

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3631961号
(P3631961)

(45) 発行日 平成17年3月23日(2005.3.23)

(24) 登録日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int.CI.⁷

F 1

CO7D 473/06	C O 7 D 473/06
A61K 31/522	A 6 1 K 31/522
A61P 1/02	A 6 1 P 1/02
A61P 29/00	A 6 1 P 29/00
A61P 31/00	A 6 1 P 31/00

請求項の数 35 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-564958 (P2000-564958)
(86) (22) 出願日	平成11年8月11日 (1999.8.11)
(65) 公表番号	特表2002-522542 (P2002-522542A)
(43) 公表日	平成14年7月23日 (2002.7.23)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/005814
(87) 国際公開番号	W02000/009507
(87) 国際公開日	平成12年2月24日 (2000.2.24)
審査請求日	平成13年2月13日 (2001.2.13)
(31) 優先権主張番号	9817623.3
(32) 優先日	平成10年8月13日 (1998.8.13)
(33) 優先権主張国	英国(GB)

前置審査

(73) 特許権者	397009934 グラクソ グループ リミテッド G L A X O G R O U P L I M I T E D イギリス ミドルセックス ユービー6 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし) G l a x o W e l l c o m e H o u s e , B e r k e l e y A v e n u e G r e e n f o r d , M i d d l e s e x U B 6 O N N , G r e a t B r i t a i n
(74) 代理人	100075812 弁理士 吉武 賢次

最終頁に続く

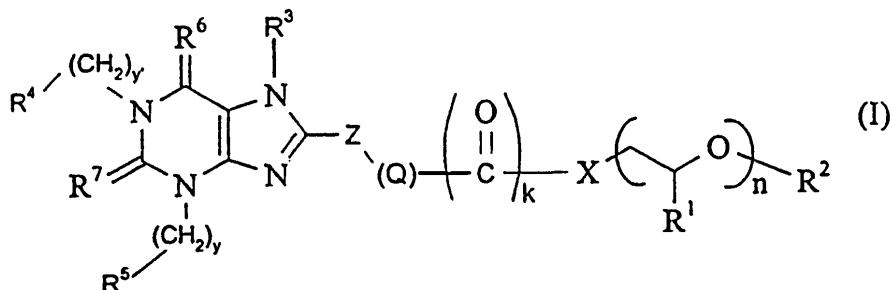
(54) 【発明の名称】フェニルキサンチン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式(I)の化合物、またはその溶媒和物：

【化 1】



10

{ 式中、

Zは5もしくは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（該シクロアルキル、アリール、置換シクロアルキルまたは置換アリールは所望によりO、NまたはSから選択される1以上のヘテロ原子を含む）を表し；

R¹は水素またはメチルを表し；R²は水素、C₁-C₁₂アルキル、アリールまたはアラルキルを表し；

kは0または1を表し；

20

nは8~20の整数を表し；

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)]-、-N[(CH₂CH₂O)_m(C_{1~12}アルキル、アリールまたはアラルキル)]-、-CH₂O-、-CH₂NH-、-CH₂N(C_{1~6}アルキル)-、-CH₂N(C_{3~8}シクロアルキル)-、または-C_{1~12}アルキル-を表し；

mは0~12を表し；

Qは(-CH₂)_p、(-CH=CH-)_p、(-C=C-)_p、(-(O)_{p+1}CH₂-)_pまたは(-CH₂(O)_{p+1})_p（式中、pおよびp'は独立に0~4までの整数を表す）を表し；

10

yおよびy'は独立に0~10までの整数を表し；

R³はH、直鎖もしくは分枝C_{1~12}アルキル（所望によりフェニル、-CO-フェニル、CN、-CO(C_{1~3})アルキル、-CO₂(C_{1~3})アルキルで置換されてもよいし、またはアルキル鎖に1以上のO原子を含んでいてもよい）、C_{2~6}直鎖もしくは分枝アルケニル、C_{2~6}直鎖もしくは分枝アルキニル、または-C_{1~3}アルキル-NR⁸R⁹基（ここで、R⁸およびR⁹は独立にH、C_{1~3}アルキルであるか、またはともに、所望によりO、NもしくはSから選択される他のヘテロ原子を含んでもよい5もしくは6員の複素環式基を形成する）を表し；

R⁴およびR⁵は独立に

-C_{3~8}シクロアルキル

20

-直鎖もしくは分枝C_{1~6}アルキル

-水素

-直鎖もしくは分枝C_{2~6}アルケニル

-アリールまたは置換アリール、

-ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリール基をはじめとする、複素環式基または置換複素環式基を表し；

R⁶およびR⁷は独立にOまたはSを表す

（ただし、

yおよびy'がともに1を表し；

kが1を表し；

30

p'が0を表し；

R²がHまたはMeを表し；

R³がHを表し；

XがOまたはNHを表し；かつ、

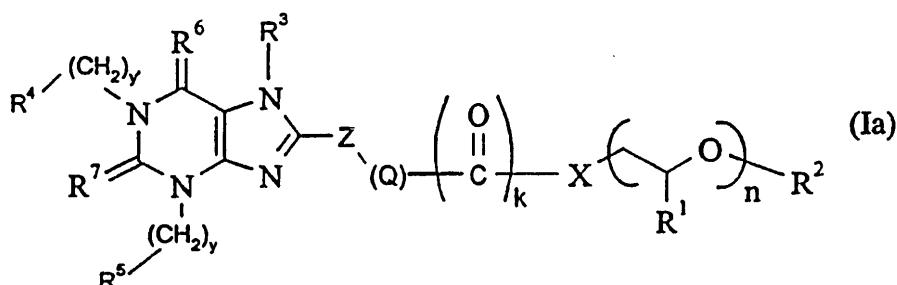
Zがフェニルを表す場合、

R⁴およびR⁵はともにはシクロヘキシルを表さない）}。

【請求項2】

下式(Ia)の化合物、またはその溶媒和物：

【化2】



{式中、

Zは5もしくは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

50

ール（該シクロアルキル、アリール、置換シクロアルキルまたは置換アリールは所望によりO、NまたはSから選択される1以上のヘテロ原子を含む）を表し；

R¹は水素またはメチルを表し；

R²は水素、C₁~C₂アルキル、アリールまたはアラルキルを表し；

kは0または1を表し；

nは8~20の整数を表し；

Xは-O-、-N(H)-、-N(C₁~C₆アルキル)-、-N(C₃~C₈シクロアルキル)-、-N[(CH₂CH₂O)_m(C₁~C₂アルキル、アリールまたはアラルキル)]-、-CH₂O-、-CH₂NH-、-CH₂N(C₁~C₆アルキル)-、-CH₂N(C₃~C₈シクロアルキル)-、または-C₁~C₂アルキル-を表し；

mは0~12を表し；

Qは(-CH₂)_p、(-CH=CH-)_p、(-C-C-)_p、(-(O)_pCH₂-)_pまたは(-CH₂(O)_p)_p（式中、pおよびp¹は独立に0~4までの整数を表す）を表し；

yおよびy'は独立に0~10までの整数を表し；

R³はH、直鎖もしくは分枝C₁~C₂アルキル（所望によりフェニル、-CO-フェニル、CN、-CO(C₁~C₃)アルキル、-CO₂(C₁~C₃)アルキルで置換されてもよいし、またはアルキル鎖に1以上のO原子を含んでいてもよい）、C₂~C₆直鎖もしくは分枝アルケニル、C₂~C₆直鎖もしくは分枝アルキニル、または-C₁~C₃アルキル-NR⁸R⁹基（ここで、R⁸およびR⁹は独立にH、C₁~C₃アルキルであるか、またはともに、所望によりO、NもしくはSから選択される他のヘテロ原子を含んでもよいもしくは6員の複素環式基を形成する）を表し；

R⁴およびR⁵は独立に

-C₃~C₈シクロアルキル

-直鎖もしくは分枝C₁~C₆アルキル

-水素

-直鎖もしくは分枝C₂~C₆アルケニル

-アリールまたは置換アリール、または

-ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリール基をはじめとする、複素環式基または置換複素環式基を表し；

R⁶およびR⁷は独立にOまたはSを表す

（ただし、

yおよびy'がともに1を表し；

kが1を表し；

p¹が0を表し；

R³がHを表し；

XがOまたはNHを表し；かつ、

Zがフェニルを表す場合、

R⁴およびR⁵はともにはシクロヘキシルを表さない）}。

【請求項3】

R³がC₁~C₃アルキル-NR⁸R⁹を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

Zがフェニル環、チオフェン環またはピリジン環を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

Zがフェニル環を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

下式の群が、前記フェニル環とパラ位で結合している、請求項5に記載の化合物。

- 2 , 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 (二環式 (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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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

20

30

40

50

(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - 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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 50

桂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 - モルホリノプロピル) - 1H - プリン - 8 - イル) 桂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) 桂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) 桂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) 桂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) 桂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(シクロヘキシルエチル) - 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) 桂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) 桂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 - プリン - 8 - イル) 桂皮酸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 50

- 2 , 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル] 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル] 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル] 桂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
 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 - 9 H - プリン - 8 - イル] ベンジルアミンへ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 - 9 H - 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 - 9 H - 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; 20
 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 - 1 H - 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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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; または
 (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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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
 である、化合物。
 【請求項 25】
 (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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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(プロピル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 50

オキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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(二環式(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - シクロヘキシルメチル - 3 - プチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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, 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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸ヘキサエチレングリコールドデシリエーテルエステル;

(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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(シクロヘキシルメチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸 - 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) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 (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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - モルホリノプロビル) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - 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 (シクロヘキシルエチル) - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジオキソ - 7 - メチル - 1 H - 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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - 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 - 1 H - 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 - 1 H - プリン - 8 - イル] - 2 - チエニル] - 2 - プロピオニ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 - 9 H - 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エステル ;

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) 桂皮酸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] 桂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) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド；または

(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) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

である、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

治療に用いられる、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を医薬上許容される賦形剤または担体とともに含んでなる、医薬組成物。

【請求項28】

炎症、免疫系疾患、および白血球と内皮の間の接着が疾病の病因となるいずれかの疾患を治療する薬剤を製造するための、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項29】

炎症組織への白血球の浸潤に関する、炎症または免疫系疾患を治療する薬剤の製造における、請求項28に記載の化合物の使用。

【請求項30】

喘息、成人性呼吸困難症候群、肺気管支炎、囊胞性纖維症、慢性関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、骨関節炎、通風性関節炎、ブドウ膜炎、結膜炎、炎症性内臓症状、クローン病、潰瘍性大腸炎、末端直腸炎、食道炎、NSAID誘発性胃腸傷害、化学療法誘発性粘膜炎、エイズ関連下痢、感染性下痢、乾癬、湿疹、皮膚炎、および冠状動脈閉塞傷害からなる群より選択される、炎症または免疫系疾患を治療する薬剤の製造における、請求項28に記載の化合物の使用。

【請求項31】

炎症、免疫系疾患、および白血球と内皮の間の接着が疾病の病因となるいずれかの疾患の治療において用いられる、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項32】

炎症組織への白血球の浸潤に関する、炎症または免疫系疾患の治療において用いられる、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項33】

喘息、成人性呼吸困難症候群、肺気管支炎、囊胞性纖維症、慢性関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、骨関節炎、通風性関節炎、ブドウ膜炎、結膜炎、炎症性内臓症状、クローン病、潰瘍性大腸炎、末端直腸炎、食道炎、NSAID誘発性胃腸傷害、化学療法誘発性粘膜炎、エイズ関連下痢、感染性下痢、乾癬、湿疹、皮膚炎、および冠状動脈閉塞傷害からなる群より選択される、炎症または免疫系疾患の治療において用いられる、請求項27に記

10

20

30

40

50

載の医薬組成物。

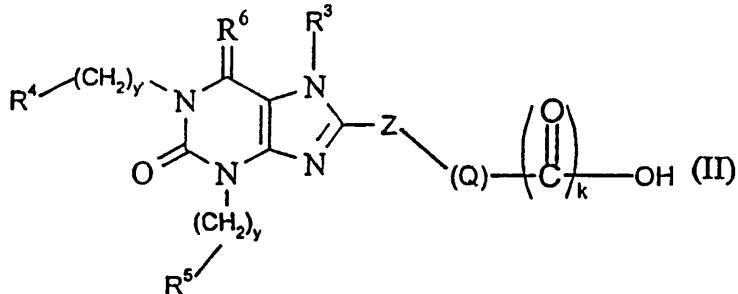
【請求項 3 4】

炎症、免疫系疾患、および白血球と内皮の間の接着が疾病の病因となるいづれかの疾患を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 5 のいづれか一項に記載の化合物の治療上有効な量をヒト以外の患者に投与することを含んでなる、方法。

【請求項 3 5】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその溶媒和物の製造方法であって、下式 (II) の化合物またはその活性型の誘導体を

【化 4】

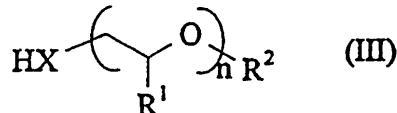


10

下式 (III) の化合物と反応させて、

【化 5】

20



{式中、Q、X、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、y、y' および n は請求項 1 の定義に同じ}

さらに、所望により式 (I) の化合物を変換して式 (I) の別の化合物または対応する溶媒和物を形成させることを含んでなる、方法。

【発明の詳細な説明】

30

【0 0 0 1】

【発明の背景】

発明の分野

本発明はキサンチン類のグリコール誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬製剤、ならびに医療、特に炎症、免疫系疾患、敗血性ショック、循環障害および胃腸管の炎症、感染症または損傷の治療および予防におけるそれらの使用に関する。

【0 0 0 2】

40

背景技術

血管内皮への白血球の接着は種々の疾病的病因において重要な役割を果たす。この接着は周辺組織への白血球の移動の初期の必須段階であり、炎症および免疫系疾患の開始と持続に不可欠である。接着のプロセスは内皮細胞における接着分子の誘導またはアップレギュレーションに依存し、それにより白血球が血管および組織の損傷に著しく帰する疾病的重要な標的となる。

【0 0 0 3】

白血球と内皮細胞との接着性の相互作用を特異的に遮断または阻害する小分子の発見および開発は、特に炎症性疾患については治療介入の魅力ある領域である。現行の抗炎症治療は効力が限られたものであり、しばしば重大な副作用が伴う。発明者らは本明細書で低濃度で培養ヒト臍帯静脈内皮細胞で接着分子の発現を阻害する、選択されたフェニルキサンチン誘導体の一連の複合エステルおよびアミドの発見を記載する。従ってこれらの化合物は炎症、免疫系疾患、感染症、循環不全、および白血球と内皮の間の接着が主要な役割を

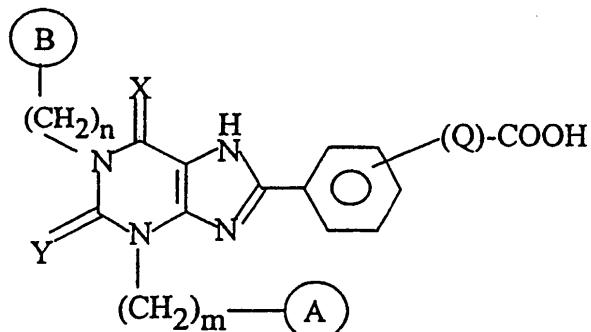
50

果たすその他多くの症状の治療に必要とされる。

【0004】

PCT出願第WO 96 04 280号では、下式の化合物ならびにその塩、溶媒和物および医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、免疫系疾患、敗血性ショック、循環障害および胃腸管の炎症、感染症または損傷の治療におけるそれらの治療が記載されている。

【化7】



10

{式中、mおよびnは独立に0～10までの整数であり；

XおよびYは独立に酸素または硫黄であり；

20

(-Q-)は(-CH2-)_pまたは(-CH=CH-)_p（ここで、pは1～4までの整数である）であり；

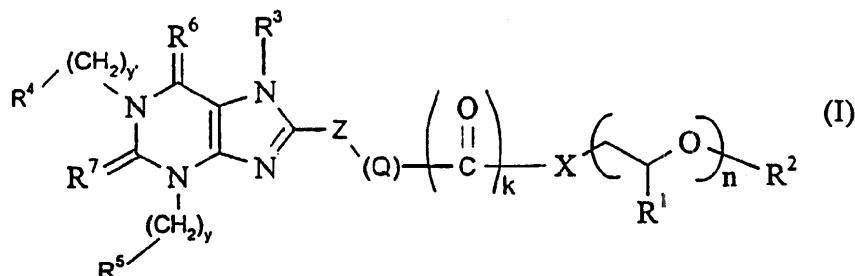
AおよびBは独立にメチル、分枝C₃～₆アルキル、C₃～₈シクロアルキルまたはC₃～₈シクロアルケニルである}。

【0005】

【発明の概要】

従って本発明は、下式(I)の化合物、またはその溶媒和物を提供する。

【化8】



30

{式中、

Zは5もしくは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（該シクロアルキル、アリール、置換シクロアルキルまたは置換アリールは所望によりO、NまたはSから選択される1以上のヘテロ原子を含む）を表し；

40

R¹は水素またはメチルを表し；

R²は水素、C₁～₁₂アルキル、アリールまたはアラルキルを表し；

kは0または1を表し；

nは1～50の整数を表し；

Xは-O-、-N(H)-、-N(C₁～₆アルキル)-、-N(C₃～₈シクロアルキル)-、-N[(C₁～₈アルキル)(C₃～₈シクロアルキル)]-、-N[(CH₂CH₂O)_m(C₁～₁₂アルキル、アリールまたはアラルキル)]-、-CH₂O-、-CH₂NH-、-CH₂N(C₁～₆アルキル)-、-CH₂N(C₃～₈シクロアルキル)-、または-C₁～₁₂アルキル-を表し；

mは0～12を表し；

50

Q は $(-\text{CH}_2)_p$ 、 $(-\text{CH}=\text{CH}-)_p$ 、 $(-\text{C}\text{---C}-)_p$ 、 $(-\text{(O)}_{p+1}\text{CH}_2-)_p$ または $(-\text{CH}_2(\text{O})_{p+1})_p$ (式中、p および p^1 は独立に 0 ~ 4 までの整数を表す) を表し；

y および y' は独立に 0 ~ 10 までの整数を表し；

R^3 は H、直鎖もしくは分枝 $C_{1\sim 12}$ アルキル (所望によりフェニル、 $-\text{CO-}$ フェニル、CN、 $-\text{CO(C}_{1\sim 3}\text{)}$ アルキル、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1\sim 3})$ アルキルで置換されてもよいし、またはアルキル鎖に 1 以上の O 原子を含んでいてもよい)、 $C_{2\sim 6}$ 直鎖もしくは分枝アルケニル (所望によりフェニル、 $-\text{CO-}$ フェニル、CN、 $-\text{CO(C}_{1\sim 3}\text{)}$ アルキル、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1\sim 3})$ アルキルで置換されてもよいし、あるいはアルキル鎖に 1 以上の O 原子を含んでいてもよい)、 $C_{2\sim 6}$ 直鎖もしくは分枝アルキニル、または $-\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル - NR^8R^9 基 (ここで、 R^8 および R^9 は独立に H、 $C_{1\sim 3}$ アルキルであるか、またはともに、所望により O、N もしくは S から選択される他のヘテロ原子を含んでもよい) 5 もしくは 6 員の複素環式基を形成する) を表し；

