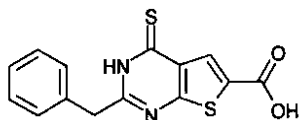
シクロペンチリデンメチル体 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.6 - 1.9 (4H, m), 2.4 - 2.7 (2H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m), 3.06 (3H, s), 6.4 - 6.5 (1H, m), 13.47 (1H, br s), 13.77 (1H, br s)

MS (m/z) : 314 (M^+)

以下、実施例 1 と同様に、実施例 118 ~ 119 の化合物を合成した。

[実施例 118]

2 - ベンジル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 20



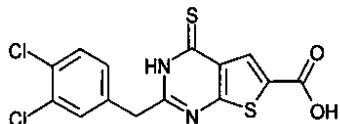
製造例 101 で合成した 2 - ベンジル - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 4.13 (2H, s), 7.2 - 7.4 (5H, m), 8.00 (1H, s), 13.77 (1H, br s), 14.26 (1H, br s) 30

MS (m/z) : 302 (M^+ , base)

[実施例 119]

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸



製造例 99 で合成した 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルより、実施例 1 と同様に、表題化合物を合成した。 40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 4.16 (2H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.01 (1H, s), 13.77 (1H, br s), 14.22 (1H, br s)

MS (m/z) : 372 ($M^+ + 2$), 370 (M^+ , base)

製剤例：錠剤

活性成分

mg / 錠
5.0

50

でん粉	10.0
乳糖	73.0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
タルク	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
	<hr/>
	100.0

活性成分を70 μm 以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10%のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を1000 μm 前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
		A 6 1 P 3/10

- (72)発明者 小林 秀男
埼玉県さいたま市緑区馬場2 - 3 3 - 1 1
- (72)発明者 岡田 亮
神奈川県川崎市中原区下小田中2 - 2 0 - 1 5 - 5 0 3
- (72)発明者 朝烏 章
東京都町田市金森1 4 6 5 - 4

審査官 松浦 安紀子

- (56)参考文献 特開平0 2 - 0 5 6 4 8 4 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 495/04
A61K 31/519
A61P 3/10
A61P 7/02
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 11/00
A61P 13/02
A61P 13/08
A61P 13/10
A61P 15/10
A61P 25/28
A61P 43/00
CA/REGISTRY(STN)