

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6809781号  
(P6809781)

(45) 発行日 令和3年1月6日 (2021. 1. 6)

(24) 登録日 令和2年12月14日 (2020. 12. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 475/04 (2006. 01)

C O 7 D 475/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 5/50 (2006. 01)

A 6 1 P 5/50

請求項の数 5 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-225372 (P2015-225372)  
 (22) 出願日 平成27年11月18日 (2015. 11. 18)  
 (65) 公開番号 特開2017-95358 (P2017-95358A)  
 (43) 公開日 平成29年6月1日 (2017. 6. 1)  
 審査請求日 平成30年10月5日 (2018. 10. 5)

前置審査

(73) 特許権者 000234605  
 白鳥製薬株式会社  
 千葉県習志野市津田沼6丁目11番24号  
 (73) 特許権者 504132272  
 国立大学法人京都大学  
 京都府京都市左京区吉田本町36番地1  
 (74) 代理人 110000084  
 特許業務法人アルガ特許事務所  
 (72) 発明者 吉野 博  
 千葉県習志野市津田沼6-11-24 白  
 鳥製薬株式会社内  
 (72) 発明者 薦田 太一  
 千葉県習志野市津田沼6-11-24 白  
 鳥製薬株式会社内

最終頁に続く

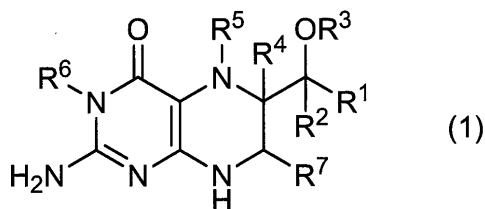
(54) 【発明の名称】 プテリン誘導体又はその塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



10

(式中、 $R^1$ は、炭素数2～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基又は $-CH(OH)CH_3$ を示し、当該シクロアルキル-アルキル基又はアラルキル基に置換し得る基が、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる1～5個であり；

$R^2$ は、存在しないか、水素原子を示し；

$R^3$ は、水素原子を示すか、隣接する炭素原子との間で単結合を示し；

$R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ水素原子を示すか、又は一緒になって単結合を示し；

$R^6$ は、水素原子又はフェニル- $C_{1-9}$ アルキル基を示し；

20

R<sup>7</sup>は、水素原子を示し；

(1) R<sup>2</sup>が存在せず、R<sup>3</sup>が隣接する炭素原子との間で単結合を示し、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって単結合を示すとき、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は水素原子を示し、R<sup>1</sup>はn-プロピル基を示し；

(2) R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>7</sup>が水素原子を示すとき、R<sup>1</sup>は、炭素数2～10の直鎖のアルキル基、前記置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、前記置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基又は-CH(OH)CH<sub>3</sub>を示し、R<sup>6</sup>は、水素原子又はフェニル-C<sub>1-9</sub>アルキル基を示し(R<sup>1</sup>が-CH(OH)CH<sub>3</sub>のとき、R<sup>6</sup>はフェニル-C<sub>1-9</sub>アルキル基である)；

(3) R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が水素原子を示し、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって単結合を示す場合、及び、R<sup>2</sup>が存在せず、R<sup>3</sup>が隣接する炭素原子との間で単結合を示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が水素原子を示す場合を除く。) 10

で表される化合物又はその塩。

#### 【請求項2】

R<sup>1</sup>が、炭素数2～10の直鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基であり、当該シクロアルキル-アルキル基又はアラルキル基に置換し得る基が、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基及びハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる1～5個である請求項1記載の化合物又はその塩。

#### 【請求項3】

請求項1又は2記載の化合物又はその塩を含有する医薬。 20

#### 【請求項4】

請求項1又は2記載の化合物又はその塩を有効成分とする糖尿病及び／又は糖尿病合併症予防治療剤。

#### 【請求項5】

請求項1又は2記載の化合物又はその塩を有効成分とする一酸化窒素産生量低下に起因する疾患の予防治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、血糖値降下作用、一酸化窒素産生促進作用、血管保護作用、微量アルブミン尿抑制作用等を有し、医薬として有用なプテリン誘導体又はその塩に関する。 30

#### 【背景技術】

#### 【0002】

血管内皮細胞に存在する酵素(Nitric Oxide Synthase (NOS))によって生産される一酸化窒素(NO)は細胞間メッセンジャーとして働き、血管拡張作用(降圧作用)、血小板凝集抑制作用、単球などの白血球が血管内皮細胞に接着したり内皮細胞下組織に浸潤するのを防ぐ作用、血管平滑筋細胞の増殖を抑制する作用を持ち、一般的に血管を保護する作用がある。

NOSにはテトラヒドロbioプテリン(BH4)と結合する部位があり、NOSがNOを生産するためには、BH4が必要である。BH4が結合したNOSは2体量化して、アルギニンからNOを発生させるが、BH4が外れるとNOSは単量体化されて、この状態ではNOを生産しなくなる。すなわち、NOはBH4によって生産量が調整されている。 40

NOSが生産するNOの代謝異常は血管障害を引き起こし、これが原因となって種々の血管疾患を引き起こす。例えば高血圧、腎障害、心不全、血栓症、脂質異常症、心肥大、動脈硬化、冠動脈硬化、閉塞性動脈硬化症などの心血管障害、脳梗塞、脳循環不全、クモ膜下出血、脳血管攣縮、脳血管性認知症などの脳血管障害などである。また、糖尿病やインスリン抵抗性が関与する疾患に対する関与や(非特許文献1、特許文献1)、エンドトキシショック、リウマチ、肝硬変、肥厚性幽門狭窄症、胃粘膜障害、勃起不全、メタボリックシンドローム等の様々な疾患を起こすと考えられている。

#### 【0003】

最近、糖尿病状態ではBH4量の産生低下に伴い、NOSの機能が低下することが明らかになった(非特許文献2)。糖尿病は、血糖値が高い状態が持続することによって糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、壊死及び狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、動脈硬化などの血管障害などの合併症を引き起こすことが問題である。これら糖尿病の合併症は、NOSの活性低下により引き起こされる血管障害が一因となって起こる糖尿病性血管疾患と考えられる。しかしながら、従来の2型糖尿病治療薬は直接的なNOS活性化作用を有さず、前述の合併症などNOの代謝異常が引き起こす病態に対する改善効果は期待できなかった。例えば、2型糖尿病の治療薬として用いられているメトホルミンはAMPキナーゼを活性化することで、糖新生作用を抑制すると考えられているが、直接的にNOSを活性化する機能がな

いたため、NOの代謝異常が引き起こす病態の改善効果が安定的に見込めない。

10

加えて、糖尿病はアルツハイマー病の危険因子であることが知られており、大規模な疫学調査からも糖尿病は脳血管性認知症及びアルツハイマー病のリスクを引き上げることが報告されている(非特許文献3、4)。さらに、脳微小循環の病気、特に血管内皮とNOの機能障害がアルツハイマー病の症状の引き金になること、アルツハイマー病の原因であるβアミロイドが内皮細胞の損傷やNO生産を阻害することが明らかになり、これらの相互関係が明らかになった(非特許文献5、6)。

即ち、脳血管性認知症やアルツハイマー病はNOが関与する疾患であり、また、糖尿病の合併症ともとらえることができる。NOSの活性化は血糖のコントロールと血管の保護に働き、血糖のコントロールは高インスリン状態を防ぎ、βアミロイドの沈着を予防する。これらは相互的に働き、アルツハイマー病や脳血管性認知症などの認知症に対して予防、治療に有効であると考えられる。

20

また最近、NOがパーキンソン病における細胞機能障害を防ぐことが報告された(非特許文献7)。また最近、NOドナーとして知られ、その作用により血管拡張薬として使用されているニトロプルシドが統合失調症の症状を急速に改善することが報告された(非特許文献8)。このようにNOは様々な疾患に関与している。

#### 【0004】

かかる観点から、BH4がNOS機能低下が関与する疾患やインスリン抵抗性が関与する疾患の治療剤として有用であることが報告されている(特許文献2～6)。

#### 【0005】

NOSが生産するNOは、AMPキナーゼの活性化を介して、肝臓における糖新生を抑制し、空腹時血糖の制御を行っている。よって、血糖値低下作用を指標することで、NOSの活性化を定量化する良いモデルとなる。

30

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0006】

【特許文献1】特開平11-246410号公報

【特許文献2】特開平10-338637号公報

【特許文献3】特開平11-246410号公報

【特許文献4】特開2003-277265号公報

【特許文献5】特表2010-515747号公報

【特許文献6】特表2011-508775号公報

40

#### 【非特許文献】

#### 【0007】

【非特許文献1】Diabetologia. 53, 1472(2010)

【非特許文献2】Diabetes. 62, 3033(2013)

【非特許文献3】Neurology. 53, 1937-1942(1999)

【非特許文献4】老年期認知症研究会誌18, 20-24(2011)

【非特許文献5】日薬理誌135, 20-24(2010)

【非特許文献6】Current Aging Science 118-127 (2011)

【非特許文献7】Scientific Reports, 16. July. 2013 DOI:10.1038/srep02202

50

【非特許文献 8】 JAMA Psychiatry 668-676 (2013)

【非特許文献 9】 Trends in Pharmacological Science 48-54(2008)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、特許文献 5～6 に記載の化合物の NO 産生促進作用は BH4 を超えるものではない。そして、BH4 は高コレステロール血症や高血圧症に対する臨床試験の結果、経口投与で有効でなかったことが報告されている（非特許文献 9）。

従って、本発明の課題は、BH4 よりも優れた血糖値降下作用や NO 産生促進作用、微量アルブミン尿抑制作用等を有し、NO の代謝異常に起因する疾患や、糖尿病及びその合併症の発症及び進展予防治療薬として有用な新たな化合物を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

そこで本発明者は、プテリン骨格を有する種々の化合物を合成し、その糖新生抑制作用、NO 産生促進作用等について検討してきたところ、下記一般式（1）で表される化合物又はその塩、及びテトラヒドロラクトイルプテリンが、BH4 を超える優れた糖新生抑制作用、血糖値低下作用、インスリン抵抗性改善作用、NO 産生促進作用、微量アルブミン尿抑制作用及び脂質代謝改善作用を有し、NO 産生量低下に起因する疾患、糖尿病及びその合併症の予防治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0010】

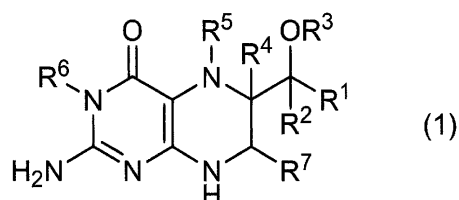
20

すなわち、本発明は、次の〔1〕～〔6〕を提供するものである。

〔1〕 一般式（1）

【0011】

【化 1】



30

【0012】

（式中、 $R^1$  は、炭素数 1～10 の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3～7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 4～16 のシクロアルキル-アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 6～14 のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数 7～23 のアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環- $C_{1-9}$  アルキル基又は  $-CH(OH)CH_3$  を示し；

$R^2$  は、存在しないか、水素原子又は炭素数 1～10 の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を示し；

$R^3$  は、水素原子を示すか、隣接する炭素原子との間で単結合を示し；

$R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ水素原子を示すか、又は一緒になって単結合を示し；

40

$R^6$  は、水素原子、 $C_{6-14}$  アリール- $C_{1-9}$  アルキル基又は複素環- $C_{1-9}$  アルキル基を示し；

$R^7$  は、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_{1-4}$  アルキル基又は  $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルキル基を示し；