R^4 および R^5 は独立に

- $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル

- 直鎖もしくは分枝 $C_{1\sim 6}$ アルキル

- 水素

- 直鎖もしくは分枝 $C_{2\sim 6}$ アルケニル

- アリールまたは置換アリール、

- ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリール基をはじめとする、複素環式基または置換複素環式基を表し；

R^6 および R^7 は独立に O または S を表す

(ただし、

y および y' がともに 1 を表し；

k が 1 を表し；

p^1 が 0 を表し；

R^2 が H または Me を表し；

R^3 が H を表し；

X が O または NH を表し；かつ、

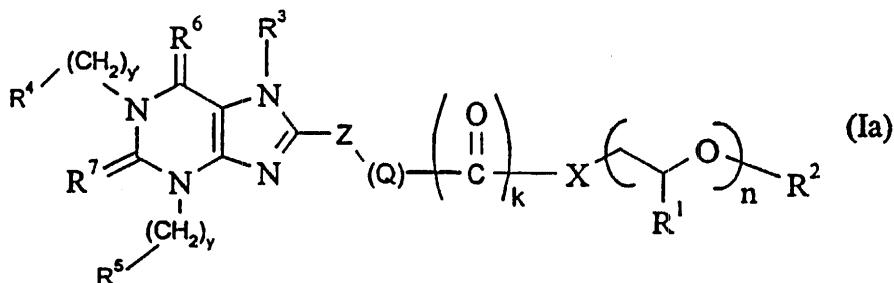
Z がフェニルを表す場合、

R^4 および R^5 はともにはシクロヘキシルを表さない) }。

【0006】

本発明はまた、下式 (Ia) の化合物、またはその溶媒和物を提供する。

【化9】



{ 式中、

Z は 5 もしくは 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 (該シクロアルキル、アリール、置換シクロアルキルまたは置換アリールは所望により O、N または S から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む) を表し；

R^1 は水素またはメチルを表し；

R^2 は水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、アリールまたはアラルキルを表し；

k は 0 または 1 を表し；

10

20

30

40

50

nは1～50の整数を表し；

Xは-O-、-N(H)-、-N(C₁～₆アルキル)-、-N(C₃～₈シクロアルキル)-、-N[(CH₂CH₂O)_m(C₁～₁₂アルキル、アリールまたはアラルキル)]-、-CH₂O-、-CH₂NH-、-CH₂N(C₁～₆アルキル)-、-CH₂N(C₃～₈シクロアルキル)-、または-C₁～₁₂アルキル-を表し；

mは0～12を表し；

Qは(-CH₂)_p、(-CH=CH-)_p、(-C-C-)_p、(-(O)_{p+1}CH₂-)_pまたは(-CH₂(O)_{p+1})_p（式中、pおよびp¹は独立に0～4までの整数を表す）を表し；

yおよびy'は独立に0～10までの整数を表し；

R³はH、直鎖もしくは分枝C₁～₁₂アルキル（所望によりフェニル、-CO-フェニル、CN、-CO(C₁～₃)アルキル、-CO₂(C₁～₃)アルキルで置換されてもよいし、またはアルキル鎖に1以上のO原子を含んでいてもよい）、C₂～₆直鎖もしくは分枝アルケニル、C₂～₆直鎖もしくは分枝アルキニル、または-C₁～₃アルキル-NR⁸R⁹基（ここで、R⁸およびR⁹は独立にH、C₁～₃アルキルであるか、またはともに、所望によりO、NもしくはSから選択される他のヘテロ原子を含んでもよい5もしくは6員の複素環式基を形成する）を表し；

R⁴およびR⁵は独立に

-C₃～₈シクロアルキル

-直鎖もしくは分枝C₁～₆アルキル

-水素

-直鎖もしくは分枝C₂～₆アルケニル

-アリールまたは置換アリール、

-ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリール基をはじめとする、複素環式基または置換複素環式基を表し；

R⁶およびR⁷は独立にOまたはSを表す

（ただし、

yおよびy'がともに1を表し；

kが1を表し；

p¹が0を表し；

R³がHを表し；

XがOまたはNHを表し；かつ、

Zがフェニルを表す場合、

R⁴およびR⁵はともにはシクロヘキシルを表さない）}。

【0007】

【発明の具体的説明】

本明細書において「アリール」とは、少なくとも一つの芳香環（例えば、フェニルまたはビフェニル）またはその中の少なくとも一つの環が芳香族である多重縮合環（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、またはフェナントリル）を持つ炭素原子6～14個を有する炭素環式基をいう。

【0008】

本明細書において「置換アリール」とは、所望により1以上の官能基、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、複素環、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、スルファミドなどで置換されたアリールをいう。

本明細書において「アラルキル」とは、アリールもしくは置換アリール基によって置換されている直鎖または分枝アルキル基であってもよいC₁～₁₂アルキルをいう。

【0009】

本明細書において「置換アルキル」または「置換シクロアルキル」とは、所望により1以

上の官能基、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、カルボキシリ、ヒドロキシリ、アリール、アリールオキシ、複素環、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、スルファミドなどで置換されたアルキルまたはシクロアルキルをいう。

【0010】

本明細書において「複素環式基」とは、一つの環に7員までを有する飽和、不飽和または芳香族カルボン酸基（例えば、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、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）または多重縮合環（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、もしくはSなどの1～3個のヘテロ原子を有する飽和、不飽和、または芳香族炭素環式基をいう。複素環基を所望により、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、カルボキシリ、ヒドロキシリ、アリール、アリールオキシ、複素環基、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なくても、置換されていてもよい（すなわち、「置換複素環式基」）。

【0011】

本明細書において「ヘテロアリール」とは、その中の少なくとも一つの複素環が芳香族である複素環基をいう。

本明細書において「置換ヘテロアリール」とは、所望により、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、カルボキシリ、ヒドロキシリ、アリール、アリールオキシ、複素環、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、スルファミドなどはじめとする1以上の置換基で置換された複素環式基をいう。

【0012】

本明細書において「C₁～₂アルキル」とは、示された数の炭素原子を含有する直鎖または分枝アルキル基をいう。

「C₂～₆アルケニル」とは、2～6個の炭素原子、例えばプロペニレンを含有する直鎖または分枝鎖アルケニル基をいう。

「C₃～₈シクロアルキル」には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンおよびシクロオクタンのような3～8個の炭素原子を含有する環式基が含まれ、また架橋シクロアルキル基、例えばノルボヌニルが含まれる。

【0013】

一つの特定の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物(式中、R⁴およびR⁵は独立に、C₃～₈シクロアルキル、直鎖または分枝C₁～₆アルキル基、ハロゲン、または、直鎖または分枝C₂～₆アルケニルを表す)を提供する。

もう一つの態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物(式中、R⁴およびR⁵は独立にアリールまたは置換アリールを表す)を提供する。

もう一つの態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物(式中、R⁴およびR⁵は独立にヘテロアリールおよび置換ヘテロアリール基を含む、複素環基または置換複素環基を表す)を提供する。

【0014】

もう一つの態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物(式中、R³はC₁～₃アルキルNR⁸R⁹を表し、R⁸およびR⁹は独立にHまたはC₁～₃アルキルを表す)を提供する。

もう一つの態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物(式中、R³はC₁～₃アルキルNR⁸R⁹を表し、R⁸およびR⁹はともに、所望によりO、NまたはSより選択される他のヘテロ原子を含有する5または6員の複素環式基を形成する)を提供

10

20

30

40

50

する。

【0015】

もう一つの態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物(式中、Zは、ヘテロ原子を含有しない5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す)を提供する。

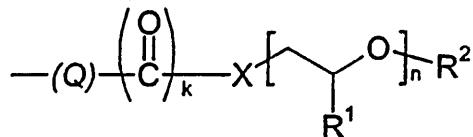
もう一つの態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物(式中、Zは、独立にO、NまたはSより選択される1~3個のヘテロ原子を含有する、5または6員のシクロアルキル、アリール、置換シクロアルキルまたは置換アリールを表す)を提供する。

【0016】

一つの好ましい態様では、式Iの化合物は、Zがフェニル環、チオフェン環またはピリジン環、さらに好ましくはフェニルを表すものと定義される。

好ましくは、下式の群はいずれの好適な位置でZと結合していてもよい。

【化3】



10

20

Zがフェニルであるときは、好ましくはこの基はパラ位でフェニル基と結合している。

【0017】

一つの好ましい態様では、式Iの化合物は、R¹がHであるものと定義される。

もう一つの好ましい態様では、式Iの化合物は、R²がメチルまたはエチルであるものと定義される。

一つの好ましい態様では、式Iの化合物は、kが1であるものと定義される。もう一つの好ましい式Iの化合物群は、nが8~20、さらに好ましくは8~15であるものと定義される。しかしながら、R³がH以外のものであるような本発明の一つの態様では、nは好ましくは、5~20のように、8~20より短くてもよい。同様に、kが0であるときは、nは好ましくは、5~20のように、8~20より短くてもよい。

30

【0018】

さらにもう一つの好ましい式Iの化合物群は、Xが-O-、-N(H)-、-N(CH₃)-であるものと定義される。

一つの好ましい態様では、式Iの化合物は、Qが(-CH=CH-)_pであるものと定義される。さらに好ましくは、化合物は、Qが(-CH=CH-)_pであり、かつ、pが1であるものと定義される。

【0019】

一つの好ましい式Iの化合物群は、yおよびy'が同一であるものと定義される。さらに好ましくは、式Iの化合物は、yおよびy'が1であるものと定義される。

【0020】

もう一つの好ましい態様では、式Iの化合物は、R³がメチルであるものと定義される。

もう一つの好ましい式Iの化合物群は、R⁴およびR⁵が独立に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より選択されるものと定義される。さらに好ましくは、R⁴およびR⁵は独立にシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、およびフェニルより選択される。ある好ましい化合物群は、R⁴およびR⁵が異なるものと定義されるが、もう一つの好ましい化合物群は、R⁴およびR⁵が同一であるものと定義される。

40

【0021】

もう一つの好ましい態様では、R⁶およびR⁷は同一である。さらに好ましくは、R⁶およびR⁷は双方とも0である。

50

さらなる態様によれば、本発明は、上記でXが-O-であり、かつ、R¹がHであると定義される式(I)または(Ia)の化合物を提供し、これらの中では、nが8~20の整数である化合物が好ましく、nが8~15の整数であるものがさらに好ましい。

【0022】

本発明は上記の特定の好ましい基の組み合わせ総てを包含するものと理解すべきである。

【0023】

本発明はまた、式(I)または(Ia)の化合物のいずれかの割合での混合物、例えば、同一サンプル内でnが異なるものも含む。

【0024】

本発明の特に好ましい化合物としては、

(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)桂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]桂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)桂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)桂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)桂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)桂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)桂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)桂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)桂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-イル)桂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)桂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(二環式(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)桂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)桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

【0025】

(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸ヘキサエチレングリコールドデシリエーテルエステル ;

【0026】

(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - 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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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

10

20

30

40

50

- 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド;

【0027】

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 - 10
- ジオキソ - 9 H - 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 - 20
- ジオキソ - 9 H - 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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 20
桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 30
桂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 - モルホリノプロピル) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル;

【0028】

(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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - 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(シクロヘキシルエチル) - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 2, 6 - 50

- ジオキソ - 7 - メチル - 1 H - 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 - 1 H - 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 - ベンジル - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - 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 - ベンジル - 1 H - 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;

【 0 0 2 9 】

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 - 1 H - 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 - 1 H - 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 - 9 H - 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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸 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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル] 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル] 桂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 - 1 H - プリン - 8 - イル] 桂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 - 9 H - 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;

【 0 0 3 0 】

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 - 9 H - 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 - 50

-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(シクロヘキシリメチル)-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(シクロヘキシリメチル)-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)桂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(シクロヘキシリメチル)-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)桂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(シクロヘキシリメチル)-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

が挙げられる。

【0031】

さらに特に好ましい化合物としては

(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)桂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(シクロヘキシリメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]桂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)桂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)桂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)桂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(シクロヘキシリエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂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)桂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-イル)桂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-シクロヘキシリメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂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(二環式(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)桂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-シクロヘキシリメチル-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)桂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

20

30

40

50

(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル；

【0032】

(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - 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；

【0033】

(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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸 - 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) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - 9 H - 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；

(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 - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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

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 - メチル - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂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 - モルホリノプロピル) - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル ;

【 0034 】

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

【 0035 】

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 - 1 H - 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 - 1 H - 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 - 1 H - プリン - 8 - イル] - 2 - チエニル] - 2 - 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 ;

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 - 9 H - 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 ;

10

20

30

40

50

(E) - 3 - (1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸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 - シクロヘキシリルメチル) - 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] 桂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(シクロヘキシリルメチル) - 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(シクロヘキシリルメチル) - 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; 10

(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) 桂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(シクロヘキシリルメチル) - 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) 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

が挙げられる。

【0036】

本発明の化合物は幾何学および光学異性体として存在し得る。かかる異性体は総て個々にまた混合物として、本発明の範囲内に含まれる。Qが二重結合を含む場合、E幾何学異性体の形態にある化合物が好ましい。

【0037】

これまでに記載されたように、式(I)または(Ia)の化合物およびその溶媒和物は炎症、免疫系疾患、組織損傷、感染症、癌および白血球の接着性の変化が疾病の病因となるいづれかの疾患の予防および治療に使用される。このことは以下、生物学的アッセイで証明されるが、そこでは本発明の代表的な化合物に活性があることが示された。

【0038】

炎症または免疫系疾患の例としては、肺、関節、眼、内臓、皮膚のそれ、特に炎症組織への白血球の浸潤に関するものが挙げられる。肺の症状としては、喘息、成人性呼吸困難症候群、肺気管支炎、および囊胞性纖維症（さらに、または別に内臓またはその他の組織に関わるもの）が挙げられる。関節の症状としては、慢性関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、骨関節炎、通風性関節炎、およびその他の関節炎症状が挙げられる。炎症性眼症状としては、ブドウ膜炎（虹彩炎を含む）および結膜炎が挙げられる。炎症性内臓症状としては、クローン病、潰瘍性大腸炎、および末端直腸炎が挙げられる。その他の胃腸管症状としては、歯周病、食道炎、NSAID誘発性胃腸傷害、化学療法誘発性粘膜炎、エイズ関連下痢および感染性下痢が挙げられる。皮膚疾患としては、乾癬、湿疹および皮膚炎（アレルギー性起源のものであるもの、またはそうでないもの）といった細胞増殖に関連するものが挙げられる。心臓症状としては、冠状動脈閉塞傷害が挙げられる。その他の炎症および免疫系疾患としては、慢性炎症、内毒素ショック、平滑筋増殖不全（例えば、血管形成術後の再狭窄）、および移植術後の組織拒絶における組織壊死が挙げられる。循環疾患の例としては、冠状動脈閉塞傷害および再灌流傷害など、組織への白血球の浸潤の結果として起こる組織損傷を含むものが挙げられる。その他の疾患としては癌、ならびに大脳マラリアなどの感染症、後天性免疫不全症候群（AIDS）などのウイルス感染症、および接着分子の発現の変化が病因となるその他のいづれかの感染症が挙げられる。 30 40

【0039】

従って、本発明はまた、ヒトなどの哺乳類における炎症または免疫系疾患の治療または予防のための方法であって、式(I)または(Ia)の化合物、またはその医薬上許容される溶媒和物の治療上有効量を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明はさらに、

ヒトなどの哺乳類における敗血性ショックの予防または治療のための方法であって、式(I)または(Ia)の化合物、またはその医薬上許容される溶媒和物の治療上有効量を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0040】

あるいは、医療に用いられる、特にヒトなどの哺乳類における炎症または免疫系疾患の予防または治療に用いられる式(I)または(Ia)の化合物、またはその医薬上許容される溶媒和物が提供される。本発明はさらに、敗血性ショックの予防または治療に用いられる式(I)または(Ia)の化合物、またはその医薬上許容される溶媒和物を提供する。

【0041】

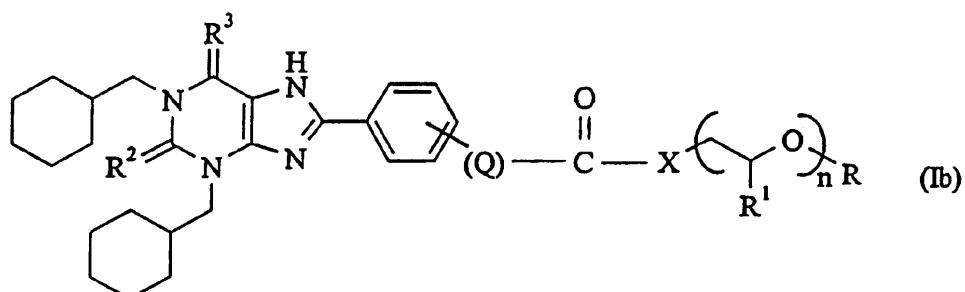
本発明のさらなる態様では、歯周病の治療に用いられる細胞接着分子阻害剤、好ましくは内皮細胞接着分子阻害剤、および細胞接着分子阻害剤、好ましくは内皮細胞接着分子阻害剤を用いる歯周病の治疗方法が提供される。
10

