

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2004-523559****(P2004-523559A)**(43) 公表日 **平成16年8月5日(2004. 8. 5)**(51) Int. Cl.<sup>7</sup>**A 6 1 K 31/52****A 6 1 P 1/04**

F I

A 6 1 K 31/52

A 6 1 P 1/04

テーマコード (参考)

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 93 頁)

(21) 出願番号 特願2002-567309 (P2002-567309)  
 (86) (22) 出願日 平成14年2月26日 (2002. 2. 26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年8月25日 (2003. 8. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/005973  
 (87) 国際公開番号 W02002/067942  
 (87) 国際公開日 平成14年9月6日 (2002. 9. 6)  
 (31) 優先権主張番号 60/272, 115  
 (32) 優先日 平成13年2月28日 (2001. 2. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597173680  
 スミスクライン ビーチャム コーポレー  
 ション  
 アメリカ合衆国 1 9 1 0 3 ペンシルベ  
 ニア州, フィラデルフィア, ワン フラン  
 クリン プラザ (番地なし)  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100112346  
 弁理士 内藤 由美

最終頁に続く

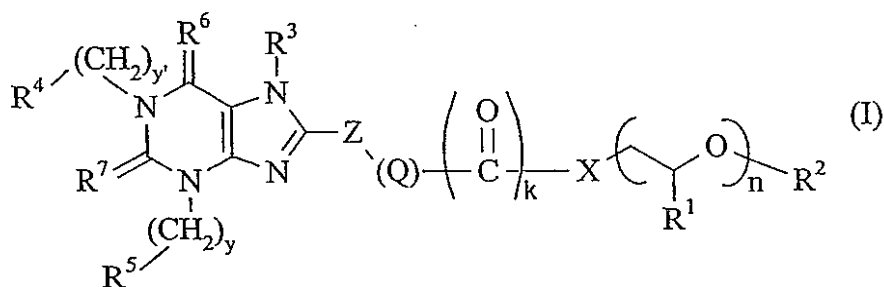
(54) 【発明の名称】 過敏性腸症候群および機能性胃腸症の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、過敏性腸症候群および機能性胃腸症の治療のための、キサンチン類の特定のグリコール誘導体の使用に関する。

【請求項 1】

【化 1】



10

20

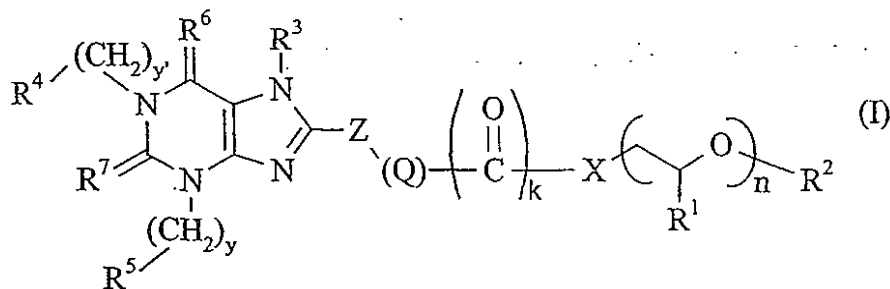
30

40

【請求項 2】

動物における機能性胃腸症の治療または予防の方法であって、治療上有効量の式(1)：

## 【化 2】



10

[ 式中、

Zは、 $C_{5-6}$ シクロアルキル、 $C_6$ アリール、置換 $C_{5-6}$ シクロアルキル、置換 $C_6$ アリール、5員または6員のヘテロ環基、置換されている5員または6員のヘテロ環基、5員または6員のヘテロアリールおよび置換されている5員または6員のヘテロアリールからなる群から選ばれ；

$R^1$ はHまたはメチルであり；

$R^2$ はH、 $C_{1-12}$ アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

kは0または1であり；

nは1～50の整数であり；

Xは、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $-$ 、 $-N(C_{3-8}$ シクロアルキル) $-$ 、 $-N(C_{1-8}$ アルキル)( $C_{3-8}$ シクロアルキル)および $-N[(CH_2CH_2O)_m(C_{1-12}$ アルキル、アリールもしくはアラルキル)] $-$ からなる群から選ばれ；

mは0～12であり；

Qは、 $(-CH_2)_p$ 、 $(-CH=CH-)_p$ 、 $(-C=C-)_p$ 、 $(-OCH_2-)_p$ および $(-CH_2O-)_p$ （式中、pは0～4である）からなる群から選ばれ；

yおよびy'はそれぞれ独立して0～10であり；

$R^3$ は、H；直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-12}$ アルキル（但し、そのアルキルは場合によりフェニル、 $-CO-$ フェニル、CN、 $-CO(C_{1-3})$ アルキル、 $-CO_2(C_{1-3})$ アルキル）からなる群から選ばれる官能基で置換されていてもよく、その $C_{1-12}$ アルキルは場合によりそのアルキル鎖内に1個以上のO原子を有していてもよい）；直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルケニル；直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルキニル；ならびに $-C_{1-3}$ アルキル- $NR^8R^9$ （式中、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して、Hおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選ばれるか、あるいは $R^8$ および $R^9$ はそれらが結合しているNと一緒に、場合によりO、NおよびSからなる群から選ばれる1個または2個の他のヘテロ原子を含んでいる5員または6員のヘテロ環基を形成する）からなる群から選ばれ；

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキル、H、直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロ環基、置換ヘテロ環基、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選ばれ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して、OまたはSである。]

の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物を該動物に投与することを含む上記方法。

## 【請求項 3】

式(I)の化合物が、

(E)-4-(1,3-ビス(ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロペンチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

50

[illegible]

10

20

30

40

50

(E)-4-(1,3-ビス(シクロペンチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-2-チオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

(E)-4-(1,3-ビス(2-メチル-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

(E)-4-((1-シクロヘキシルメチル-3-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸-N-メチル-ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-プロピニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-メチルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(3-ホルキノプロピル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-エチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(シアノメチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

4-[(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)フェニル]プロピオン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

10

20

30

40

50

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリアコント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン；

(E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1H-プリン-8-イル]-2-チエニル]-2-プロペン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

6-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ニコチン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

(E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸N-シクロプロピルメチルノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘキサエチレングリコールベンジルエーテルアミド；

(E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ヘプタエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1,7-ジメチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンヘプタエチレングリコールメチルエーテル；

4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンN-ヘプタエチレングリコールメチルエーテル塩酸塩；

4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンN-ノナエチレングリコールメチルエーテル；

1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリアコント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘプタエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ペンタエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-プロピル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸デカエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-3-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；および

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；ならびにそれらの製薬上許容される溶媒和物からなる群から選ばれる、請求項1または2に記載の方法。

#### 【請求項4】

式(I)の化合物が(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステルまたはその製薬上許容される溶媒和物である、請求項1または2に記載の方法。

#### 【請求項5】

10

20

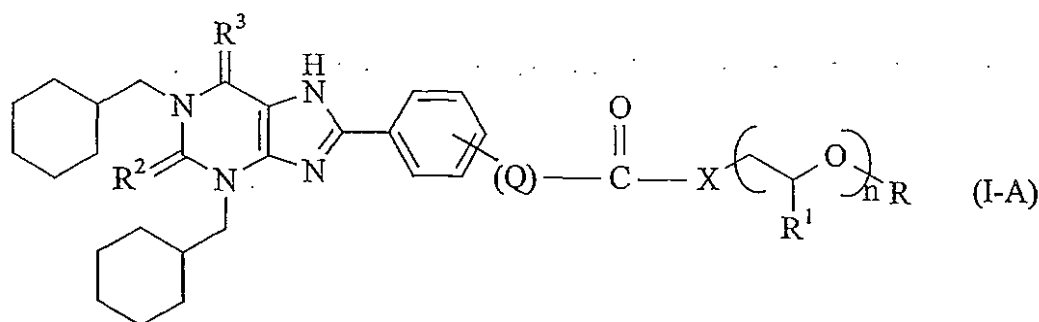
30

40

50

式(1)の化合物が、式(I-A):

【化3】



10

[ 式中、

Xは-O-または-NH-であり；

Qは、 $(-\text{CH}_2-)_p$ 、 $(-\text{CH}=\text{CH}-)_p$  および  $(-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-)_p$  ( 式中、pは0~4である ) からなる群から選ばれ；

$\text{R}^1$  はHまたはメチルであり；

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ独立して0またはSであり；

nは1~50の整数であり；

RはHまたはメチルである。 ]

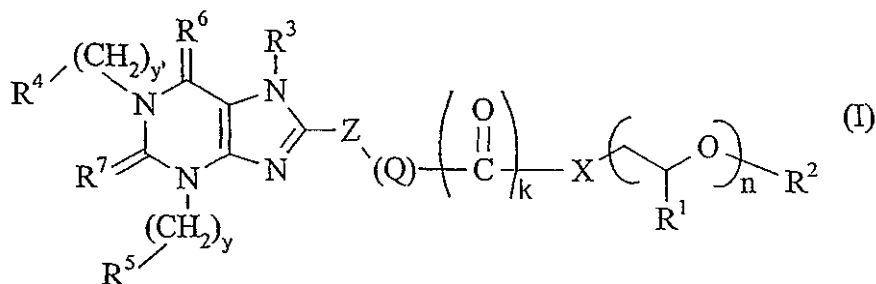
20

の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項6】

動物における過敏性腸症候群の治療または予防のための医薬を調製するための、式(1)の化合物；

【化4】



30

[ 式中、

Zは、 $\text{C}_{5-6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_6$ アリール、置換 $\text{C}_{5-6}$ シクロアルキル、置換 $\text{C}_6$ アリール、5員または6員のヘテロ環基、置換されている5員または6員のヘテロ環基、5員または6員のヘテロアリールおよび置換されている5員または6員のヘテロアリールからなる群から選ばれ；

$\text{R}^1$  はHまたはメチルであり；

40

$\text{R}^2$  はH、 $\text{C}_{1-12}$ アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

kは0または1であり；

nは1~50の整数であり；

Xは、-O-、-N(H)-、-N( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)-、-N( $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル)-、-N( $\text{C}_{1-8}$ アルキル)( $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル)および-N[( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) $_m$ ( $\text{C}_{1-12}$ アルキル、アリールもしくはアラルキル)]-からなる群から選ばれ；

mは0~12であり；

Qは、 $(-\text{CH}_2-)_p$ 、 $(-\text{CH}=\text{CH}-)_p$ 、 $(-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-)_p$ 、 $(-\text{OCH}_2-)_p$  および  $(-\text{CH}_2\text{O}-)_p$  ( 式中、pは0~4である ) からなる群から選ばれ；

yおよびy' はそれぞれ独立して0~10であり；

50

$R^3$ は、H；直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-12}$ アルキル（但し、そのアルキルは場合によりフェニル、-CO-フェニル、CN、-CO( $C_{1-3}$ )アルキル、-CO<sub>2</sub>( $C_{1-3}$ アルキル)からなる群から選ばれる官能基で置換されていてもよく、その $C_{1-12}$ アルキルは場合によりそのアルキル鎖内に1個以上のO原子を有していてもよい）；直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルケニル；直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルキニル；ならびに- $C_{1-3}$ アルキル-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>（式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、Hおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選ばれるか、あるいはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれらが結合しているNと一緒にあって、場合によりO、NおよびSからなる群から選ばれる1個または2個の他のヘテロ原子を含んでいる5員または6員のヘテロ環基を形成する）からなる群から選ばれ；

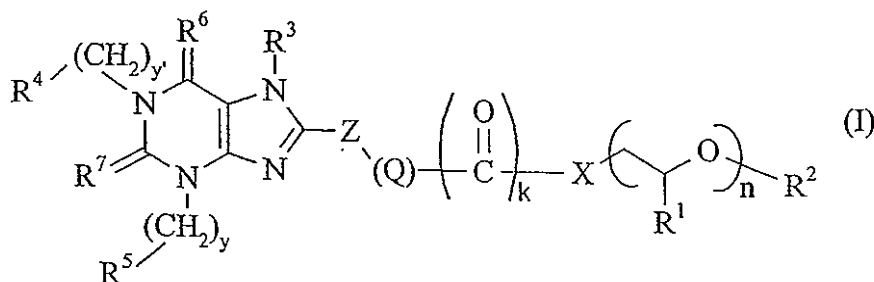
R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキル、H、直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロ環基、置換ヘテロ環基、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選ばれ；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、OまたはSである。]

またはその製薬上許容される溶媒和物の使用。

#### 【請求項7】

動物における機能性胃腸症の治療または予防のための医薬を調製するための、式(I)の化合物：

#### 【化5】



20

[ 式中、

Zは、 $C_{5-6}$ シクロアルキル、 $C_6$ アリール、置換 $C_{5-6}$ シクロアルキル、置換 $C_6$ アリール、5員または6員のヘテロ環基、置換されている5員または6員のヘテロ環基、5員または6員のヘテロアリールおよび置換されている5員または6員のヘテロアリールからなる群から選ばれ；

R<sup>1</sup>はHまたはメチルであり；

R<sup>2</sup>はH、 $C_{1-12}$ アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

kは0または1であり；

nは1～50の整数であり；

Xは、-O-、-N(H)-、-N( $C_{1-6}$ アルキル)-、-N( $C_{3-8}$ シクロアルキル)-、-N( $C_{1-8}$ アルキル)( $C_{3-8}$ シクロアルキル)および-N[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>( $C_{1-12}$ アルキル、アリールもしくはアラルキル)]-からなる群から選ばれ；

mは0～12であり；

Qは、(-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>、(-CH=CH-)<sub>p</sub>、(-C-C-)<sub>p</sub>、(-OCH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>および(-CH<sub>2</sub>O-)<sub>p</sub>（式中、pは0～4である）からなる群から選ばれるから選ばれ；

yおよびy'はそれぞれ独立して0～10であり；

R<sup>3</sup>は、H；直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-12}$ アルキル（但し、そのアルキルは場合によりフェニル、-CO-フェニル、CN、-CO( $C_{1-3}$ )アルキル、-CO<sub>2</sub>( $C_{1-3}$ アルキル)からなる群から選ばれる官能基で置換されていてもよく、その $C_{1-12}$ アルキルは場合によりそのアルキル鎖内に1個以上のO原子を有していてもよい）；直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルケニル；直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルキニル；ならびに- $C_{1-3}$ アルキル-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>（式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、Hおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選ばれるか、あるいはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれらが結合しているNと一緒にあって、場合によりO、NおよびSからなる群から選

40

50



ばれる1個または2個の他のヘテロ原子を含んでいる5員または6員のヘテロ環基を形成する)からなる群から選ばれ;

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキル、H、直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロ環基、置換ヘテロ環基、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選ばれ;  
 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して、0またはSである。]

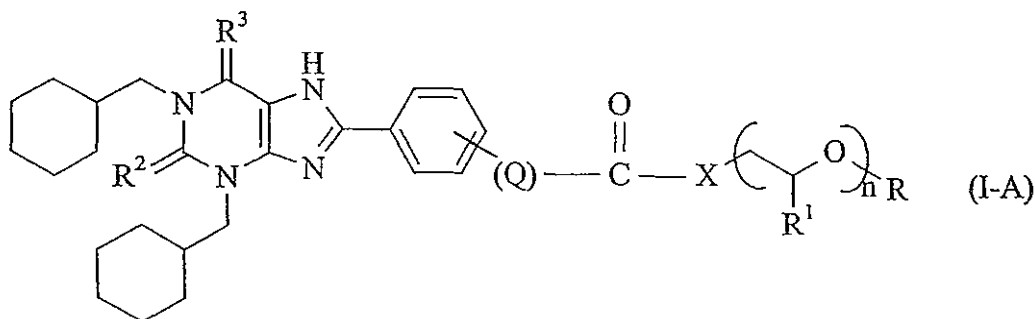
またはその製薬上許容される溶媒和物の使用。

【請求項8】

式(1)の化合物が、式(I-A):