ただし、 $R^1$  が  $-CH(OH)CH_3$ 、 $R^3$  が単結合で  $R^2$  が存在しないとき、 $R^6$  及び  $R^7$  は同時に水素原子ではない。 $R^1$  が  $-CH(OH)CH_3$  で  $R^2$  が水素原子のとき、 $R^6$  及び  $R^7$  は同時に水素原子ではない。 $R^1$  がメチル基のとき、 $R^2 \sim R^7$  の全てが同時に水素原子ではない。 $R^1$  がエチル基、 $R^3$  が単結合で  $R^2$  が存在しないとき、 $R^6$  及び  $R^7$  は同時に水素原子ではない。 $R^1$  がメチル基、 $R^3 \sim R^5$  が同時に単結合で  $R^2$  が存在しないとき、 $R^6$  及び  $R^7$  は同時に水素原子ではない。）

50

で表される化合物又はその塩。

〔2〕 $R^1$ が炭素数1～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基又は置換基を有していてもよい複素環 $C_{1-9}$ アルキル基であり、当該シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、アリール基、アラルキル基又は複素環- $C_{1-9}$ アルキル基に置換し得る基が、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個である〔1〕記載の化合物又はその塩。

10

〔3〕 $R^1$ が炭素数1～10の直鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基であり、当該シクロアルキル-アルキル基又はアラルキル基に置換し得る基が、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個である〔1〕又は〔2〕記載の化合物又はその塩。

〔4〕〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物又はその塩を含有する医薬。

〔5〕〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物、テトラヒドロラクトイルプテリン又はそれらの塩を有効成分とする糖尿病及び／又は糖尿病合併症予防治療剤。

〔6〕〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物、テトラヒドロラクトイルプテリン又はそれらの塩を有効成分とする一酸化窒素産生量低下に起因する疾患の予防治療剤。

20

【発明の効果】

【0013】

本発明化合物（1）又はその塩、及びテトラヒドロラクトイルプテリンは、BH4よりも強い糖新生抑制作用、血糖値低下作用、インスリン抵抗性改善作用、NO産生促進作用、微量アルブミン尿及び脂質代謝改善作用を有し、糖尿病やその合併症、血管機能異常を伴う疾患の予防治療剤等のNO産生量低下に起因する疾患の予防治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】C57BL/6Ncrマウスへのピルビン酸投与後の血糖値の経時変化を示す。

30

【図2】ob/obマウスへのピルビン酸投与後の血糖値の経時変化を示す。

【図3】生理食塩水又はBH4、テトラヒドロラクトイルプテリン又は実施例83、実施例84の腹腔内投与後の尿中アルブミン量の経時変化を示す。

【図4】生理食塩水又はBH4、テトラヒドロラクトイルプテリン又は実施例83、実施例84の腹腔内投与後の血中の総コレステロールの値を示す。

【図5】生理食塩水又はBH4、テトラヒドロラクトイルプテリン又は実施例83、実施例84の腹腔内投与後の血中の中性脂肪の値を示す。

【図6】生理食塩水又はBH4、テトラヒドロラクトイルプテリン又は実施例83、実施例84の腹腔内投与後の血中の遊離脂肪酸の値を示す。

【図7】生理食塩水又はBH4、テトラヒドロラクトイルプテリン又は実施例83、実施例84の腹腔内投与後の血中のLDL-コレステロールの値を示す。

40

【図8】生理食塩水又はBH4、テトラヒドロラクトイルプテリン又は実施例83、実施例84の腹腔内投与後の血中のHDL-コレステロールの値を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

一般式（1）中、 $R^1$ は、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環- $C_{1-9}$ アルキル基又は-CH(OH)CH<sub>3</sub>を示す。このうち、炭素数2

50

～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14のアリール基、炭素数7～23のアラルキル基又は置換基を有していてもよい複素環-C<sub>1-9</sub>アルキル基、又は-CH(OH)CH<sub>3</sub>が好ましい。

#### 【0016】

R<sup>1</sup>で示される炭素数1～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基のうち、炭素数2～10の直鎖又は分岐鎖のアルキル基がより好ましく、炭素数2～10の直鎖アルキル基がさらに好ましく、炭素数2～6の直鎖アルキル基がさらに好ましい。これらのアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基等が挙げられ、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基がより好ましい。

10

#### 【0017】

R<sup>1</sup>で示される炭素数3～7のシクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアルキル基がより好ましく、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基としては、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-9</sub>アルキル基が好ましく、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基がより好ましく、具体的にはシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルプロピル基等が挙げられる。

20

#### 【0018】

R<sup>1</sup>で示される炭素数6～14のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、このうちフェニル基がより好ましい。炭素数7～23のアラルキル基としては、フェニル-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ナフチル-C<sub>1-9</sub>アルキル基等が挙げられ、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル基がより好ましく、このうちベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のフェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基がさらに好ましい。

#### 【0019】

R<sup>1</sup>で示される複素環-C<sub>1-9</sub>アルキル基としては、1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環-C<sub>1-9</sub>アルキル基が好ましく、具体的にはピロリジン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、オキサラン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、チオラン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ピロール-C<sub>1-9</sub>アルキル基、イミダゾール-C<sub>1-9</sub>アルキル基、オキサゾール-C<sub>1-9</sub>アルキル基、チアゾール-C<sub>1-9</sub>アルキル基、フラン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、チオフエン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ピペリジン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、オキサン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、チアン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ピペラジン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ジオキサン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ジチアン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、モルホリン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ピリジン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、ピリミジン-C<sub>1-9</sub>アルキル基、チアジン-C<sub>1-9</sub>アルキル基等が挙げられる。

30

#### 【0020】

R<sup>1</sup>で示されるシクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、アリール基、アラルキル基又は複素環-C<sub>1-9</sub>アルキル基に置換し得る基としては、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個が挙げられる。

40

#### 【0021】

R<sup>2</sup>は、存在しないか、水素原子又は炭素数1～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を示す。R<sup>2</sup>で示されるアルキル基としては、炭素数1～4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基が好ましい。R<sup>2</sup>としては、水素原子、又は炭素数1～4のアルキル基が好ましく、水素原子、メチル基又はエチル基がより好ましい。なお、R<sup>3</sup>が単結合を示すとき、-OR<sup>3</sup>は=O(オキソ基)となり、R<sup>2</sup>は存在しない。

#### 【0022】

50

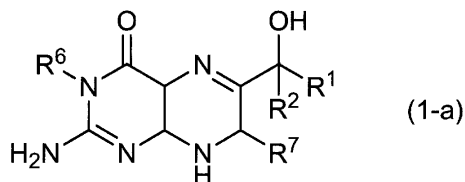
$R^3$ は、水素原子を示すか、隣接する炭素原子との間で単結合を示す。 $R^3$ が水素原子の場合、 $-OR^3$ は $-OH$ となる。 $R^3$ が単結合を示す場合、 $-OR^3$ は $=O$ （オキシ基）となる。

【0023】

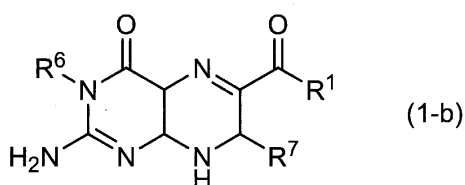
$R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ水素原子を示すか、又は一緒になって単結合を示す。 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ の種類によって、一般式（1）の骨格は、次の構造になる。

【0024】

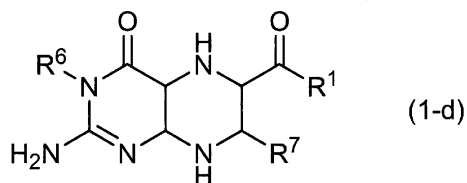
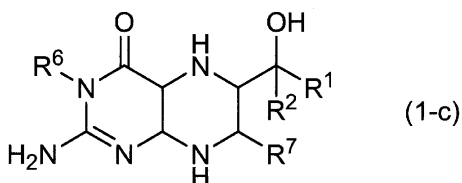
【化2】



10



20



30

【0025】

（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は、前記と同じ）

【0026】

$R^6$ は、水素原子、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-9}$ アルキル基又は複素環- $C_{1-9}$ アルキル基を示す。

$C_{6-14}$ アリール- $C_{1-9}$ アルキル基としては、フェニル- $C_{1-9}$ アルキル基、ナフチル- $C_{1-9}$ アルキル基が挙げられる。具体的には、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。

複素環- $C_{1-9}$ アルキル基としては、窒素含有複素環- $C_{1-9}$ アルキル基が好ましく、ピロール- $C_{1-9}$ アルキル基、ピロリジン- $C_{1-9}$ アルキル基、メチルピロリジン- $C_{1-9}$ アルキル基、イミダゾール- $C_{1-9}$ アルキル基が挙げられる。具体的には、ピロリジンメチル基、ピロリジンエチル基、メチルピロリジンエチル基等が挙げられる。

40

【0027】

$R^7$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル基を示す。ここで $C_{1-4}$ アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等が挙げられる。ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基としては、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル基としては、メトキシエチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。

【0028】

50

一般式(1)において、 $R^1$ が $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $R^3$ が単結合で $R^2$ が存在しないとき、 $R^6$ 及び $R^7$ は同時に水素原子ではない。 $R^1$ が $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ で $R^2$ が水素原子のとき、 $R^6$ 及び $R^7$ は同時に水素原子ではない。 $R^1$ がメチル基のとき、 $R^2 \sim R^7$ の全てが同時に水素原子ではない。 $R^1$ がエチル基、 $R^3$ が単結合で $R^2$ が存在しないとき、 $R^6$ 及び $R^7$ は同時に水素原子ではない。 $R^1$ がメチル基、 $R^3 \sim R^5$ が同時に単結合で $R^2$ が存在しないとき、 $R^6$ 及び $R^7$ は同時に水素原子ではない。

#### 【0029】

また、本発明においては、 $R^1$ が炭素数1～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基又は置換基を有していてもよい複素環 $\text{C}_{1-9}$ アルキル基である場合が好ましい。さらに、 $R^6$ 及び $R^7$ が水素原子であって、 $R^1$ が炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基又は置換基を有していてもよい複素環 $\text{C}_{1-9}$ アルキル基である場合がより好ましい。さらには、 $R^6$ 及び $R^7$ が水素原子であって、 $R^1$ が炭素数2～10の直鎖のアルキル基、炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基である場合が好ましい。ここでシクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、アリール基、アラルキル基又は複素環 $\text{C}_{1-9}$ アルキル基に置換し得る基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン- $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個が好ましい。

#### 【0030】

また、本発明においては、前記式(1-a)～(1-d)の構造のうち、式(1-a)、(1-c)又は式(1-d)の構造がより好ましく、式(1-a)又は式(1-c)の構造がさらに好ましい。

#### 【0031】

本発明においては、式(1-a)、(1-c)又は式(1-d)の構造であって、 $R^1$ が炭素数1～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、炭素数6～14のアリール基又は置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基である場合が好ましい。さらに、式(1-a)、(1-c)又は式(1-d)の構造であって、 $R^6$ 及び $R^7$ が水素原子であって、 $R^1$ が炭素数2～10の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基、炭素数6～14のアリール基又は置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基である場合がより好ましい。さらには、式(1-a)又は式(1-c)又は式(1-d)の構造であって、 $R^6$ 及び $R^7$ が水素原子であって、 $R^1$ が炭素数2～10の直鎖のアルキル基、炭素数4～16のシクロアルキル-アルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数7～23のアラルキル基である場合が好ましい。ここで、シクロアルキル-アルキル基又はアラルキル基に置換し得る基としては、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン- $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個が好ましい。