また、歯周病を治療する薬剤の製造に用いられる式(I)または(Ia)の化合物、および式(I)または(Ia)の化合物を用いて歯周病を治療する方法も提供される。

【0042】

また、歯周病を治療する薬剤の製造のための、下式(Ib)の化合物、またはその溶媒和物、ならびに治療上有効な量の式(Ib)の化合物を投与することにより歯周病を治療する方法も提供される。

【化4】



{式中、

Xは-O-または-NH-であり；

Qは(-CH₂-)_p、(-CH=CH-)_p、(-C-C-)_p(式中、pは0~4までの整数である)であり；

R¹は水素またはメチルであり；

R²およびR³は独立にOまたはSを表し；

nは1~50までの整数であり；かつ、

Rは水素またはメチルである}。

【0043】

また、歯周病を治療する薬剤の製造に用いられる、

(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]桂皮酸デカエチレングリコールメチルエーテルエステル；および
40

(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]桂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]桂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]桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエーテル；

50

ーテルアミド；

(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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

である化合物、および治療上有効な量の該化合物を投与することにより歯周病を治療する方法も提供される。

【0044】

また、歯周病を治療する薬剤の製造に用いられる(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル、および治療上有効な量の(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステルを投与することにより歯周病を治療する方法も提供される。10

【0045】

「細胞接着分子」阻害剤とは、細胞間結合を媒介する、動物細胞表面にあるタンパク質を特異的に遮断または阻害する化合物を含む。好ましくは「細胞接着分子阻害剤」とは、細胞接着分子の発現を阻害する化合物を含む。

【0046】

「内皮細胞接着分子」阻害剤とは、白血球と内皮との接着性相互作用を特異的に遮断または阻害する化合物を含む。これらの化合物は本明細書の以下に記載される内皮細胞接着アクセイを行うことにより同定できる。好ましくは、このアクセイにおけるこれらの化合物のIC₅₀値は500nM以下であり、より好ましくは100nM以下であり、いっそうより好ましくは50nM以下である。好ましくは「内皮細胞接着分子阻害剤」としては、内皮細胞接着分子の発現を阻害する化合物が含まれる。さらに好ましくは、内皮細胞接着分子としては、ICAM-1(細胞内接着分子-1)、E-セレクチン、VCAM-1およびMAdCAMが挙げられる。20

【0047】

所望の生物学的作用を達成するに必要な式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはその医薬上許容される溶媒和物の量は、それが意図される使用、投与手段、および受容者などのいくつかの因子に依存する。例えば敗血性ショックの治療のための典型的な一日用量は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の範囲内にあると考えられる。この用量は単回単位量として投与してもよいし、あるいは数回の個別単位用量または連続注入として投与してもよい。静脈用量は0.0025mg/kg~200mg/kgの範囲内にあると考えられ、典型的には点滴として投与される。30

【0048】

その他の病状の治療にも同様の用量が適用できる。エアゾルによる患者の肺への投与には、患者の気道表面液濃度が約2~1000μmolとなるに十分な化合物量を用いるべきである。炎症性皮膚病では、皮膚表面における同濃度(2~1000μmol)の達成が化合物の局部適用に望ましい。炎症治療のために経口投与される一日用量は0.05mg/kg~100mg/kg、最も好ましくは0.5mg/kg~20mg/kgの範囲内にあると考えられ、これは単回単位量または数回の個別単位量として投与できる。40

【0049】

従って本発明のさらなる態様では、有効成分として式の(I)もしくは(Ia)、またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を、医薬上許容される少なくとも1種の担体または賦形剤ととも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敗血性ショック、炎症および免疫系疾患などの症状の予防または治療に使用され得る。担体は受容者にとって医薬上許容されるものでなければならず、かつ、組成物中の他の成分と適合する、すなわちそれに有害な作用がないものでなければならない。担体は個体であっても液体であってもよく、好ましくは単位用量製剤、例えば錠剤として処方され、有効成分の重量の50

0.05～95%まで含有されてよい。本発明の医薬組成物には所望によりその他の生理学的に有効な成分を配合してもよい。

【0050】

可能性のある処方としては、経口投与、舌下投与、口内投与、非経口投与（例えば、皮下、筋肉内または静脈投与）、直腸投与、経皮投与をはじめとする局所投与、鼻腔内投与および吸入投与に適したものが挙げられる。ある患者に最も適した投与手段は治療される症状の性質および重篤度、ならびに有効化合物の性質にもよるが、例えば敗血性ショックの治療のためには可能であれば静脈投与が好ましい。しかしながら喘息などの症状の治療には経口または吸入が好ましい投与経路であろう。

【0051】

経口投与に好適な処方は、錠剤、カプセル剤、カシェ剤、トローチ剤などの個別単位として提供してもよく、各々所定量の有効化合物を粉末または顆粒として、水性または非水性液中の溶液または懸濁液として；あるいは水中油または油中水エマルションとして含有する。

【0052】

舌下または口内投与に好適な処方としては、有効化合物と、典型的には糖、アラビアガムまたはトラガカントガムなどの香味基剤とを含んでなるトローチ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはアラビアガムなどの不活性基剤中に有効化合物を含んでなる香錠が挙げられる。

【0053】

非経口投与に好適な処方は典型的には所定濃度の有効化合物を含有する滅菌水溶液を含んでなるが、この溶液は意図される受容者の血液と等張であることが好ましい。非経口投与に好適なさらなる処方としては、生理学的に適した補助溶剤および／または界面活性剤およびシクロデキストリンなどの複合体形成剤を含有する製剤が挙げられる。また水中油エマルションも非経口処方に好適な製剤である。かかる溶液は静脈投与するのが好ましいが、皮下または筋肉内注射によって投与してもよい。

【0054】

直腸投与に好適な製剤は、坐剤基剤を形成する1種以上の固形担体、例えばカカオバター中に有効成分を含んでなる単位用量坐剤として提供するのが好ましい。

【0055】

局所または鼻腔内適用に好適な製剤としては、軟膏、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、ジェル剤、スプレー剤、エアゾル剤および油剤が挙げられる。かかる製剤に好適な担体としては、石油ジェル、ラノリン、ポリエチレングリコール類、アルコール類、およびそれらの組み合わせが挙げられる。有効成分はかかる製剤に0.1～15重量%の濃度で存在するのが典型である。

【0056】

本発明の製剤は好適ないずれの方法によって製造してもよく、典型的には有効化合物と液体とを均一かつ緊密に混合するか、または固形担体を細粉するか、あるいは所望の割合で双方を行い、次いで必要であれば得られた混合物を所望の形に成形することにより製造すればよい。

【0057】

例えば錠剤は、有効成分の粉末または顆粒と、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤または界面活性分散剤などの1種以上の付加成分を含んでなる緊密混合物を圧縮する、または粉末状の有効成分と不活性液体希釈剤の緊密混合物を成形することによって製造すればよい。

【0058】

吸入投与に好適な製剤としては微粒子ダストまたはミストが挙げられ、これらは種々のタイプの計量与圧エアゾル、噴霧器または吸入器により発生させればよい。

【0059】

経口経由の肺投与においては、気管支へ確実に送達するための粉末または液滴の粒子径は典型的には0.5～10μm、好ましくは1～5μmの範囲である。鼻腔内投与において

10

20

30

40

50

は、鼻腔に確実に留まらせるために粒子径は好ましくは10~500μmである。

【0060】

計量吸入器とは、典型的には液化噴射剤中に有効成分の懸濁または溶液製剤を含有する与圧エアゾルディスペンサーである。使用の際これらの装置は計量、典型的には10~150μlを送達するのに適したバルブを通じて製剤を放出し、有効成分を含有する微粒子スプレーとなる。好適な噴射剤としては、特定のクロロフルオロカーボン化合物、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、およびそれらの混合物が挙げられる。この製剤は、特定の1以上の補助溶剤、例えばオレイン酸またはトリオレイン酸ソルビタンなどのエタノール系界面活性剤、酸化防止剤ならびに好適な香味剤をさらに含んでもよい。

10

【0061】

噴霧器は、狭いベンチュリオリフィスを通じた圧縮ガス、典型的には空気または酸素の加速化、または超音波振盪により、有効成分の溶液または懸濁液を治療用エアゾルミストへ変換する市販の装置である。噴霧器で用いるのに好適な製剤は液体担体中に製剤の40重量%まで、好ましくは20重量%未満を含まれる有効成分からなる。担体は典型的には水または希アルコール水溶液であり、好ましくは例えば塩化ナトリウムの添加により体液と等張に作製する。任意の添加剤としては、その製剤が無菌で製造されない場合には防腐剤、例えばメチルヒドロキシ-ベンゾエート、酸化防止剤、香味剤、揮発油、緩衝剤および界面活性剤が挙げられる。

【0062】

20

吸入投与に好適な製剤としては、細かく粉碎した粉末が挙げられ、これは吸入器によって送達するか、または経鼻的に鼻腔に取り込ませる。吸入器では、粉末は典型的にはゼラチンまたはプラスチック製のカプセルまたはカートリッジに含まれており、これらはその場所で穿孔または開裂され、吸入器の装置から引き込まれた空気によって、または手動操作ポンプによって粉末が送達される。吸入器で使用される粉末は有効成分単独からなるか、または有効成分、ラクトースのような好適な粉末希釈剤、および任意の界面活性剤を含んでなる粉末配合物からなる。有効成分は典型的には製剤の0.1~100重量部からなる。

【0063】

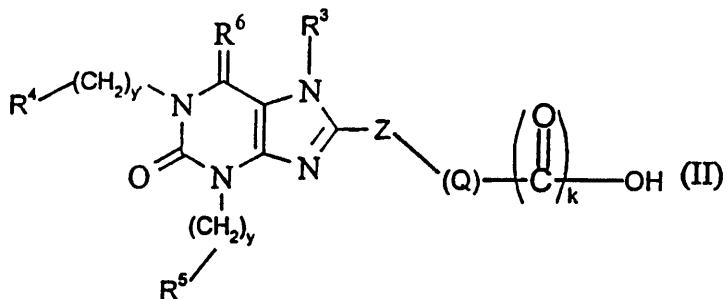
30

従って本発明のさらなる態様によれば、炎症または免疫系疾患の予防または治療のための薬剤の製造における式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはその医薬上許容される溶媒和物の使用が提供される。

【0064】

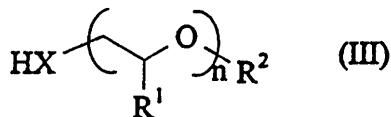
本発明の化合物はいずれの好適な有機化学の方法によって製造してもよい。従って本発明のさらなる態様によれば、式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはその溶媒和物を製造する方法であって、下式(II)の化合物またはその活性型の誘導体を

【化5】



式(III)の化合物と反応させて、

【化6】



{式中、Q、X、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、y、y'およびnは前記定義に同じ}さらに、所望により式(I)または(Ia)の化合物を変換して式(I)または(Ia)の別の化合物または対応する溶媒和物を形成させることを含んでなる方法が提供される。当業者ならば、本方法で使用され得る「活性型の誘導体」をT.W. Green & P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, pp 227-229の教示を用いて容易に決定できる。

【0065】

Xが酸素であるときは、エステル化は標準法によって、例えば、酸触媒を用いて、所望により、トルエン、ベンゼン、またはキシレンのような不活性溶媒を用いて達成してもよい。好適な酸触媒としては、鉛酸、例えば、硫酸、塩酸、およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、メタンスルホン酸、またはトルエンスルホン酸が挙げられる。エステル化は、典型的には、高温で、例えば、50~150で、好ましくは蒸留によって生成した水を除去しながら行われる。

【0066】

Xが酸素または-NH-であるときは、まずに式(I)の化合物の活性型誘導体を製造することにより反応を達成してもよい。好適な活性型誘導体としては活性エステルまたは酸ハロゲン化物が挙げられ、式(III)の化合物と反応させる前に単離してもよいし、またはin situで製造してもどちらでもよい。本方法に好適な試薬としては、塩化チオニル、塩化オキサリル、臭化オキサリル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五塩化リン、またはクロロリン酸ジエチルがある。特に有用な式(I)の化合物の活性エステルとしては、式(I)の化合物とN,N'-カルボニルジイミダゾールとの反応によって容易に製造されるアシリイミダゾールがある。

【0067】

式(I)の化合物の活性型誘導体の式(I)または(Ia)の化合物への変換は、不活性溶媒中において、所望により非求核塩基の存在下で達成してもよい。式(I)の化合物の活性型誘導体を式(I)または(Ia)の化合物に変換するのに好適な溶媒は、反応条件下で変化しないものである。好ましくは、これらのものとしては、ジエチルエーテルのようなエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル、またはベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは石油留分のような炭化水素、またはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、もしくはクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素、または酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、アセトニトリル、アセトンまたはニトロメタンが含まれる。前記の溶媒の混合物を使用することもまた可能である。N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

【0068】

本方法に使用することができる塩基は、一般に、非求核性の無機または有機塩基である。好ましくは、これらのものとしては、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属、炭酸カルシウムのような炭酸アルカリ土類金属、またはナトリウムもしくはカリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属アルコキシド、またはトリエチルアミンのような有機アミン(トリアルキル(C₁-C₆)-アミン)、または1,4-ジアゾビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアゾビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、ピリジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、もしくはN-メチルピペリジンのような複素環が挙げられる。塩

10

20

30

40

50

基として水素化ナトリウムのような水素化アルカリ金属を使用することもまた可能である。炭酸カリウムが好ましい。

【0069】

試薬は、一般に、式(II)の化合物の対応する誘導体1モルに対して、0.5~3モル当量、好ましくは1~1.5モル当量の量で使用する。一般に、塩基は、本発明の化合物1モルに対して、0.05~10モル当量、好ましくは1~2モルの量で使用する。

【0070】

本発明の化合物の製造方法は、一般に、約-30~約155の温度で、好ましくは約-10~約75で行われる。本製造方法は、一般に、常圧で行われる。しかしながら、この工程を高圧または減圧で(例えば、0.5~5バールの範囲で)行うこともまた可能である。

【0071】

Xが酸素または-NH-である一般式(I)または(Ia)において、R³置換基(R³は前記定義の通り)の導入は、不活性溶媒中、所望により非求核塩基の存在下で、反応性ハロゲン化アルキルまたはアシルと反応させることによって達成してもよい。本方法に好適な溶媒としては、好ましくは、ジエチルエーテルのようなエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル、またはベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは石油留分のような炭化水素、またはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、もしくはクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素、または酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、アセトニトリル、アセトンまたはニトロメタンが挙げられる。前記の溶媒の混合物を使用することもまた可能である。ジメチルホルムアミドまたは1,2-ジクロロエタンが好ましい。

【0072】

式(II)の化合物は、PCT出願第GB 9501808号および米国特許第4,981,857号に記載されているように、または当業者にとって明らかな類似の方法によつても製造され得る。

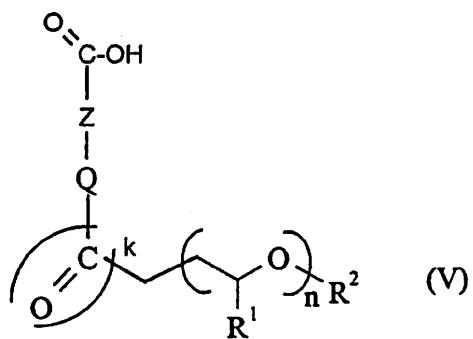
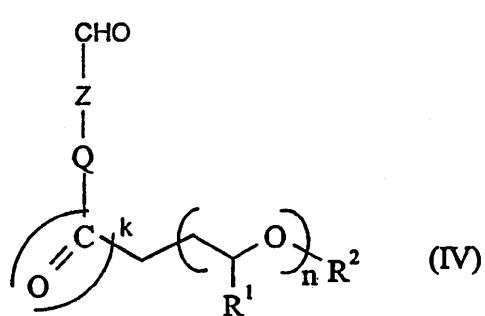
【0073】

式(II)の化合物は市販されており、あるいは文献の方法によって製造してもよい。例えば、R.A.Bartsch et al., J.Org.Chem. 1989, 54:857-860およびJ.M.Harris, Macromol.J.Sci. Rev. Polymer Phys. Chem. 1985, C25(3):325-373, およびS.Zalopsky, Bioconjugate Chem. 1995, 6:150-165, R.B.Greenwald, A.Pendri, D.Bolikal, J.Org.Chem. 1995, 60, 331-336; J.M.Harris, Rev. Macromol. Chem. Phys., 1985, C25(3), 325-373。

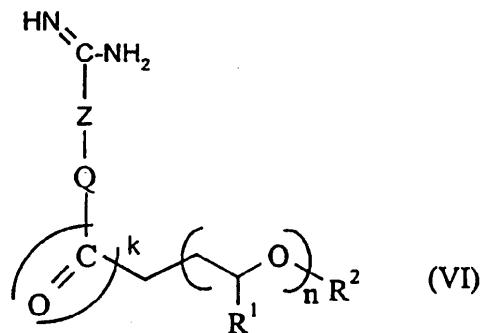
【0074】

あるいは、式(I)または(Ia)の化合物は、下式(IV)の化合物もしくはそのアセタール誘導体、または下式(V)の化合物もしくはその活性誘導体、または下式(VI)の化合物と、1,3-二置換-5,6-ジアミノウラシル(実施例に記載されたように製造され得る)との縮合によって製造してもよい。

【化8】



10



20

(式中、G、X、Z、R¹、R²およびnは前記定義の通り)

縮合は、PCT出願第GB9501808号に記載されているように極端でない温度で極性溶媒中で好適に行われる。

【0075】

式(I V)の化合物は、式(I I I)の化合物と好適なカルボン酸とのカップリングによって製造してもよい。このカップリングを達成する方法およびカルボン酸を製造する方法は、PCT出願第GB9501808号に記載されている。

【0076】

式(I)または(I a)の化合物のそれらの溶媒和物への変換は、当業者にとって公知の標準法によって達成され得る。

【0077】

式(I b)の化合物は、PCT出願の国際公開第WO 98.35966号に記載されているように製造および処方され得る。

【0078】

【実施例】

以下、例を挙げて本発明を説明するが、これら例は単の説明のためのものである。

【0079】

全反応は、乾燥アルゴンまたは窒素の正圧力下、乾燥したガラス容器中で行い、特に断りのない限りそれらを磁気攪拌した。敏感な液体および溶液はシリンドリまたはカニューレで移し、ゴムの隔膜を通して反応容器に入れた。特に断りのない限り、「減圧下で濃縮」または「真空中で」とは、約15mmHgでBuchi式回転蒸発器を使用することをいう。