【化6】

10



20

[式中、

Xは-O-または-NH-であり;

Qは、 $(-CH_2-)_p$ 、 $(-CH=CH-)_p$ および $(-C \equiv C-)_p$  (式中、pは0~4である)からなる群から選ばれ;

$R^1$ はHまたはメチルであり;

$R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して0またはSであり;

nは1~50の整数であり;

RはHまたはメチルである。]

の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物である、請求項6または7に記載の使用。

【請求項9】

30

式(1)の化合物が、

(E)-4-(1,3-ビス(ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロペンチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-(1,3-ビス(プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロプロピルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

40

(E)-3-((1-プロピル-3-ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘプチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-(1,3-ビス(フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

(E)-4-(1,3-ビス(2-メチル-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8

50

- イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-((1-プロピル-3-シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(ピシクロ(2.2.1)ヘプト-2-イルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1-シクロヘキシルメチル-3-ブチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-((1-シクロヘキシルメチル-3-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2-チオキソ-6-オキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; 10
- (E)-4-(1-メチル-3-(3-シアノベンジル))-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-((1,3-ビス(3-フルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-((1,3-ビス(2-フルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-((1,3-ビスフェネチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-((1-シクロヘキシルメチル-3-メチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; 20
- (E)-4-((1-H-3-(2-メチル-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(4-フルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘキサエチレングリコールドデシルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロブチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1-メチル-3-シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; 30
- (E)-4-(1-メチル-3-イソブチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロペンチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-2-チオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ; 40
- (E)-4-(1,3-ビス(2-メチル-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-4-((1-シクロヘキシルメチル-3-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸-N-メチル-ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジ 50

- ル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-プロピニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-メチルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(3-ホルホリノプロピル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-エチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(シアノメチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-[(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)フェニル]プロピオン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリアコント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン ;
- (E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1H-プリン-8-イル]-2-チエニル]-2-プロベン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 6-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ニコチン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸N-シクロプロピルメチルノナエチレングリコールメチルエーテルアミ

ド ;

- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘキサエチレングリコールベンジルエーテルアミド ;
- (E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ヘプタエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1,7-ジメチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンヘプタエチレングリコールメチルエーテル ;
- 4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンN-ヘプタエチレングリコールメチルエーテル塩酸塩 ;
- 4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンN-ノナエチレングリコールメチルエーテル ;
- 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリアコント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘプタエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ペンタエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-プロピル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸デカエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-3-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ; および
- (E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; ならびにそれらの製薬上許容される溶媒和物からなる群から選ばれる、請求項6または7に記載の使用。

【請求項 10】

式(1)の化合物が(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステルまたはその製薬上許容される溶媒和物である、請求項6、7および8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

動物における過敏性腸症候群の治療または予防の方法であって、該動物に、治療上有効量の内皮細胞接着分子抑制剤を投与することを含む上記方法。

【請求項 12】

動物における機能性胃腸症の治療または予防の方法であって、該動物に、治療上有効量の内皮細胞接着分子抑制剤を投与することを含む上記方法。

【請求項 13】

動物における過敏性腸症候群の治療または予防のための医薬を調製するための、内皮細胞接着分子抑制剤の使用。

【請求項 14】

動物における機能性胃腸症の治療または予防のための医薬を調製するための、内皮細胞接

10

20

30

40

50

着分子抑制剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学、特に過敏性腸症候群および機能性胃腸症（functional dyspepsia）の治療および予防における、キサンチン類の特定のグリコール誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

過敏性腸症候群は、ローマ基準を満たす臨床的特徴の存在により、また症状を判定付ける器官病理の除外により陽性と診断される疾患である。過敏性腸症候群のローマ基準には、排便により和らぐ、および/または排便の頻度の変化に伴う、および/または便の粘稠性の変化に伴う腹部痛もしくは不快感；ならびに、異常な排便頻度、便の形態異常、粘液の混じり、および鼓脹もしくは腹部膨張感のうちの2つ以上、の連続的または再発性の症状が含まれる。IBSの症状は人口の22%にまで達していると報告されており、女性に多く見られる。

10

【0003】

特定の病態生理学的機構が、異常な運動性、異常な内臓知覚、心理学的窮迫、ならびに乳糖、胆汁酸、短鎖脂肪酸および食物アレルギーなどの小腸もしくは結腸を刺激する管腔因子を含む過敏性腸症候群を引き起こす、あるいは悪化させることが知られている。

【0004】

20

IBSは、下痢型、便秘型、または下痢と便秘を交互に繰り返す交替型として顕れることがある。

【0005】

IBSの通常の治療は、この疾患の症状を治療することに向けられている。メベベリン（mebeverine）などの平滑筋弛緩薬の投薬が用いられている。5HT<sub>3</sub>アンタゴニストであるアロセトロンは、近年になって下痢型IBSの治療用に承認された。

【0006】

機能性胃腸症は、特異なタイプの胃腸症である。「胃腸症（dyspepsia）」という用語は、一般的な消化不良の状態として定義され、種々の特異な不消化症状を包含する。胃腸症には幾つかの認識されているタイプがあり、最もよく見られるものは酸に関連する胃腸症であり、これは高すぎる胃液酸性度に関連し、消化性潰瘍、食道逆流（GERD）、および高すぎる胃酸酸性度を特徴とする他の症状を引き起こすことがある。機能性胃腸症（FD）は、高すぎる胃酸酸性度には関連しない。逆に、FDの主な病態生理学的要因は明らかになっていない。

30

【0007】

FDは、消化性潰瘍、胃癌、慢性膵炎またはGERDなどの同定可能な器官病理が見当たらない状態での、慢性または再発性の上腹部の症状を特徴とする内臓知覚過敏状態である。同定可能な器官病理が無いことは、内視鏡検査、X線撮影、組織学および当業者に公知の他の技法などの慣用の技法を用いて立証される。

【0008】

40

FDの主な症状としては、上腹部痛または不快感（食物または牛乳により悪化したり、食後に起こることが多い）、すぐに飽満になってしまうこと（体重減少または食欲不振を引き起こす可能性がある）、悪心および嘔吐、鼓脹、おくび、および食後の満腹感が挙げられる。

【0009】

FDは、患者に見られる主な症状に基づいてサブタイプに分類されている。「潰瘍型」のFDは主に痛みを特徴とする。「逆流型」のFDは、主に胸焼けを特徴とし、これは酸分泌抑制剤により緩和される場合が多い。大部分の逆流型FDは実際にはGERDが原因である可能性があり、実はFDではない、と考えられる。何故ならば、その症状が器官病理に関連する可能性があるからである。「運動不全型」のFDは、主に不快感、鼓脹、悪心、嘔吐、すぐに飽

50

満になってしまうこと、および食後の満腹感を特徴とする。「特定不能型」のFDとは、上記のカテゴリーに当てはまらない症状を有するFD患者をいう。典型的なFD患者は、種々のサブタイプにわたる症状を示す。

【0010】

FDの慣用の治療オプションは、FDが上記の病態生理学的要因に起因する可能性がある、という前提を反映している。FDの慣用の治療オプションは、多くの患者において有効性が限られることが判っている。

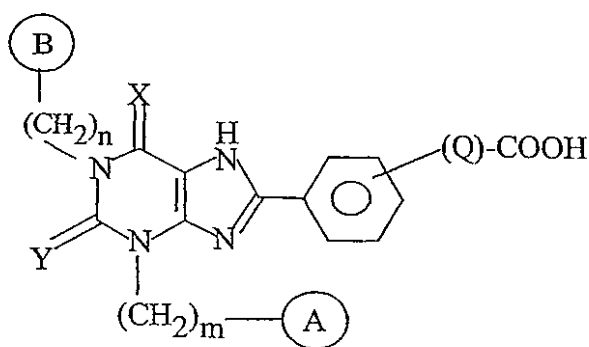
【0011】

IBSおよびFDの新たな治療方法が依然として必要とされている。

【0012】

PCT公開W09604280 (1996年2月15日公開、Glaxo Group Limited) には、式：

【化1】



10

20

[式中、

mおよびnは、独立して0~10の整数であり；

XおよびYは、独立して酸素またはイオウであり；

(-Q-)は、 $(-CH_2-)_p$ または $(-CH=CH-)_p$  (式中、pは1~4の整数である)であり；

AおよびBは、独立して、メチル、分岐 $C_{3-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルケニルである。]

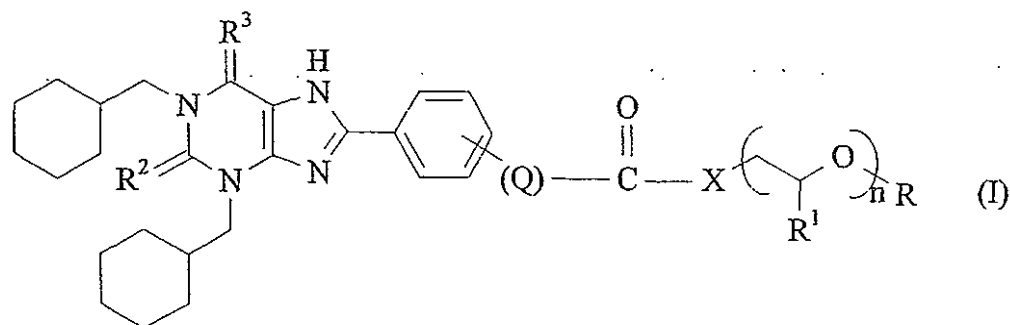
の化合物、ならびにその塩、溶媒和物および製薬上許容されるエステルおよびアミド；ならびに炎症性疾患、免疫障害、敗血症性ショック、循環障害、ならびに胃腸の炎症、感染または損傷の治療におけるそれらの使用が記載されている。

30

【0013】

PCT公開W0 98/35966 (1998年8月20日公開、Glaxo Group Limited) には、式(I)：

【化2】



40

[式中、

Xは-O-または-NH-であり；

Qは、 $(-CH_2-)_p$ 、 $(-CH=CH-)_p$ 、 $(-C \equiv C-)_p$  (式中、pは0~4の整数である)であり；

$R^1$ は、水素またはメチルであり；

$R^2$ および $R^3$ は、独立して0またはSを表し；

50

nは、1～50の整数であり；

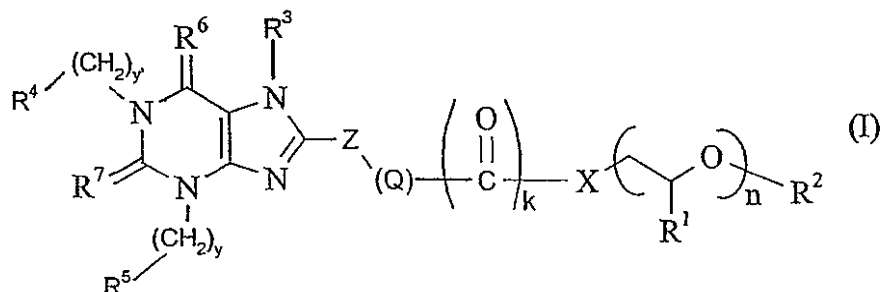
Rは、水素またはメチルである。]

の化合物、ならびにそれらの溶媒和物およびアミド；ならびに炎症性症状および免疫障害の治療におけるそれらの使用が記載されている。

【0014】

PCT公開W000/09507(2000年2月24日公開、Glaxo Group Limited)には、式(I)：

【化3】



10

[式中、

Zは、5員または6員のシクロアルキル、アリール、置換シクロアルキルまたは置換アリールを表わし、そのシクロアルキル、アリール、置換シクロアルキルまたは置換アリールは、場合により、O、NまたはSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含み；

20

R<sup>1</sup>は、水素またはメチルを表わし；

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1-12</sub>アルキル、アリールまたはアラルキルを表わし；

kは、0または1を表わし；

nは、1～50の整数を表わし；

Xは、-O-、-N(H)-、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)-、-N(C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)-、-N(C<sub>1-8</sub>アルキル)(C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)、-N[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>(C<sub>1-12</sub>アルキル、アリールもしくはアラルキル)]-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)-、-CH<sub>2</sub>N(C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)-または-C<sub>1-12</sub>アルキル-を表わし；

mは、0～12を表わし；

Qは、(-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>、(-CH=CH-)<sub>p</sub>、(-C-C-)<sub>p</sub>、(-(O)<sub>p1</sub>CH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>または(-CH<sub>2</sub>(O)<sub>p1</sub>)<sub>p</sub>(式中、pおよびp<sup>1</sup>は、独立して、0～4の整数を表わす)を表わし；

30

yおよびy'は、独立して、0～10の整数を表わし；

R<sup>3</sup>は、H、直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-12</sub>アルキル(場合により、フェニル、-CO-フェニル、CN、-CO(C<sub>1-3</sub>)アルキル、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)アルキルで置換されているか、あるいは1個以上のO原子をそのアルキル鎖中に含んでいる)；C<sub>1-6</sub>直鎖状または分岐鎖状のアルケニル(場合により、フェニル、-CO-フェニル、CN、-CO(C<sub>1-3</sub>)アルキル、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)アルキルで置換されているか、あるいは1個以上のO原子をそのアルキル鎖中に含んでいる)；C<sub>1-6</sub>直鎖状または分岐鎖状のアルキニルまたは基-C<sub>1-3</sub>アルキル-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>(式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキルであるか、あるいは一緒になって、場合によりO、NまたはSから選ばれる他のヘテロ原子を含んでいる5員または6員のヘテロ環基を形成する)を表わし；

40

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル；直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル；水素；直鎖状または分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルケニル；アリールもしくは置換アリール；ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基を含むヘテロ環基もしくは置換ヘテロ環基を表わし；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立してOまたはSを表わし；

ただし、yおよびy'が共に1を表わし、kが1を表わし、p<sup>1</sup>が0を表わし、R<sup>2</sup>がHまたはMeを表わし、R<sup>3</sup>がHを表わし、XがOまたはNHを表わし、Zがフェニルを表わす場合、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は両者ともシクロヘキシルを表わさない。]

の化合物およびその溶媒和物、ならびに炎症性疾患、免疫障害、敗血症性ショック、循環障害および胃腸の炎症、感染もしくは損傷の治療におけるそれらの使用が記載されている

50

。

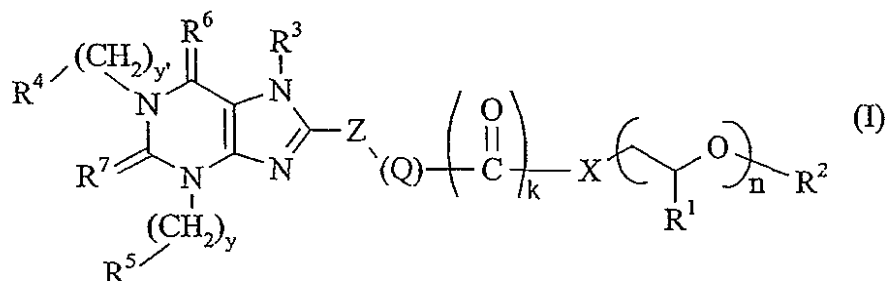
## 【 発明の開示 】

## 【 0 0 1 5 】

## 発明の概要

本発明は、動物における過敏性腸症候群の治療または予防の方法であって、治療上有効量の式(1)：

## 【 化 4 】



10

[ 式中、

Zは、C<sub>5-6</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>アリール、置換C<sub>5-6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>6</sub>アリール、5員または6員のヘテロ環基、置換されている5員または6員のヘテロ環基、5員または6員のヘテロアリールおよび置換されている5員または6員のヘテロアリールからなる群から選ばれ；