#### 【0032】

本発明化合物(1)又はその塩は、複数の不斉炭素原子を有するので、当該不斉炭素原子に基づく光学異性体が複数存在する。本発明には、当該光学異性体の全てが含まれる。

#### 【0033】

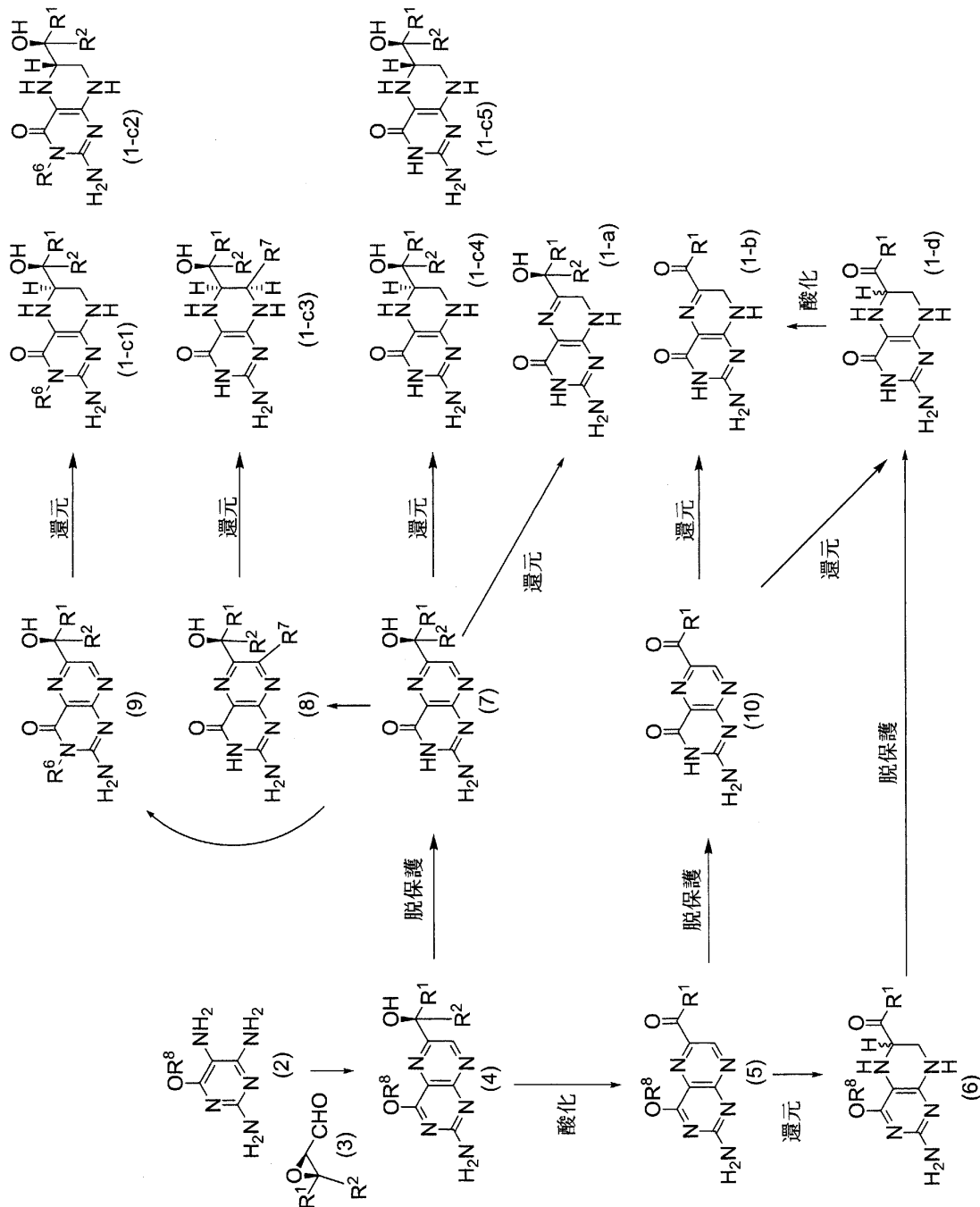
また、本発明化合物(1)の塩としては、薬学的に許容される塩であればよく、酸付加塩が挙げられる。塩を形成する酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸等が挙げられる。また、本発明化合物(1)又はその塩は、水和物などの形態で存在することがあり、当該水和物も本発明に含まれる。

#### 【0034】

本発明化合物（１）又はその塩は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

【００３５】

【化３】



【００３６】

（式中、 $R^8$ は水酸基の保護基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記と同じ）

【００３７】

以下、各反応工程を説明する。

【００３８】

化合物（４）はHeterocycles 76(2) 1329(2008)に記載の方法により製造することができる。

【００３９】

化合物（４）は、保護基 $R^8$ を有する。 $R^8$ で示される保護基としては、加水分解、加溶媒分解、フッ素アニオンによる脱保護などにより脱離する保護基が好ましい。

【００４０】

保護基としては、アルコキシアルキル基、アルキル基、アシル基、シリル基、アルコキシカルボニル基、トリチル基等が挙げられる。

【0041】

アルコキシアルキル基としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基等が好ましい。アルキル基としては、 $C_3-C_8$ の直鎖、分岐状又は環状のアルキル基が挙げられ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等が好ましい。アシル基としては、ホルミル基、 $C_1-C_{12}$ の直鎖状、分岐状又は環状のアルキルカルボニル基、 $C_6-C_{14}$ のアリールカルボニル基等が挙げられ、アセチル基、ベンゾイル基等が好ましい。シリル基としてはトリ $C_1-C_6$ アルキルシリル基、アルキルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基等が挙げられ、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルメチル基等が好ましい。アルコキシカルボニル基としては、 $C_1-C_{14}$ アルコキシカルボニル基が挙げられ、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基が好ましい。

10

【0042】

ii) 化合物(4)を酸化すれば、化合物(5)が得られ、化合物(5)を還元すれば化合物(6)が得られる。

化合物(4)の酸化反応は、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム及び4-メチルモルホリンN-オキシドを反応させることにより行なわれる(Heterocycles 71(4) 911(2007)を参照)。化合物(5)の還元反応は、接触還元などにより行われる。

20

【0043】

接触還元(触媒存在下の水素化反応)に用いられる触媒としては、Pd、Ru、Rh、Pt、Ni、Cuなどが挙げられるが、Pd、Ptがより好ましい。これらの金属は、炭素等の担体に担持されていてもよい。

【0044】

接触還元(触媒存在下の水素化反応)は、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、THF、DMSO、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、トルエン、酢酸等の溶媒中で行うことができる。触媒は原料化合物1質量部に対して0.01~5質量部の触媒を、好ましくは0.1~2質量部用いて行えばよい。水素圧は常圧~10MPa、好ましくは常圧~0.5MPaであり、反応温度は0~80℃、好ましくは20~50℃で行えばよい。反応時間は1~72時間、好ましくは1~24時間行えばよい。

30

【0045】

iii) 化合物(4)、化合物(5)又は化合物(6)を脱保護すれば、それぞれ化合物(7)、化合物(10)又は化合物(1-d)が得られる。

【0046】

脱保護は保護基に合わせて加水分解、加溶媒分解など適宜選択することができる。

【0047】

加水分解又は加溶媒分解反応は、常法に従い、水、低級アルコール、ジメトキシエタン、ジオキサン、THF、DMSO、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、トルエン、酢酸等の溶媒又は混液中、0℃~還流温度で行うことができ、0.5時間~48時間行うことが好ましい。低級アルコールとしては、 $C_1-C_4$ アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等が用いられる。用いる水、低級アルコール等の溶媒の量は、前記原料化合物の一部を溶解できる量であればよく、原料化合物1質量部に対して0.1~1000質量部、さらに0.1~50質量部が好ましい。

40

【0048】

加水分解及び加溶媒分解の添加剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、t-

50

ブトキシカリウム、リン酸カリウム、アンモニア水等の無機塩基、イミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、テトラメチルアンモニウムヒドリド、アニリン、N, N-ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセン等の有機塩基、塩酸、硫酸、硝酸、亜硝酸、塩素酸、過塩素酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。

このうち、無機酸が好ましく、特に塩酸が好ましい。具体的には、添加剤を、原料化合物1質量部に対して0.1~100質量部添加するのが好ましく、0.1~50質量部添加するのがより好ましい。

#### 【0049】

iv) 化合物(7)又は化合物(10)を還元すれば、化合物(1-a)又は化合物(1-b)が得られる。この反応はプテリン骨格の7,8位の二重結合のみを選択的に還元する反応である。

#### 【0050】

この還元反応は、還元剤による還元、又は接触還元(触媒存在下の水素化反応)により行われる。還元剤としては、亜硫酸塩、次亜硫酸塩、チオ硫酸塩及び還元性金属から選ばれる還元剤が挙げられる。亜硫酸塩としては、亜硫酸ナトリウム( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ )、亜硫酸カリウム( $\text{K}_2\text{SO}_3$ )等が挙げられる。次亜硫酸塩としては、次亜硫酸ナトリウム( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ )、次亜硫酸カリウム( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_4$ )等が挙げられる。チオ硫酸塩としては、チオ硫酸ナトリウム( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )、チオ硫酸カリウム( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )等が挙げられる。還元性金属としては、Zn、Fe、Ni、Hg、Al、Mgなどが挙げられる。これらの還元剤のうち、亜硫酸塩、次亜硫酸塩、チオ硫酸塩がより好ましい。

#### 【0051】

還元剤を用いる還元反応は、水、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、THF、DMSO、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、原料化合物1モルに対して0.5~20モルの還元剤を添加し、0.5時間~24時間、0℃~100℃で反応を行えばよい。

#### 【0052】

v) 化合物(9)、化合物(8)、化合物(7)又は化合物(10)を還元すれば、それぞれ化合物(1-c1)、化合物(1-c2)、化合物(1-c3)、化合物(1-c4)、化合物(1-c5)又は化合物(1-d)が得られる。

この還元反応は、前記化合物(5)から化合物(6)を得る反応と同様にして行うことができる。

#### 【0053】

vi) 化合物(1-d)を酸化すれば、化合物(1-b)が得られる。

酸化反応としては、酸化剤による酸化、又は酸素酸化により行われる。酸化剤としてはクロム酸、マンガン化合物等の金属を用いた酸化、DMSO、キノン、アセトン、超原子価ヨウ素化合物、TEMPO等の有機化合物を用いた酸化、過酸化水素、過酢酸、過安息香酸等の過酸を用いた酸化が挙げられる。酸素酸化は空気、酸素、オゾン等による酸素酸化が挙げられ、Pd、Ru、Rh、Pt、Ni、Cu等の触媒を添加して行っても良い。

#### 【0054】

酸素酸化は、水、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、THF、DMSO、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル等の溶媒中、好ましくは水、アルコール等の溶媒中、空気中で1~72時間攪拌すればよい。

#### 【0055】

酸化剤の使用量は、式(4)の化合物1モルに対して、0.5~3モルが好ましく、0.9~1.1モルがより好ましい。反応は、水、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、THF、DMSO、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、好ましくは水、アルコール等