40

全温度をセ氏度(°)で補正せずに報告する。特に断りのない限り、部およびパーセントは総て重量をもとにしている。

【0080】

市販等級の試薬および溶媒を精製せずに使用した。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Merck社製KGA(EM Science)プレコートガラス板シリカゲル60AF-254 250μmプレートで行った。プレートの可視化は以下の技術の一つ以上により達成した：(a)紫外線照射、(b)ヨウ素蒸気への暴露、(c)エタノール中のホ

50

スホモリブデン酸 10 % 溶液へのプレートを浸漬した後に加熱、(d) 硫酸セシウムにプレートを浸漬した後に加熱、(e) 過マンガン酸カリウムの 10 % 水溶液にプレートを浸漬した後に加熱、および / または (f) モリブデン酸アンモニウム溶液にプレートを浸漬した後に加熱。カラムクロマトグラフィー (シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー) は、230 ~ 400 メッシュの Millinokrodt Sillic AR シリカゲルを用いて行った。

【0081】

融点は Mel-Temp 融点測定装置を用いて決定し、補正はしていない。プロトン (¹H) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、(300 MHz)、Varian Unity 400 (400 MHz)、または Varian VXR 300 (300 MHz) 分光計のいずれかで、標準として Me₄Si (0.00) または残りをプロトン化した溶媒 (CHCl₃ 7.26; MeOH 3.30; DMSO 2.49) のいずれかを用いて測定した。炭素 (¹³C) NMR スペクトルは、Varian Unity 300 (75 MHz) 分光計で、標準として溶媒 (CDCl₃ 77.00; MeOH-d₃ 49.0; DMSO-d₆ 39.5) を用いて測定した。低分解能質量スペクトルは、陽イオン電子スプレー モードで操作する Micromass Platform 分光計、または高速原子衝撃 (FAB) 源 (セシウムガン) を備えた VG 70SQ 分光計のいずれかを用いて測定した。Micromass 装置はヨウ化ナトリウムで 100 ~ 1100 原子質量単位 (a.m.u.) の範囲で較生すると、約 0.2 a.m.u. の質量精度が得られた。VG 70SQ 装置の分解能は、7 kV の電圧の加速に対して約 1000 ppm (約 0.1 a.m.u.) に設定した。ヨウ化セシウムを用いて、この装置を 100 ~ 1500 a.m.u. の範囲で較正した。サンプルマトリックスとして m-ニトロベンジルアルコールを用いて FAB 質量スペクトルを得た。

元素分析は Atlantic Microlab, Inc. の Norcross, GA によって行った。下に記載した全化合物は、当てはめた構造と一致した NMR スペクトル、LRMS および元素分析または HRMS のいずれかを示した。

【0082】

キサンチンカルボン酸の一般合成法

例 1

化合物 1 の製造

(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]桂皮酸

(a) 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)尿素

シクロヘキサンメチルアミン (Aldrich, 68.66 g) および 5 N 水酸化ナトリウム (Fisher, 200 ml) の混合物を冷却しながら (-10) 激しく攪拌し、同時にトルエン (600 ml) 中のホスゲン (30.0 g) 溶液をすばやく添加した。20 分間攪拌した後、得られた混合物を濾過し、沈殿した固体を水で洗浄して乾燥させ (0.5 トル)、白色の粉末として 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)尿素を得た (72.72 g, 95%)。融点 150 ~ 152 °C。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 5.74 (br t, J = 5.8 Hz, 2, 2NH), 2.81 (t, J = 6.3 Hz, 4, 2NCH₂), 1.62, 1.25 および 0.85 (すべて m, 22, 2シクロヘキシル)。

分析 C₁₅H₂₈N₂O の理論値: C, 71.38; H, 11.18; N, 11.10%。測定値: C, 71.22; H, 11.17; N, 11.15%。

【0083】

(b) 6-アミノ-1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)ウラシル

シアノ酢酸 (Aldrich, 21.0 g) を無水酢酸 (260 ml) に溶かした。この溶液を 1,3-ビス(シクロヘキシルメチル)ウレア (工程 (a) から、54.5 g) に加え、この溶液を窒素下、80 °C で 2 時間維持した。揮発性物質を真空除去し、残りの油状物質の 10 % 水 - エタノール分 (3 × 400 ml) を蒸発させ乾燥させた。残った固

10

20

30

40

50

体を、10%炭酸ナトリウム水溶液を添加することによりpHを10に調節した80のエタノール(600ml)-水(300ml)に溶かした。この熱い溶液を水(75ml)で希釈して周囲温度まで冷ました。生じた無色の結晶を濾別し、水で洗浄して0.5トルで乾燥させ、6-アミノ-1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)ウラシルを得た(64.98g, 94%)。融点138~141。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 6.73(br s, 2, NH₂), 4.63(s, 1, H-5), 3.67(d, J=7.3 Hz, 2, NCH₂), 3.57(d, J=7.3 Hz, 2, NCH₂), 1.55および1.09(双方ともm, 22, 2シクロヘキシリル)。

分析 C₁₈H₂₉N₃O₂·H₂Oの理論値: C, 64.07; H, 9.26; N, 10.12.45. 測定値: C, 63.98; H, 9.27; N, 12.48.

【0084】

(c) 6-アミノ-1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5-ニトロソウラシル
6-アミノ-1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)ウラシル(工程(b)から、25.0g)を冰酢酸(440ml)、水(440ml)およびエタノール(440ml)に還流下で溶かした。この溶液に亜硝酸ナトリウム(5.65g)を加えた。得られた混合物を周囲温度までゆっくり冷ましながら攪拌した。ラベンダー色の沈殿を濾別し、1:1水-エタノールで洗浄して乾燥させ、薄紫色の結晶として6-アミノ-1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5-ニトロソウラシルを得た(23.46g, 86%)。融点240~243(起沸を伴う)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 13.23(br s, 1, =NOH), 9.00(br s, 1, =NH), 3.73(br t, J=6.86, 4, 2NC_H₂), 2.0-1.6および1.7-1.1(双方ともm, 全22, 2シクロヘキシリル)。

分析 C₁₈H₂₈N₄O₃の理論値: C, 62.05; H, 8.10; N, 16.08. 測定値: C, 62.13; H, 8.12; N, 16.03.

【0085】

(d) (E)-4-[1,3ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]桂皮酸

標題化合物を、J. Perutmat tam, Syn. Commun. 1989, 19: 3367-3370の方法により1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5,6-ジアミノウラシルから製造した。10%パラジウムカーボンを含むメタノール(250ml)-水(250ml)中の6-アミノ-1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5-ニトロソウラシル(工程(c)から、5.00g)の混合物を、パール・シェーカーで水素下(50psi)で2時間振盪して、1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5,6-ジアミノウラシルを新たに製造した。触媒を濾去し(セライト)、無色の濾液を濃縮して25mlとした。4-ホルミル桂皮酸(Aldrich, 2.53g, 14.35mmol)をこの1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5,6-ジアミノウラシル溶液に加え、得られた黄色の混合物を濃縮し、残った黄色固体の無水エタノール分を蒸発させて乾燥した。得られた黄色粉末(シップ塩基中間体)をヨウ素(4.0g)とともに60(油浴)で20時間ジメトキシエタン(115ml)中で攪拌した。チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液を、ヨウ素の色が完全になくなるまで暖かい反応混合物に加えた。淡黄色の沈殿を濾別し、水で洗浄し、0.5トルで乾燥させ、淡黄色の粉末として(E)-4-[1,3ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]桂皮酸を得た(6.73g, 91%)。融点>300。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 13.80および12.40(双方ともbr m, 各々1, CO₂HおよびNH), 8.12(d, J=8.3 Hz, 2, 2フェニルCH), 7.84(d, J=8.4 Hz, 2, 2フェニルCH), 7.64(d, J=16.0 Hz, 1, CH=), 6.64(d, J=16.0 Hz, 1, CH=), 3.93(d, J=7.0 Hz, 2, CH₂N), 3.79(d, J=50

= 6.8 Hz, 2, CH₂N), 2.0-1.4 および 1.3-0.85 (双方とも br m, 全 22, 2 シクロヘキシル)。

分析 C₂₈H₃₄N₄O₄ の理論値: C, 68.55; H, 6.99; N, 11.42. 測定値: C, 68.45; H, 6.98; N, 11.48.

【0086】

下記の第1表に挙げられた化合物は上記の例1を製造するために使用した方法およびWO 96/04280 (February 15, 1996), US 4,981,857 (January 1, 1991) ならびにUS 5,017,577 (May 21, 1991) と同様の方法で製造した。

【0087】

【表1】

第1表

例	名称	分析値	融点(°C)
2	(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)桂皮酸	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₄ の理論値: C, 70.28; H, 4.64; N, 11.71; 測定値: C, 70.04; H, 4.67; N, 11.63	>300
3	(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)桂皮酸	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄ の理論値: C, 67.51; H, 6.54; N, 12.11; 測定値: C, 67.55; H, 6.59; N, 12.15	>300
4	(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)桂皮酸	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ の理論値: C, 62.82; H, 5.80; N, 14.65; 測定値: C, 62.80; H, 5.85; N, 14.60	>300
5	(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)桂皮酸	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ の理論値: C, 65.01; H, 5.46; N, 13.78; 測定値: C, 65.14; H, 5.52; N, 13.68	>250
6	(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)桂皮酸	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄ の理論値: C, 66.97; H, 5.15; N, 13.02; 測定値: C, 66.82; H, 5.16; N, 12.85	>350
7	(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)桂皮酸	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₄ · 0.35 · H ₂ O の理論値: C, 68.64; H, 7.43; N, 10.67; 測定値: C, 68.61; H, 7.33; N, 10.71	>250

【0088】

【表2】

例	名称	分析値	融点(°C)
8	(E)-4-(1,3-ビス(2-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)桂皮酸	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₄ の理論値: C, 69.47 ; H, 7.38; N, 10.80; 測定値: C, 69.32; H, 7.36; N, 10.70	>250
9	(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)桂皮酸	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₄ の理論値: C, 69.33 ; H, 4.02; N, 12.43; 測定値: C, 69.31; H, 4.05; N, 12.36	>375
10	(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) 桂皮酸	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄ の理論値: C, 64.37 ; H, 6.39; N, 13.65; 測定値: C, 64.23; H, 6.42; N, 13.64	>300
11	(E)-4-((1-プロピル-3-シクロヘ キシリルメチル)-1,2,3,6-テトラ ヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン -8-イル)桂皮酸	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ ·0.35·H ₂ Oの理論値: C, 65.10; H, 6.53; N, 12.65 ; 測定値: C, 65.03; H, 6.52; N, 12.58	>350
12	(E)-4-(1,3-ビス(二環式(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)桂皮酸	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₄ の理論値: C, 70.02 ; H, 6.66; N, 10.89; 測定値: C, 69.96; H, 6.69; N, 10.86	>250
13	(E)-3-(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)桂皮酸	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₄ ·0.2·H ₂ Oの理論値: C, 69.76; H, 4.68; N, 11.62; 測定値: C, 69.81; H, 4.66, N, 11.57	>350

【0089】

【表3】

例	名称	分析値	融点(°C)
14	(E)-4-(1,3-ビス(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)桂皮酸	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₄ ・1.0・H ₂ Oの理論値: C, 55.81; H, 4.68; N, 16.27; 測定値: C, 56.05; H, 4.69; N, 16.27	>350
15	(E)-4-(1-クロロヘキシリルメチル-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)桂皮酸	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₄ ・0.4・H ₂ Oの理論値: C, 65.60; H, 6.78; N, 12.24; 測定値: C, 65.60, H, 6.74; N, 12.29	>350
16	(E)-4-((1-シクロヘキシリルメチル-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)桂皮酸	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ ・0.3・H ₂ Oの理論値: C, 65.23; H, 6.52; N, 12.68; 測定値: C, 65.21; H, 6.48; N, 12.58	>350
17	(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)桂皮酸	C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₃ Sの理論値: C, 68.0 O; H, 4.45, N, 11.33; S, 6.48; 測定値: C, 67.90; H, 4.53 ; N, 11.26; S, 6.43	>350
18	(E)-4-(1-メチル-3-(4-シクロベンジル))-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ の理論値: C, 64.63 ; H, 4.01, N, 16.38; 測定値: C, 64.58; H, 4.06; N, 16.36	>350
19	(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)桂皮酸	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ の理論値: C, 64.63 ; H, 4.01; N, 16.38; 測定値: C, 64.40; H, 4.04; N, 16.45	>300

10

20

30

【0090】

【表4】

例	名称	分析値	融点(°C)
20	(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)桂皮酸	C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ F ₂ の理論値: C, 65.37; H, 3.92; N, 10.89; F, 7.38; 測定値: C, 65.21; H, 3.93; N, 10.84; F, 7.68	>300
21	(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)桂皮酸	C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ F ₂ の理論値: C, 65.37; H, 3.92; N, 10.89; F, 7.38; 測定値: C, 65.28; H, 3.94; N, 10.59; F, 7.53	>350
22	(E)-4-(1,3-ビス(2-フェニルエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸	C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₄ の理論値: C, 71.13; H, 5.17; N, 11.06; 測定値: C, 70.99; H, 5.21; N, 11.04	>350
23	(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)桂皮酸	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ ·0.2·H ₂ Oの理論値: C, 64.13; H, 5.97; N, 13.60; 測定値: C, 64.18; H, 5.99; N, 13.60	>300
24	(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)桂皮酸	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ の理論値: C, 61.01; H, 5.12; N, 15.81; 測定値: C, 60.85; H, 5.17; N, 15.74	>300
25	(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)桂皮酸	C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ ·F ₂ ·0.39·H ₂ Oの理論値: C, 64.49; H, 4.02; N, 10.74; F, 7.29; 測定値: C, 64.37; H, 3.95; N, 10.64; F, 7.41	>300

【0091】

【表5】

10

20

30

例	名称	分析値	融点(°C)
26	(E)-3-[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]桂皮酸	$C_{20}H_{22}N_4O_4 \cdot 0.35 \cdot H_2O$ の理論値: C, 61.80; H, 5.89; N, 14.41; 測定値: C, 61.76; H, 5.89; N, 14.42	>350
27	(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)桂皮酸	$C_{24}H_{26}N_4O_4 \cdot 0.5 \cdot H_2O$ の理論値: C, 65.00; H, 6.14; N, 12.63; 測定値: C, 64.93; H, 6.11; N, 12.64	>300
28	(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)桂皮酸	$C_{22}H_{24}N_4O_4 \cdot 0.90 \cdot H_2O$ の理論値: C, 62.22; H, 6.12; N, 13.19; 測定値: C, 62.17; H, 6.12; N, 13.16	>300
29	(E)-4-((1-メチル-3-(2-メチルプロピ)))-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸	$C_{19}H_{20}N_4O_4$ の理論値: C, 61.95 ; H, 5.47; N, 15.21; 測定値: C, 61.85; H, 5.50; N, 15.18	>300
30	(E)-4-(1,3-ビス(3-ピリジニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸	$C_{26}H_{20}N_6O_4 \cdot 2.0 \cdot H_2O$ の理論値: C, 60.46; H, 4.68; N, 16.27; 測定値: C, 60.50; H, 4.71; N, 16.26	>300
31	(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]桂皮酸	$C_{26}H_{34}N_4O_4 \cdot 0.10 \cdot H_2O$ の理論値: C, 68.30; H, 7.00; N, 11.38 ; 測定値: C, 68.33; H, 6.93; N, 11.34	>350

【0092】

【表6】

例	名称	分析値	融点(°C)
32	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	$C_{26}H_{32}N_6O_4 \cdot 0.25 \cdot H_2O$ の理論値: C, 66.58; H, 6.98; N, 11.94 ; 測定値: C, 66.62; H, 6.98; N, 11.94	>300
33	(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]桂皮酸	$C_{26}H_{18}N_4O_4$ の理論値: C, 69.33 ; H, 4.03; N, 12.44. 測定値: C, 69.31; H, 4.05; N, 12.36	>375

【0093】

キサンチンカルボン酸エステルの一般合成法

例34

10

20

30

40

50

(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] 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

(a) ノナエチレングリコールモノメチルエーテル

水素化ナトリウム (8.6 g, 344 mmol, 95%) を、15 の無水テトラヒドロフラン (1000 ml) 中のヘキサエチレングリコール (Aldrich, 100 g) 溶液に加えた。得られた混合物を1時間にわたり周囲温度になるまで攪拌した。臭化ベンジル (Aldrich, 59.9 g) を1時間にわたり滴下し、得られた混合物を周囲温度で16時間攪拌した。冷ました混合物を水 (200 ml) で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合したジエチルエーテル抽出物を水で洗浄した。合した水層を塩化ナトリウムで飽和させ、塩化メチレンで抽出した。合した塩化メチレン層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させた (硫酸マグネシウム)。揮発性物質を減圧下で除去するとヘキサエチレングリコールモノベンジルエーテル (80.5 g, 64%) ; ¹H-NMR (CDCl₃) : 7.30 (m, 5.5フェニルCH), 4.53 (s, 2, ベンジルCH₂), 3.69 - 3.54 (m, 22, 11OCH₂), 3.06 (br s, 3, OHおよびCH₂O) が残った。無水THF (750 ml) 中のヘキサエチレングリコールモノベンジルエーテル (80.0 g) 溶液を、テトラヒドロフラン中の水素化ナトリウム (95%, 5.4 g) の懸濁液に加えた。得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いでTHF (100 ml) 中のトリエチレングリコールメチルトシリルエーテル溶液 (例1(a)で記載のようにして製造、68.4 g) を滴下した。この混合物を窒素下で一晩還流した。さらなる水素化ナトリウム (2.5 g) を加えてさらに24時間還流を続けた。混合物を冷まし (氷浴)、水 (2 L) でクエンチして、ジエチルエーテルを抽出した。水層を塩化メチレンで洗浄した。合した有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮した褐色の油状物質を、塩化メチレンで洗浄したシリカゲルパッドで濾過した。塩化メチレンを蒸発させ、油状物質としてノナエチレングリコールベンジルメチルエーテル (63.1 g, 57%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.23 (m, 5H, フェニルCH)、4.38 (s, 2H, ベンジルCH₂), 3.50 - 3.30 (m, 36H, 18CH₂O), 3.13 (s, 3H, CH₃)。