20

R<sup>1</sup>はHまたはメチルであり；

R<sup>2</sup>はH、C<sub>1-12</sub>アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

kは0または1であり；

nは1～50の整数であり；

Xは、-O-、-N(H)-、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)-、-N(C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)-、-N(C<sub>1-8</sub>アルキル)(C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)および-N[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>(C<sub>1-12</sub>アルキル、アリールもしくはアラルキル)]-からなる群から選ばれ；

mは0～12であり；

30

Qは、(-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>、(-CH=CH-)<sub>p</sub>、(-C≡C-)<sub>p</sub>、(-OCH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>および(-CH<sub>2</sub>O-)<sub>p</sub>(式中、pは0～4である)からなる群から選ばれ；

yおよびy'はそれぞれ独立して0～10であり；

R<sup>3</sup>は、H；直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-12</sub>アルキル(但し、そのアルキルは場合によりフェニル、-CO-フェニル、CN、-CO(C<sub>1-3</sub>)アルキル、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)からなる群から選ばれる官能基で置換されていてもよく、そのC<sub>1-12</sub>アルキルは場合によりそのアルキル鎖内に1個以上のO原子を有していてもよい)；直鎖状または分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルケニル；直鎖状または分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルキニル；ならびに-C<sub>1-3</sub>アルキル-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>(式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選ばれるか、あるいはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれらが結合しているNと一緒にあって、場合によりO、NおよびSからなる群から選ばれる1個または2個の他のヘテロ原子を含んでいる5員または6員のヘテロ環基を形成する)からなる群から選ばれ；

40

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル、H、直鎖状または分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロ環基、置換ヘテロ環基、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選ばれ；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、OまたはSである。]

の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

。

## 【 0 0 1 6 】

第2の態様によれば、本発明は、動物における機能性胃腸症の治療または予防の方法を提

50



供する。この方法は、治療上有効量の式(1)の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物を該動物に投与することを含んでなる。

【0017】

第3の態様によれば、本発明は、動物における過敏性腸症候群の治療または予防のための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物の使用を提供する。

【0018】

もう1つの態様によれば、本発明は、動物における機能性胃腸症の治療または予防のための医薬を調製するための、式(1)の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物の使用を提供する。

10

【0019】

もう1つの態様によれば、本発明は、動物における過敏性腸症候群の治療または予防の方法であって、治療上有効量の内皮細胞接着分子抑制剤を該動物に投与することを含む上記方法を提供する。

【0020】

もう1つの態様によれば、本発明は、動物における機能性胃腸症の治療または予防の方法であって、治療上有効量の内皮細胞接着分子抑制剤を該動物に投与することを含む上記方法を提供する。

【0021】

もう1つの態様によれば、本発明は、動物における過敏性腸症候群の治療または予防のための医薬を調製するための、内皮細胞接着分子抑制剤の使用を提供する。

20

【0022】

更にもう1つの態様によれば、本発明は、動物における機能性胃腸症の治療または予防のための医薬を調製するための、内皮細胞接着分子抑制剤の使用を提供する。

【0023】

図面の幾つかの図の簡単な説明

図1は、ザイモサン感作ラットにおいて、(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル(112.5および25mg/kg)対媒体の効果を比較して行った研究の結果をグラフで表わしたものである。結果は、式(1)の化合物の投与量を0、12.5および25mg/kgと増大させていった場合(感作、-- --)の、ベースライン(-- --)と比較した、直腸結腸膨張(CRD)に対する応答(対照に対するパーセンテージ)として報告する。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

発明の詳細な説明

本明細書中で用いられる「アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香族環(例えばフェニルもしくはピフェニル)、またはそのうちの少なくとも1つの環が芳香族である複数の縮合環(例えば1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、ナフチル、アントリルもしくはフェナントリル)を有する、炭素数6~14の炭素環基をいう。

【0025】

本明細書中で用いられる「置換アリール」という用語は、場合により、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチル、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ニトロ、シアノ、アルキルチオ、チオール、スルファミドなどの1個以上の官能基で置換されている上記で定義されているアリールをいう。

40

【0026】

本明細書中で用いられる「アラルキル」という用語は、アリール基または置換アリール基で置換されている直鎖状または分岐鎖状のアルキル基であってもよいC<sub>1-12</sub>アルキルをいう。

【0027】

50

本明細書中で用いられる「ヘテロ環基」という用語は、飽和または部分飽和の非芳香族基であって、1つの環に5～12員を有するか（例えば、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラニジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジリル、チアジアゾリル、トリアゾリルもしくはテトラゾリル）または複数の縮合環を有し（例えば、ナフトピリジル、キノキサリル、インドリジニルもしくはベンゾ[b]チエニル）、環内にN、OおよびSからなる群から選ばれる1個、2個または3個のヘテロ原子を有するものをいう。ヘテロ環基は、場合により、置換されていなくてもよいし、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチル、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環基、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ニトロ、シアノ、アルキルチオ、チオール、スルファミドなどで置換されていてもよい（すなわち「置換ヘテロ環基」）。

10

**【0028】**

本明細書中で用いられる「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族である、上記で定義されるヘテロ環基をいう。

**【0029】**

本明細書中で用いられる「置換ヘテロアリール」という用語は、場合により、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチル、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ニトロ、シアノ、アルキルチオ、チオール、スルファミドなどの1個以上の置換基で置換されているヘテロ環基をいう。

20

**【0030】**

シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環基、置換ヘテロ環基、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールのいずれかに関連する「員」という用語は、環内の原子（C、N、OおよびS）の総数をいう。したがって、6員のアリールとはフェニルであり、6員のヘテロアリールとはピリジンである。

**【0031】**

本明細書中で用いられる「アルキル」という用語は、指定されている数の炭素原子を含む直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖を表わす。

30

**【0032】**

「アルケニル」という用語は、特定数の炭素原子および1個以上の二重結合を含む直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖をいい、例えばプロペニレンが挙げられる。

**【0033】**

「シクロアルキル」という用語には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンおよびシクロオクタンなどの、特定数の炭素原子および1個以上の二重結合を含む非芳香族性炭素環基が含まれ、ノルボニルのような架橋シクロアルキル基が含まれる。

**【0034】**

本明細書中で用いられる「置換アルキル」および「置換シクロアルキル」という用語は、場合により、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチル、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ニトロ、シアノ、アルキルチオ、チオール、スルファミドなどの1個以上の官能基で置換されているアルキルおよびシクロアルキルをいう。

40

**【0035】**

本明細書中で用いられる「製薬上許容される溶媒和物」という用語は、溶質（式(1)の化合物）と溶媒によって形成される種々の化学量論の複合体をいう。溶媒としては、例として、水、メタノール、エタノールまたは酢酸が挙げられる。

**【0036】**

50

1つの特定の態様において、本発明は、式(1)の化合物であって、但し式中、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、 $C_{3-8}$ シクロアルキル；直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキル；H；および直鎖状または分岐鎖状の $C_{2-6}$ アルケニルからなる群から選ばれる上記化合物を提供する。

【0037】

1つの実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $R^4$  および  $R^5$  がそれぞれ独立してアリールまたは置換アリールであるものとして定義される。

【0038】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $R^4$  および  $R^5$  がそれぞれ独立して、ヘテロ環基、置換ヘテロ環基、ヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基からなる群から選ばれるものとして定義される。 10

【0039】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $R^3$  がHまたは $C_{1-3}$ アルキル $NR^8R^9$ であり、 $R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ独立してHまたは $C_{1-3}$ アルキルであるものとして定義される。別の実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $R^3$  が $C_{1-3}$ アルキル $NR^8R^9$ であり、 $R^8$  および  $R^9$  がそれぞれが結合しているNと一緒にあって、場合によりO、NおよびSからなる群から選ばれる1個または2個のヘテロ原子を含んでいる5員または6員のヘテロ環基を形成するものとして定義される。

【0040】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式中、Zが $C_{5-6}$ シクロアルキル、 $C_6$ アリール、置換 $C_{5-6}$ シクロアルキルおよび置換 $C_6$ アリールからなる群から選ばれるものとして定義される。 20

【0041】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、式中、Zが、独立してO、NまたはSから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含んでいる5員または6員のヘテロ環基、置換ヘテロ環基、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選ばれるものとして定義される。

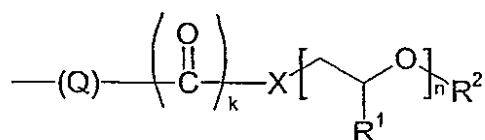
【0042】

1つの好ましい実施形態では、式(1)の化合物は、式中、Zがフェニル環、チオフェン環またはピリジン環であり、更に好ましくはフェニルであるものとして定義される。

【0043】

以下の基：

【化5】



は、Zに、いずれかの適切な位置で結合していてもよい。Zがフェニルである場合、この基はフェニル環にパラ位で結合していることが好ましい。

【0044】

1つの好ましい実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $R^1$  がHまたはメチルであるものとして定義される。 40

【0045】

別の好ましい実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $R^2$  がH、メチルまたはエチルであるものとして定義される。

【0046】

1つの好ましい実施形態では、式(1)の化合物は、式中、kが1であるものとして定義される。

【0047】

1つの実施形態では、式(1)の化合物は、式中、nが5~50であるものとして定義される。好 50

ましい式(1)の化合物のセットは、式中、 $n$ が8~20、更に好ましくは $n$ が8~15であるものとして定義される。しかし、例えば式中 $R^3$ がH以外であるような本発明の特定の実施形態では、 $n$ は、好ましくは8~20より短いものとすることができ、例えば5~20である。同様に、 $k$ が0である場合、 $n$ は、好ましくは8~20より短いものとすることができ、例えば5~20である。

【0048】

更に別の好ましい式(1)の化合物のセットは、式中、 $X$ が-O-、-N(H)-、-N( $C_{1-6}$ アルキル)-または-N( $C_{3-8}$ シクロアルキル)-であるものとして定義される。更に好ましくは、 $X$ は-O-、-N(H)-または-N( $CH_3$ )-である。

【0049】

1つの好ましい実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $Q$ が $(-CH_2-)_p$ または $(-CH=CH-)_p$ であるものとして定義される。1つの実施形態では、 $p$ は0~2、好ましくは0~1である。更に好ましくは、式(1)の化合物は、式中、 $Q$ が $(-CH_2-)_p$ または $(-CH=CH-)_p$ であり、且つ $p$ が0~4、更に好ましくは0~2であるものとして定義される。

【0050】

1つの好ましい式(1)の化合物のセットは、式中、 $y$ および $y'$ が同じであるものとして定義される。更に好ましくは、式(1)の化合物は、式中、 $y$ および $y'$ が共に1であるものとして定義される。

【0051】

別の好ましい実施形態では、式(1)の化合物は、式中、 $R^3$ がメチルであるものとして定義される。

【0052】

別の好ましい式(1)の化合物のセットは、式中、 $R^4$ が $R^5$ がそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルおよびアリールからなる群から選ばれるものとして定義される。更に好ましくは、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチルおよびフェニルから選ばれる。1つの好ましい化合物のセットは、式中、 $R^4$ および $R^5$ が異なるものであるものとして定義されるが、別の好ましい化合物のセットは、式中、 $R^4$ および $R^5$ が同一であるものとして定義される。

【0053】

別の好ましい実施形態では、 $R^6$ および $R^7$ は同一である。更に好ましくは、 $R^6$ および $R^7$ は共に0である。

【0054】

更に別の態様によれば、本発明は、式中、 $X$ が-O-であり、且つ $R^1$ がHである、上記で定義される式(1)の化合物が提供される。これらの中で、式中、 $n$ が8~20の整数である化合物が好ましく、式中、 $n$ が8~15であるものが更に好ましい。

【0055】

本発明は、上記で記載されている特定の好ましい基の全ての組合せおよびサブセットを包含するものであると理解すべきである。

【0056】

本発明はまた、式(1)の化合物の $n$ が様々であるあらゆる比率の混合物も包含する。

【0057】

1つの実施形態において、本発明は、胃腸障害の治療または予防の方法であって、治療上有効量の式(1-A):

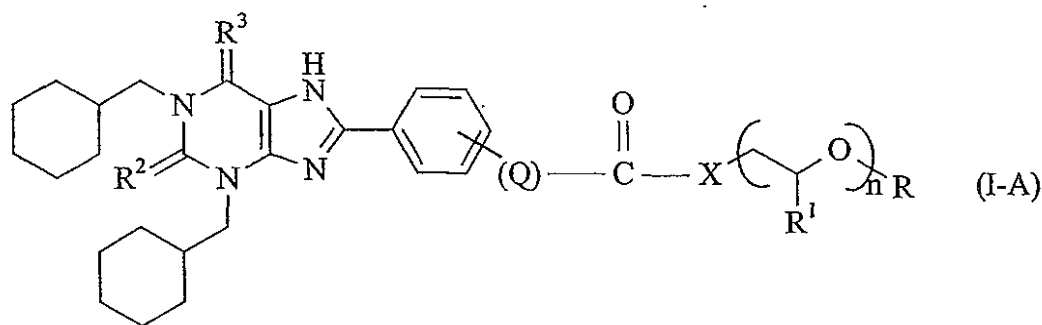
【化6】

10

20

30

40



10

[ 式中、

Xは-O-または-NH-であり；

Qは、 $(-CH_2-)_p$ 、 $(-CH=CH-)_p$ または $(-C \equiv C-)_p$ （式中、pは0～4である）であり；

$R^1$ はHまたはメチルであり；

$R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立してOまたはSであり；

nは1～50の整数であり；

RはHまたはメチルである。]

の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

20

【 0 0 5 8 】

本発明の方法での使用に特に好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる。

【 0 0 5 9 】

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸デカエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-3-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド

30

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

(E)-4-(1,3-ビス(ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロペンチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

40

(E)-4-(1,3-ビス(シクロプロピルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-3-((1-プロピル-3-ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘプチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

50

(E)-4-(1,3-ビス(2-メチル-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-((1-プロピル-3-シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(ビシクロ(2.2.1)ヘプト-2-イルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1-シクロヘキシルメチル-3-ブチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-((1-シクロヘキシルメチル-3-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2-チオキソ-6-オキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1-メチル-3-(3-シアノベンジル))-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-((1,3-ビス(3-フルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-((1,3-ビス(2-フルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-((1,3-ビスフェネチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル) ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-((1-シクロヘキシルメチル-3-メチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-((1-H-3-(2-メチル-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(4-フルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘキサエチレングリコールドデシルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロブチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1-メチル-3-シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1-メチル-3-イソブチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル  
ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

(E)-4-(1,3-ビス(シクロペンチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-2-チオキソ-9-H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

(E)-4-(1,3-ビス(2-メチル-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

(E)-4-((1-シクロヘキシルメチル-3-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)安息香酸-N-メチル-ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；

10

20

30

40

50

- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-プロピニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-メチルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(3-ホルホリノプロピル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-エチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(シアノメチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-[(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)フェニル]プロピオン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリアコント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン ;
- (E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1H-プリン-8-イル]-2-チエニル]-2-プロペン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 6-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ニコチン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリ

10

20

30

40

50

ン-8-イル)ケイ皮酸N-シクロプロピルメチルノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘキサエチレングリコールベンジルエーテルアミド ;