10

20

30

40

50

の溶媒中で行うことができ、反応温度は-15℃～60℃、好ましくは-15℃～10℃で行い、反応時間は1～24時間行えばよい。

【0056】

本発明化合物(1)の酸付加塩を得るには、化合物(1)を水やアルコール等の溶媒中で酸を添加すればよい。

【0057】

反応混合液から目的化合物又はその塩を単離するには、析出した結晶をろ取すればよく、各種クロマトグラフィー、再結晶等を行うことも可能である。

【0058】

本発明化合物(1)、テトラヒドロラクトイルプテリン(式(1)において、 $R^1 = -CH(OH)CH_3$ 、 $R^3 =$ 単結合、 $R^2 =$ 存在しない、 $R^4 \sim R^7 = H$ ；式(1-d)において、 $R^1 = CH(OH)CH_3$ 、 $R^6 = R^7 = H$ )又はそれらの塩は、後記実施例に示すように、BH<sub>4</sub>よりも強い糖新生抑制作用、血糖値低下作用、インスリン抵抗性改善作用、NO産生促進作用、微量アルブミン尿抑制作用及び脂質代謝改善作用を有することから、ヒトを含む動物におけるNO産生量低下に起因する疾患、糖尿病及び糖尿病合併症の予防及び治療剤として有用である。NO産生量低下に起因する疾患としては、例えば高血圧、腎障害、心不全、血栓症、脂質異常症、心肥大、動脈硬化、冠動脈硬化、閉塞性動脈硬化症などの心血管障害；脳梗塞、脳循環不全、クモ膜下出血、脳血管攣縮、脳血管性認知症などの脳血管障害；糖尿病やインスリン抵抗性が関与する糖尿病合併症；エンドトキシンショック、リウマチ、肝硬変、肥厚性幽門狭窄症、胃粘膜障害、勃起不全、メタボリックシンドローム、パーキンソン病、アルツハイマー病、統合失調症等が挙げられる。ここで、糖尿病の合併症としては、糖尿病腎症(人工透析)、糖尿病網膜症(失明)、糖尿病神経障害(痛覚の消失、壊死)が挙げられる。

【0059】

固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0060】

半固体製剤とする場合は、動植物性油脂(オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等)、鉱物性油脂(ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等)、ロウ類(ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等)、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル(ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等)等が用いられる。

【0061】

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等が挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。

【0062】

これらの製剤の有効成分の量は製剤の0.1～100重量%であり、適当には1～50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢等により変わりうるが、通常経口投与の場合、本発明化合物(1)又はその塩として成人一日当たり1～500mg程度であり、これを一回又は数回に分けて投与するのが好ましい。

10

20

30

40

50

## 【実施例】

## 【0063】

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

## 【0064】

## 実施例 1

2-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)プロパン-2-オール

アセトニトリル25mLに氷冷下、3-メチル-2-ブテナール3.41g(40.5mmol)、ピロリジン0.29g(4.1mmol)、30%過酸化水素水4.98g(43.9mmol)を加え、1時間攪拌し、3,3-ジメチルオキシラン-2-カルボアルデヒドを得た。アセトニトリル25mLに氷冷下、6-シクロヘキシルオキシピリミジン-2,4,5-トリアミン7.54g(33.8mmol)、2mol/L塩酸水溶液16.9mL(33.8mmol)、3,3-ジメチルオキシラン-2-カルボアルデヒドを加え、1時間攪拌し、次いでヨウ素0.86g(3.4mmol)、30%過酸化水素水11.48g(101.3mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、脱水、減圧濃縮後、カラムクロマトで精製し、2-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)プロパン-2-オール4.45g(14.7mmol)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.27-1.84 (m, 8H), 1.51 (s, 6H), 1.97-2.07 (m, 2H), 5.23-5.34 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.02-7.14 (br-s, 2H), 9.09 (s, 1H)

## 【0065】

## 実施例 2

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-2-メチルプロパン-1-オール

4-メチル-2-ペンテナールより実施例 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.81 (d, 3H, J=6.6Hz), 0.89 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.26-1.47 (m, 3H), 1.51-1.65 (m, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H, J=4.8Hz, 6.3Hz), 5.23-5.32 (m, 1H), 5.57 (d, 1H, J=4.5Hz), 7.13 (br-s, 2H), 8.85 (s, 1H)

## 【0066】

## 実施例 3

1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-プロパン-1-オール

ジクロロメタン400mLにモレキュラーシーブ4A 20g、L-酒石酸ジイソプロピル6.53g(27.9mmol)、チタネートライソプロポキシド6.60g(23.2mmol)を加え、-30℃に冷却し、80%クメンヒドロペルオキシド88.3g(464mmol)、トランス-2-ペンテン-1-オール20g(232mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、セライトろ過、脱水、減圧濃縮後、カラムクロマトで精製し、(2S,3S)-2,3-エポキシ-1-ペンタノール16.2g(159mmol)を得た。

クロロホルム150mLと飽和重曹水150mLの混液に氷冷下、(2S,3S)-2,3-エポキシ-1-ペンタノール7.73g(75.7mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド118mg(0.76mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド244mg(0.76mmol)、トリクロロイソシアヌル酸6.51g(28.0mmol)を加え1時間攪拌した。反応液をろ過し、有機層を脱水、減圧濃縮し、(2S,3S)-2,3-エポキシ-1-ペンタノールを得た。

アセトニトリル350mLに氷冷下、6-シクロヘキシルオキシピリミジン-2,4,5-トリアミン16.89g(75.7mmol)、1mol/L塩酸水溶液76mL(75.7mmol)、(2S,3S)-2,3-エポキシ-1-ペンタノールを加え、1時間攪拌し、次いでヨウ素1.92g(7.6mmol)、30%過酸化水素水25.74g(227mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、脱水、減圧濃縮後、カラムクロマトで精製し、1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-プロパン-1-オール5.31g(17.5mmol)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.91 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.27-1.45 (m, 3H), 1.56-1.60 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.99-2.03 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.57 (d, 1H, J=4.5Hz), 7.13 (br-s, 2H), 8.89 (s, 1H)

## 【0067】

## 実施例 4

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-プロパン-1-オール

トランス-2-ペンテン-1-オールからL-酒石酸ジイソプロピルをD-酒石酸ジイソプロピルに変えたこと以外は実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.91 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.27-1.45 (m, 3H), 1.56-1.60 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.99-2.03 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.57 (d, 1H, J=4.5Hz), 7.13 (br-s, 2H), 8.89 (s, 1H)

【0068】

#### 実施例5

1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-エタノール

トランス-2-ブテン-1-オールから実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.22-1.40 (m, 2H), 1.43 (d, 3H, J=6.0Hz), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 1H), 5.23-5.29 (m, 1H), 5.58 (d, 1H, J=6.0Hz), 7.13 (br-s, 2H), 8.92 (s, 1H)

【0069】

#### 実施例6

1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ブタン-1-オール

トランス-2-ヘキセン-1-オールから実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.90 (t, 3H, J=7.8Hz), 1.24-1.85 (m, 12H), 1.99-2.09 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H, J=6.3Hz, 11.1Hz), 5.20-5.33 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J=4.5Hz), 7.13 (br-s, 2H), 8.89 (s, 1H)

【0070】

#### 実施例7

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ブタン-1-オール

トランス-2-ヘキセン-1-オールから実施例4と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.90 (t, 3H, J=7.8Hz), 1.24-1.85 (m, 12H), 1.99-2.09 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H, J=6.3Hz, 11.1Hz), 5.20-5.33 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J=4.5Hz), 7.13 (br-s, 2H), 8.89 (s, 1H)

【0071】

#### 実施例8

1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ヘキサン-1-オール

トランス-2-オクテン-1-オールから実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.85 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.17-1.50 (m, 10H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.98-2.11 (m, 2H), 4.61-4.69 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 5.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.14 (br-s, 2H), 8.89 (s, 1H)

【0072】

#### 実施例9

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ヘキサン-1-オール

トランス-2-オクテン-1-オールから実施例4と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.85 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.17-1.50 (m, 10H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.98-2.11 (m, 2H), 4.61-4.69 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 5.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.14 (br-s, 2H), 8.89 (s, 1H)

【0073】

#### 実施例10

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オール

トランス-5-フェニル-2-ペンテン-1-オールから実施例4と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.26-1.47 (m, 3H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 4H), 2.64-2.77 (m, 2H), 4.64-4.71 (m, 1H), 5.23-5.34 (m, 1H), 5.73 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.10-7.31 (m, 5H).

【0074】

10

20

30

40

50

## 実施例 1 1

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-シクロヘキシル-プロパン-1-オール

トランス-5-シクロヘキシル-2-ペンテン-1-オールから実施例 4 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.74-0.92 (m, 2H), 1.01-1.48 (m, 9H), 1.52-1.85 (m, 12H), 1.97-2.09 (m, 2H), 4.59-4.76 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 5.56 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (br-s, 1H), 8.89 (s, 1H).

【0075】

## 実施例 1 2

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロパン-1-オール

トランス-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ペンテン-1-オール-オールから実施例 4 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.25-1.48 (m, 3H), 1.52-1.69 (m, 3H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.99-2.19 (m, 4H), 2.76-2.90 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 5.23-5.34 (m, 1H), 5.80 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (br-s, 2H), 7.48 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 8.96 (s, 1H).

【0076】

## 実施例 1 3

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オール

トランス-5-(4-メトキシ-フェニル)-2-ペンテン-1-オールから実施例 4 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.26-1.47 (m, 3H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.61-4.69 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 5.71 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.15 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 8.92 (s, 1H).

【0077】

## 実施例 1 4

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-p-トルイル-プロパン-1-オール-3-p-tolyl-propan-1-ol

トランス-5-p-トルイル-2-ペンテン-1-オールから実施例 4 と同様の方法により表題化合物を得た。

【0078】

## 実施例 1 5

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-エタノン

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-エタノール6.57g (22.7mmol) にアセトニトリル657mL、過マンガン酸カリウム4.67g (29.6mmol)を加え、50℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過し、減圧濃縮し、酢酸エチル-メタノールで精製することで1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-エタノン2.04g (7.10mmol)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.33-1.50 (m, 4H), 1.53-1.73 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 5.30-5.36 (m, 1H), 7.63 (br-s, 1H), 7.79 (br-s, 1H), 9.21 (s, 1H)

【0079】

## 実施例 1 6

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-2-メチルプロパン-1-オールから実施例 1 5 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.16 (d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.35-1.86 (m, 8H), 1.96-2.07 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 7.63 (br-s, 1H), 7.78 (br-s, 1H), 9.21 (s, 1H)

【0080】

実施例 17

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ブタン-1-オン

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ブタン-1-オールから実施例 15 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.96 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.32-1.88 (m, 10H), 1.97-2.10 (m, 2H), 3.11 (t, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.31-5.37 (m, 1H), 7.62 (br-s, 1H), 7.77 (br-s, 1H), 9.21 (s, 1H)

10

【0081】

実施例 18

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オールから実施例 15 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.30-1.49 (m, 3H), 1.50-1.72 (m, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.98 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.43 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 5.27-5.39 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.67 (br-s, 1H), 7.82 (br-s, 1H), 9.22 (s, 1H).

【0082】

20

実施例 19

2-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3H-プテリジン-4-オン

2-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)プロパン-2-オール 1.5g(4.9mmol)に3mol/L塩酸 15mL及びメタノール3mLを加え、外温50°Cで5時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でpH=7とし、析出した結晶をろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3H-プテリジン-4-オン 0.99g(4.5mmol)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 1.48 (s, 6H), 5.44 (s, 1H), 6.84 (br-s, 2H), 8.94 (s, 1H), 11.45 (br-s, 1H)

【0083】

実施例 20

30

2-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-2-メチルプロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.82 (d, 3H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 0.85 (d, 3H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.97-2.11 (m, 1H), 4.40 (t, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.50 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 6.87 (br-s, 2H), 8.71 (s, 1H), 11.43 (br-s, 1H)

【0084】

実施例 21

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン

1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-プロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.87 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.61-1.90 (m, 2H), 4.48-4.72 (m, 1H), 5.54 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 6.89 (br-s, 2H), 8.75 (s, 1H), 11.45 (br-s, 1H)

【0085】

実施例 22

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-プロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.87 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.50-1.98 (m, 2H), 4.37-4.74 (m, 1H), 5.54 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.89 (br-s, 2H), 8.75 (s, 1H), 11.44 (br-s, 1H).