【0094】

エタノール (200 ml) 中のノナエチレングリコールベンジルメチルエーテル (10 g、19.3 mmol) を10%パラジウム活性炭 (Aldrich, 1.0 g) を用いパーコル装置で水素下 (50 psi) で3時間振盪した。触媒を濾去し (セライト)、濾液を真空濃縮してトルエンを蒸発させて乾燥させ、油状物質としてノナエチレングリコールモノメチルエーテルを得た (8.17 g, 99%)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 4.56 (t, 1H OH)、3.60 - 3.35 (m, 36H, 18OCH₂), 3.22 (s, 3H, CH₃)。

【0095】

(b) (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] 桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

無水N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の(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] 桂皮酸 (例2、0.210 g, 1.05 mmol) のスラリーを窒素下で還流付近まで一時的に加熱した。N,N'-カルボニルジイミダゾール (Aldrich, 0.210 g, 1.25 mmol) をこの淡黄色のスラリーに加えると、気体が発生するとともに希薄になり橙色に変化した。数分以内にこのスラリーは明黄色に変わり、黄色固体が形成されるにつれて濃厚になった。この混合物を18時間攪拌し、ジクロロメタン (30 mL) で希釈して濾過した。この明黄色のフィルタープラグをジクロロメタン (30 mL) で洗

10

20

30

30

40

50

浄し、40で乾燥させ、黄色の粉末として(E)-1,3-ビス(ベンジル)-8-(3-(2-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)ビニル)フェニル)-9H-プリン-2,6(1H,3H)-ジオンを得た(0.415g)。アセトニトリル(10mL)中、この化合物(0.41g、0.77mmol)、ノナエチレングリコールモノメチルエーテル、(例24(a)から得たもの、0.348g、0.81mmol)および炭酸カリウム、(Aldrich、0.212g、1.54mmol)の混合物を還流下で20時間攪拌した。クロロホルム(50mL)を加え、溶液を1N塩酸、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過した。この溶液を減圧下で濃縮し、粗物質をクロロホルム中の10%メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。溶媒を蒸発させ、黄色の蝶状固体として標題化合物を得た(0.40g、59%)。

【0096】

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.15(d, J=8.2Hz, 2H, フェニルCH), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H, 2フェニルCH), 7.68(d, J=15.9Hz, 1H, CH=), 7.45-7.20(m, 10H, 2C₆H₅), 6.75(d, J=15.9Hz, 1H, CH-), 5.24および5.10(2s, 4H, 2CH₂-フェニル), 4.25(m, 2H, CH₂O), 3.70(m, 2H, CH₂O), 3.60-3.30(m, 32H, 16CH₂), 3.20(s, 3H, CH₃)。

分析 C₄₇H₆₀N₄O₁₃の理論値：C, 63.50；H, 6.80；N, 6.30；測定値：C, 63.41；H, 6.65；N, 6.52。

【0097】

下記の第2表に挙げられた化合物は上記の例34を製造するために使用した方法と同様の方法で製造した。(SM=出発物質)

【0098】

【表7】

第2表

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
35	(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-ブリン-8-イル]桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	901(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₇₂ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 62.65; H, 8.05; N, 6.22; 測定値: C, 62.33; H, 7.94; N, 6.25	例 1
36	(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-ブリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	873(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₅ H ₆₈ N ₄ O ₁₃ ·0.50·H ₂ Oの理論値: C, 61.28; H, 7.88; N, 6.35; 測定値: C, 61.27; H, 7.69; N, 6.72	例 3
37	(E)-4-(1,3-ビス(プロビル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-ブリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	793(M+H) ⁺ ; FAB	C ₃₉ H ₆₀ N ₄ O ₁₃ ·0.82·H ₂ Oの理論値: C, 58.00; H, 7.69; N, 6.94; 測定値: C, 57.99; H, 7.36; N, 7.20	例 4
38	(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-ブリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	817(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₆₀ N ₄ O ₁₃ ·0.93·H ₂ Oの理論値: C, 59.07; H, 7.48; N, 6.72; 測定値: C, 59.07; H, 7.21; N, 7.03	例 5

10

20

30

【0099】

【表8】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
39	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	841(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₃ H ₆₀ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 61.41; H, 7.19; N, 6.66; 測定値: C, 61.19; H, 7.16; N, 6.74	例 6 10
40	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	929(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₉ H ₇₅ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 63.34; H, 8.24; N, 6.03; 測定値: C, 63.35, H, 8.19; N, 6.07	例 7
41	(E)-4-(1,3-ビス(2-シクロヘキシリエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	930(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₉ H ₇₆ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 63.34; H, 8.24; N, 6.03; 測定値: C, 63.18; H, 8.21; N, 6.14	例 8 20
42	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	861(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₅ H ₅₆ N ₄ O ₁₃ ·1.22·H ₂ Oの理論値: C, 61.22; H, 6.67; N, 6.35; 測定値: C, 61.21; H, 6.35; N, 6.48	例 9 30

【0100】

【表9】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
43	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	821(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₁ H ₆₄ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 59.98; H, 7.86; N, 6.82; 測定値: C, 59.73; H, 7.81; N, 6.87	例10 10
44	(E)-4-((1-プロピル-3-シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	848(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₃ H ₆₆ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 60.98; H, 7.85; N, 6.61; 測定値: C, 60.81; H, 7.81; N, 6.65	例11
45	(E)-4-(1,3-ビス(二環式(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	925(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₉ H ₇₂ N ₄ O ₁₃ ·0.76·H ₂ Oの理論値: C, 62,69; H, 7.89; N, 5.97; 測定値: C, 62.69; H, 7.77; N, 6.02	例12 20
46	(E)-3-(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	889(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₆₀ N ₄ O ₁₃ ·0.79·H ₂ Oの理論値: C, 62.50; H, 6.87; N, 6.20; 測定値: C, 62.50; H, 6.83; N, 6.21;	例13 30

【0101】

【表10】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
47	(E)-4-(1,3-ビス(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	737(M+H) ⁺ ; FAB	C ₃₅ H ₅₂ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 57.05; H, 7.11; N, 7.60; 測定値: C, 56.81; H, 7.09; N, 7.58	例14
48	(E)-4-(1-シクロヘキシリルメチル-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	861(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₄ H ₆₈ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 61.38; H, 7.96; N, 6.51; 測定値: C, 61.19; H, 7.97; N, 6.56	例15
49	(E)-4-((1-シクロヘキシリルメチル-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	847(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₃ H ₆₆ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 60.98; H, 7.85; N, 6.61; 測定値: C, 60.73, H, 7.71; N, 6.84	例16
50	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	905(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₆₀ N ₄ O ₁₂ S·0.22·H ₂ Oの理論値: C, 62.10; H, 6.70; N, 6.16; S, 3.35; 測定値: C, 62.10; H, 6.67; N, 6.20; S, 3.51	例17

10

20

30

【0102】

【表11】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
51	(E)-4-(1-メチル-3-(4-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	838(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₂ H ₅₅ N ₄ O ₁₃ ·0.42·H ₂ Oの理論値: C, 59.60; H, 6.66; N, 8.29; 測定値: C, 59.66; H, 6.68; N, 8.28	例18 10
52	(E)-4-(1-メチル-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	838(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₂ H ₅₅ N ₄ O ₁₃ ·0.53·H ₂ Oの理論値: C, 59.53; H, 6.67; N, 8.26; 測定値: C, 59.53; H, 6.69; N, 8.25	例19
53	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	925(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₅₈ N ₄ O ₁₃ F·1.57·H ₂ Oの理論値: C, 60.42; H, 6.60; N, 6.00; 測定値: C, 60.42; H, 6.23; N, 6.09	例20 20
54	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	925(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₅₆ N ₄ O ₁₃ F ₂ ·1.41·H ₂ Oの理論値: C, 60.61; H, 6.58; N, 6.02; 測定値: C, 60.61; H, 6.29; N, 5.99	例21 30

【0103】

【表12】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
55	(E)-4-(1,3-ビス(2-フェニルエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	917(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₉ H ₆₄ N ₄ O ₁₃ ·1.43·H ₂ Oの理論値: C, 62.42; H, 7.15; N, 5.94; 測定値: C, 62.42; H, 6.82; N, 5.98	例22 10
56	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	819(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₁ H ₆₂ N ₄ O ₁₃ ·1.59·H ₂ Oの理論値: C, 58.10; H, 7.75; N, 6.61; 測定値: C, 58.10; H, 7.34; N, 6.85	例23
57	(E)-4-((1-H-3-(2-メチルブロビル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	765(M+H) ⁺ ; FAB	C ₃₇ H ₅₆ N ₄ O ₁₃ ·3.0·H ₂ Oの理論値: C, 54.30; H, 7.58; N, 6.84; 測定値: C, 54.08; H, 6.93; N, 6.89	例24 20
58	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	925(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₅₈ N ₄ O ₁₃ ·F ₂ ·1.43·H ₂ Oの理論値: C, 60.59; H, 6.58; N, 6.01; 測定値: C, 60.58; H, 6.23; N, 6.18	例25 30

【0104】

【表13】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
59	(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)桂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	923(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₂ H ₈₃ N ₄ O ₁₀ の理論値: C, 67.75; H, 8.93; N, 6.07; 測定値: C, 67.41, H, 8.93; N, 6.45	例1
60	(E)-3-(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	793(M+1) ⁺ ; ES ⁺	C ₃₉ H ₆₀ N ₄ O ₁₃ ·0.59·H ₂ Oの理論値: C, 58.29; H, 7.67; N, 6.97; 測定値: C, 58.29; H, 7.64; N, 7.08	例26
61	(E)-4-(1,3-ビス(シクロプロチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	845(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₄₃ H ₆₄ N ₄ O ₁₃ ·0.56·H ₂ Oの理論値: C, 60.40; H, 7.68; N, 6.55; 測定値: C, 60.40; H, 7.52; N, 6.61	例27
62	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	819(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₁ H ₆₁ N ₄ O ₁₃ ·0.46·H ₂ Oの理論値: C, 59.60; H, 7.55, N, 6.78; 測定値: C, 59.64; H, 7.41; N, 6.76	例28

【0105】

【表14】

10

20

30

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
63	(E)-4-(1-メチル-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	779(M+H) ⁺ ; FAB	C ₃₈ H ₅₈ N ₄ O ₁₃ ·0.87·H ₂ Oの理論値: C, 57.44; H, 7.58; N, 7.05; 測定値: C, 57.44; H, 7.30; N, 7.16	例29
64	(E)-4-(1,3-ビス(3-ピリジニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	891(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₅ H ₅₈ N ₆ O ₁₃ ·1.74·HClの理論値: C, 56.63; H, 6.31; N, 8.81; 測定値: C, 56.63; H, 6.37; N, 8.63	例30
65	4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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		C ₄₅ H ₇₀ N ₄ O ₁₃ の理論値: C, 61.77; H, 8.06; N, 6.40; 測定値: C, 61.55; H, 7.99; N, 6.52	例32
66	(E)-4-[1,3-ビス(シクロヘキシリル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	873(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₅ H ₆₅ N ₄ O ₁₃ ·0.59·H ₂ Oの理論値: C, 61.16; H, 7.89; N, 6.34; 測定値: C, 61.16; H, 7.969; N, 6.23	例33

10

20

30

【0106】

キサンチンカルボン酸アミドの一般合成法

例67

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

(a) アミノノナエチレングリコールメチルエーテル

ジクロロメタン(75ml)中、例33(a)から得られたノナエチレングリコールモノメチルエーテル(8.0g、18.7mmol)、およびトリエチルアミン(5ml、3.74mol)の25%の溶液に塩化メタンスルホニル(2.36g、20.5mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を蒸発させて20mlとし、濾過した。濾過洗液を蒸発乾固させてジクロロメタン(20ml)でスラリーにし、再び濾過した。濾過洗液を蒸発させて無色の油状物質とした(9.8g)。濃縮水酸化アンモニウム水溶液(100ml)中の、上記の中間体(8.5g)溶液を2.5時間還流した。揮発性物質を真空除去し、残った油状物質をトルエンとともに蒸発させて乾燥させ、無色の油状物質としてアミノノナエチレングリコールメチルエーテルを得た(8.1g)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO): 3.60-3.40(m, 36H, 18CH₂ およびNH₂)， 3.20(s, 3H, CH₃)。MS(CI) 428 (m+1, 100%)。

40

50

【0107】

(b) (E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸クロリド ジクロロメタン(5ml)中、例31から得られた(E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸(0.20g、0.41mmol)および塩化チオニル(Aldrich、0.6ml、0.81mmol)の混合物を1.5時間還流した。揮発性物質を真空除去し、黄色固体として(E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸クロリドを得、これをさらなる精製を行わずに用いた。

10

【0108】

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

例67(b)から得られた中間体にジクロロメタン(15ml)を加え、反応混合物を0で攪拌した。ジクロロメタン(5ml)中、本例(a)から得られたアミノノナエチレングリコールメチルエーテル(0.262g、0.49mmol)およびトリエチルアミン(0.12g、1.22mmol)溶液を加え、得られた溶液を室温で1.5時間攪拌した。この溶液をクロロホルム(100ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(20ml)、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液(20ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて黄色の蠍状固体を得た。15%メタノール-酢酸エチルのシリカゲルカラムで溶出させて黄色の蠍状固体として標題化合物を得、これを酢酸エチル(10ml)に溶かし、ヘキサンを加えて再び沈殿させ、蠍状固体として(E)-3-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸アミノノナエチレングリコールメチルエーテルアミドを得た。

20

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.22(t, J=5.5Hz, 1H, NH), 8.13(d, J=8.4Hz, 2H, フェニルCH), 7.68(d, J=8.4Hz, 2H, フェニルCH), 7.44(d, J=16Hz, 1H, CH=), 6.73(d, J=16.1Hz, 1H, CH=), 3.99(d, J=7.6Hz, 2H, CH₂N), 3.60-3.30(m, 36H, 18CH₂), 3.20(s, 3H, CH₃), 2.55-2.25(m, 2H, 2CH), 1.80-1.20(m, 12H, シクロフェニルCH₂'s)。

30

分析 C₄₇H₇₃N₅O₁₂·1.06·H₂Oの理論値: C, 61.41; H, 8.24; N, 7.62. 測定値: C, 61.41; H, 7.93; N, 7.65。

【0109】

下記の第3表に挙げられた化合物は上記の例67を製造するために使用した方法と同様の方法で製造した。

【0110】

40

【表15】

第3表

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
68	(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)桂皮酸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		C ₄₈ H ₇₅ N ₅ O ₁₂ ·0.11·H ₂ Oの理論値: C, 62.82; H, 8.25; N, 7.63; 測定値: C, 62.81; H, 8.35; N, 7.51	例 1 10
69	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド	900(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₇ H ₇₃ N ₅ O ₁₂ ·0.85·H ₂ Oの理論値: C, 61.67; H, 8.22; N, 7.65; 測定値: C, 61.66; H, 8.07; N, 7.67	例 1
70	(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]桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	888(M+1) ⁺ ; ES ⁺	C ₄₇ H ₆₁ N ₅ O ₁₂ ·0.71·H ₂ Oの理論値: C, 62.67; H, 6.98; N, 7.77; 測定値: C, 62.66; H, 6.84; N, 7.86	例 2 20
71	(E)-4-(1,3-ビス(シクロペニチルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	872(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₄₅ H ₅₉ N ₅ O ₁₂ ·0.95·H ₂ Oの理論値: C, 60.79; H, 8.04; N, 7.88; 測定値: C, 60.79; H, 7.90; N, 7.94	例 3 30

【0111】

【表16】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
72	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	820(M+1) ⁺ ; ES ⁺	C ₄₁ H ₆₅ N ₅ O ₁₂ ·0.88·H ₂ Oの理論値: C, 58.92; H, 8.05; N, 8.38; 測定値: C, 58.92; H, 7.98; N, 8.54	例10 10
73	(E)-4-((1-プロピル-3-シクロヘキシリメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド	846(M+1) ⁺ ; ES ⁺	C ₄₃ H ₆₇ N ₅ O ₁₂ ·0.78·H ₂ Oの理論値: C, 60.05; H, 8.03; N, 8.14; 測定値: C, 60.05; H, 7.89; N, 8.17	例11
74	(E)-4-((1-シクロヘキシリメチル-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド	846(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₃ H ₆₇ N ₅ O ₁₂ ·1.08·H ₂ Oの理論値: C, 59.67; H, 8.05; N, 8.09; 測定値: C, 59.68; H, 7.93, N, 7.97	例16 20
75	4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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	874(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₅ H ₇₁ N ₅ O ₁₂ ·1.69·H ₂ Oの理論値: C, 59.75; H, 8.29; N, 7.74; 測定値: C, 59.75; H, 8.10; N, 7.20	例32 30

【0112】

【表17】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
76	4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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	888(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₆ H ₇₃ N ₅ O ₁₂ ·0.14·H ₂ Oの理論値: C, 62.04; H, 8.29; N, 7.86; 測定値: C, 62.03; H, 8.27; N, 7.85	例32 40

【0113】

N7 - 置換キサンチンカルボン酸アミドエステルおよびアミドの一般合成法

例77

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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)桂皮酸ノナエチレン

リコールメチルエーテルエステル

N, N -ジメチルホルミアミド(10mL)中、例35から得られた(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル(0.52g、0.6mmol)に、炭酸カリウム(Aldrich、0.17g、1.2mmol)および臭化ベンジル(Aldrich、0.154g、0.9mmol)を加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈しH₂Oで抽出した(3回)。有機層をMgSO₄で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤1%~5%MeOH/CHCl₃)で精製し、濃厚なシロップとして標題化合物を得た(0.28g、87%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 7.84(d, J=8.0Hz, 2H), 7.68(m, 3H), 7.23(m, 3H), 6.97(d, J=8.0Hz, 2H), 6.76(d, J=16Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 4.26(m, 2H), 3.88(d, J=7.0Hz, 2H), 3.73-3.21(m, 36H), 3.20(s, 3H), 1.90(br m, 1H), 1.55(m, 11H), 1.07(m, 10H); FAB-MS 991(M+H)⁺。