(E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ヘプタエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1,7-ジメチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンヘプタエチレングリコールメチルエーテル ;

4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンN-ヘプタエチレングリコールメチルエーテル塩酸塩 ;

4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンN-ノナエチレングリコールメチルエーテル ;

1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリアコント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ヘプタエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ペンタエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-プロピル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸デカエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-3-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ; および

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; ならびに、それらの製薬上許容される溶媒和物。

【 0 0 6 0 】

本発明の方法での使用に更に特に好ましい化合物としては、次のものが挙げられる。

【 0 0 6 1 】

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸デカエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-3-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

(E)-4-(1,3-ビス(ベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;



[illegible]

- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-プロピニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-オキソ-2-メチルエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; 10
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(3-ホルリノプロピル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-エチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(2-メチル-2-プロベニル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; 20
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(シアノメチル)-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ; 30
- (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-ベンジル-1H-プリン-8-イル)安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリアコント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン ;
- (E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1H-プリン-8-イル]-2-チエニル]-2-プロペン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; 40
- 6-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ニコチン酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸N-シクロプロピルメチルノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;
- (E)-4-[(3-シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-メチル-1H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;
- 4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ベンジルアミンN-ヘプタエチレングリコールメチルエーテル塩酸塩 ;
- 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリア 50

コント-1-イル)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン ;  
(E)-4-(1,3-ビス(シクロペンチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-6-オキソ-2-チオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ;  
(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-プロピル-1H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;  
(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸デカエチレングリコールメチルエーテルエステル ;  
(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;  
(E)-3-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;  
(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド ; および  
(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]安息香酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ; ならびに、それらの製薬上許容される溶媒和物。

10

**【0062】**

1つの好ましい実施形態において、本発明は、過敏性腸症候群または機能性胃腸症の治療または予防の方法であって、治療上有効量の(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステルまたはその製薬上許容される溶媒和物を投与することを含む上記方法を提供する。

20

**【0063】**

本発明の化合物は、幾何異性体および光学異性体として存在することができる。全ての異性体は、個々に、そして混合物として、本発明の範囲に含まれる。Qが二重結合を含んでいる場合、E-幾何異性体の形態の化合物が好ましい。

**【0064】**

以下で「式(I)の化合物」という場合、全ての式(I)の化合物を含むものとし、特に式(I-A)の化合物およびそれらの製薬上許容される溶媒和物が含まれる。

**【0065】**

本発明において用いられる化合物は、細胞接着分子抑制剤であり、好ましくは内皮細胞接着分子抑制剤である。「細胞接着分子抑制剤」という用語は、細胞と細胞との結合を仲介する動物細胞表面のタンパク質を特異的に遮断または抑制する化合物を包含する。好ましくは、「細胞接着分子抑制剤」という用語は、細胞接着分子の発現を抑制する化合物を包含する。

30

**【0066】**

「内皮細胞接着分子抑制剤」という用語は、白血球と内皮細胞との接着相互作用を特異的に遮断または抑制する化合物を包含する。これらの化合物は、以下において記載されるような内皮細胞接着アッセイを行うことにより同定できる。好ましくは、これらの化合物は、このアッセイにおける $IC_{50}$ 値が500nM以下、更に好ましくは100nM以下、更にもっと好ましくは50nM以下である。好ましくは、「内皮細胞接着分子抑制剤」という用語は、内皮細胞接着分子の発現を抑制する化合物を包含する。更に好ましくは、その内皮細胞接着分子は、ICAM-1(細胞間接着分子-1)、E-セレクトリン、VCAM-1およびMadCAMを包含する。

40

**【0067】**

本発明の方法は、治療上有効量の内皮細胞接着分子抑制剤(式(I)の化合物またはその溶媒和物など)を動物に投与することによる、下痢型、便秘型および交替型の過敏性腸症候群を含む過敏性腸症候群ならびに機能性(非潰瘍性)消化不良の治療または予防を含む。本発明の方法は、動物全般、特にヒトなどの哺乳動物における過敏性腸症候群および機能性胃腸症の治療または予防のために用いることが可能である。

**【0068】**

50

「治療上有効量」という用語は、上記で述べた症状の治療または予防に有効である内皮細胞接着分子抑制剤（例えば式(1)の化合物）の量をいう。したがって、過敏性腸症候群または機能性胃腸症の治療または予防のための式(1)の化合物の治療上有効量とは、過敏性腸症候群または機能性胃腸症の治療または予防に有効な量である。本明細書中で用いられる「治療」という用語は、罹患している動物において症状が部分的または完全に無くなることをいう。本明細書中で用いられる「予防」という用語は、動物における症状の完全な防止、ならびに罹患している動物における症状の重篤度および／または頻度の低減をいう。

#### 【0069】

目的とする生物学的作用を達成するのに必要な内皮細胞接着分子抑制剤（例えば式(1)の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物）の量は、それが意図される用途、投与手段およびレシピエントなどの幾つかの要因に応じて決まり、最終的には担当医師の判断に委ねられる。過敏性腸症候群または機能性胃腸症の治療のための典型的な日用量は、例えば、0.005mg/kg～100mg/kg、好ましくは0.5～100mg/kg、最も好ましくは0.5～20mg/kgの範囲であると見込むことができる。この用量は、単一単位用量として、何回かに分けた単位用量として、または連続注入として投与できる。静脈内での用量は、0.0025mg/kg～200mg/kgの範囲内であると見込むことができ、典型的には注入液として投与される。

10

#### 【0070】

本発明の方法によれば、式(1)の化合物は、そのまま投与することが可能であるが、式(1)の化合物は医薬製剤の形態で投与することが好ましい。したがって、本発明のもう1つの態様において、活性成分としての式(1)の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物を、少なくとも1種の製薬上許容される担体または賦形剤と共に含んでなる、医薬組成物が提供される。これらの医薬組成物は、過敏性腸症候群または機能性胃腸症の予防または治療に使用できる。担体は、レシピエントに対して製薬上許容されるものでなければならず、且つ、組成物の他の成分と適合する（すなわち、それに対して有害な作用を及ぼさない）ものでなければならない。担体は固体であっても液体であってもよく、製剤は好ましくは、錠剤などの単一用量製剤として製剤化され、0.05～95重量%の活性成分を含み得る。本発明の医薬組成物には、所望により他の生理学的に活性な成分を含めることもできる。1つの実施形態において、本発明の方法は、治療上有効量の式(1)の化合物もしくはその製薬上許容される溶媒和物とアロセトロン（alosetron）もしくはその製薬上許容される塩との組合せを投与することを含む。可能な製剤としては、経口、舌下、口腔内、非経口（例えば皮下、筋肉内もしくは静脈内）、直腸、局所（経皮、鼻腔内および吸入）投与に適するものが含まれる。特定の患者に対する最も好適な投与手段は、治療しようとする症状の性質や重篤度ならびに活性化合物の性質に応じて決まる。経口投与に適する製剤は、それぞれが所定量の活性化合物を含んでいる錠剤、カプセル剤、カシェ剤、ロゼンジ剤などの個別の単位；粉末もしくは顆粒；水性もしくは非水性液体中での溶液もしくは懸濁液；または水中油型もしくは油中水型の乳濁液として提供できる。

20

30

#### 【0071】

舌下または口腔内投与に適する製剤としては、活性成分と、典型的には風味付けされた基剤（例えば糖およびアカシアもしくはトラガカント）とを含むロゼンジ剤、ならびに不活性基剤（例えばゼラチンおよびグリセリンもしくはショ糖アカシア）中に活性成分を含む香錠が挙げられる。

40

#### 【0072】

非経口投与に適する製剤は、典型的には、所定濃度の活性化合物を含んでいる滅菌の水系溶液を含む。この溶液は、好ましくは意図するレシピエントの血液と等張である。非経口投与に適する更に別の製剤としては、界面活性剤やシクロデキストリンなどの生理学的に適切な共溶剤および／または複合化剤を含有する製剤が挙げられる。水中油型乳濁液もまた、非経口製剤の製剤化に適している。そうした溶液は好ましくは静脈内投与されるが、それらは皮下または筋肉内注射により投与することも可能である。

#### 【0073】

50

直腸投与に適する製剤は、好ましくは、カカオ脂などの坐剤基剤を形成する1種以上の固形単体中に活性成分を含む単一用量坐剤として提供される。

【0074】

局所または鼻腔内適用に適する製剤としては、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルおよびオイルが挙げられる。そうした製剤の好適な担体としては、石油ゼリー、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、およびそれらの組合せが挙げられる。活性成分は、典型的には、そのような製剤中に0.1~15%w/wの濃度で存在する。

【0075】

本発明の製剤は、どのような適切な方法によっても調製することができ、典型的には、活性化合物を液体もしくは微粉碎した固形担体もしくはそれらの両者と必要な割合で均一かつ十分に混合し、次に、必要であれば、得られた混合物を目的とする形状に成形することにより調製できる。

10

【0076】

例えば、錠剤は、活性成分の粉末もしくは顆粒と1種以上の任意の成分（例えば結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤または表面活性分散剤）とを含む十分な混合物を圧縮するか、あるいは粉末化した活性成分と不活性液体希釈剤との十分な混合物を成形することにより調製できる。

【0077】

吸入による投与に適する製剤としては、種々のタイプの定量圧縮エアロゾル、ネブライザーまたは吸入器により生じさせることができる粒子状微粉末またはミストが挙げられる。

20

【0078】

したがって、本発明の更に別に態様によれば、過敏性腸症候群または機能性胃腸症を予防または治療するための医薬の調製における、式(1)の化合物またはその製薬上許容される溶媒和物の使用が提供される。

【0079】

式(1)の化合物は、PCT出願公開番号W098.35966およびW000.09507に記載されているようにして製造および製剤化でき、これらの引例の主題は参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする。

【実施例】

30

【0080】

ここで、本発明を以下の実施例により説明するが、それら実施例は単に説明のためのものである。

【0081】

細胞接着アッセイ

本明細書に記載されている化合物の抗接着活性は、先に記載されている方法（Jurgensen, C.H.ら, J. Immunol. 1990, 144: 653-661）に変更を加えたものを用いて測定した。サイトカイン刺激ヒト臍帯静脈内皮細胞の接着は、蛍光標識した（カルセイン-AM, Molecular Probes, Eugene, OR）白血球の内皮細胞単層への接着を定量することによって評価した。活性は、サイトカイン刺激接着から基礎接着（非刺激）を差し引いた抑制を算出することにより求めた。

40

【0082】

ザイモサン誘導性過敏痛の齧歯動物モデル

ザイモサン誘導性過敏痛の齧歯動物モデルにおける(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステルの評価のためのプロトコール

動物

成体雄性Sprague-Dawleyラット（400~425g）を、アイオワ大学の動物管理施設（アメリカ実験動物管理公認協会（American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care）により承認）で、ケージ当たり1~2匹収容した。全ての実験手順は、アイオワ

50

大学の動物管理使用委員会 (Institutional Animal Care and Use Committee) により承認されているものとした。

#### 【0083】

##### 手術による調製

ラットはペントバルビタールナトリウム (45mg/kg) で深く麻酔をかけ、腹腔内投与した。筋電図 (EMG) 記録のために、電極を外腹斜筋に縫いつけた。電極導出は皮下を通し、更なるアクセスのために、首筋から外に出した。手術の後、ラットを別々に収容し、試験の前に少なくとも3日間にわたり回復させた。

#### 【0084】

##### 挙動試験

下行結腸および直腸を、フレキシブルチューブの周りに結びつけた7~8cm長のフレキシブルラテックスバルーンの圧力調整インフレーションにより膨張させた。バルーンに滑剤を塗り、肛門から結腸に挿入し、バルーンカテーテルを尾の付け根にテープで貼り付けることにより固定した。ソレノイドゲートを定圧空気溜に対して開口することにより、有毒期 (noxic phasic) 結腸直腸膨張 (CRD、80mmHg、20秒) を達成した。結腸内の圧力は圧力調整装置を利用して連続的にモニターした。応答は、内蔵応答 (VMR)、すなわち腹部および後肢の筋肉の収縮として定量した。外腹斜筋の収縮により生じるEMG活性は、Spike2ソフトウェア (Cambridge Electronic Designs) を用いて定量した。各膨張試行は60秒間続け、EMG活性は膨張前の20秒間 (ベースライン)、膨張の最中、および膨張後の20秒間に1秒ピン内で定量した。膨張の間に記録されたカウントの総数の増大が応答として定義される。

10

20

#### 【0085】

##### 化合物試験

CRD (80mmHg、20秒間、4分間隔) に対する安定なベースライン応答は、如何なる処置も行う前の意識のある麻酔されていないラットにおいて、2回用量の (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル) ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル (12.5mg/kgおよび25mg/kg) を経口チューブにより投与した後で得た (時点0)。対照の動物には、媒体のみを投与した。16時間の時点で、膨張に対する前ザイモサン応答を測定し、続いて2回目の実験化合物の経口投薬を行った。次に、動物をハロタンで軽く麻酔し、ザイモサン (1mL、25mg/mL) をチューブの針を約7~8cmの深さに挿入して結腸に滴注して炎症を引き起こし、CRDに対するVMRを増大させた。直腸内処置の4時間後、CRDに対する応答を上記で記載したようにして定量した。

30

#### 【0086】

##### 結果の考察

過敏痛 (hyperalgesia) は、痛みに対する感受性が増大するという異常な感覚状態である。消化管に関連する内臓過敏痛は、感染または炎症に対して二次的に起こることがある。そのような異常な内臓感覚、例えば結腸直腸膨張に対する感覚の増大により例示されるものは、機能性腸障害に罹患している患者において見られている。Coutinho、MellerおよびGebhartは、ザイモサン (炎症原として作用する酵母細胞壁の誘導体) の結腸内注入により、結腸の炎症、および疼痛に対する応答の指標としての直腸結腸膨張に対する内蔵応答の増大が起こることを示している (参照: Coutinho SV, Meller ST, Gebhart GF. Intracolonic zymosan produces visceral hyperalgesia in the rat that is mediated by spinal NMDA and non-NMDA receptors. Brain Res 1996; 736:7-15)。

40

#### 【0087】

この研究の結果を図1に報告する。このモデルにおける (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル) ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステルの評価の結果から、この化合物が結腸直腸膨張に対するザイモサン誘導性内臓過敏痛を軽減するのに有効であったことが示される。この化合物の両方の用量 (12.5および25mg/kg) が、結腸直腸膨張に対する応答をベースラインレベルにまで効果的に低下させた。結果は、対照に対するパーセンテージとして表わし、対照

50

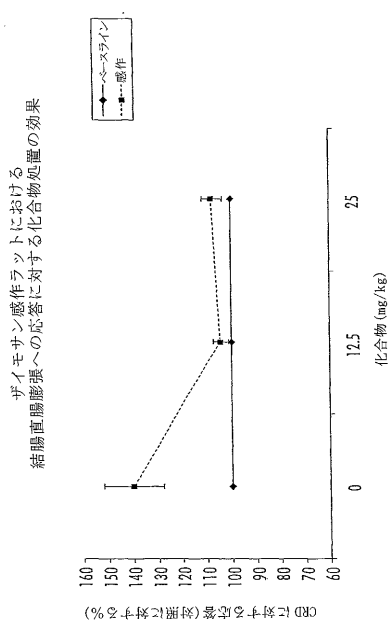
のベースラインレベルを100%とする。過敏性の増大は、結腸直腸膨張に対する応答が100%を超えて増大することにより示される。総合的にみて、これらのデータから、(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステルが、過敏性腸症候群および機能性胃腸症の治療および予防に有用であることが示される。

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図1】図1は、ザイモサン感作ラットにおいて、(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)ケイ皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル(112.5および25mg/kg)対媒体の効果を比較して行った研究の結果をグラフで表わしたものである。

【図1】



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/067942 A2**(51) International Patent Classification: **A61K 31/52**,  
A61P 1/00(74) Agents: LEVY, David, J et al.; GlaxoSmithKline, Five  
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC  
27709 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/05973

(22) International Filing Date: 26 February 2002 (26.02.2002)

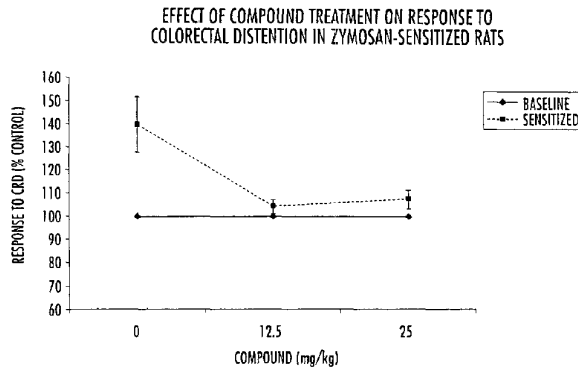
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/272,115 28 February 2001 (28.02.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US):  
**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**  
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101  
(US).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,  
GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent  
(BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NI, SN, TD, TG).Published:  
without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS OF TREATING IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND FUNCTIONAL DYSPEPSIA



(57) Abstract: The present invention relates to the use of certain glycol derivatives of xanthines for the treatment of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.