50

## 【0086】

## 実施例 23

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オン

1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ブタン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 0.89 (t, 3H, J=7.4Hz), 1.10-1.51 (m, 2H), 1.60-1.83 (m, 2H), 4.52-4.76 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, J=4.8Hz), 6.87 (br-s, 2H), 8.76 (s, 1H), 11.43 (br-s, 1H)

## 【0087】

## 実施例 24

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ブタン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 0.89 (t, 3H, J=7.4Hz), 1.23-1.54 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 2H), 4.49-4.84 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, J=4.5Hz), 6.94 (br-s, 2H), 8.75 (s, 1H), 11.53 (br-s, 1H).

## 【0088】

## 実施例 25

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ヘキシル)-3H-プテリジン-4-オン

1S-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ヘキサン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 0.85 (t, 3H, J=6.2Hz), 1.15-1.49 (m, 6H), 1.59-1.81 (m, 2H), 4.52-4.68 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, J=4.8Hz), 6.90 (br-s, 2H), 8.76 (s, 1H), 11.47 (br-s, 1H)

## 【0089】

## 実施例 26

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ヘキシル)-3H-プテリジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ヘキサン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 0.85 (t, 3H, J=6.3Hz), 1.16-1.49 (m, 6H), 1.59-1.82 (m, 2H), 4.51-4.76 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, J=4.5Hz), 6.93 (br-s, 2H), 8.75 (s, 1H), 11.50 (br-s, 1H).

## 【0090】

## 実施例 27

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 1.90-2.12 (m, 2H), 2.56-2.81 (m, 2H), 4.66 (dd, J=5.2, 6.9Hz, 1H), 5.72 (br-s, 1H), 6.97 (br-s, 2H), 7.13-7.34 (m, 5H), 8.80 (s, 1H).

## 【0091】

## 実施例 28

2-アミノ-6-(3-シクロヘキシル-1R-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-シクロヘキシル-プロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ /ppm = 0.72-0.91 (m, 2H), 1.05-1.33 (m, 6H), 1.53-1.82 (m, 7H), 4.55-4.63 (m, 1H), 5.47-5.55 (m, 1H), 6.85 (br-s, 2H), 8.75 (s, 1H), 11.41 (br-s, 1H).

## 【0092】

## 実施例 29

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピル)-3H-プテリ

10

20

30

40

50

## ジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.97-2.12 (m, 2H), 2.71-2.88 (m, 2H), 4.61-4.71 (m, 1H), 5.74 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.87 (br-s, 2H), 7.45 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.5Hz, 2H), 8.79 (s, 1H), 11.43 (br-s, 1H).

【0093】

## 実施例 30

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.89-2.05 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.58-4.69 (m, 1H), 5.68 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.96 (br-s, 2H), 7.12 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.78 (s, 1H), 11.53 (br-s, 1H).

【0094】

## 実施例 31

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-p-トルイル-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン

1R-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-p-トルイル-フェニル)-プロパン-1-オールから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

【0095】

## 実施例 32

2-アミノ-6-ブチリル-3H-プテリジン-4-オン

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-2-ブタン-1-オンから実施例 19 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.95 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.66 (sext, J=7.2Hz, 2H), 3.11 (t, J=7.2Hz, 2H), 9.09 (s, 1H), 11.71 (br-s, 1H)

【0096】

## 実施例 33

6-アセチル-2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-エタノン 4.47g (15.6mmol) に THF 90mL、二炭酸ジ-tert-ブチル 10.2g (46.7mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン 1.7mg (0.17mmol) を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトで精製し、1-[4-シクロヘキシルオキシ-2-(N,N-ジ-tert-ブチルカルボニル)アミノプテリジン-6-イル]-エタノン 5.73g (11.8mmol) を得た。

1-[4-シクロヘキシルオキシ-2-(N,N-ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノプテリジン-6-イル]-エタノン 2.00g (4.10mmol) に酢酸エチル 200mL、10% Pd-C 1.00g、炭酸カリウム 5.67g (41.0mmol) を加え、外温 50°C、常圧下、水素添加反応を 30 分間行った。反応液の触媒をろ別後、減圧濃縮し、エタノール 24mL、濃塩酸 36mL を加え、外温 50°C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エタノールで精製することで、6-アセチル-2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-4-オン二塩酸塩 395mg (1.46mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 2.30 (s, 3H), 3.46 (dd, 1H, J=7.5, 14.1Hz), 3.76 (dd, 1H, J=3.6, 14.1Hz), 4.36 (dd, 1H, J=3.6, 7.5Hz), 6.97 (br-s, 2H), 7.60 (br-s, 1H)

【0097】

## 実施例 34

2-アミノ-6-イソブチリル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-2-メチルプロパン-1-オールから実施例 33 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.00 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.08 (d, 3H, J=6.6Hz), 3.03 (sep, 1H, J=6.9Hz), 3.43 (dd, 1H, J=6.9, 13.8Hz), 3.78 (dd, 1H, J=3.6, 13.8Hz), 4.49 (dd, 1H, J=3.6, 6.9Hz), 7.13 (br-s, 2H), 7.69 (br-s, 1H), 8.39 (br-s, 2H)

## 【0098】

## 実施例35

2-アミノ-6-ブチリル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-ブタン-1-オンから実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.51 (sext, 2H, J=7.2Hz), 2.62 (t, 2H, J=6.9Hz), 3.46 (dd, 1H, J=6.9, 14.4Hz), 3.77 (dd, 1H, J=3.3, 14.4Hz), 4.34 (dd, 1H, J=3.3, 6.6Hz), 7.14 (br-s, 1H), 7.67 (br-s, 1H)

## 【0099】

## 実施例36

10

2-アミノ-6-(3-フェニル-プロピオニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オンから実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 2.81 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.05 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 7.05-7.36 (m, 5H), 7.70 (br-s, 1H), 10.20 (br-s, 4H).

## 【0100】

## 実施例37

20

2-アミノ-6-イソブチリル-7,8-ジヒドロ-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

2-アミノ-6-イソブチリル-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-4-オン二塩酸塩 617mg(1.99mmol)に水12mL、30%過酸化水素水0.23g (1.99mmol)を加え、室温下1時間攪拌し、ろ過することで6-イソブチリル-2-アミノ-7,8-ジヒドロキシ-4-オン塩酸塩251mg(0.92mmol)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.99 (d, 6H, J=6.9Hz), 3.82 (sep, 1H, J=6.9Hz), 4.09 (s, 2H), 6.74 (br-s, 2H), 7.42 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)

## 【0101】

## 実施例38

2-アミノ-6-ブチリル-7,8-ジヒドロ-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

2-アミノ-6-ブチリル-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-4-オン二塩酸塩から実施例37と同様の方法により表題化合物を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.87 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.53 (sext, 2H, J=7.5Hz), 2.78 (t, 2H, J=7.5Hz), 4.09 (s, 2H), 6.74(br-s, 2H), 7.40 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)

## 【0102】

## 実施例39

2-アミノ-6-(3-フェニル-プロピオニル)-7,8-ジヒドロ-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

2-アミノ-6-(3-フェニル-プロピオニル)-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-4-オン二塩酸塩から実施例37と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 2.82 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.13 (t, J=7.8Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 6.75 (br-s, 2H), 7.12-7.30 (m, 5H), 7.43 (br-s, 1H), 10.18 (br-s, 1H).

40

## 【0103】

## 実施例40

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-3H-プテリジン-4-オン

ビオプテリン200g(843mmol)に水4L、メタノール4L、硫酸第一鉄7水和物93.8g(337mmol)を加え、氷冷下、硫酸200mL、30%過酸化水素水2Lを注意深く加え、同温度で一晩攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でpH12とし、不溶物をろ過した。ろ液を塩酸で中和し、結晶ろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-3H-プテリジン-4-オン138g(516mmol)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>):  $\delta$  /ppm = 1.22 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.84-3.96 (m, 1H), 4.46-4.62 (m, 2H), 4.65-4.82 (m, 2H), 5.18 (t, 1H, J=5.4Hz), 5.29 (d, 1H, J=6.9Hz), 6.88 (b

50

r-s, 2H)

【0104】

#### 実施例41

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メトキシメチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-3H-プテリジン-4-オン 279g(1.04mol)にDMF2.8L、DMADMFを498g(4.17mol)加え、室温下4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトで精製し、N'-[6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-プテリジン-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンを132g(374mmol)得た。得られた化合物にDMF1.3L、p-トルエンスルホン酸一水和物74.6g(392mmol)、2,2-ジメトキシプロパンを1.3L加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水1.3Lを加え、水酸化ナトリウム水溶液でpH6.5に調整した。水900mL、クロロホルム2.2Lを加え30分攪拌した後、不溶物をろ過した後、有機層を減圧濃縮し、カラムクロマトで精製し、N'-[7-ヒドロキシメチル-4-オキソ-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-プテリジン-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンを46.2g(127mmol)得た。得られた化合物にTHF1.2L、トリフェニルホスフィン50.2g(191mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタノール25.6g(153mmol)を加え、氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル41.2g(204mmol)を加え、室温下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトで精製し、N'-[7-ヒドロキシメチル-3-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-4-オキソ-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-プテリジン-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンを13.6g(26.6mmol)を得た。得られた化合物にメタノール1L、アンモニア水335mLを加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトで精製し、2-アミノ-7-ヒドロキシメチル-3-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3H-プテリジン-4-オン3.58g(7.84mmol)を得た。得られた化合物にTHF72mL、トリエチルアミン1.19g(11.8mmol)、メシルクロライド998mg(8.63mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に水54mL、メタノール54mLを加え、氷冷下30分攪拌し、結晶ろ過、減圧濃縮し、メタンスルホン酸 2-アミノ-3-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-4-オキソ-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-プテリジン-7-イルメチルエステルを2.05g(3.83mmol)を得た。得られた化合物に、メタノール62mL、ナトリウムメトキシド1.48g(7.65mmol)を加え、外温50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水、酢酸エチルを加え、有機層を減圧濃縮、カラムクロマトで精製し、2-アミノ-7-メトキシメチル-3-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3H-プテリジン-4-オンを1.09g(2.32mmol)を得た。得られた化合物にDMF16mL、ジアザビスクロウンデセン2.12g(13.9mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、アセトン11mLを加え30分攪拌し、結晶ろ取した。得られた結晶に2N塩酸11mLを加え、外温50℃で2時間攪拌した。反応液にエタノールを11mL加え、30分攪拌後、結晶ろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メトキシメチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩を290mg(0.912mmol)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ/ppm = 1.23 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.35 (s, 3H), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.55 (d, 1H, J=8.1Hz), 4.62 (d, 1H, J=13.2Hz), 4.81 (d, 1H, J=13.2Hz), 7.58 (br-s, 2H)

【0105】

#### 実施例42

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メチル-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-3H-プテリジン-4-オン 5.00g(18.7mmol)に水200mL、炭酸水素ナトリウム25.2g(300mmol)を加え外温70℃に加熱し、亜二チオン酸ナトリウム26.1g(150mmol)を加え、同温度で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、結晶ろ過、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メチル-3H-プテリジン-4-オン1.725g(6.87mmol)を得た。

【0106】

10

20

30

40

50

## 実施例 4 3

2-アミノ-6-(1, 2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-3H-プテリジン-4-オン 20.0g(74.8mmol)に、水360mL、ジエチルアミン5.47g(74.8mmol)、トリエチルアミン53g(523mmol)、Pt-Black5gを加え、室温下、水素圧5MPaで一晩接触還元を行った。反応器から触媒をろ別し、濃塩酸を加え減圧濃縮を行った。濃縮物にメタノール440mLを加え、結晶ろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(1, 2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-ヒドロキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩15.8g(45.9mmol)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 1.19 (d, 3H,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 3H), 3.70-3.79 (m, 1H), 6.87 (br-s, 2H), 7.69 (br-s, 1H)