分析 C₅₄H₇₈N₄O₁₃ · 0.5 · H₂Oの理論値: C, 64.75; H, 7.97; N, 5.59. 測定値: C, 64.76; H, 7.74; N, 5.81。

【0114】

下記の第4表に挙げられた化合物は上記の例77を製造するために使用した方法と同様の方法で製造した。

【0115】

【表18】

第4表

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
78	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	1018(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₅ H ₇₅ N ₄ O ₁₃ ·0.95·H ₂ Oの理論値: C, 63.74; H, 7.77; N, 5.41; 測定値: C, 63.74; H, 7.55; N, 5.61	例35
79	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	915(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₈ H ₇₄ N ₅ O ₁₃ ·0.4·H ₂ Oの理論値: C, 62.51; H, 8.17; N, 6.09; 測定値: C, 62.51; H, 8.05; N, 6.09	例35
80	(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-プロピル)-1H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	938(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₀ H ₇₄ N ₄ O ₁₃ ·0.14·H ₂ Oの理論値: C, 63.77; H, 7.92; N, 5.97; 測定値: C, 63.77; H, 7.92; N, 6.06	例35
81	(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-メチエチル)-1H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	957(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₀ H ₇₆ N ₄ O ₁₄ ·1.23·H ₂ Oの理論値: C, 61.32; H, 8.08; N, 5.71; 測定値: C, 61.32; H, 7.69; N, 5.71	例35

【0116】

【表19】

10

20

30

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
82	(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-(4-モルホリニルメチル)-1H-プリン-8-イル)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	1028(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₄ H ₈₅ N ₅ O ₁₄ ·0.20·H ₂ Oの理論値: C, 62.85; H, 8.34; N, 6.79; 測定値: C, 62.85; H, 8.24; N, 6.70	例35
83	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	929(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₉ H ₇₆ N ₄ O ₁₃ ·0.21·H ₂ Oの理論値: C, 63.08; H, 8.26; N, 6.01; 測定値: C, 63.09; H, 8.22; N, 5.92	例35
84	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	987(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₁ H ₇₆ N ₄ O ₁₅ ·0.45·H ₂ Oの理論値: C, 61.55; H, 7.93; N, 5.63; 測定値: C, 61.54; H, 7.93; N, 5.55	例35
85	(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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	943(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₀ H ₇₅ N ₄ O ₁₃ ·0.9·H ₂ Oの理論値: C, 63.47; H, 8.32; N, 5.92; 測定値: C, 63.48; H, 8.33; N, 5.99	例35

【0117】

【表20】

10

20

30

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
86	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	955(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₁ H ₇₈ N ₄ O ₁₃ ·0.11·H ₂ Oの理論値: C, 64.00; H, 8.24; N, 5.85; 測定値: C, 64.00; H, 8.20; N, 5.82	例35 10
87	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル	940(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₄₉ H ₇₉ N ₅ O ₁₃ ·0.5·H ₂ O/0.1·EtO Acの理論値: C, 66.99; H, 7.87; N, 7.31; 測定値: C, 62.04; H, 7.71; N, 7.52	例35 20
88	4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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	966(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₂ H ₇₆ N ₄ O ₁₃ ·0.14·H ₂ Oの理論値: C, 64.54; H, 7.95; N, 5.79; 測定値: C, 63.98; H, 7.785; N, 5.74	例65
89	4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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	889(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₆ H ₇₂ N ₄ O ₁₃ ·0.14·H ₂ Oの理論値: C, 61.97; H, 8.17; N, 6.28; 測定値: C, 61.62; H, 8.12; N, 6.21	例65 30

【0118】

【表21】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
90	4-[1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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	912(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₈ H ₇₆ N ₄ O ₁₃ ·0.11·H ₂ Oの理論値: C, 62.73; H, 8.36; N, 6.10; 測定値: C, 62.73; H, 8.27; N, 5.95	
91	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド	914(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₈ H ₇₅ N ₅ O ₁₂ ·0.49·H ₂ Oの理論値: C, 62.46; H, 8.30; N, 7.59; 測定値: C, 62.46; H, 8.20; N, 7.60	例69
92	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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)桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルアミド	990(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₄ H ₇₉ N ₅ O ₁₂ ·1.95·H ₂ Oの理論値: C, 63.25; H, 8.15; N, 6.83; 測定値: C, 63.26; H, 7.85; N, 6.68	例69
93	4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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	964(M+H) ⁺ ; FAB	C ₅₂ H ₇₇ N ₅ O ₁₂ ·0.14·H ₂ Oの理論値: C, 64.61; H, 8.06; N, 7.24; 測定値: C, 62.06; H, 7.70; N, 6.92	例75

【0119】

【表22】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
94	4-(1,3-ビス(シクロヘキシリメチル)-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	888(M+H) ⁺ ; FAB	C ₄₆ H ₇₃ N ₅ O ₁₂ ·0.14·H ₂ Oの理論値: C, 62.04; H, 8.29; N, 7.86; 測定値: C, 61.20; H, 8.17; N, 7.66	例75

【0120】

10

20

30

40

50

例 9 5

(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) 桂皮酸N, N - ビストリエチレングリコールメチルエーテルアミド

(a) N, N - ビス(トリエチレングリコールモノメチルエーテル)アミン

例 33 (a) から得られたトリエチレングリコールメチルトシリエーテル(1.0 g、3.14 mmol)、炭酸カリウム(Aldrich、0.5 g、10.8 mmol)およびベンジルアミン(Aldrich、0.168 g、1.57 mmol)の混合物を100で18時間攪拌した。酢酸エチル(50 ml)をこの混合物に加え、有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過した。揮発性物質を真空除去し、残渣を10%メタノール・クロロホルムでシリカゲルカラムから溶出した。回収したサンプルを濃縮し、無色の油状物質としてN, N - ビス(トリエチレングリコールモノメチルエーテル)ベンジルアミンを得た(0.55 g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 7.30 - 7.25(m, 5H, C₆H₅), 4.10(m, 2H, CH₂), 3.80 - 3.40(m, 20H, 10-5CH₂), 3.20(s, 3H, CH₃), 2.60(m, 4H, 2CH₂N)。

【0121】

この物質をエタノール(50 ml)中に溶解し、触媒量の10%パラジウムカーボン(Aldrich、Degussa型)を加え、この不均一な混合物を水素下(0.1 psi)で18時間反応させた。触媒をセライトパッドで濾去し、揮発性物質を真空除去して、N, N - ビス(トリエチレングリコールモノメチルエーテル)アミンを得、これをさらなる精製を行わずに用いた。

【0122】

(b) (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) 桂皮酸N, N - ビス - トリエチレングリコールメチルエーテルアミド

0 のジクロロメタン(10 ml)中の、上記例66(a)から得られた(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)桂皮酸クロリド(0.25 g、0.49 mmol)に、ジクロロメタン(5 ml)中の、上記例97(a)から得られたN, N - ビス(トリエチレングリコールモノメチルエーテル)アミンおよびトリエチルアミン(0.15 g、1.5 mmol)の溶液を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。混合物をクロロホルム(50 ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(20 ml)、塩化ナトリウム飽和水溶液(20 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過した。揮発性物質を真空除去し、粗物質を15%メタノール・酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、黄色の固体として標題化合物を得た(0.070 g、18%)。

【0123】

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) : 8.12(d, J = 8.3 Hz, 2H, フェニルCH), 7.80(d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニルC H), 7.47(d, J = 15.3 Hz, 1H, CH =), 7.26(d, J = 15.5 Hz, 1H, CH =), 3.90(d, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂N), 3.71(d, J = 7.6 Hz, 3.7で重なるm, 全4H, CH₂NおよびCH₂O), 3.60 - 3.35(m, 22H, 11CH₂), 3.21および3.17(2s, 各々3, 2 - CH₃), 2.05 - 1.50および1.30 - 0.95(m, 22H, シクロペンチルCH₂, S)。

分析 C₄₂H₆₃N₅O₉の理論値: C, 64.51; H, 8.12; N, 8.96. 測定値: C, 64.25; H, 8.00; N, 8.89。

【0124】

例 9 6

1, 3 - ビス(シクロヘキシルメチル) - 8 - [4 - (2, 5, 8, 11, 14, 17,

2 0 , 2 3 , 2 6 , 2 9 - デカオキサトリアコント - 1 - イル) フェニル] - 3 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 , 6 - ジオン

(a) ノナエチレンギリコール (4 - カルボキシベンジル) メチルエーテル

テトラヒドロフラン (20 ml) 中、例33(a)から得られたノナエチレンギリコールモノメチルルエーテル (0.35 g, 0.82 mmol) 、4 - ブロモメチル安息香酸 (Lancaster, 0.18 g, 0.82 mmol) および炭酸カリウム (Aldrich, 0.23 g, 1.64 mmol) の溶液を還流下で3時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、水素化ナトリウム (Aldrich, 0.065 g, 1.62 mmol) 、60%油中分散系としてるものとして) を加えた。混合物をさらに2時間還流させ、室温まで冷ました。1N塩酸を加えてpHを-3.0に調節し、この溶液をクロロホルム (50 ml) で希釈し、水 (25 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を真空除去し、琥珀色の油状物質としてノナエチレンギリコール (4 - カルボキシベンジル) メチルエーテルを得た (0.45 g, 96%)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2アリールCH), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2アリールCH), 4.55 (s, 2H, CH₂), 3.60 - 3.20 (m グリコールCH₂'S, 水およびCH₃)。

【0125】

(b) 1 , 3 - ビス (シクロヘキシリルメチル) - 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 - 1 H - プリン - 2 , 6 - ジオン

ジクロロメタン (15 ml) 中の、例97(a)から得られたノナエチレンギリコール (4 - カルボキシベンジル) メチルルエーテル (0.45 g, 0.80 mmol) 溶液に、塩化オキサリル (Fluka, 0.14 ml, 1.6 mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (1滴) を加えた。この溶液を0.5時間攪拌し、揮発性物質を真空除去し、黄褐色の油状物質を得た。この物質をジクロロメタン (20 ml) に溶かし、ジクロロメタン (10 ml) 中の、トリエチルアミン (0.5 ml, 3.8 mmol) および例21(a)から得られた1,3 - ビス (シクロヘキシリルメチル) - 5,6 - デアミノウラシル (0.270 g, 0.80 mmol) の溶液を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌し、揮発性物質を真空除去した。残渣をエタノール (25 ml) に溶かし、2N水酸化ナトリウムを加えてpHを-13に調節した。この溶液を還流で0.5時間攪拌し、次いで室温まで冷ました。クロロホルム (100 ml) を加え、この溶液を1N塩酸 (50 ml) 、塩化ナトリウム飽和水溶液 (20 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過した。揮発性物質を真空除去し、15%メタノール - 酢酸エチルを用いてシリカゲルから溶出し、酢酸エチル - ヘキサンで固化した後に黄褐色の蠍状固体として標題化合物を得た (0.098 g, 14%)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニルCH), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニルCH), 4.54 (s, 2H, CH₂-フェニル), 3.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂N), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂N), 3.60 - 3.35 (m, 36H, 18CH₂), 3.20 (s, 3H, CH₃), 2.05 - 1.50 および 1.30 - 0.95 (m, 22H, シクロヘキシリルCH₂'s)。分析 C₄₅H₇₂N₄O₁₂ の理論値: C, 62.77; H, 8.43; N, 6.51。測定値: C, 62.43; H, 8.53; N, 6.68。

【0126】

例97

(E) - 4 - (1 , 3 - ビス (シクロヘキシリルメチル) - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ジオキソ - 7 - (トリエチレンギリコールメチルエーテル - 1 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸トリエチレンギリコールメチルエーテルエステル

(a) (E) - 4 - (1 , 3 - ビス (シクロヘキシリルメチル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸メチルエステル

例36(b)と同様の方法で、(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸を変換し、黄色粉末として(E)-1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-8-(3-(2-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)ビニル)フェニル)-9H-プリン-2,6(1H,3H)-ジオンを得た。かかるサンプル(2.50g, 4.62mmol)を炭酸カリウム(1.28g, 9.25mmol)およびメタノール(10ml)とともにアセトニトリル(75ml)中で還流下24時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、濾過し、濾過洗液を6N塩酸を加えてpH-3に調節した。得られた沈殿を濾過し、メタノールで洗浄し、乾燥させ、白色の固体として(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸メチルエステルを得た(1.70g, 74%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.16(d, J=8.2Hz, 2H, フェニルCH), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H, 2フェニルCH), 7.63(d, J=15.9Hz, 1H, CH=), 6.70(d, J=15.9Hz, 1H, CH-), 3.95(d, J=7.0Hz, 2H, CH₂N), 3.75(d, J=6.8Hz, 2H, CH₂N), 3.70(s, 3H, CH₃), 2.0-1.50および1.20-0.80(m, 22H, 2C₆H₁₁)。

【0127】(b)(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7-(トリエチレングリコールメチルエーテル-1H-プリン-8-イル)桂皮酸トリエチレングリコールメチルエーテルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中、上記例(a)から得られた(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸メチルエステル(0.25g, 0.49mmol)、トリエチレングリコールメチルトシリルエーテル(例34(a)から得られたもの、0.158g, 0.49mmol)、および炭酸カリウム(Aldrich, 0.137g, 0.99mmol)の混合物を室温で24時間攪拌した。さらなるトリエチレングリコールメチルトシリルエーテル(0.48g)を加え、混合物を70度で3日間攪拌した。混合物を酢酸エチル(20ml)で希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を真空除去し、粗物質を10%メタノール-クロロホルムで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、琥珀色の油状物質として標題化合物を得た(0.100g, 31%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 7.90(m, 4H, C₆H₄), 7.75(d, J=15.3Hz, 1H, CH=), 8.80(d, J=15.5Hz, 1H, CH=), 4.45(m, 2H, CH₂O), 4.30(m, 2H, CH₂O), 3.65(m, 2H, CH₂O), 3.60-3.35(m, 重なるH₂O, グリコールCH₂'s), 3.21および3.17(2s, 各々3H, 2-CH₃), 2.00-1.50および1.30-0.95(m, 22H, シクロフェニルCH₂'s)。

分析 C₄₂H₆₂N₄O₁₀の理論値: C, 64.43; H, 7.98; N, 7.15. 測定値: C, 64.11; H, 7.90; N, 7.12。

【0128】(E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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(a)5-(メチルプロペノエート)-2-チオフェンカルボン酸

ジクロロメタン(100ml)中の5-ホルミル-2-チオフェンカルボン酸(TCI, 50

4.0 g、26.0 mmol)にカルボメトキシメチレントリフェニルホスホラン(Lancaster、12.8 g、38.0 mmol)を加え、この反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、10%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、層を分離した。水層を濃塩酸で酸性化し(pH-2)、酢酸エチルで抽出した(2回)。有機層を合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(メチルプロペノエート)-2-チオフェンカルボン酸を得た(4.1 g、75%)。融点154~156。

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) : 13.34(br s, 1H), 7.80(d, J=15.7 Hz, 1H), 7.68(d, J=4 Hz, 1H), 7.58(d, J=15.7 Hz, 1H), 6.47(d, J=15.7 Hz, 1H), 3.71(s, 3H)。 10

【0129】

(b) 5-(メチルプロペノエート)-2-チオフェンカルボン酸クロリド

(a)から得られた5-(メチルプロペノエート)-2-チオフェンカルボン酸(2.0 g、9.42 mmol)に塩化チオニル(Aldrich、25 mL)を加え、この反応混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮し、黄褐色の固体として中間体5-(メチルプロペノエート)-2-チオフェンカルボン酸クロリドを得、これをさらなる精製を行わずに用いた。

【0130】

(c) (E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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

ジクロロメタン(25 mL)中の、例1(d)から得られた1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5,6-ジアミノウラシル(1.45 g、4.33 mmol)に、上記(b)から得られた中間体5-(メチルプロペノエート)-2-チオフェンカルボン酸クロリド(1.0 g、4.33 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(Aldrich、0.84 g、6.5 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗物質を1N水酸化ナトリウムに溶かし、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷まし、酢酸で希釈し、反応混合物から生成物を沈殿させ、淡緑色の固体として(E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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-プロペン酸を得た(0.503 g、23%)。融点>300。 30

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) : 7.68(d, J=15.7 Hz, 1H), 7.60(br s, 1H), 7.45(d, J=3.7 Hz, 1H), 6.18(d, J=15.7 Hz, 1H), 3.78(d, J=7.3 Hz, 2H), 3.73(d, J=7.1 Hz, 2H), 1.89-1.40(m, 12H), 1.20-0.90(m, 10H)。

【0131】

(d) (E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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

例34と同様の方法で、上記(c)から得られた(E)-3-[5-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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(0.30 g、0.6 mmol)をノナエチレングリコールメチルエーテルアルコール(0.26 g、0.6 mmol)とカップリングし、蝶状固体として標題化合物を得た(75 mg、14%)。

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) : 8.03(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80(d, J=15.7 Hz, 1H), 7.28(d, J=3.9 Hz, 1H), 6.39(d, J=15.7 Hz, 1H), 3.72(m, 2H), 4.02(dd, J=13.0, 7.4 Hz, 4H), 3.86-3.75

20

30

40

50

6 (m, 36H), 3.36 (s, 3H), 2.02 - 1.66 (m, 12H), 1.14 (m, 10H); FAB-MS 907 (M+H)⁺。

分析 C₄₅H₇₀N₄O₁₃ · 0.19H₂Oの理論値: C, 59.36; H, 7.78; N, 6.18。測定値: C, 559.36; H, 7.78; N, 6.12。

【0132】

例99

6 - (1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 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

(a) 5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸クロリド

10

5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸 (Maybridge, 1.0g、5.52mmol) に塩化チオニル (Aldrich, 25mL) を加え、この反応混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮し、黄褐色の固体として中間体 5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸クロリドを得、これをさらなる精製を行わずに用いた。

【0133】

(b) 6 - (1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 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