---

**WO 02/067942 A2**

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/067942

PCT/US02/05973

METHODS OF TREATING IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND FUNCTIONAL DYSPEPSIABackground of the invention

The present invention relates to the use of certain glycol derivatives of xanthines, in medicine, particularly in the treatment and prophylaxis of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.

Irritable bowel syndrome is a disease diagnosed positively by the presence of clinical features meeting the Rome criteria and by the exclusion of organic pathology justifying the symptoms. The Rome criteria for irritable bowel syndrome include continuous or recurrent symptoms of: abdominal pain or discomfort that is relieved by defaecation; and/or associated with a change in frequency of stool; and/or associated with a change in consistency of stool; and two or more of the following: altered stool frequency, altered stool form, passage of mucus, and bloating or feeling of abdominal distention. IBS symptoms are reported in up to 22% of the population, with prevalence in women.

Certain pathophysiological mechanisms are known to lead to or aggravate irritable bowel syndrome, including abnormal motility, abnormal visceral perception, psychological distress and luminal factors irritating the small bowel or colon such as lactose, bile acids, short-chain fatty acids and food allergens.

IBS may present as diarrhea-predominant, constipation-predominant or alternating diarrhea and constipation forms.

Conventional treatments for IBS are directed toward treating the symptoms of the disease. Smooth muscle relaxant medications such as mebeverine have been employed. Alosetron, a 5HT<sub>3</sub> antagonist, was recently approved for the treatment of diarrhea-predominant IBS.

WO 02/067942

PCT/US02/05973

2

Functional dyspepsia is a distinct type of dyspepsia. The term "dyspepsia" is defined as the general condition of indigestion and as such encompasses a variety of distinct dyspeptic conditions. There are several recognized types of dyspepsia, the most common being acid-related dyspepsia which is associated with excess gastric acidity and may lead to peptic ulcers, gastroesophageal reflux disease (GERD), and other conditions characterized by excess gastric acidity. Functional dyspepsia (FD), is not associated with excess gastric acidity. Rather, the primary pathophysiological causative factor for FD is unclear.

FD is a visceral hypersensitivity state characterized by chronic or recurrent upper abdominal symptoms in the absence of any identifiable organic pathology, such as peptic ulceration, gastric cancer, chronic pancreatitis or GERD. The absence of identifiable organic pathology is established using conventional techniques including endoscopy, radiography, histology, and other techniques known to those skilled in the art.

The primary symptoms of FD include upper abdominal pain or discomfort (often aggravated by food or milk or occurring after meals), early satiety (which can lead to weight loss or anorexia), nausea and vomiting, bloating, belching, and post-prandial fullness.

FD has been divided into subtypes based upon the predominant symptom(s) observed in the patient. "Ulcer-like" FD is characterized primarily by pain. "Reflux-like" FD is primarily characterized by heartburn that is often alleviated by acid-suppressing agents. It is believed that most cases of reflux-like FD can actually be attributed to GERD, and is not actually FD because the condition can be associated with an organic pathology. "Dysmotility-like" FD is characterized primarily by discomfort, bloating, nausea, vomiting, early satiety, and post-prandial fullness. "Unspecified" FD refers to FD patients having symptoms that do not fit into the above categories. Typically FD patients exhibit symptoms across the various sub-types.

WO 02/067942

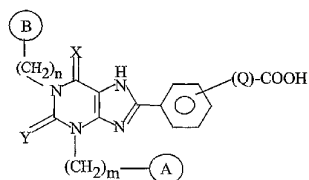
PCT/US02/05973

3

The conventional treatment options for FD reflect the assumption that FD is attributable to the foregoing pathophysiological factors. The conventional treatment options for FD have proven to be of limited efficacy in many patients.

5 There remains a need for new methods for the treatment of IBS and FD.

PCT Publication No. WO 9604280 published 15 February 1996 to Glaxo Group Limited describes compounds of formula:



10

wherein m and n are independently integers from 0 to 10;

X and Y are independently oxygen or sulphur;

(-Q-) is  $(-CH_2-)_p$  or  $(-CH=CH-)_p$  where p is an integer of from 1 to 4; and

15 A and B are independently methyl, branched  $C_{3-6}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl or  $C_{3-8}$  cycloalkenyl;

and salts, solvates and pharmaceutically acceptable esters and amides thereof; and their use in treatment of inflammatory diseases, immune disorders, septic shock, circulatory disorders and gastrointestinal inflammation, infection or damage.

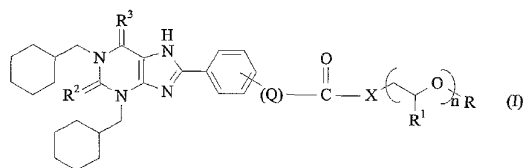
20

PCT Publication No. WO 98/35966, published 20 August 1998 to Glaxo Group Limited describes compounds of formula (I):

WO 02/067942

PCT/US02/05973

4



or a solvate thereof wherein:

X is -O- or -NH-;

Q is  $(-CH_2-)_p$ ,  $(-CH=CH-)_p$ ,  $(-C\equiv C-)_p$  where p is an integer of from 0 to 4;

5 R<sup>1</sup> is hydrogen or methyl;

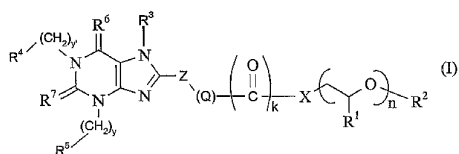
R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently represent O or S

n is an integer of 1 to 50; and

R is hydrogen or methyl;

and solvates and amides thereof; and their use in treatment of inflammatory conditions  
10 and immune disorders.

PCT Publication No. W000/09507, published 24 February 2000 to Glaxo Group Limited  
describes compounds of formula (I) :



15

wherein

Z represents a 5 or 6 membered cycloalkyl, aryl, substituted cycloalkyl, or substituted aryl,  
said cycloalkyl, aryl, substituted cycloalkyl, or substituted aryl optionally containing one

20 or more heteroatoms selected from O, N or S;

R<sup>1</sup> represents hydrogen or methyl;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

5

$R^2$  represents hydrogen,  $C_{1-12}$ , alkyl, aryl, or aralkyl;

k represents 0 or 1

n represents an integer of 1 to 50;

X represents  $-O-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-N(C_{1-6}alkyl)-$ ,  $-N(C_{3-6}cycloalkyl)-$ ,  $-N(C_{1-6}alkyl)(C_{3-6}cycloalkyl)-$ ,

5  $N[(CH_2CH_2O)_m(C_{1-12}alkyl, aryl, or aralkyl)]-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,

$-CH_2N(C_{1-6}alkyl)-$ ,  $-CH_2N(C_{3-6}cycloalkyl)-$ , or  $-C_{1-12}alkyl-$ .

m represents 0-12

Q represents  $(-CH_2)_p$ ,  $(-CH=CH-)_p$ ,  $(-C\equiv C-)_p$ ,  $(-O)_{p1}CH_2-$ , or  $(-CH_2O)_{p1}$ , where

p and  $p^1$  independently represent an integer of from 0 to 4;

10 y and  $y^1$  independently represent integers from 0 to 10;

$R^3$  represents H, straight or branched  $C_{1-12}alkyl$  (optionally substituted by phenyl,  $-CO-$  phenyl, CN,  $-CO(C_{1-3}alkyl)$ ,  $-CO_2(C_{1-3}alkyl)$ , or containing one or more O atoms in the alkyl chain);  $C_{1-6}$  straight or branched alkenyl (optionally substituted by phenyl,  $-CO-$  phenyl, CN,  $-CO(C_{1-3}alkyl)$ ,  $-CO_2(C_{1-3}alkyl)$ , or containing one or more O atoms in the alkyl chain);

15  $C_{1-6}$  straight or branched alkynyl or a group  $-C_{1-3}alkyl-NR^8R^9$

wherein  $R^8$  and  $R^9$  are independently H,  $C_{1-3}alkyl$  or together form a 5 or 6 membered heterocyclic group, optionally containing other heteroatoms selected from O, N or S;

$R^4$  and  $R^5$  independently represent

$-C_{3-6}cycloalkyl$

20  $-straight chain or branched C_{1-6}alkyl$

$-hydrogen$

$-straight or branched C_{2-6}alkenyl$

$-aryl or substituted aryl;$

$-heterocyclic group or substituted heterocyclic group, including heteroaryl and$

25  $substituted heteroaryl groups;$

$R^6$  and  $R^7$  independently represent O or S;

with the proviso that when

$-y$  and  $y^1$  both represent 1,

$-k$  represents 1,

30  $-p^1$  represents zero,

$-R^2$  represents H or Me,

WO 02/067942

PCT/US02/05973

6

-R<sup>3</sup> represents H,

-X represents O or NH, and

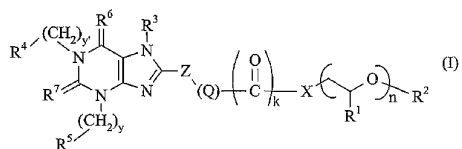
-Z represents phenyl

R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> do not both represent cyclohexyl;

- 5 and solvates thereof, and their use in treatment of inflammatory diseases, immune disorders, septic shock, circulatory disorders and gastrointestinal inflammation, infection or damage.

#### Brief Summary of the Invention

- 10 The present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an animal, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



15

wherein:

Z is selected from the group consisting of C<sub>5</sub>-cycloalkyl, C<sub>6</sub>aryl, substituted C<sub>5</sub>-cycloalkyl, substituted C<sub>6</sub>aryl, 5- or 6-membered heterocyclic group, substituted 5- or 6-membered heterocyclic group, 5- or 6-membered heteroaryl and substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

20

R<sup>1</sup> is H or methyl;R<sup>2</sup> is H, C<sub>1-12</sub>alkyl, aryl, or aralkyl;

k is 0 or 1;

n is an integer 1 to 50;

25

X is selected from the group consisting of

-O-,

WO 02/067942

PCT/US02/05973

7

- N(H)-,  
 -N(C<sub>1-6</sub>alkyl)-,  
 -N(C<sub>3-8</sub>cycloalkyl)-,  
 -N(C<sub>1-6</sub>alkyl)(C<sub>3-8</sub>cycloalkyl), and  
 5 -N[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>(C<sub>1-12</sub> alkyl, aryl, or aralkyl)]-;  
 m is 0-12;  
 Q is selected from the group consisting of (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (-CH=CH-)<sub>n</sub>, (-C≡C-)<sub>n</sub>,  
 (-OCH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub> and (-CH<sub>2</sub>O-)<sub>p</sub> where p is 0 to 4;  
 y and y' are each independently 0 to 10;  
 10 R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of  
 H;  
 straight or branched C<sub>1-12</sub>alkyl wherein said alkyl may optionally be substituted with a  
 functional group selected from the group consisting of phenyl, -CO-phenyl,  
 CN, -CO(C<sub>1-3</sub>alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>alkyl), and wherein said C<sub>1-12</sub>alkyl may optionally  
 15 have one or more O atoms in the alkyl chain;  
 straight or branched C<sub>2-6</sub>alkenyl;  
 straight or branched C<sub>2-6</sub>alkynyl; and  
 -C<sub>1-3</sub>alkyl-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are each independently selected from the group  
 consisting of H and C<sub>1-3</sub>alkyl or R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together with the N to which they are  
 20 bonded form a 5- or 6-membered heterocyclic group, optionally containing 1 or 2  
 other heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S;  
 R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of  
 -C<sub>3-8</sub>cycloalkyl,  
 -straight or branched C<sub>1-6</sub>alkyl,  
 25 -H,  
 -straight or branched C<sub>2-6</sub>alkenyl,  
 -aryl,  
 -substituted aryl,  
 -heterocyclic group,  
 30 -substituted heterocyclic group,  
 -heteroaryl and



WO 02/067942

PCT/US02/05973

8

-substituted heteroaryl; and  
R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently O or S;  
or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

5 According to a second aspect, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal. The method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

10 According to a third aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable solvate thereof for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an animal.

According to another aspect, the present invention provides the use of a compound of  
15 formula (I) or a pharmaceutically acceptable solvate thereof for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal.

According to another aspect, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an animal comprising administering to the  
20 animal a therapeutically effective amount of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor.

According to another aspect, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal comprising administering to the  
25 animal a therapeutically effective amount of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor.

According to another aspect, the present invention provides the use of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor for the preparation of a medicament for the treatment  
30 or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an animal.

WO 02/067942

PCT/US02/05973

9

In yet another aspect, the present invention provides the use of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal.

5                    Brief Description of the Several Views of Drawings

Figure 1 is a graphical representation of the results of a study conducted in Zymosan-sensitized rats comparing the effect of (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ether ester (112.5 and 25 mg/kg) versus vehicle. Results are reported as response to colorectal distention (CRD) (as a percent of control) with increasing dosage of 0, 12.5, and 25 mg/kg of compound (sensitized --■--■) as compared to baseline (--◆--◆).

Detailed Description of the Invention

15                    As used herein, the term "aryl" refers to a carbocyclic group having 6-14 carbon atoms with at least one aromatic ring (e.g., phenyl or biphenyl) or multiple condensed rings in which at least one ring is aromatic, (e.g., 1, 2, 3, 4,-tetrahydronaphthyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl).

20                    As used herein, the term "substituted aryl" refers to aryl as defined above optionally substituted with one or more functional groups, e.g., halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, trifluoromethyl, amino, amido, carboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocycle, hetroaryl, substituted heteroaryl, nitro, cyano, alkylthio, thiol, sulfamido and the like.

25                    As used herein, the term "aralkyl" refers to a C<sub>1-12</sub>alkyl that may be a straight or a branched alkyl group that is substituted by an aryl or substituted aryl group.