【0107】

## 実施例 4 4

2-アミノ-6-(1, 2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メトキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メトキシメチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩から実施例 4 3と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 1.19 (d, 3H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.25 (s, 3H), 3.44-3.50 (br-s, 1H), 3.55-3.65 (m, 5H), 3.81-3.91 (br-s, 1H), 5.57-5.79 (br-s, 1H), 6.70-6.88 (br-s, 2H), 7.60-7.72 (br-s, 1H), 10.70-10.82 (br-s, 1H)

【0108】

## 実施例 4 5

2-アミノ-6-(1, 2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-7-メチル-3H-プテリジン-4-オンから実施例 4 3と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 1.18 (d, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.20 (d, 3H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.75 (br-s, 1H), 3.85 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

【0109】

## 実施例 4 6

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-3-フェネチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

ビオプテリン40.0g(169mmol)に、DMF 800mL、p-トルエンスルホン酸一水和物33.7g(177mmol)、2,2-ジメトキシプロパン400mLを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水2Lを加え、水酸化ナトリウム水溶液でpH6.7に調整した後、結晶をろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサソラン-4-イル)-3H-プテリジン-4-オン44.3g(160mmol)を得た。得られた化合物に、DMF 880mL、DMFDMA 52.2g(449mmol)を加え、室温下攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、N,N-ジメチル-N-[4-オキソ-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサソラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-プテリジン-2-イル]-ホルムアミジン53.4g(160mmol)を得た。得られた化合物に、テトラヒドロフラン1.3L、トリフェニルホスフィン59.2g(226mmol)、2-フェニルエタノール22.1g(181mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル48.7g(241mmol)を加え、室温下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトで精製し、N,N-ジメチル-N-[4-オキソ-3-フェネチル-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサソラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-プテリジン-2-イル]-ホルムアミジン54.7g(125mmol)を得た。得られた化合物にメタノール547mL、7M アンモニア/メタノール711mLを加え、外温30℃で終夜攪拌した。反応液を約700mLまで濃縮した後、外温70℃で30分攪拌し、室温まで冷却、結晶ろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-3-フェネチル-6-(2,2,5-トリメチル-[1,3]ジオキサソラン-4-イル)-3H-プテリジン-4-オン19.7g(51.6mmol)を得た。得られた化合物に、2M塩酸126mL、エタノール126mLを加え、外温70℃で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、結晶をろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-3-フェネチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩を9.93g(26.3mmol)を得た

。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 1.07 (d, 3H, J=6.0Hz), 2.92 (t, 2H J=7.8Hz), 3.84-4.02 (m, 1H), 4.24 (t, 2H J=7.7Hz), 4.50 (d, 1H, J=5.4Hz), 5.91 (br-s, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H), 8.49 (br-s, 2H), 8.81 (s, 1H).

【0110】

実施例 47

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-3-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

2-フェニルエタノールを(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-メタノールに変えたこと以外は実施例 46 と同様の方法により表題化合物を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 1.07 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.76-2.48 (m, 4H), 2.76-3.23 (m, 4H), 3.52-4.05 (m, 3H), 4.36-4.76 (m, 3H), 7.07 (br-s, 3H), 8.86 (s, 1H), 9.31 (br-s, 2H), 10.79 (br-s, 1H)

【0111】

実施例 48

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 46 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 0.90 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.21-1.51 (m, 2H), 1.59-1.86 (m, 2H), 2.92 (t, 2H, J=8.0Hz), 4.24 (t, 2H, J=8.3Hz), 4.60-4.82 (m, 1H), 7.00 (br-s, 2H), 7.22-7.38 (m, 5H), 8.88 (s, 1H), 8.95 (br-s, 2H)

20

【0112】

実施例 49

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 46 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>): δ /ppm = 0.90 (t, 3H, J=6.9Hz), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 2.93 (t, 2H, J=7.8Hz), 4.25 (t, 2H, J=7.8Hz), 4.73, (t, 1H, 7.2Hz), 7.21-7.41 (m, 5H), 8.89 (s, 1H), 9.12 (br-s, 2H)

【0113】

30

実施例 50

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-3-フェネチル-5,6,7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-3-フェネチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩から実施例 43 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ /ppm = 0.66 (t, 3H, J=3.0Hz), 2.36 (t, 2H J=6.8Hz), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.23-3.54 (m, 4H), 3.57 (t, 2H J=6.8Hz), 6.63-6.72 (m, 5H).

【0114】

実施例 51

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-3-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-5,6,7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

40

2-アミノ-6-(1,2-ジヒドロキシ-プロピル)-3-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩から実施例 43 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ /ppm = 1.17 (d, 3H, J=4.2Hz), 1.68-2.21 (m, 4H), 2.78-2.96 (m, 3H), 3.00-3.14 (m, 1H), 3.31-3.75 (m, 7H), 4.23-4.49 (m, 2H), 5.67 (br-s, 2H), 7.48 (br-s, 2H), 7.58 (br-s, 1H), 10.10 (br-s, 2H), 10.74 (br-s, 1H)

【0115】

実施例 52

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン 500mg (2.26mmol)を1mo

50

1/L水酸化ナトリウム水溶液40mL及びメタノール4mLの混液に溶解し、外温60℃で加温した。溶液に亜ジチオン酸ナトリウム 1.97g (11.31mmol)を加え30分間攪拌し、室温まで冷却後結晶をろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン 295mg (1.32mmol)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.85 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.43-1.60 (m, 2H), 3.89-3.95 (m, 3H), 4.93 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 6.37 (br-s, 2H), 6.72 (s, 1H), 9.92 (br-s, 1H).

【0116】

#### 実施例 5 3

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-プロピル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.85 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.40-1.62 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 3H), 4.97 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 6.35 (br-s, 2H), 6.71 (s, 1H), 10.02 (br-s, 1H).

【0117】

#### 実施例 5 4

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-エチル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-エチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  /ppm = 1.25 (d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.40 (d, 1H,  $J=19.5\text{Hz}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J=19.2\text{Hz}$ )

【0118】

#### 実施例 5 5

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.88 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.19-1.50 (m, 4H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.98 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.36 (br-s, 2H), 6.72 (s, 1H), 9.91 (br-s, 1H).

【0119】

#### 実施例 5 6

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.88 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.24-1.52 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.97 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 6.38 (br-s, 2H), 6.72 (s, 1H), 10.21 (br-s, 1H).

【0120】

#### 実施例 5 7

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ヘキシル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ヘキシル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.86 (t, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.98-1.82 (m, 8H), 3.73-4.09 (m, 3H), 6.36 (br-s, 2H), 6.72 (s, 1H), 10.22 (br-s, 1H).

【0121】

#### 実施例 5 8

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ヘキシル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ヘキシル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.86 (t, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.98-1.90 (m, 8H), 3.47-4.33 (m, 3H), 6.36 (br-s, 2H), 6.72 (s, 1H), 9.92 (br-s, 1H).

【0122】

## 実施例 5 9

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.70-1.89 (m, 2H), 2.54-2.76 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.96-4.05 (m, 1H), 5.09-5.16 (m, 1H), 6.35 (br-s, 2H), 6.73 (br-s, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H), 9.89 (br-s, 1H).

【0 1 2 3】

## 実施例 6 0

2-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-メチル-エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 4 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 1.21 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.17 (dd, 2H,  $J=10.8$ , 22.2Hz), 3.47 (d, 1H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 6.80-7.08 (br-s, 2H), 7.36-7.67 (br-s, 1H)

【0 1 2 4】

## 実施例 6 1

2-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 4 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.85 (d, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.93 (d, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.21-3.48 (m, 4H), 3.65 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.82 (br-s, 3H), 7.02 (br-s, 1H), 7.49 (br-s, 1H), 10.53 (br-s, 1H)

【0 1 2 5】

## 実施例 6 2

2-アミノ-6R-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オン 1.50g(6.80mmol)に水36 mL、Pt-Black 150mgを加え、テトラメチルアンモニウムヒドリド水溶液でpH=12に調整し、外温20℃、水素圧0.8MPaで接触還元を行った。反応液より触媒をろ別し、濃塩酸を加え、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、結晶ろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6R-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩 1.15g(3.86mmol)を得た。ろ液は実施例 6 3 で使用した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.90 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.34-1.55 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H,  $J=10.5$ , 13.5Hz), 3.44 (dd, 1H,  $J=2.7\text{Hz}$ , 13.5Hz), 3.86-3.94 (m, 1H), 7.00-7.42 (br-s, 2H), 7.42-7.77 (br-s, 1H)

【0 1 2 6】

## 実施例 6 3

2-アミノ-6S-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

実施例 6 2 のろ液を減圧濃縮し、残渣にピリジン37.5mL、二炭酸ジ $t$ -ブチル2.25g(10.2mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン 55mg(0.68mmol)を加え、室温下、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトで精製した後、エタノール5mL、濃塩酸5mLを加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、結晶ろ取、減圧乾燥し、2-アミノ-6S-(1S-ヒドロキシ-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩 469mg(1.57mmol)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.91 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.26-1.43 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.40-3.58 (m, 2H), 7.09 (br-s, 1H), 7.54 (br-s, 1H),

10

20

30

40

50

9.44 (br-s, 2H), 11.00 (br-s, 1H)

【0127】

#### 実施例 6 4

2-アミノ-6S-(1R-ヒドロキシ-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.90 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.36-1.48 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H,  $J=10.2, 13.2\text{Hz}$ ), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 7.16 (br-s, 2H), 7.60 (br-s, 1H)

10

【0128】

#### 実施例 6 5

2-アミノ-6R-(1R-ヒドロキシ-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

実施例 6 4 のろ液から実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.91 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.39-3.57 (m, 2H), 7.07 (br-s, 1H), 7.53 (br-s, 1H), 9.54 (br-s, 2H), 11.00 (br-s, 1H)

【0129】

#### 実施例 6 6

20

2-アミノ-6R-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.89 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.15-1.58 (m, 4H), 3.06-3.19 (m, 1H), 3.23-3.37 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 3.90-4.14 (m, 1H), 7.13 (br-s, 2H), 7.58 (br-s, 1H).

【0130】

#### 実施例 6 7

2-アミノ-6S-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

30

実施例 6 6 のろ液から実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.88 (t, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.09-1.66 (m, 4H), 3.05-3.35 (m, 2H), 3.35-3.77 (m, 2H), 7.24 (br-s, 2H), 7.63 (br-s, 1H).

【0131】

#### 実施例 6 8

2-アミノ-6S-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.89 (t, 3H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.20-1.51 (m, 4H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H,  $J=10.2, 12.9\text{Hz}$ ), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 1H), 7.05 (br-s, 2H), 7.53 (br-s, 1H)

【0132】

#### 実施例 6 9

2-アミノ-6R-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

実施例 6 8 のろ液から実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.88 (t, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.15-1.64 (m, 4H), 3.07-3.34 (m, 2H), 3.34-3.72 (m, 2H), 7.18 (br-s, 2H), 7.61 (br-s, 1H).

50

## 【0133】

## 実施例70

2-アミノ-6R-(1S-ヒドロキシ-ヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ヘキシル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例62と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.87 (t, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.13-1.57 (m, 8H), 3.01-3.20 (m, 1H), 3.20-3.53 (m, 2H), 3.90-4.09 (m, 1H), 7.13 (br-s, 2H), 7.58 (br-s, 1H), 11.02 (br-s, 1H).

## 【0134】

10

## 実施例71

2-アミノ-6S-(1S-ヒドロキシ-ヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

実施例70のろ液から実施例63と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.87 (t, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.01-1.71 (m, 8H), 3.10-3.33 (m, 2H), 3.38-3.70 (m, 2H), 7.20 (br-s, 2H), 7.60 (br-s, 1H), 11.12 (br-s, 1H).