ジクロロメタン (25mL) 中の、上記の例1(d) から得られた 1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 5, 6 - ジアミノウラシル (1.45g、4.33mmol) に中間体 5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸 (1.78g、5.52mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (Aldrich, 0.84g、6.5mmol) を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗物質を1N水酸化ナトリウムに溶かし、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷まし、酢酸で希釈し、反応混合物から生成物を沈殿させて、緑色の固体として 6 - (1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9H - プリン - 8 - イル)ニコチン酸を得た (1.44g、56%)。

20

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : 9.68 (s, 1H), 9.10 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.12 - 3.60 (br m, 4H), 1.80 - 1.40 (m, 11H), 1.35 - 0.91 (m, 11H)。

30

【0134】

(c) 6 - (1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 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

例67と同様の方法で、上記(b) から得られた 6 - (1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 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 (0.56g、1.2mmol) をアミノノナエチレングリコールモノメチルエーテル (0.512g、1.2mmol) とカップリングし、褐色のシロップとして標題化合物を得た (45mg、5%)。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : 9.08 (s, 1H), 8.87 (t, J = 5.0Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1Hz, 1H), 3.91 (d, J = 7.1Hz, 2H), 3.76 (d, J = 7.1Hz, 2H), 3.64 - 3.14 (m, 41H), 1.93 (br m, 1H), 1.89 - 1.57 (br m, 11H), 1.19 - 0.98 (br m, 10H)。分析 C₄₄H₇₀N₆O₁₂ · 0.50 · H₂Oの理論値: C, 59.78; H, 8.09; N, 9.51。測定値: C, 59.78; H, 8.19; N, 9.45。

【0135】

例100

(E) - 4 - (1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ

50

- 2 , 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル) 桂皮酸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

テトラヒドロフラン(15ml)中のノナエチレングリコールモノメチルエーテルメタンスルホネート(例67(a)から得た)(1.0g、1.97mmol)、およびトリエチルアミン(4.2ml、29.6mmol)を(アミノメチル)シクロプロパン(A1d rich、2.11g、19.7mmol)とともに24時間還流した。さらなる(アミノメチル)シクロプロパン(2.11g)を加え、さらに8時間還流を続けた。揮発性物質を真空除去し、残った油状物質をテトラヒドロフラン(10ml)およびトリエチルアミン(0.65ml、4.9mmol)に溶かした。(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)桂皮酸クロリド(例67(b)から得たもの、0.50g、0.98mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をクロロホルム(100ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(50mlを2回)およびブライン(25ml)で洗浄した。揮発性物質を真空除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。標題化合物を、黄色の蠍状固体として10%メタノール-クロロホルム中に溶出した(0.260g)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.2(m, 2H, フェニルCH), 7.80(m, 2H, フェニルCH), 7.50(m, 1H, CH=), 7.3(m, 1H, CH=), 3.85(m, 2H, CH₂N), 3.70(m, 2H, CH₂N), 3.60(m, 2H, CH₂N), 3.60(m, 2H, CH₂N), 3.55-3.35(m, 36H, 18CH₂), 3.40(s, 3H, CH₃), 2.0(m, 1H, CH), 1.80(m, 1H, CH), 1.80-1.20(m, 20H, 10CH₂)。

分析 C₅₁H₇₉N₅O₁₂·1.1·H₂O·2.0 C₄H₈O₂ の理論値: C, 61.62; H, 8.52; N, 6.10. 測定値: C, 61.52; H, 8.37; N, 6.10.

【0136】

例101

(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)桂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

(a) アミノヘキサエチレングリコールベンジルエーテル

トリエチルアミン(1.45ml、10.74mmol)および塩化メタンスフホニル(0.48ml、5.9mmol)を0の塩化メチレン(30ml)中のヘキサエチレングリコールモノベンジルエーテル(2.0g、5.37mmol)溶液に加え、この溶液を氷浴温度で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した油状物質を30%水酸化アンモニウム溶液(50mL)に溶かした。反応混合物を還流下で3日間加熱し、濃縮した。残りの水をトルエンから蒸発させて除去し、粗物質をTHFでスラリーとして濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、琥珀色の油状物質として標題化合物を得た(1.14g、収率57%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 7.77(br s, 2H), 7.40-7.10(m, 5H), 4.48(s, 2H), 3.61-3.48(m, 24H)。

【0137】

(b) (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)桂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

アミノヘキサエチレングリコールベンジルエーテル(例101a)および例1の標題化合物を、例67bおよび67cの手順を用いて反応させ、蠍状固体として標題化合物を得た(34mg、収率10%)。

¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.24 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 6.75 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.91 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 24H), 1.92 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 10H), 1.14 - 0.97 (m, 10H)。

分析 C₄₇H₆₅N₅O₉ · 0.55 · H₂O の理論値：C, 66.88；H, 7.76；N, 8.30。測定値：C, 66.11；H, 7.69；N, 8.19。

【0138】

例102

(E)-4-(3-シクロヘキシリメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル)桂皮酸

例1と同様の方法で、灰白色の固体として標題化合物を合成した(6.75g)。

¹ H - NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.1 (s, 1H, NH), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニルCH), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 2H, フェニルCH), 7.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H, CH=), 3.82 (d, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂N), 1.90 (m, 1H, CH), 1.80 - 1.50 および 1.20 - 0.90 (m, 10H, 5CH₂)。

【0139】

例103

(E)-4-[(3-シクロヘキシリメチル)-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]桂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

(a) (E)-4-[(3-シクロヘキシリメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]桂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

この化合物は、例34bに記載されているものと同様の方法を用いて、ヘプタエチレングリコールモノメチルエーテル(Heimann, U.; Voegtle, F. Liebig's Ann. Chem. 1980, 6, 858 - 862)および例102の標題化合物から製造し、蟻状固体として得た(100mg、収率6%)。

¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.25 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 24H), 3.30 (s, 3H), 2.00 (1H, m), 1.70 (m, 5H), 1.24 - 1.10 (m, 5H)。MS (ES-) : 715 (M-1)。

【0140】

(b) (E)-4-[(3-シクロヘキシリメチル)-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]桂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

DMF(2ml)中の、例103aから得られた化合物(98mg、0.137mmol)溶液に、炭酸カリウム(38mg、0.27mmol)およびヨウ化メチル(13μL、0.2mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩、さらに60℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた物質をジクロロメタンと1N塩酸とで分液した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物質を10%メタノール-酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。蟻状固体として標題化合物を得た(100mg)。

m g、収率 10 %)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.17 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 24H), 3.24 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 1.25 - 1.04 (m, 5H). MS (ES+) : 731 (M+1)。

【0141】

例 104

(E)-4-[(3-シクロヘキシリメチル)-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]桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

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

この化合物は、例34bに記載されているものと同様の方法を用いて、ノナエチレングリコールモノメチルエーテル(例34a)および例102の標題化合物から製造し、蟻状固体として得た(1.3g、収率66%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.91 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 32H), 3.21 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.63 (m, 5H), 1.30 - 0.98 (m, 5H)。

【0142】

(b) (E)-4-[(3-シクロヘキシリメチル)-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]桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

この化合物は、例103bに記載されているものと同様の方法を用いて、例104aの生成物およびヨウ化メチルから製造し、蟻状固体として得た(450mg、収率68%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 32H), 3.21 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (m, 5H), 1.13 - 0.98 (m, 5H). MS (ES-) : 817 (M-1)。

分析 C₄H₆N₄O₁₃ · 0.5 · H₂O の理論値：C, 59.48；H, 7.67；N, 6.77。測定値：C, 59.45；H, 7.51；N, 6.71。

【0143】

例 105

(E)-4-[(3-シクロヘキシリメチル)-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]桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル

この化合物は、例103bに記載されているものと同様の方法を用いて、例104bの生成物および75のDMF中のヨウ化メチルから製造し、蟻状固体として得た(62mg、収率46%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 16 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 16 Hz, 1H)。

H_z, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H), 3.67 (m, 2 H), 3.56 - 3.39 (m, 32 H), 3.24 (s, 3 H), 3.21 (m, 3 H), 1.97 (m, 1 H), 1.60 (m, 5 H), 1.17 - 0.99 (m, 5 H). MS (ES+): 833 (M+1)。

分析 C₄₂H₆₄N₄O₁₃ の理論値: C, 60.56; H, 7.74; N, 6.73。測定値: C, 60.33; H, 7.64; N, 6.76。

【0144】

例 106

4 - [1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9 H - 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

(a) 4 - [1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9 H - プリン - 8 - イル] ベンズアルデヒド

例 1d に記載した方法で 1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 5, 6 - ジアミノウラシル (143.5 mmol) を新しく製造し、無水エタノール (1 L) に溶かした。テレフタルデヒドモノジエチルアセタール (Aldrich, 28.54 ml, 143.5 mmol) を加えてこの溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残ったエタノールをジメトキシエタン (400 ml) から蒸発させて除去した。得られた黄色固体をジメトキシエタン (1 L) に溶かしヨウ素結晶 (40.06 g, 157.85 mmol) を加えた。反応混合物を 50 度で 4 時間攪拌し室温で一晩攪拌した。飽和 Na₂S₂O₃ を加え、減圧下でジメトキシエタンを除去した。得られた固体を濾過回収し、メタノール (300 ml)、H₂O (100 ml) および濃塩酸 (3 ml) と合した。還流で 10 分間加熱した後、固体を濾過回収し、乾燥させて黄褐色の固体として標題化合物を得た (53.05 g、収率 82%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 14.13 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.91 (br d, J = 7 Hz, 2 H), 3.77 (br d, J = 7 Hz, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.60 (m, 10 H), 1.20 - 0.90 (m, 10 H). MS (ES-): 447 (M-1)。

【0145】

(b) アミノヘプタエチレングリコールメチルエーテルメタンスルホン酸塩

この化合物は、例 101a に記載したものと同様の方法を用いて、ヘプタエチレングリコールモノメチルエーテル (Heimann, U.: Voegtle, F. Liebig's Ann. Chem. 1980, 6, 858 - 862)、メタンスルホニルクロリド、および水酸化アンモニウムから製造した。白色の固体として粗生成物を得、さらなる精製を行わずに用いた (2.1 g、収率 96%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.3 (br s, 1 H), 3.60 - 3.35 (m, 28 H), 3.21 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)。

【0146】

c) 4 - [1, 3 - ビス(シクロヘキシリルメチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 9 H - 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

N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 中の、例 106a の生成物 (908 mg, 2.01 mmol) および例 106b の生成物 (1.1 g, 2.53 mmol) の混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (639 mg, 3.02 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた粗物質を塩化メチレンと NaHCO₃ 溶液とで分液した。2 層に分離後、塩化メチレン層を乾燥させ、濾過して濃縮した。5% メタノール - エチレンクロリドで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ

10

20

20

30

40

50

一精製により、蟻状固体として標題化合物を得た(95mg、収率6%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.07(d, J=8.2Hz, 2H), 7.50(d, J=8.2Hz, 2H), 3.90(m, 4H), 3.76(br d, J=7Hz, 2H), 3.59-3.36(m, 26H), 3.21(s, 3H), 2.78(m, 2H), 1.91(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.64-1.53(m, 10H), 1.20-0.95(m, 10H). MS (ES+) : 772 (M+1)。

分析 C₄₁H₆₅N₅O₉ · 1.2 · H₂O の理論値： C, 62.05； H, 8.56； N, 8.82。測定値： C, 61.97； H, 8.47； N, 8.78。

【0147】

10

例107

4-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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

例106から得た標題化合物(41mg、0.053mmol)を塩化メチレン(約1mL)に溶かし、ジエチルエーテル(約2mL)中の塩酸溶液1Mを加えた。反応混合物を減圧下で濃縮し、吸湿性の泡沫として標題化合物を得た(41mg、収率96%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 13.88(s, 1H), 9.19(br s, 2H), 8.13(d, J=8Hz, 2H), 7.65(d, J=8Hz, 2H), 4.21(m, 2H), 3.89(br d, J=7Hz, 2H), 3.76(br d, J=7Hz, 2H), 3.69(m, 2H), 3.55-3.37(m, 24H), 3.20(s, 3H), 3.08(m, 2H), 1.91(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.70-1.50(m, 10H), 1.20-0.90(m, 10H). MS (ES+) : 772 (M+1)。

分析 C₄₁H₆₅N₅O₉ · (2 · H₂O) · (2 · HCII) の理論値： C, 55.90； H, 8.12； N, 7.95； CI; 8.05。測定値： C, 56.10； H, 7.74； N, 7.59； CI, 7.82。

【0148】

例108

30

4-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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

例106cに記載したものと同様の方法を用いて、例106aの生成物およびアミノノナエチレングリコールメチルエーテル(例67a)から標題化合物を製造し、蟻状固体として単離した(50mg、収率4%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.05(d, J=8Hz, 2H), 7.46(d, J=8Hz, 2H), 3.90(br d, J=7.2Hz, 2H), 3.80(m, 2H), 3.77(br d, J=7.3Hz, 2H), 3.40(m, 4H), 3.22(s, 3H), 2.68(br t, J=5.4Hz, 2H), 3.50-3.40(m, 26H), 1.92(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.70-1.50(m, 10H), 1.20-0.90(m, 10H). MS (ES+) : 860 (M+1)。

分析 C₄₅H₇₃N₅O₁₁ · (1.1 · H₂O) の理論値： C, 61.42； H, 8.61； N, 7.96。測定値： C, 61.69； H, 8.69； N, 7.57。

【0149】

例109

4-[1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-8-[26-メトキシ-3,6,9,12,15,18,21,24(オクタオキサヘキサコシロキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

50

(a) 4 - [2 6 - メトキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 , 2 4 (オクタオキサヘキサコシロキシ) ベンズアルデヒド

[3 , 3 -ジメチル - 1 , 2 , 5 -チアジアゾリジン - 1 , 1 -ジオキシデート (2) - N 5] トリフェニルリン (Castro , J. L. ; Matassa , V. G. J. Org. Chem. 1994 , 59 , 2289 - 2291) (1 . 07 g , 2 . 61 mmol) を、塩化メチレン (75 mL) 中の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (214 mg , 1 . 75 mmol) 溶液に加え、この溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を 5 ~ 10 % メタノール - 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、油状物質として標題化合物を得た (0 . 79 g 、収率 85 %)。

¹ H - NMR (400 MHz , CDCl₃) : 9 . 92 (s , 1H) , 7 . 86 (d , J = 8 . 7 Hz , 2H) , 7 . 05 (d , J = 8 . 7 Hz , 2H) , 4 . 25 (m , 2H) , 3 . 92 (m , 2H) , 3 . 59 (m , 2H) , 3 . 80 - 3 . 60 (m , 30H) , 3 . 41 (s , 3H) . MS (ES+) : 555 (M+N^{a+}) .

【 0150 】

(b) 4 - [1 , 3 - ビス (シクロヘキシルメチル) - 8 - [2 6 - メトキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 , 2 4 (オクタオキサヘキサコシロキシ) フェニル] - 3 , 7 - ヒドロ - 1H - プリン - 2 , 6 - ジオン

例 1d に記載した方法で新しく製造した 1 , 3 - ビス (シクロヘキシルメチル) - 5 , 6 - デアミノウラシル (250 mg , 0 . 75 mmol) および例 109a からの生成物 (400 mg , 0 . 75 mmol) を、トルエン (2 . 5 mL) に溶かし、水を共沸除去しながらこの溶液を還流下で一晩加熱した。溶液を濃縮し、粗物質をジメトキシエタン (4 mL) に溶かし、ヨウ素 (190 mg , 0 . 75 mmol) で処理した。暗色の反応混合物を 50 度で一晩加熱し、ついで Na₂S₂O₃ 飽和水溶液でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を濃縮し、粗生成物を 2 % メタノール - 塩化メチレンで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、蝶状固体として標題化合物を得た (280 mg 、収率 44 %)。

¹ H - NMR (400 MHz , CDCl₃) : 12 . 24 (br s , 1H) , 8 . 11 (d , J = 8 . 8 Hz , 2H) , 7 . 01 (d , J = 8 . 8 Hz , 2H) , 4 . 18 (t , J = 5 Hz , 2H) , 4 . 02 (d , J = 7 . 3 Hz , 2H) , 3 . 94 (d , J = 7 Hz , 2H) , 3 . 87 (t , J = 5 Hz , 2H) , 3 . 71 (m , 2H) , 3 . 66 (m , 2H) , 3 . 63 - 3 . 58 (m , 26H) , 3 . 50 (m , 2H) , 3 . 33 (s , 3H) , 2 . 02 (m , 1H) , 1 . 85 (m , 1H) , 1 . 70 - 1 . 55 (m , 10H) , 1 . 25 - 0 . 95 (m , 10H) . MS (ES+) : 847 (M+1) .