30                    As used herein, the term "heterocyclic group" refers to a saturated or partially unsaturated, non-aromatic group having from 5 to 12 members in a single ring (e.g. imidazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyranyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl,

WO 02/067942

PCT/US02/05973

10

thiazyl, thiadiazolyl, triazolyl or tetrazolyl) or multiple condensed rings (e.g. naphthpyridyl, quinoxalyl, indoliziny or benzo[b]thienyl) and having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, within the ring. The heterocyclic group can optionally be unsubstituted or substituted (i.e., a "substituted heterocyclic group") with e.g. halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, trifluoromethyl, amino, amido, carboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocyclic group, hetroaryl, substituted heteroaryl, nitro, cyano, alkylthio, thiol, sulfamido and the like.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a heterocyclic group as defined above in which at least one ring is aromatic.

As used herein, the term "substituted heteroaryl" refers to a heterocyclic group optionally substituted with one or more substituents including halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, trifluoromethyl, amino, amido, carboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocycle, hetroaryl, substituted heteroaryl, nitro, cyano, alkylthio, thiol, sulfamido and the like.

The term "membered" in reference to any of cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclic group, substituted heterocyclic group, heteroaryl and substituted heteroaryl refers to the total number of atoms (C, N, O and S) in the ring. Thus a 6-membered aryl is phenyl and a 6-membered heteroaryl is pyridine.

The term "alkyl" as used herein represents straight or branched hydrocarbon chains containing the indicated number of carbon atoms.

The term "alkenyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and one or more double bonds, for example propenylene.

The term "cycloalkyl" includes non-aromatic carbocyclic groups containing the specified number of carbon atoms and one or more double bonds, such as cyclopropane,

WO 02/067942

PCT/US02/05973

11

cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane and cyclooctane and includes bridged cycloalkyl groups, for example norbornyl.

5 As used herein, the terms "substituted alkyl" and "substituted cycloalkyl" refer to alkyl and cycloalkyl optionally substituted with one or more functional groups, e.g., halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, trifluoromethyl, amino, amido, carboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocycle, hetroaryl, substituted heteroaryl, nitro, cyano, alkylthio, thiol, sulfamido and the like.

10 The term "pharmaceutically acceptable solvate" as used herein refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (a compound of formula (I)) and a solvent. Solvents, by way of example, include water, methanol, ethanol, or acetic acid.

15 In one particular aspect, the invention provides a compound of formula (I) wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of:  
 -C<sub>3-8</sub>cycloalkyl;  
 -straight or branched C<sub>1-8</sub>alkyl;  
 -H; and  
 -straight or branched C<sub>2-8</sub>alkenyl.

20 In one embodiment, the compound of formula (I) is defined where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently aryl or substituted aryl.

25 In another embodiment, the compound of formula (I) is defined where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of a heterocyclic group, substituted heterocyclic group, heteroaryl and substituted heteroaryl groups.

30 In another embodiment, the compound of formula (I) is defined where R<sup>3</sup> is H or C<sub>1-8</sub>alkylNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> and R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are each independently H or C<sub>1-8</sub>alkyl. In another embodiment, the compound of formula (I) is defined where R<sup>3</sup> is C<sub>1-8</sub>alkylNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> and R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together with the N to which they are bonded form a 5 or 6 membered

WO 02/067942

PCT/US02/05973

12

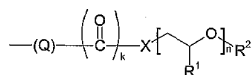
heterocyclic group, optionally containing 1 or 2 other heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S.

5 In another embodiment, the compound of formula (I) is defined where Z is selected from the group consisting of a C<sub>3</sub>-cycloalkyl, C<sub>6</sub>aryl, substituted C<sub>3</sub>-cycloalkyl and substituted C<sub>6</sub>aryl.

10 In another embodiment, the compound of formula (I) is defined where Z is selected from the group consisting of a 5- or 6-membered heterocyclic group, substituted heterocyclic group, heteroaryl and substituted heteroaryl containing from one to three heteroatoms independently selected from O, N or S.

15 In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined where Z is a phenyl ring, thiophene ring or pyridine ring, more preferably phenyl.

The grouping



may be attached to Z in any suitable position. When Z is phenyl, preferably this group is attached to the phenyl ring in the para position.

20

In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined where R<sup>1</sup> is H or methyl.

25 In another preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined where R<sub>2</sub> is H, methyl or ethyl.

In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined where k is 1.

WO 02/067942

PCT/US02/05973

13

In one embodiment, the compounds of formula (I) are defined wherein n is 5-50. A preferred set of compounds of formula (I) are defined where n is from 8 to 20, more preferably from 8 to 15. However in certain embodiments of the present invention, such as wherein R<sup>3</sup> is other than H, n may preferably be shorter than 8 to 20, such as 5 to 20.

5 Similarly, when k is 0, n may preferably be shorter than 8 to 20, such as 5-20.

Still another preferred set of compounds of formula (I) is defined where X is -O-, -N(H)-, -N(C<sub>1-6</sub>alkyl)- or -N(C<sub>3-6</sub>cycloalkyl)-. More preferably, X is -O-, -N(H)- or -N(CH<sub>3</sub>)-.

10 In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined where Q is (-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> or (-CH=CH-)<sub>p</sub>. In one embodiment, p is 0-2, preferably 0-1. More preferably, compounds of formula (I) are defined where Q is (-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> or (-CH=CH-)<sub>p</sub> and p is 0-4, more preferably 0-2.

15 One preferred set of compounds of formula (I) are defined where y and y' are the same. More preferably, compounds of formula I are defined where y and y' are both 1.

In another preferred embodiment, the compounds of formula I are defined where R<sub>3</sub> is methyl.

20

Another set of preferred compounds of formula (I) are defined where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cycloalkyl and aryl.

More preferably, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, propyl, butyl, isopropyl, isobutyl, and phenyl. Although one preferred set of

25 compounds is defined where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are different, another preferred set of compounds is defined where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are the same.

In another preferred embodiment, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are the same. More preferably, both R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are O.

30

WO 02/067942

PCT/US02/05973

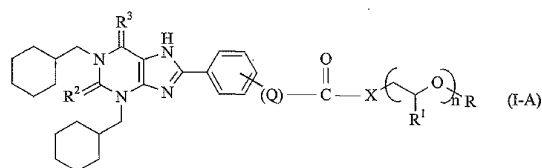
14

According to a further aspect, the present invention provides a compound of formula (I) as defined above wherein X is -O- and R<sup>1</sup> is H; of these, compounds wherein n is an integer of 8 to 20 are preferred, and those wherein n is an integer of 8 to 15 are more preferred.

It is to be understood that the present invention includes all combinations and subsets of particular and preferred groups described hereinabove.

The invention also includes mixtures of compounds of formula (I) in any ratio wherein n varies.

In one embodiment, the present invention provides methods for the treatment or prophylaxis of gastrointestinal disorders, which methods comprise administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I-A):



wherein:

X is -O- or -NH-;

Q is (-CH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>, (-CH=CH-)<sub>p</sub> or (-C≡C-)<sub>p</sub> where p is 0 to 4;

R<sup>1</sup> is H or methyl;

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently O or S;

n is an integer 1 to 50; and

R is H or methyl;

or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

Particularly preferred compounds for use in the methods of the invention include:

WO 02/067942

PCT/US02/05973

15

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Decaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-3-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzoic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester
- 10 (E)-4-(1,3-bis(benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-(1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclopropylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 20 (E)-3-[(1-propyl-3-benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cycloheptylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 30



WO 02/067942

PCT/US02/05973

16

- (E)-4-((1-propyl-3-cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-(1-cyclohexylmethyl-3-butyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2-thioxo-6-oxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 10 (E)-4-(1-methyl-3-(3-cyanobenzyl))-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bis(3-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-((1,3-bis(2-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bisphenethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-methyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 20 (E)-4-((1-H-3-(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(4-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Hexaethylene Glycol dodecyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclobutylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1-methyl-3-cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 30

WO 02/067942

PCT/US02/05973

17

- (E)-4-(1-methyl-3-isobutyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-(1,3-bis(cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-2-thioxo-9H-purin-8-  
10 yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-bis(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1-cyclohexylmethyl-3-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 15 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid-  
N-methyl-Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-  
20 yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-phenylethyl)-  
1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-propynyl)-1H-purin-  
8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-methylethyl)-  
1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(3-morpholinopropyl)-  
30 1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

18

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-ethyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-methyl-2-propenyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(cyanomethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 10 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-[(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)phenyl] propionic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 20 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;
- 25 (E)-3-[5-[1,3-bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-1H-purin-8-yl]-2-thienyl]-2-propenoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 6-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)nicotinic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-3-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic
- 30 Acid N-cyclopropylmethyl Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide ;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

19

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Hexaethylene Glycol Benzyl Ether Amide;
- (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl]cinnamic Acid Heptaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-1,7-dimethyl-1H-purin-8-  
yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine  
Heptaethylene Glycol Methyl Ether;
- 10 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine  
N-Heptaethylene Glycol Methyl Ether Hydrochloride;
- 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine  
N-Nonaethylene Glycol Methyl Ether;
- 15 1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-  
3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Heptaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Pentaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 20 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-propyl-1H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Decaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-3-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic  
acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide; and
- 30

WO 02/067942

PCT/US02/05973

20

(E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzoic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester; and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

- 5 More particularly preferred compounds for use in the methods of the present invention include:
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Decaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 10 (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-3-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 15 (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzoic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-bis(benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 20 (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-bis(propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-[1,3-bis(cycloheptylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-bis(cyclohexylethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 30 (E)-4-[1,3-bis(phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

21

- (E)-4-(1,3-bis(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-propyl-3-cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-(1,3-bis(bicyclo(2.2.1)hept-2-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1-cyclohexylmethyl-3-butyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
10 yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bis(3-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bis(2-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-((1,3-bisphenethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-H-3-(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(4-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
20 Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Hexaethylene Glycol dodecyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclobutylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1-methyl-3-isobutyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-3-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
30 Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

22

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid-N-methyl Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 5 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 10 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-propynyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-methylethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(3-morpholinopropyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-ethyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 20 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-methyl-2-propenyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(cyanomethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 30

WO 02/067942

PCT/US02/05973

23

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 5 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;
- (E)-3-[5-[1,3-bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-1H-purin-8-yl]-2-thienyl]-2-propenoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 10 6-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)nicotinic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-3-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid N-cyclopropylmethyl Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide ;
- 15 (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine N-Heptaethylene Glycol Methyl Ether Hydrochloride;
- 1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;
- 20 (E)-4-(1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-2-thioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-propyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Decaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-3-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 30



WO 02/067942

PCT/US02/05973

24

(E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide; and

(E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzoic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester; and

5 pharmaceutically acceptable solvates thereof.

In one preferred embodiment, the present invention provides methods for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome or functional dyspepsia which comprises administering a therapeutically effective amount of (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ether ester or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

The compounds of the present invention are capable of existing as geometric and optical isomers. All such isomers, individually and as mixtures, are included within the scope of the present invention. Where Q contains a double bond, compounds in the form of the E-geometric isomers are preferred.

Hereinafter reference to "compounds of formula (I)" shall include all compounds of formula (I), and specifically includes all compounds of formula (I-A), and pharmaceutically acceptable solvates thereof.

The compounds employed in the present invention are cell adhesion molecule inhibitors, and preferably endothelial cell adhesion molecule inhibitors. The term "cell adhesion molecule inhibitor" includes compounds which specifically block or inhibit proteins on the surface of animal cells that mediate cell-cell binding. Preferably, the term "cell adhesion molecule inhibitor" includes compounds which inhibit the expression of cell adhesion molecules.

The term "endothelial cell adhesion molecule inhibitor" includes compounds which specifically block or inhibit the adhesive interactions of leukocytes and the endothelium. These compounds can be identified by performing the endothelial cell adhesion assay as

WO 02/067942

PCT/US02/05973

25

described herein below. Preferably, the compounds have IC<sub>50</sub> values in this assay of 500nM or less, more preferably 100nM or less and even more preferably 50nM or less. Preferably, the term "endothelial cell adhesion molecule inhibitor" includes compounds which inhibit the expression of endothelial cell adhesion molecules. More preferably, the  
5 endothelial cell adhesion molecules include ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1), E-selectin, VCAM-1 and MadCAM.

The methods of the present invention involve treating or preventing irritable bowel syndrome, including diarrhea-predominant, constipation-predominant and alternating  
10 irritable bowel syndrome, and functional (non-ulcerative) dyspepsia by administering to an animal, a therapeutically effective amount of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor, such as a compound of formula (I) or a solvate thereof. The methods of the present invention may be employed for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in animals generally, and particularly in mammals  
15 such as humans.

The term "therapeutically effective amount" refers to an amount of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor, e.g., a compound of formula (I), which is effective for the treatment or prophylaxis of the stated condition. Thus, a therapeutically effective  
20 amount of a compound of formula (I) for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome or functional dyspepsia is an amount effective for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome or functional dyspepsia. The term "treatment" as used herein refers to the partial or total elimination of symptoms in an afflicted animal. The term "prophylaxis as used herein refers to the complete prevention of the condition in an  
25 animal as well as the reduction in severity and/or frequency of symptoms of the condition in an afflicted animal.

The amount of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor, e.g., a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable solvate thereof, which is required to achieve  
30 the desired biological effect will depend on a number of factors such as the use for which it is intended, the means of administration, and the recipient, and will ultimately be in

WO 02/067942

PCT/US02/05973

26

the discretion of the attendant physician. A typical daily dose for the treatment of irritable bowel syndrome or functional dyspepsia, for instance, may be expected to lie in the range of 0.005 mg/kg - 100mg/kg, preferably 0.5-100 mg/kg, and most preferably 0.5-20 mg/kg. This dose may be administered as a single unit dose, as several separate unit doses or as a continuous infusion. An intravenous dose may be expected to lie in the range of 0.0025 mg/kg to 200 mg/kg and would typically be administered as an infusion.

According to the methods of the present invention, it is possible to administer the compounds of formula (I) neat, although it is preferred to administer the compounds of formula (I) in the form of a pharmaceutical formulation. Thus, in a further aspect of the present invention, there are provided pharmaceutical compositions comprising, as active ingredient, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient. These pharmaceutical compositions may be used in the prophylaxis or treatment of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. The carrier must be pharmaceutically acceptable to the recipient and must be compatible with, i.e. not have a deleterious effect upon, the other ingredients in the composition. The carrier may be a solid or liquid and the formulation is preferably formulated as a unit dose formulation, for example, a tablet which may contain from 0.05 to 95% by weight of the active ingredients. If desired other physiologically active ingredients may also be incorporated in the pharmaceutical compositions of the invention. In one embodiment, the methods of the present invention comprise administering a therapeutically effective amount of a combination of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable solvate thereof and alosetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Possible formulations include those suitable for oral, sublingual, buccal, parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, or intravenous), rectal, topical including transdermal, intranasal and inhalation administration. Most suitable means of administration for a particular patient will depend on the nature and severity of the condition being treated and on the nature of the active compound. Formulations suitable for oral administration may be provided as discrete units, such as tablets, capsules, cachets, lozenges, each containing a predetermined amount of the

WO 02/067942

PCT/US02/05973

27

active compound; as powders or granules; as solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; or as oil-in-water or water-in-oil emulsions.

5 Formulations suitable for sublingual or buccal administration include lozenges comprising the active compound and, typically a flavoured base, such as sugar and acacia or tragacanth and pastilles comprising the active compound in an inert base, such as gelatine and glycerine or sucrose acacia.

10 Formulations suitable for parenteral administration typically comprise sterile aqueous solutions containing a predetermined concentration of the active compound; the solution is preferably isotonic with the blood of the intended recipient. Additional formulations suitable for parenteral administration include formulations containing physiologically suitable co-solvents and/or complexing agents such as surfactants and cyclodextrins. Oil-in-water emulsions are also suitable formulations for parenteral formulations. Although 15 such solutions are preferably administered intravenously, they may also be administered by subcutaneous or intramuscular injection.