分析 C₄₄H₇₀N₄O₁₂ · (0 . 5 · H₂O) の理論値 : C , 61 . 73 ; H , 8 . 36 ; N , 6 . 54 . 測定値 : C , 61 . 65 ; H , 8 . 27 ; N , 6 . 61 。

【 0151 】

例 110

1 , 3 - ビス (シクロヘキシルメチル) - 8 - [3 - (2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 , 2 0 , 2 3 , 2 6 , 2 9 - デカオキサトリアコント - 1 - イル) フェニル] - 3 , 7 - ヒドロ - 1H - プリン - 2 , 6 - ジオン

例 33 (a) から得られたノナエチレングリコールモノメチルエーテル (0 . 25 g , 0 . 58 mmol) 、 3 - クロロメチル安息香酸 (Aldrich , 0 . 10 g , 0 . 58 mmol) 、および水素化ナトリウム (Aldrich , 0 . 052 g , 1 . 28 mmol , 60 % 油中分散系として) の溶液と触媒のヨウ化ナトリウム (1 . 0 mg) を 24 時間還流し、室温まで冷ました。1N 塩酸を添加して pH を ~ 3 . 0 に調節し、揮発性物質を真空除去した。残渣に塩化メチレン (20 mL) 中の塩化オキサリル (Fluka , 0

. 53 ml、5.8 mmol) および N,Nジメチルホルムアミド(1滴)溶液を加えた。得られた混合物を1.5時間攪拌し、揮発性物質を真空除去すると黄褐色の半固体が残った。この物質をジクロロメタン(20ml)中で攪拌し、ジクロロメタン(10ml)中のトリエチルアミン(0.4ml、2.86mmol)および例21から得られた1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-5,6-ジアミノウラシル(0.193g、0.58mmol)溶液を加えた。この溶液を室温で1時間攪拌し、揮発性物質を真空蒸発させた。残渣をエタノール(20ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウムを添加してpHを~13に調節した。溶液を0.5時間還流し、室温まで冷まし、1N塩酸を添加してpHを5.0に調節した。この混合物を水(25ml)とクロロホルム(100ml)とで分液し、水層をさらなるクロロホルム(25ml)で洗浄した。合した有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液(20ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過した。揮発性物質を真空除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-ヘキサンで固化した後、黄色の蠍状固体としての標題化合物を5%メタノール-クロロホルムで溶出した(0.090g、17%)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.08-7.98(m, 2H, フェニルCH), 7.5-7.38(m, 2H, フェニルCH), 4.5(s, 2H, CH₂-フェニル), 3.85(d, J=7.2 Hz, 2H, CH₂N), 3.75(d, J=7.2 Hz, 2H, CH₂N), 3.60-3.35(m, 3H, CH₂), 3.20(s, 3H, CH₃), 2.05-1.50および1.30-0.95(m, 22H, 2シクロフェニル)。

分析 C₄₅H₇₂N₄O₁₂: 0.86 H₂Oの理論値: C, 61.66; H, 8.48; N, 6.39. 測定値: C, 61.66; H, 8.37; N, 6.81。

【0152】

例111

(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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]桂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

(a) (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル]桂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

例1bに記載されているものと同様の方法を用いて、例1の標題化合物およびヘプタエチレングリコールモノメチルエーテル(Heimann, U.; Voegtle, F. Liebigs Ann. Chem. 1980, 6, 858-862)から標題化合物を製造し、蠍状固体としてこれを得た(800mg、収率49%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.22(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.96(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.77(d, J=16 Hz, 1H), 6.84(d, J=16 Hz, 1H), 4.35(t, J=5 Hz, 2H), 3.99(d, J=7.3 Hz, 2H), 3.85(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.76(t, J=5 Hz, 2H), 3.65-3.45(m, 24H), 3.29(s, 3H), 2.00(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.75-1.70(m, 10H), 1.30-1.10(m, 10H). MS (ES+): 813(M+1)。

【0153】

(b) (E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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]桂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

例77に記載されているものと同様の方法を用いて、例111aの標題化合物およびヨウ化メチルから標題化合物を製造し、油状物質としてこれを得た(35mg、収率10%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.72(d, J=16 Hz, 50

, 1 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.54 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.37 (br t, J = 5 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.97 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.88 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.77 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.68 - 3.60 (m, 22 H), 3.52 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.75 - 1.58 (m, 10 H), 1.24 - 0.98 (m, 10 H). MS (ES+): 827 (M+1)。

分析 C₄₄H₆₆N₄O₁₁ の理論値: C, 63.90; H, 8.04; N, 6.7. 測定値: C, 63.86; H, 8.00; N, 6.81.

10

【0154】

下記の第5表に挙げられた化合物は上記の例111を製造するために使用した方法と同様の方法で製造した。(SM=出発物質)

【0155】

【表23】

第5表

例	名称	質量スペクトル/方法	分析値	SM
112	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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)桂皮酸メチルエステル	519(M+H) ⁺ ; FAB	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₄ ·0.21·H ₂ Oの理論値: C, 68.97; H, 7.32; N, 10.67; 測定値: C, 68.96; H, 7.32; N, 10.67	例1
113	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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)桂皮酸エチレングリコールメチルエーテルエステル	563(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₃₂ H ₄₂ N ₄ O ₅ の理論値: C, 68.30; H, 7.52; N, 9.96; 測定値: C, 68.57; H, 7.59; N, 9.87	例1
114	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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)桂皮酸ジエチレングリコールメチルエーテルエステル	607(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₃₄ H ₄₆ N ₄ O ₆ の理論値: C, 67.30; H, 7.64; N, 9.23; 測定値: C, 67.05; H, 7.62; N, 9.12	例1
115	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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)桂皮酸トリエチレングリコールメチルエーテルエステル	651(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₃₆ H ₅₀ N ₄ O ₇ の理論値: C, 66.44; H, 7.74; N, 8.61; 測定値: C, 66.53; H, 7.72; N, 8.59	例1

20

30

40

【0156】

50

【表 2 4】

例	名称	質量スペクトル／方法	分析値	SM
116	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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) 桂皮酸トリエチレングリコールメチルエーテルエステル	695(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₃₈ H ₅₄ N ₄ O ₈ の理論値: C, 65.68; H, 7.83; N, 8.06; 測定値: C, 65.61; H, 7.88; N, 8.04	例 1
117	(E)-4-(1,3-ビス(シクロヘキシリルメチル)-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) 桂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	739(M+H) ⁺ ; ES ⁺	C ₄₀ H ₅₈ N ₄ O ₉ の理論値: C, 65.02; H, 7.91; N, 7.58; 測定値: C, 64.77; H, 8.00; N, 7.61	例 1

10

20

【0 1 5 7】

例 1 1 8

4 - [1 , 3 - ビス (シクロヘキシリルメチル) - 8 - メトキシ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ
ウンデクイルオキシ) フェニル] - 3 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 , 6 - ジオン

例 1 0 9 b に記載されているものと同様の方法を用いて、1 , 3 - ビス (シクロヘキシリルメチル) - 5 , 6 - ジアミノウラシルおよび4 - (1 1 - メトキシ - 3 , 6 , 9 - トリオキサウンデクイルオキシ) ベンズアルデヒドから標題化合物を製造し、黄色の固体としてこれを得た (2 4 0 m g 、収率 3 2 %)。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C I₃) : 1 2 . 3 6 (b r s , 1 H) , 8 . 1 4 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 0 1 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 4 . 1 8 (t , J = 5 H z , 2 H) , 4 . 0 3 (d , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 3 . 9 6 (d , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 3 . 8 8 (t , J = 5 H z , 2 H) , 3 . 7 2 (m , 2 H) , 3 . 6 7 (m , 2 H) , 3 . 6 5 (m , 4 H) , 3 . 6 2 (m , 2 H) , 3 . 5 3 (m , 2 H) , 3 . 3 6 (s , 3 H) , 2 . 0 1 (m , 1 H) , 1 . 8 5 (m , 1 H) , 1 . 6 8 - 1 . 5 9 (m , 1 0 H) , 1 . 2 2 - 0 . 9 7 (m , 1 0 H) . M S (E S +) : 6 2 7 (M + 1) .

30

分析 C₃₄H₅₀N₄O₇ · (0 . 2 5 · H₂O) の理論値: C , 6 4 . 6 9 ; H , 8 . 0 6 ; N , 8 . 8 8 . 測定値: C , 6 4 . 6 6 ; H , 7 . 9 2 ; N , 9 . 2 4 。

40

【0 1 5 8】

医薬製剤例

以下の例において、「有効成分」は、式 (I) もしくは (I a) の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物のいずれであってもよく、好ましくは例 3 4 、 3 5 、 3 6 、 3 7 、 4 0 、 4 1 、 4 2 、 4 3 、 4 4 、 4 5 、 4 8 、 4 9 、 5 3 、 5 4 、 5 5 、 5 7 、 5 8 、 5 9 、 6 1 、 6 3 、 6 5 、 6 7 、 6 8 、 6 9 、 7 1 、 7 5 、 7 7 、 7 8 、 7 9 、 8 0 、 8 1 、 8 2 、 8 3 、 8 4 、 8 5 、 8 6 、 8 7 、 8 8 、 8 9 、 9 1 、 9 2 、 9 3 、 9

50

6、98、99、100、104、107、110の化合物である。

【0159】

(1) 錠剤製剤

(i) 経口用

	<u>mg/錠剤</u>		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
有効成分	25	25	25
アビセル	13	—	7
ラクトース	78	47	—
デンプン（トウモロコシ）	—	9	—
デンプン（プレゼラチン状、NF 15）	—	—	32
グリコール酸ナトリウムデンプン？	5	—	—
ポビドン	3	3	—
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1
	125	85	65

【0160】

(ii) 舌下用

	<u>mg/錠剤</u>	
	<u>D</u>	<u>E</u>
有効成分	25	25
アビセル	10	—
ラクトース	—	36
マンニトール	51	57
ショ糖	—	3
アラビアガム	—	3
ポビドン	3	—
ステアリン酸マグネシウム	1	1
	90	125

【0161】

製剤 A ~ E は、最初の 6 成分の顆粒をポビドンで湿らせた後、ステアリン酸マグネシウム 30 を添加して打錠することによって製造すればよい。

【0162】

(iii) 口内用

	<u>mg/錠剤</u>
有効成分	25
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	25
ポリカーボフィル	39
ステアリン酸マグネシウム	1
	90

この製剤は、混合した成分を直接打錠することによって製造すればよい。

【0163】

(2) カプセル製剤

10

20

40

(1) 散剤

	<u>mg／カプセル</u>	
	<u>F</u>	<u>G</u>
有効成分	25	25
アビセル	45	—
ラクトース	153	—
デンプン (1500 NF)	—	117
グリコール酸ナトリウムデンプン	—	6
ステアリン酸マグネシウム	2	2
	225	150

10

【0164】

製剤FおよびGは、成分を混合し、得られた混合物を2ツ割硬カプセルに充填することによって製造すればよい。

【0165】

(ii) 液体充填剤

	<u>mg／カプセル</u>	
	<u>H</u>	<u>I</u>
有効成分	25	25
マクロゴール4000BP	200	—
レシチン	—	100
アラキス油	—	100
	225	225

20

【0166】

製剤Hは、マクロゴール4000BPを融解し、有効成分をこの融解物に分散させ、それを2ツ割硬カプセルに充填することによって製造すればよい。製剤Iは、有効成分をレシチンおよびアラキス油に分散させ、その分散系を弾力質軟カプセルに充填することによって製造すればよい。

【0167】

(iii) 徐放用

	<u>mg／錠剤</u>
有効成分	25
アビセル	123
ラクトース	62
クエン酸トリエチル	3
エチルセルロース	12
	225

30

【0168】

この製剤は、最初の4成分を混合して押し出し、押出物を球状にして乾燥させることによって製造すればよい。この乾燥ペレットを徐放膜としてのエチルセルロースで被覆し、2ツ割硬カプセルに充填する。

40

【0169】

(3) 静脈注射製剤

	<u>重量%</u>
有効成分	2%
水酸化ナトリウム	適量でpH 7とする
注射水	100%まで

【0170】

有効成分をクエン酸バッファーに溶かし、溶液に作用してpHを7に調整するのに十分な塩酸を添加する。得られた溶液を一定容量にし、微孔質フィルターから滅菌したガラス製バイアルに濾過し、それを密封してさらにオーバーシールする。

50

【0171】

(ii)

mg/mL

	<u>A</u>	<u>B</u>	
有効成分	2.0	25.0	
ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリン	200.0	—	
大豆油	—	200.0	
リン脂質	—	12.0	
グリセリン	—	22.5	
水酸化ナトリウム	適量でpH 7とする	—	10
注射用の水	適量で1.0mLとする	適量で1.0mLとする	

【0172】

製剤A：有効成分をヒドロキシプロピル-シクロデキストリン溶液に溶かしてpHを7に調整する。得られた溶液を一定容量にし、微孔質フィルターから滅菌したガラス製バイアルに濾過し、それを密封してさらにオーバーシールする。 製剤B：有効成分を大豆油およびリン脂質に溶かす。残りの成分を添加し、溶液を一定容量にする。次いで得られた溶液を所望の粘稠度に達するまで均質化する。

【0173】

例G：吸入用粉末カプセル剤

有効成分(0.5~7.0 μmの粉末)	1.0 mg	20
ラクトース(30~90 μmの粉末)	49.0 mg	

粉末を均質になるまで混合し、好適な大きさの硬カプセルに充填した(カプセル当たり50 mg)。

【0174】

例H：吸入エアゾル剤

有効成分(0.5~7.0 μmの粉末)	50.0 mg	
トリオレイン酸ソルビタン	100.0 mg	
サッカリンナトリウム(0.5~7.0 μmの粉末)	5.0 mg	
メタノール	2.0 mg	
トリクロロフルオロメタン	4.2 g	30
ジクロロジフルオロメタン	10.0 mlまで	

【0175】

トリオレイン酸ソルビタンおよびメタノールをトリクロロフルオロメタンに溶かした。サッカリンナトリウムおよび有効成分をこの混合物に分散させ、次いでそれを好適なエアゾルキャニスターに移し、バルブシステムからジクロロジフルオロメタンを注入した。この組成物は、各100 μl用量中に0.5 mgの有効成分を与える。

【0176】

例I：経口用懸濁剤

【表25】

	<u>mg/mL</u>			
	A	B	C	D
有効成分	25	25	25	25
ショ糖	200.0	—	—	—
ソルビトール	—	250.0	—	—
サッカリンナトリウム	—	0.4	2.0	50
プロピレングリコール	20.0	—	—	—
ポリエチレングリコール	—	150.0	—	—
メチルパラベン	1.5	—	—	1.5
プロビルパラベン	0.15	—	—	0.18
安息香酸ナトリウム	—	2.0	—	—
人工イチゴ香料	0.8	—	3.0	—
人工バナナ香料	0.6	—	—	—
ミント香料	—	5.0	—	3.0
H P M C	—	—	—	4.5
キサンタンガム	—	—	7.5	—
ポロキサメル188	—	—	5.0	—
クエン酸	1	—	—	5
水酸化ナトリウム	pH 6.0迄	—	—	pH 4.0迄
精製水	1.0mL迄	1.0mL迄	1.0mL迄	1.0mL迄

【0177】

製剤A：パラベンをポリプロピレングリコールに溶かす。残りの不活性成分を水に溶かし、この溶液にパラベンのポリプロピレングリコール溶液を加える。有効成分を添加し、得られた溶液を所望の粘稠度に達するまで混合する。pHを調整し、溶液を最終容量にする。

30

製剤B：安息香酸ナトリウムをポリエチレングリコールに溶かす。残りの不活性成分を水に溶かし、この溶液に安息香酸ナトリウムのポリエチレングリコール溶液を加える。有効成分を添加し、得られた溶液を所望の粘稠度に達するまで混合する。次いで溶液を最終容量にする。

製剤CおよびD：不活性成分を水に溶かす。有効成分を添加し、得られた溶液を所望の粘稠度に達するまで混合する。pHを調整し、溶液を最終容量にする。

【0178】

生物学的活性

I) 細胞接着アッセイ

40

本発明の化合物の抗接着活性を、これまでに記載されているJurgensen, C. H. et al., J. Immunol. 1990, 114: 653-661の改良法を用いて測定した。サイトカインにより刺激された臍帯静脈内皮細胞の接着性を、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、サイトカイン刺激によって刺激された接着から基礎接着(非刺激)を差し引いた阻害を算出することによって求めた。

【0179】

結果細胞接着アッセイ

50

【表 2 6】

例	IC_{50} (nm)
38	150 ± 83
61	11 ± 4
36	11 ± 8
71	240 ± 200
35	29 ± 3
69	62 ± 27
68	72 ± 19
100	25 ± 8
67	2000 ± 820
40	14 ± 7
41	21 ± 12

10

【表 2 7】

20

例	IC ₅₀ (nm)
66	230 ± 100
45	42 ± 24
48	<0.1
49	13 ± 9
74	360 ± 160
44	20 ± 10
73	>1000
56	160 ± 70
62	160 ± 85
105	200 ± 80
104	86 ± 54
103	230 ± 110
57	83 ± 41
63	55 ± 34
43	7.1 ± 2
72	>2000
37	98 ± 33
60	>1000
47	710 ± 410
42	12 ± 12
39	130 ± 80
34	<0.1
70	>1000
46	890 ± 420
58	<0.1
53	39 ± 13
54	76 ± 28
51	>2000
52	410 ± 60
64	>1000

10

20

30

40

【表 28】

例	IC ₅₀ (nm)
55	51 ± 45
65	48 ± 19
75	60 ± 25
76	350 ± 130
90	240 ± 140
98	37 ± 23
99	77 ± 29
79	3.0 ± 1.0
91	60 ± 29
111	<0.1
83	28 ± 12
78	0.1 ± 0.09
77	9.6 ± 5.0
92	23 ± 12
80	10 ± 4
87	37 ± 13
81	16 ± 18
86	8.0 ± 3
84	7.0 ± 4
82	19 ± 16
89	38 ± 18
94	220 ± 87
88	49 ± 19
93	69 ± 97
50	270 ± 150
96	49 ± 16
110	29 ± 11
108	300 ± 82
106	110 ± 56

10

20

30

40

【表 29】

例	IC ₅₀ (nm)
107	39 ± 19
101	340 ± 94
59	57 ± 24
95	1700 ± 690
97	>1000

10

【0180】

2) カラギーナン胸膜炎アッセイ

本発明の化合物の抗炎症活性は、Vinegar, R., et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1981, 168, 24-32の手法により、150 ± 20グラムのルイスラットを用いて測定した。カラギーナン用量は0.075mg / ラットとした。カラギーナン注入4時間後に胸膜滲出物を採取した。急性抗炎症活性は、陰性(ビヒクル)対照群からの胸膜浮腫および炎症細胞(好中球)の阻害によって求めた。

【0181】

20

結果

カラギーナン誘発性胸膜炎

【表30】

カラギーナン誘発性胸膜炎

実施例	阻害細胞 %	滲出物阻害 %
36	47	38
68	92	80
49	28	53
74	85	70
44	44	24
73	0	0
34	20	59
79	55	7

30

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I
A 6 1 P 35/00 A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/00 A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 43/00 A 6 1 P 43/00 105

(74)代理人 100091487
弁理士 中村 行孝
(74)代理人 100094640
弁理士 紺野 昭男
(74)代理人 100107342
弁理士 横田 修孝
(74)代理人 100111730
弁理士 伊藤 武泰
(72)発明者 スーザン、メアリー、ダルージ
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
(72)発明者 シンシア、ホルダー、ジャーゲンセン
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
(72)発明者 マイケル、トーラー、マーティン
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
(72)発明者 マーティン、ハワード、オスターハウト
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 米国特許第04968672(US, A)
特表平10-503767(JP, A)
特表2001-511792(JP, A)
Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1990年, Vol.37, No.1, p.107-112

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D473/00 - 473/40
REGISTRY(STN)
CA(STN)