20 Formulations suitable for rectal administration are preferably provided as unit-dose suppositories comprising the active ingredient in one or more solid carriers forming the suppository base, for example, cocoa butter.

25 Formulations suitable for topical or intranasal application include ointments, creams, lotions, pastes, gels, sprays, aerosols and oils. Suitable carriers for such formulations include petroleum jelly, lanolin, polyethyleneglycols, alcohols, and combinations thereof. The active ingredient is typically present in such formulations at a concentration of from 0.1 to 15% w/w.

30 Formulations of the invention may be prepared by any suitable method, typically by uniformly and intimately admixing the active compound with liquids or finely divided solid carriers or both, in the required proportions and then, if necessary, shaping the resulting mixture into the desired shape.

WO 02/067942

PCT/US02/05973

28

For example a tablet may be prepared by compressing an intimate mixture comprising a powder or granules of the active ingredient and one or more optional ingredients, such as a binder, lubricant, inert diluent, or surface active dispersing agent, or by moulding an intimate mixture of powdered active ingredient and inert liquid diluent.

Suitable formulations for administration by inhalation include fine particle dusts or mists which may be generated by means of various types of metered dose pressurised aerosols, nebulisers, or insufflators.

Therefore, according to a further aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable solvate thereof in the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of irritable bowel syndrome or functional dyspepsia.

Compounds of formula (I) may be prepared and formulated as described in PCT application publication Nos. WO 98.35966 and WO 00.09507, the subject matter of which is incorporated herein by reference in their entirety.

The invention will now be described by way of illustration only, by the following examples:

#### Cell Adhesion Assay

The antiadhesion activity of compounds described herein was determined using a modification of the previously described method, Jurgensen, C.H. et. al., *J. Immunol.* 1990, 144: 653-661. The adhesiveness of cytokine-stimulated human umbilical vein endothelial cells was assessed by quantitating the adherence of fluorescently-labelled (calcein-AM, Molecular Probes, Eugene, OR) leukocytes to endothelial cell monolayers. Activity was determined by calculating inhibition of cytokine-stimulated adhesion minus the basal adhesion (unstimulated).

WO 02/067942

PCT/US02/05973

29

Rodent Model of Zymosan-Induced Hyperalgesia

Protocol for Evaluation of (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ether ester in a Rodent Model of Zymosan-Induced Hyperalgesia

5

*Animals*

Adult male Sprague-Dawley rats (400-425 g) housed 1-2 per cage in the animal care facility at the University of Iowa (approved by the American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care). All experimental procedures were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee at the University of Iowa.

10

*Surgical Preparation*

Rats were deeply anesthetized with pentobarbital sodium (45 mg/kg) administered intraperitoneally. Electrodes were stitched into the external oblique musculature for electromyographic (EMG) recording. Electrode leads were tunneled subcutaneously and exteriorized at the nape of the neck for future access. After surgery, rats were housed separately and allowed to recuperate for at least 3 days prior to testing.

15

*Behavioral Testing*

The descending colon and rectum were distended by pressure-controlled inflation of a 7-8-cm-long flexible latex balloon tied around a flexible tube. The balloon was lubricated, inserted into the colon via the anus, and anchored by taping the balloon catheter to the base of the tail. Noxious phasic colorectal distension (CRD, 80 mm Hg, 20 seconds) was achieved by opening a solenoid gate to a constant pressure air reservoir. Intracolonic pressure was continuously monitored by the aid of a pressure control device. Response was quantified as the visceromotor response (VMR), a contraction of the abdominal and hindlimb musculature. EMG activity produced by contraction of the external oblique musculature was quantified using Spike2 software (Cambridge Electronic Designs). Each distension trial lasted 60 seconds, and EMG activity was quantitated in 1-second bins for 20 seconds before distension (baseline), during distention, and 20 seconds after

20

25

30

WO 02/067942

PCT/US02/05973

30

distention. The increase in total number of recorded counts during distention is defined as the response.

#### *Compound Testing*

5 Stable baseline responses to CRD (80 mm Hg, 20 seconds, 4 minutes apart) was obtained in conscious, unsedated rats before any treatment, followed by oral gavage with 2 doses of (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ether ester (12.5 mg/kg and 25 mg/kg) (Time 0). Control animals received vehicle only. At time 16 hours, a pre-zymosan response to distention  
10 was measured, followed by second oral doses of experimental compound. The animals were then briefly anesthetized with halothane, and zymosan (1 mL, 25 mg/mL) was instilled into the colon with a gavage needle inserted to a depth of about 7-8 cm, to produce inflammation and enhance the VMR to CRD. Four hours after intracolonic treatment, responses to CRD were quantified as described above.

15

#### *Results Discussion*

Hyperalgesia is an altered sensory state of increased sensitivity to pain. Visceral hyperalgesia associated with the gastrointestinal tract may arise secondary to infection or inflammation. Such altered visceral sensation, as exemplified by increased sensitivity to colorectal distention, has been observed in patients with functional bowel disorders.  
20 Coutinho, Meller, and Gebhart have shown that intracolonic instillation of zymosan, a yeast cell wall derivative which acts as an inflamogen, produces colonic inflammation and enhanced visceromotor responses to colorectal distention as a measurement of response to pain (Ref: Coutinho SV, Meller ST, Gebhart GF. Intracolonic zymosan produces  
25 visceral hyperalgesia in the rat that is mediated by spinal NMDA and non-NMDA receptors. Brain Res 1996; 736:7-15).

The results of the study are reported in Figure 1. Results from evaluation of (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic acid  
30 nonaethylene glycol methyl ether ester in this model show that this compound was

WO 02/067942

PCT/US02/05973

31

efficacious in decreasing zymosan-induced visceral hypersensitivity to colorectal distention. Both doses (12.5 and 25 mg/kg) of the compound effectively decreased the response to colorectal distention down to baseline levels. Results are expressed as percentage of control, with baseline levels at 100% of control. Increased hypersensitivity is evidenced by increases over 100% of responses to colorectal distention. Overall, these data indicate that (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ether ester is useful for the treatment and prophylaxis of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.



WO 02/067942

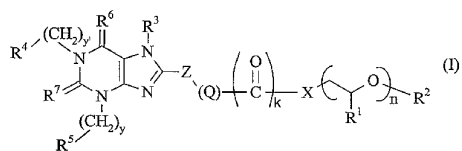
PCT/US02/05973

32

## Claims

1. A method for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an animal, said method comprising administering to said animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I);

5



wherein:

$Z$  is selected from the group consisting of  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $C_{6-10}$ -aryl, substituted  $C_{3-8}$ -cycloalkyl, substituted  $C_{6-10}$ -aryl, 5- or 6-membered heterocyclic group, substituted 5- or 6-membered heterocyclic group, 5- or 6-membered heteroaryl and substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

$R^1$  is H or methyl;

$R^2$  is H,  $C_{1-12}$ -alkyl, aryl, or aralkyl;

$k$  is 0 or 1;

$n$  is an integer 1 to 50;

$X$  is selected from the group consisting of

-O-,

-N(H)-,

-N( $C_{1-6}$ -alkyl)-,

-N( $C_{3-8}$ -cycloalkyl)-,

-N( $C_{1-6}$ -alkyl)( $C_{3-8}$ -cycloalkyl), and

-N[( $CH_2CH_2O$ ) $m$ ( $C_{1-12}$ -alkyl, aryl, or aralkyl)]-;

$m$  is 0-12;

$Q$  is selected from the group consisting of  $(-CH_2)_p$ ,  $(-CH=CH-)_p$ ,  $(-C\equiv C-)_p$ ,

$(-OCH_2-)_p$  and  $(-CH_2O-)_p$  where  $p$  is 0 to 4;

25

WO 02/067942

PCT/US02/05973

33

y and y' are each independently 0 to 10;

R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of

H;

5 straight or branched C<sub>1-12</sub>alkyl wherein said alkyl may optionally be substituted with a functional group selected from the group consisting of phenyl, -CO-phenyl, CN, -CO(C<sub>1-3</sub>)alkyl, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>alkyl), and wherein said C<sub>1-12</sub>alkyl may optionally have one or more O atoms in the alkyl chain;

straight or branched C<sub>2-6</sub>alkenyl;

straight or branched C<sub>2-6</sub>alkynyl; and

10 -C<sub>1-3</sub>alkyl-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are each independently selected from the group consisting of H and C<sub>1-3</sub>alkyl or R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together with the N to which they are bonded form a 5- or 6-membered heterocyclic group, optionally containing 1 or 2 other heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S;

R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of

15 -C<sub>3-6</sub>cycloalkyl,

-straight or branched C<sub>1-6</sub>alkyl,

-H,

-straight or branched C<sub>2-6</sub>alkenyl,

-aryl,

20 -substituted aryl,

-heterocyclic group,

-substituted heterocyclic group,

-heteroaryl and

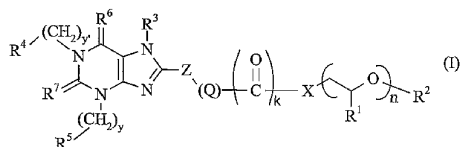
-substituted heteroaryl; and

25 R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently O or S;

or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

2. A method for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal, said method comprising administering to said animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):

30



Z is selected from the group consisting of C<sub>6</sub>-cycloalkyl, C<sub>6</sub>aryl, substituted C<sub>6</sub>-cycloalkyl, substituted C<sub>6</sub>aryl, 5- or 6-membered heterocyclic group, substituted 5- or 6-membered heterocyclic group, 5- or 6-membered heteroaryl and substituted 5- or 6-membered heteroaryl:

R<sup>2</sup> is H, C<sub>1-12</sub>alkyl, aryl, or aralkyl:

n is an integer 1 to 50;

-0-

-N(H)-,

-N(C<sub>3-8</sub>cycloalkyl)-,

-N(C<sub>1-8</sub>alkyl)(C<sub>3-8</sub> cycloalkyl), and

$$-N[(CH_2CH_2O)_m(C_{1-12} \text{ alkyl, aryl, or aralkyl})]_n-$$

m is 0-12:

 $(-\text{CH}_2\text{O})_p$  where  $p$  is 0 to 4;

$y$  and  $y'$  are each independently 0 to 10;

$R^3$  is selected from the group consisting of

 $H_i$ 

25 straight or branched C<sub>1-12</sub>alkyl wherein said alkyl may optionally be substituted with a functional group selected from the group consisting of phenyl, -CO-phenyl,

WO 02/067942

PCT/US02/05973

35

- CN, -CO(C<sub>1-3</sub>alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>alkyl), and wherein said C<sub>1-12</sub>alkyl may optionally have one or more O atoms in the alkyl chain;
- straight or branched C<sub>2-8</sub>alkenyl;
- straight or branched C<sub>2-8</sub>alkynyl; and
- 5 -C<sub>1-3</sub>alkyl-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently selected from the group consisting of H and C<sub>1-3</sub>alkyl or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the N to which they are bonded form a 5- or 6-membered heterocyclic group, optionally containing 1 or 2 other heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S;
- R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of
- 10 -C<sub>3-8</sub>cycloalkyl,
- straight or branched C<sub>1-3</sub>alkyl,
- H,
- straight or branched C<sub>2-8</sub>alkenyl,
- aryl,
- 15 -substituted aryl,
- heterocyclic group,
- substituted heterocyclic group,
- heteroaryl and
- substituted heteroaryl; and
- 20 R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently O or S;
- or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

3. The method according to claim 1 or 2 wherein the compound of formula (I) is selected from the group consisting of:
- 25 (E)-4-(1,3-bis(benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 30 (E)-4-(1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

36

- (E)-4-(1,3-bis(propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclopropylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-3-((1-propyl-3-benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cycloheptylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
10 Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-((1-propyl-3-cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1-cyclohexylmethyl-3-butyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
20 Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2-thioxo-6-oxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1-methyl-3-(3-cyanobenzyl))-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bis(3-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bis(2-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
30 Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

37

- (E)-4-((1,3-bisphenethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-methyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-((1-H-3-(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(4-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
10 Acid Hexaethylene Glycol dodecyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclobutylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1-methyl-3-cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-(1-methyl-3-isobutyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
20 Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-2-thioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 25 (E)-4-(1,3-bis(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid  
30 Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

38

- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid-N-methyl-Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;  
(E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
5 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
(E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
10 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-propynyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
(E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-methylethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
(E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(3-morpholinopropyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
15 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-ethyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
(E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
(E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-methyl-2-propenyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
20 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(cyanomethyl)-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
25 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
4-[(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)phenyl] propionic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
(E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;  
30

WO 02/067942

PCT/US02/05973

39

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;  
4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;  
5 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;  
1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;  
(E)-3-[5-[1,3-bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-1H-purin-8-yl]-2-thienyl]-2-propenoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
10 6-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)nicotinic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;  
(E)-3-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid N-cyclopropylmethyl Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide ;  
15 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Hexaethylene Glycol Benzyl Ether Amide;  
(E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl]cinnamic Acid Heptaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
(E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
20 (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-1,7-dimethyl-1H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;  
4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine Heptaethylene Glycol Methyl Ether;  
25 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine N-Heptaethylene Glycol Methyl Ether Hydrochloride;  
4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine N-Nonaethylene Glycol Methyl Ether;  
1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;  
30



WO 02/067942

PCT/US02/05973

40

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Heptaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Pentaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-propyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Decaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 10 (E)-3-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide; and
- 15 (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzoic acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester; and
- pharmaceutically acceptable solvates thereof.

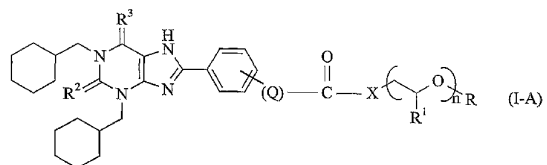
4. The method according to claim 1 or 2, wherein the compound of
- 20 formula (I) is (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ether ester, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

5. The method according to claim 1 or 2, wherein the compound of
- 25 formula (I) is a compound of formula (I-A):

WO 02/067942

PCT/US02/05973

41



wherein:

X is -O- or -NH-;

- 5 Q is selected from the group consisting of  $(-\text{CH}_2-)_p$ ,  $(-\text{CH}=\text{CH}-)_p$  and  $(-\text{C}\equiv\text{C}-)_p$ , where p is 0 to 4;

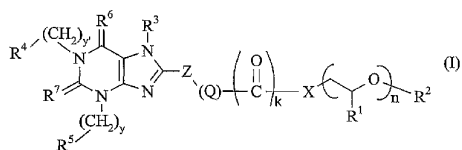
 $\text{R}^1$  is H or methyl; $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are each independently O or S.

n is an integer 1 to 50; and

- 10 R is H or methyl;

or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

6. The use of a compound of formula (I) :



15

wherein:

- Z is selected from the group consisting of C<sub>3</sub>-cycloalkyl, C<sub>6</sub>aryl, substituted C<sub>3</sub>-cycloalkyl, substituted C<sub>6</sub>aryl, 5- or 6-membered heterocyclic group, substituted 5- or 6-membered heterocyclic group, 5- or 6-membered heteroaryl and substituted 5- or 6-membered heteroaryl;
- 20

WO 02/067942

PCT/US02/05973

42

$R^1$  is H or methyl;

$R^2$  is H,  $C_{1-12}$ alkyl, aryl, or aralkyl;

k is 0 or 1;

n is an integer 1 to 50;

5 X is selected from the group consisting of

-O-,

-N(H)-,

-N( $C_{1-6}$ alkyl)-,

-N( $C_{3-8}$ cycloalkyl)-,

10 -N( $C_{1-6}$ alkyl)( $C_{3-8}$ cycloalkyl), and

-N[( $CH_2CH_2O$ )<sub>m</sub>( $C_{1-12}$ alkyl, aryl, or aralkyl)]-;

m is 0-12;

Q is selected from the group consisting of  $(-CH_2)_p$ ,  $(-CH=CH-)_p$ ,  $(-C\equiv C-)_p$ ,

$(-OCH_2-)_p$  and  $(-CH_2O)_p$  where p is 0 to 4;

15 y and y' are each independently 0 to 10;

$R^3$  is selected from the group consisting of

H;

straight or branched  $C_{1-12}$ alkyl wherein said alkyl may optionally be substituted with a functional group selected from the group consisting of phenyl, -CO-phenyl,

20 CN, -CO( $C_{1-3}$ alkyl), -CO<sub>2</sub>( $C_{1-3}$ alkyl), and wherein said  $C_{1-12}$ alkyl may optionally have one or more O atoms in the alkyl chain;

straight or branched  $C_{2-6}$ alkenyl;

straight or branched  $C_{2-6}$ alkynyl; and

- $C_{1-3}$ alkyl-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are each independently selected from the group

25 consisting of H and  $C_{1-3}$ alkyl or R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together with the N to which they are bonded form a 5- or 6-membered heterocyclic group, optionally containing 1 or 2 other heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S;

R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of

- $C_{3-8}$ cycloalkyl,

30 -straight or branched  $C_{1-6}$ alkyl,

-H,

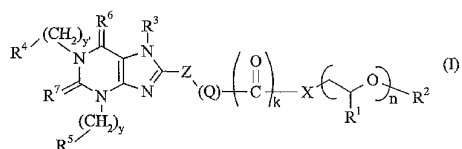
WO 02/067942

PCT/US02/05973

43

- straight or branched C<sub>2</sub>-alkenyl,  
 -aryl,  
 -substituted aryl,  
 -heterocyclic group,  
 5 -substituted heterocyclic group,  
 -heteroaryl and  
 -substituted heteroaryl; and  
 R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently O or S;  
 or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for the preparation of a medicament  
 10 for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an animal.

7. The use of a compound of formula (I) :



15

wherein:

- Z is selected from the group consisting of C<sub>3</sub>-cycloalkyl, C<sub>6</sub>aryl, substituted C<sub>3</sub>-cycloalkyl,  
 substituted C<sub>6</sub>aryl, 5- or 6-membered heterocyclic group, substituted 5- or 6-  
 membered heterocyclic group, 5- or 6-membered heteroaryl and substituted 5- or  
 6-membered heteroaryl;  
 20 R<sup>1</sup> is H or methyl;  
 R<sup>2</sup> is H, C<sub>1-12</sub>alkyl, aryl, or aralkyl;  
 k is 0 or 1;  
 n is an integer 1 to 50;  
 25 X is selected from the group consisting of  
 -O-,

WO 02/067942

PCT/US02/05973

44

- N(H)-,  
 -N(C<sub>1-6</sub>alkyl)-,  
 -N(C<sub>3-6</sub>cycloalkyl)-,  
 -N(C<sub>1-6</sub>alkyl)(C<sub>3-6</sub>cycloalkyl),  
 5 -N[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>(C<sub>1-12</sub> alkyl, aryl, or aralkyl)]-,  
 m is 0-12;  
 Q is selected from the group consisting of (-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, (-CH=CH-)<sub>p</sub>, (-C≡C-)<sub>p</sub>,  
 (-OCH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub> and (-CH<sub>2</sub>O-)<sub>p</sub> where p is 0 to 4;  
 y and y' are each independently 0 to 10;  
 10 R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of  
 H;  
 straight or branched C<sub>1-12</sub>alkyl wherein said alkyl may optionally be substituted with a  
 functional group selected from the group consisting of phenyl, -CO-phenyl,  
 CN, -CO(C<sub>1-3</sub>alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>alkyl), and wherein said C<sub>1-12</sub>alkyl may optionally  
 15 have one or more O atoms in the alkyl chain;  
 straight or branched C<sub>2-6</sub>alkenyl;  
 straight or branched C<sub>2-6</sub>alkynyl; and  
 -C<sub>1-3</sub>alkyl-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group  
 consisting of H and C<sub>1-3</sub>alkyl or R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the N to which they are  
 20 bonded form a 5- or 6-membered heterocyclic group, optionally containing 1 or 2  
 other heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S;  
 R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently selected from the group consisting of  
 -C<sub>3-6</sub>cycloalkyl,  
 -straight or branched C<sub>1-6</sub>alkyl,  
 25 -H,  
 -straight or branched C<sub>2-6</sub>alkenyl,  
 -aryl,  
 -substituted aryl,  
 -heterocyclic group,  
 30 -substituted heterocyclic group,  
 -heteroaryl and

WO 02/067942

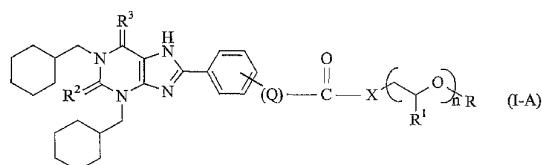
PCT/US02/05973

45

-substituted heteroaryl; and  
 $R^6$  and  $R^7$  are each independently O or S;  
 or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for the preparation of a medicament  
 for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal.

5

8. The use according to claim 6 or 7, wherein the compound of formula (I)  
 is a compound of formula (I-A)



10

wherein:

X is -O- or -NH-;

Q is selected from the group consisting of  $(-CH_2-)_p$ ,  $(-CH=CH-)_p$  and  $(-C\equiv C-)_p$ , where p is 0  
 to 4;

15

$R^1$  is H or methyl;

$R^2$  and  $R^3$  are each independently O or S;

n is an integer 1 to 50; and

R is H or methyl;

or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

20

9. The use according to claim 6 or 7 wherein the compound of formula (I)  
 is selected from the group consisting of:

(E)-4-[(1,3-bis(benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)]cinnamic Acid

Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

25

(E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic  
 Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

46

- (E)-4-(1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-(1,3-bis(cyclopropylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-3-((1-propyl-3-benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cycloheptylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
10 Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-(1,3-bis(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-propyl-3-cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(bicyclo(2.2.1)hept-2-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
20 yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1-cyclohexylmethyl-3-butyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 (E)-4-(1,3-bis(benzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2-thioxo-6-oxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1-methyl-3-(3-cyanobenzyl))-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bis(3-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
30 Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

47

- (E)-4-((1,3-bis(2-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1,3-bisphenethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 5 (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-methyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-((1-H-3-(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 10 (E)-4-(1,3-bis(4-fluorobenzyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Hexaethylene Glycol dodecyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclobutylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-(1-methyl-3-cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1-methyl-3-isobutyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid
- 20 Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-bis(cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 25 (E)-4-(1,3-bis(cyclopentylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-2-thioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-bis(2-methyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-((1-cyclohexylmethyl-3-propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 30



WO 02/067942

PCT/US02/05973

48

- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid  
Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)benzoic Acid-  
N-methyl-Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 5 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-phenylethyl)-  
1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
10 yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-propynyl)-1H-purin-  
8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-methylethyl)-  
1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 15 (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(3-morpholinopropyl)-  
1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-ethyl-1H-purin-8-  
yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-  
20 1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(2-methyl-2-propenyl)-  
1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-(cyanomethyl)-1H-  
purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-  
yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 4-[(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
30 yl)phenyl] propionic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

49

- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 5 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-benzyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl)benzoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-
- 10 3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;
- (E)-3-[5-[1,3-bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-1H-purin-8-yl]-2-thienyl]-2-propenoic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 6-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)nicotinic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide;
- 15 (E)-3-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid N-cyclopropylmethyl Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide ;
- (E)-4-(1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl)cinnamic Acid Hexaethylene Glycol Benzyl Ether Amide;
- (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl]cinnamic Acid Heptaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 20 (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- (E)-4-[(3-Cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-1,7-dimethyl-1H-purin-8-yl]cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;
- 25 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine Heptaethylene Glycol Methyl Ether;
- 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine N-Heptaethylene Glycol Methyl Ether Hydrochloride;
- 4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzylamine
- 30 N-Nonaethylene Glycol Methyl Ether;

WO 02/067942

PCT/US02/05973

50

1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-8-[3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatriacont-1-yl)phenyl]-  
3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione;

(E)-4-{1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl}cinnamic Acid Heptaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

5 (E)-4-{1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-methyl-1H-purin-8-  
yl}cinnamic Acid Pentaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

(E)-4-{1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-2,6-dioxo-7-propyl-1H-purin-8-  
yl}cinnamic Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

10 (E)-4-{1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl}cinnamic  
Acid Decaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

(E)-4-{1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl}cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

(E)-3-{1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl}cinnamic  
Acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester;

15 (E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]cinnamic  
acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Amide; and

(E)-4-[1,3-Bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl]benzoic  
acid Nonaethylene Glycol Methyl Ether Ester; and

pharmaceutically acceptable solvates thereof.

20

10. The use according to any of claims 6, 7 and 8 wherein the compound  
of formula (I) is (E)-4-{1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-  
8-yl}cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ether ester or a pharmaceutically  
acceptable solvate thereof.

25

11. A method for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an  
animal, said method comprising administering to said animal a therapeutically effective  
amount of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor.

WO 02/067942

PCT/US02/05973

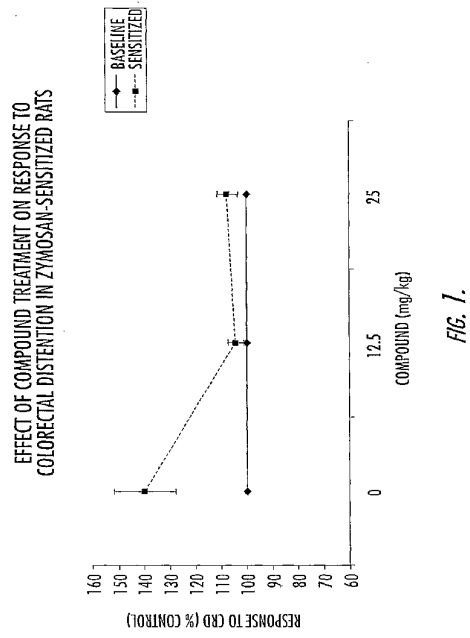
51

12. A method for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal, said method comprising administering to said animal a therapeutically effective amount of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor.
- 5 13. The use of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of irritable bowel syndrome in an animal.
- 10 14. The use of an endothelial cell adhesion molecule inhibitor for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of functional dyspepsia in an animal.

WO 02/067942

PCT/US02/05973

1/1



## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/067942 A3**

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/52**,  
A61P 1/00, 1/14, A61K 31/522
- (21) International Application Number: PCT/US02/05973
- (22) International Filing Date: 26 February 2002 (26.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/272,115 28 February 2001 (28.02.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):  
**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**  
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101  
(US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **HUBER, Brian, F.**  
[US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box  
13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **MAN-**  
**GEL, Allen, Wayne** [US/US]; 102 Callard Run, Chapel  
Hill, NC 27514 (US).
- (74) Agents: **LEVY, David, J** et al.; GlaxoSmithKline, Five  
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC  
27709 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:  
6 February 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/067942 A3

(54) Title: METHODS OF TREATING IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND FUNCTIONAL DYSPEPSIA

(57) Abstract: The present invention relates to the use of certain glycol derivatives of xanthines for the treatment of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/52 A61P1/00 A61P1/14 A61K31/522		International Application No. PCT/US 02/05973
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 43673 A (KAWASHIMA SEIICHIRO; MATSUNO TOSHIYUKI (JP); SAKAI AKIRA (JP); HAR) 2 September 1999 (1999-09-02) abstract & DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; abstract	11-14
Y	---	1-10
Y	WO 00 09507 A (GLAXO GROUP LTD; DALUGE SUSAN MARY (US); OSTERHOUT MARTIN HOWARD) 24 February 2000 (2000-02-24) cited in the application Formula I page 16, line 31 -page 17, line 26 examples 1-118 page 1, line 5 - line 10 claims 1-28,31-34 --- -/-	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 November 2002		Date of mailing of the international search report 15. 11. 2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Strack, E

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International Application No PCT/US 02/05973
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 35966 A (GLAXO GROUP LTD ;DALUGE SUSAN MARY (US); LIVINGSTON DOUGLAS ALAN ( ) 20 August 1998 (1998-08-20) cited in the application figure I -----	1-10
A	US 5 017 577 A (DALUGE SUSAN M ET AL) 21 May 1991 (1991-05-21) column 15, line 8 - line 22 -----	1-14

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/05973
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  Although claims 1-5, 11 and 12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
see additional sheet		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International Application No. PCT/US 02 05973

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1, 6, 11, 13; partially: 3-5, 8-10

Use of a pharmaceutical composition for treating irritable bowel syndrome (IBS) which contains a compound of formula (I)

2. Claims: 2, 7, 12, 14; partially: 3-5, 8-10

Use of a pharmaceutical composition for treating functional dyspepsia which contains a compound of formula (I)

International Application No. PCT/US 02 /05973

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210.

Continuation of Box I.2

Present claims 11-14 relate to a compound defined (inter alia) by reference to a desirable characteristic or property, namely

"endothelial cell adhesion molecule inhibitor"

Claims 11-14 cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole scope of the claims is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole scope of the claims impossible.

Present claims 1-3, 5-9 and 11-14 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for (E)-4-(1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl) cinnamic acid nonaethylene glycol methyl ethyl ester, only. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been restricted to those parts of the application which do appear to be clear (and concise), namely the compound tested in the examples and a generalisation of its structural formula, i.e. compounds of Formula (I) with n being 5-50.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 02/05973

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9943673	A	02-09-1999	AU 2640999 A WO 9943673 A1	15-09-1999 02-09-1999
WO 0009507	A	24-02-2000	AU 5732399 A BR 9913020 A CA 2340350 A1 CN 1323309 T EE 200100083 A WO 0009507 A1 EP 1104422 A1 HU 0103637 A2 JP 2002522542 T NO 20010715 A PL 346055 A1 SK 2222001 A3 TR 200100448 T2	06-03-2000 08-05-2001 24-02-2000 21-11-2001 17-06-2002 24-02-2000 06-06-2001 29-06-2002 23-07-2002 02-04-2001 14-01-2002 03-12-2001 21-09-2001
WO 9835966	A	20-08-1998	AP 1000 A AU 6622198 A BG 103722 A BR 9807682 A CN 1252071 T EE 9900348 A WO 9835966 A1 EP 0970081 A1 HR 980077 A1 HU 0000894 A2 JP 2001511792 T NO 993915 A NZ 336923 A PL 335135 A1 SK 110399 A3 TR 9901942 T2 US 6355646 B1 US 6437124 B1 ZA 9801175 A	11-08-2001 08-09-1998 30-06-2000 15-02-2000 03-05-2000 15-02-2000 20-08-1998 12-01-2000 31-12-1998 28-05-2001 14-08-2001 13-10-1999 23-02-2001 10-04-2000 12-06-2000 21-12-1999 12-03-2002 20-08-2002 12-08-1999
US 5017577	A	21-05-1991	NONE	

## フロントページの続き

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

(72)発明者 フバー, ブライアン, イー.

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ  
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 マンゲル, アレン, ウェイン

アメリカ合衆国 27514 ノースカロライナ州, チャペル ヒル, カラード ラン 102

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB07 HA24 MA01 NA14 ZA68