## 【0135】

## 実施例72

2-アミノ-6S-(1R-ヒドロキシ-ヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

20

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ヘキシル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例62と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.87 (t, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.15-1.56 (m, 8H), 3.02-3.20 (m, 1H), 3.20-3.52 (m, 2H), 3.88-4.11 (m, 1H), 7.08 (br-s, 2H), 7.56 (br-s, 1H), 10.97 (br-s, 1H).

## 【0136】

## 実施例73

2-アミノ-6R-(1R-ヒドロキシ-ヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

実施例72のろ液から実施例63と同様の方法により表題化合物を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.87 (t, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.09-1.68 (m, 8H), 3.08-3.33 (m, 2H), 3.37-3.70 (m, 2H), 7.10 (br-s, 2H), 7.55 (br-s, 1H), 11.02 (br-s, 1H).

## 【0137】

## 実施例74

2-アミノ-6R-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-5,6,7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩から実施例62と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.89 (t, 3H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.13-1.50 (m, 4H), 2.71-2.87 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 1H), 3.24-3.47 (m, 2H), 3.79-4.16 (m, 3H), 4.95 (br-s, 5H), 7.19-7.50 (m, 5H), 9.99 (br-s, 1H)

40

## 【0138】

## 実施例75

2-アミノ-6S-(1S-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-5,6,7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

実施例74のろ液から実施例63と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.89 (t, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.19-1.62 (m, 4H), 2.80 (t, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.08-3.30 (m, 2H), 3.35-3.53 (m, 1H), 3.61 (t, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.90-4.14 (m, 2H), 5.38 (br-s, 4H), 6.79-7.69 (m, 5H), 9.60 (br-s, 1H)

## 【0139】

50

## 実施例 7 6

2-アミノ-6S-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-5,6,7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-3H-プテリジン-4-オン塩酸塩から実施例 6 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.89 (t, 3H, J=6.9Hz), 1.22-1.54 (m, 4H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.26-3.48 (m, 2H), 3.96-4.17 (m, 3H), 5.22 (br-s, 4H), 7.19-7.50 (m, 5H), 10.02 (br-s, 1H)

【0140】

## 実施例 7 7

2-アミノ-6R-(1R-ヒドロキシ-ブチル)-3-フェネチル-5,6,7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

実施例 7 6 のろ液から実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  /ppm = 0.89 (t, 3H, J=6.6Hz), 1.21-1.61 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, J=7.8Hz), 3.13-3.36 (m, 2H), 3.35-3.56 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.90-4.21 (m, 2H), 6.33 (br-s, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.49 (br-s, 2H), 9.70 (br-s, 1H).

【0141】

## 実施例 7 8

2-アミノ-6R-(1R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 及び実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.57-1.74 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 3.18-3.31 (m, 2H), 3.49 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.66 (t, J=6.6Hz, 1H), 5.95 (br-s, 1H), 7.14-7.34 (m, 5H), 7.56 (br-s, 1H), 11.02 (br-s, 1H).

【0142】

## 実施例 7 9

2-アミノ-6R-(3-シクロヘキシル-1R-ヒドロキシ-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(3-シクロヘキシル-1R-ヒドロキシ-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 及び実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 0.76-0.96 (m, 2H), 1.04-1.44 (m, 7H), 1.51-1.76 (m, 6H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 7.07 (br-s, 1H), 7.52 (br-s, 1H), 10.97 (br-s, 1H).

【0143】

## 実施例 8 0

2-アミノ-6R-(1R-ヒドロキシ-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 及び実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.61-1.78 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 1H), 2.83-2.97 (m, 1H), 3.17-3.32 (m, 2H), 3.49 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 7.03 (br-s, 2H), 7.47 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.8Hz, 2H), 10.97 (br-s, 1H).

【0144】

## 実施例 8 1

2-アミノ-6R-(1R-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 及び実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.53-1.70 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 1H), 2.38-2.63 (m, 1H), 2.65-2.81 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 2H), 3.35-3.51 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.84 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (br-s, 1H), 10.84 (br-s, 1H).

【0145】

#### 実施例 8 2

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-p-トルイル-プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-p-トルイル-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 6 2 及び実施例 6 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  /ppm = 1.54-1.70 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.45-2.61 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 1H), 3.17-3.31 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.26 (br-s, 2H), 7.62 (br-s, 1H).

【0146】

#### 実施例 8 3

2-アミノ-6-(3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピオニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-プテリジン-4-オン二塩酸塩

1-(2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシプテリジン-6-イル)-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オンから実施例 3 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO): (/ppm = 2.74 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.99 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 13.8Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67-3.79 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 6.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (br-s, 1H).

20

【0147】

#### 実施例 8 4

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピル)-7,8-ジヒドロキシ-3H-プテリジン-4-オン

2-アミノ-6-(1R-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピル)-3H-プテリジン-4-オンから実施例 5 2 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO): (/ppm = 1.66-1.82 (m, 2H), 2.44-2.69 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 5.09 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (br-s, 2H), 6.71 (br-s, 1H), 6.83 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 9.90 (br-s, 1H).

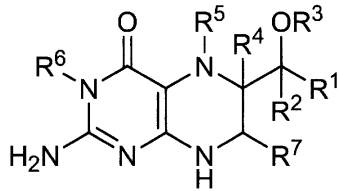
30

【0148】

化合物一覧を表 1 ～ 表 3 に示す。

【0149】

【表 1】



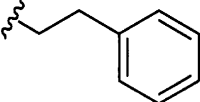
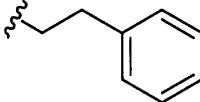
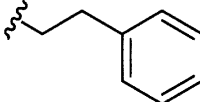
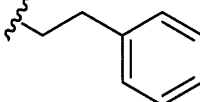
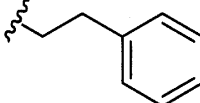
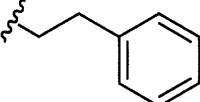
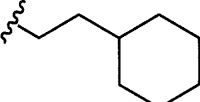
-は $R^2$ と $R^3$ 若しくは $R^4$ と $R^5$ で一緒になって単結合を示す。

括弧内は隣接する炭素原子の立体配置を示す。

| 化合物   | $R^1$                                                     | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$                     |
|-------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------|
| 実施例33 | $\text{CH}_3$                                             | -     | -     | H     | H     | H     | H                         |
| 実施例34 | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                                | -     | -     | H     | H     | H     | H                         |
| 実施例35 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$                       | -     | -     | H     | H     | H     | H                         |
| 実施例36 |                                                           | -     | -     | H     | H     | H     | H                         |
| 実施例37 | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                                | -     | -     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例38 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$                       | -     | -     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例39 |                                                           | -     | -     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例43 |                                                           | H (R) | H     | H (R) | H     | H     | $\text{CH}_2\text{OH}$    |
| 実施例44 |                                                           | H (R) | H     | H (R) | H     | H     | $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ |
| 実施例45 |                                                           | H (R) | H     | H (R) | H     | H     | H                         |
| 実施例50 |                                                           | H (R) | H     | H (R) | H     |       | H                         |
| 実施例51 |                                                           | H (R) | H     | H (R) | H     |       | H                         |
| 実施例52 | $\text{CH}_2\text{CH}_3$                                  | H (S) | H     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例53 | $\text{CH}_2\text{CH}_3$                                  | H (R) | H     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例54 | $\text{CH}_3$                                             | H (S) | H     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例55 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$                       | H (S) | H     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例56 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$                       | H (R) | H     | -     | -     | H     | H                         |
| 実施例57 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | H (S) | H     | -     | -     | H     | H                         |

【 0 1 5 0 】

【表 2】

| 化合物   | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>                                                                       | R <sup>7</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 実施例58 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     | H (R)           | H              | —              | —              | H                                                                                    | H              |
| 実施例59 |    | H (R)           | H              | —              | —              | H                                                                                    | H              |
| 実施例60 | CH <sub>3</sub>                                                                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例61 | CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                  | H               | H              | H              | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例62 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | H (S)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例63 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | H (S)           | H              | H (S)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例64 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | H (R)           | H              | H (S)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例65 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | H (R)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例66 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (S)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例67 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (S)           | H              | H (S)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例68 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (R)           | H              | H (S)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例69 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (R)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例70 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     | H (S)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例71 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     | H (S)           | H              | H (S)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例72 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     | H (R)           | H              | H (S)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例73 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     | H (R)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例74 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (S)           | H              | H (R)          | H              |   | H              |
| 実施例75 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (S)           | H              | H (S)          | H              |  | H              |
| 実施例76 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (R)           | H              | H (S)          | H              |  | H              |
| 実施例77 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     | H (R)           | H              | H (R)          | H              |  | H              |
| 実施例78 |  | H (R)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |
| 実施例79 |  | H (R)           | H              | H (R)          | H              | H                                                                                    | H              |

【0151】

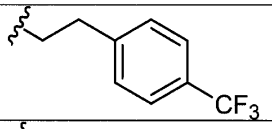
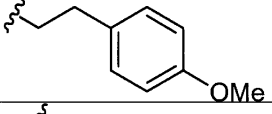
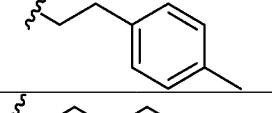
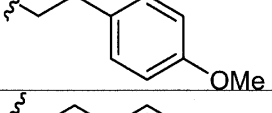
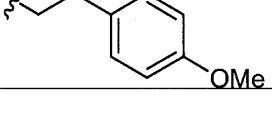
10

20

30

40

【表 3】

| 化合物   | R <sup>1</sup>                                                                    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 実施例80 |  | H (R)          | H              | H (R)          | H              | H              | H              |
| 実施例81 |  | H (R)          | H              | H (R)          | H              | H              | H              |
| 実施例82 |  | H (R)          | H              | H (R)          | H              | H              | H              |
| 実施例83 |  | -              | -              | H              | H              | H              | H              |
| 実施例84 |  | H (R)          | H              | -              | -              | H              | H              |

10

## 【0152】

## 試験例1（糖新生抑制効果）

## （1）使用した材料

20

## ・5×stock solution

NaCl 41.5g、KCl 1g、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>・12H<sub>2</sub>O 0.5g、HEPES11.9g、蒸留水1000mL、pH7.4

## ・washing solution

蒸留水160mL、5×stock solution 40mL、250mM EGTA 80 μL

## ・isolation solution

蒸留水 160mL、5×stock solution 40mL、500mM CaCl<sub>2</sub> 200 μL、500mM Glucose 2mL、collagenase typeII40mg

## ・クレブス-リンガー重炭酸(KRB) 緩衝液

NaCl 119.4mM、KCl 3.7mM、CaCl<sub>2</sub> 1.3mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.3mM、MgSO<sub>4</sub> 1.3mM、NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM

30

、  
グルコースは含まない

## ・緩衝液A

KRB緩衝液、3-イソブチル-1-メチルキサンチン 0.24mM、ピルビン酸ナトリウム 1mM、  
乳酸 10mM

\*HEPES…4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンスルホン酸

\*EGTA…エチレンジグリコールビス(β-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸

\*DMEM, no glucose…Dulbecco's Modified Eagle Medium

\*SDS…ラウリル硫酸ナトリウム

## 【0153】

## （2）肝臓の摘出から肝細胞の単離

40

16時間絶食したC57BL/6Ncrマウス（週齢8～10週）を、ネンブタール麻酔下で開腹し下大静脈から肝臓をwashing solutionで3分間、isolation solutionで9分間灌流後摘出した。摘出した肝臓をisolation solution中で細かく碎き、ナイロンメッシュのフィルターを通し、1000rpmにて1分間遠心後上清を捨て、沈殿物にwashing solutionを加えて洗浄し、1000rpmにて1分間遠心後、上清を捨てた。その後、沈殿物にwashing solutionを加えて洗浄し、ナイロンメッシュのフィルターを通し、1000rpmにて1分間遠心後上清を捨てた。さらに、DMEMを加えて洗浄し、1000rpmにて1分間遠心後、上清を捨て3mLの懸濁液をDMEMが入ったシャーレにまき、5%CO<sub>2</sub>存在下、37度で60分間静置した。60分後、懸濁液を回収し、1000rpmにて1分間遠心後上清を捨て、クレブス-リンガー重炭酸(KRB)緩衝液を加えて洗浄し、1000rpmにて1分間遠心後上清を捨て、緩衝液Aを加えて1mLの懸濁液にした。

50

## 【0154】

## (3) 糖新生抑制効果の測定

BH4及びプテリン誘導体をDMSOに溶解し、50mMのDMSO溶液とし、このDMSO溶液を緩衝液Aに加えて試料溶液(50  $\mu$ MのBH4及びプテリン誘導体または対象としてDMSOのみを加える)とした。その後、24穴マイクロプレートの各穴に450  $\mu$ Lの試料溶液、(1)で単離した肝細胞を含む懸濁液50  $\mu$ Lを加え、5%CO<sub>2</sub>存在下、37度で3時間静置した。3時間後、各穴から懸濁液を回収し、3000rpmにて1分間遠心後上清200  $\mu$ Lを回収しグルコースの定量を行った。また、上澄みの一部はNO産生量の測定に用いた。グルコース定量は、グルコースオキシダーゼ法に基づき、日本バイオコン株式会社のラクトース／シュークロース／グルコース測定キットを用いて測定した。上清を除いた沈殿物に100  $\mu$ Lの0.1%SDS溶液を加え、超音波破碎後、14000 $\times$ gにて10分間遠心後の上清を用いてタンパク質の定量を行った。タンパク質の定量は、Bradford法に基づき、Bio-Rad社のProtein Assay Reagentを用いて測定した。

10

## (4) 評価方法

試験化合物の評価はコントロール、BH4と合わせて行い、グルコース量は単位タンパク質重量あたりの数値に補正した。測定はコントロールとBH4のグルコース生成量の差にt検定 ( $p < 0.05$ ) により有意差が出るまで繰り返し、その平均値をグルコース生成量(nmol/mg $\cdot$ protein)とした。測定結果を(表4)の計算式により、BH4の糖新生抑制効果を1とした時のプテリン誘導体の効果を数値化した。結果を表5に示す。

## 【0155】

20

## 【表4】

|                                    |
|------------------------------------|
| CT : コントロールでのグルコース生成量              |
| BH4 : BH4投与時のグルコース生成量              |
| Data : 化合物投与時のグルコース生成量             |
| $CD/CB = (CT - Data) / (CT - BH4)$ |
| $CD/CB > 1$ の時BH4より抑制効果が高い         |

## 【0156】

30

【表 5】

| 化合物     | Control | BH4     | Data    | CB     | CD      | CD/CB |
|---------|---------|---------|---------|--------|---------|-------|
| 実施例 3 8 | 392.025 | 327.820 | 317.075 | 64.205 | 74.950  | 1.167 |
| 実施例 5 0 | 298.348 | 254.702 | 251.272 | 43.646 | 47.076  | 1.079 |
| 実施例 5 4 | 258.686 | 195.203 | 189.883 | 63.483 | 68.803  | 1.084 |
| 実施例 5 6 | 240.547 | 193.922 | 188.297 | 46.625 | 52.250  | 1.121 |
| 実施例 6 2 | 328.211 | 267.877 | 232.611 | 60.334 | 95.600  | 1.585 |
| 実施例 6 4 | 328.211 | 267.877 | 241.469 | 60.334 | 86.742  | 1.438 |
| 実施例 6 5 | 243.404 | 177.572 | 168.944 | 65.832 | 74.460  | 1.131 |
| 実施例 6 7 | 319.257 | 266.429 | 238.895 | 52.828 | 80.362  | 1.521 |
| 実施例 6 8 | 281.699 | 211.733 | 202.255 | 69.966 | 79.444  | 1.135 |
| 実施例 6 9 | 319.257 | 266.429 | 225.448 | 52.828 | 93.809  | 1.776 |
| 実施例 7 0 | 244.041 | 194.300 | 184.252 | 49.741 | 59.789  | 1.202 |
| 実施例 7 2 | 244.041 | 194.300 | 188.720 | 49.741 | 55.321  | 1.112 |
| 実施例 7 3 | 231.743 | 169.018 | 152.386 | 62.725 | 79.357  | 1.265 |
| 実施例 7 7 | 313.405 | 252.616 | 247.675 | 60.789 | 65.730  | 1.081 |
| 実施例 7 8 | 368.498 | 302.926 | 244.486 | 65.572 | 124.012 | 1.891 |
| 実施例 7 9 | 357.190 | 303.697 | 256.838 | 53.493 | 100.352 | 1.876 |
| 実施例 8 0 | 357.190 | 303.697 | 243.960 | 53.493 | 113.230 | 2.117 |
| 実施例 8 1 | 272.378 | 226.234 | 139.326 | 46.144 | 133.052 | 2.883 |
| 実施例 8 2 | 272.378 | 226.234 | 171.619 | 46.144 | 100.759 | 2.184 |

## 【0157】

表 5 に示したように、本発明化合物（1）又はその塩、特に R<sup>1</sup> が炭素数 2 ～ 10 の直鎖アルキル基又はアラルキル基である化合物は BH4 に比べて強い糖新生抑制効果を示した。

## 【0158】

試験例 2（NO 産生促進効果）

糖新生抑制効果の測定に用いた上澄み液について、蛍光法に基づき、NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> Assay Kit-FX(Fluorometric), 3-Diaminonaphthalene Kit（同仁化学研究所）を用いて NO が生成しているかを確認した。メトホルミン、グリピザイド、ピオクリタゾンについても試験例 1 記載の使用濃度で試験を実施した。

## 【0159】

【表 6】

| 化合物     | 判定 | 化合物     | 判定 | 化合物     | 判定 |
|---------|----|---------|----|---------|----|
| Control | －  | 実施例 6 4 | ＋  | 実施例 7 3 | ＋  |
| BH4     | ＋  | 実施例 6 5 | ＋  | 実施例 7 7 | ＋  |
| 実施例 3 8 | ＋  | 実施例 6 7 | ＋  | メトホルミン  | －  |
| 実施例 5 0 | ＋  | 実施例 6 8 | ＋  | グリピザイド  | －  |
| 実施例 5 4 | ＋  | 実施例 6 9 | ＋  | ピオクリタゾン | －  |
| 実施例 5 6 | ＋  | 実施例 7 0 | ＋  |         |    |
| 実施例 6 2 | ＋  | 実施例 7 2 | ＋  |         |    |

＋：陽性、－：陰性

## 【0160】

表 6 に示したように、表 5 に示した本発明化合物（1）又はその塩は、NO 産生促進効果を有していた。一方で、従来の糖尿病治療薬には NO 産生促進効果は見られなかった。従来の糖尿病治療薬は直接的に NOS を活性化する機能がないため、糖尿病の合併症などの NO の

10

20

30

40

50

代謝異常が引き起こす病態の改善効果が安定的に見込めない。本発明化合物は血糖値低下作用に加えてNO産生促進作用を示すので、糖尿病の合併症などのNOの代謝異常が引き起こす病態の直接的な改善効果が期待できる。

#### 【0161】

試験例3（単回投与による肝糖新生抑制作用）

16時間絶食した8週齢のC57BL/6Ncr及びob/obマウス（2型糖尿病モデルマウス、各群n=6）にピルビン酸溶液（ピルビン酸を生理食塩水に溶解して100mg/mLとした）に溶解したメトホルミン（50mg/kg/日=302 $\mu$ M/kg/日）、BH4（10mg/kg/日=32 $\mu$ M/kg/日）及びプテリン誘導体（32 $\mu$ M/kg/日）を腹腔内に投与した。対照群はピルビン酸溶液を腹腔内に投与した。投与前（0分）及び投与後30分、60分、90分、120分の血糖値（mg/dL）を測定した。

#### 【0162】

##### 【表7】

ピルビン酸投与後のC57BL/6Ncrの血糖値の経時変化（mg/dL）

| 化合物     | 0分   | 30分   | 60分   | 90分  | 120分 |
|---------|------|-------|-------|------|------|
| Control | 59.2 | 138.9 | 128.8 | 97.6 | 84.8 |
| BH4     | 57.3 | 130.4 | 112.7 | 88.3 | 72.8 |
| 実施例66   | 60.9 | 130.3 | 108.9 | 99.8 | 78.7 |
| 実施例69   | 58.8 | 113.8 | 105.0 | 81.6 | 67.1 |
| 実施例73   | 58.7 | 121.1 | 108.0 | 85.9 | 74.6 |

#### 【0163】

##### 【表8】

ピルビン酸投与後のob/obマウスの血糖値の経時変化（mg/dL）

| 化合物           | 0分    | 30分   | 60分   | 90分   | 120分  |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Control       | 115.6 | 168.2 | 183.8 | 160.4 | 140.4 |
| BH4           | 121.0 | 152.8 | 168.9 | 146.9 | 130.6 |
| Met (50mg/kg) | 113.5 | 150.9 | 169.9 | 147.0 | 130.3 |
| 実施例69         | 117.0 | 142.2 | 157.1 | 137.7 | 122.4 |
| 実施例73         | 109.0 | 148.9 | 161.4 | 145.4 | 129.4 |
| 実施例66         | 109.0 | 157.2 | 161.2 | 145.3 | 127.9 |

#### 【0164】

表7、表8及び図1、図2に示したように、本発明化合物（1）又はその塩はBH4及びメトホルミンと比較して強い肝糖新生抑制効果を示した。これは、本発明化合物（1）又はその塩が、血糖低下作用及びインスリン抵抗性の改善作用を有することを示唆する。

#### 【0165】

試験例4（微量アルブミン尿の抑制効果）

6週齢のdb/dbマウス（2型糖尿病性腎症モデルマウス、各群n=5~6）に生理食塩水に溶解したBH4（2mg/kg/日=6.4 $\mu$ M/kg/日）及びプテリン誘導体（6.4 $\mu$ M/kg/日）を1日1回（24時間おきに）に分けて16週間腹腔内へ投与した。db/mマウス及びdb/dbマウスの対照群は生理食塩水を1日1回（24時間おきに）16週間腹腔内へ投与した。微量アルブミン尿は投与開始時、4週間後、8週間後、12週間後、15週間後、16週間後に代謝ケージにより24時間尿を採取し、ELISA法に基づき、マウス尿中アルブミン定量用キットAlbuwell M（Exocell社）を用いて測定した。

#### 【0166】

図3に示すように、本発明化合物及びテトラヒドロラクトイルプテリンは対照群と比較して微量アルブミン尿を抑制した。

#### 【0167】

試験例5（脂質代謝改善作用）

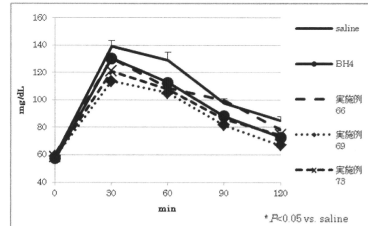
投与16週間後に16時間絶食し、麻酔下で開腹し、心採血し、血液検査を行った。

【0168】

図4、図5、図6、図7、図8に示すように本発明化合物及びテトラヒドロラクトイルプテリンは対照群と比較して血中の総コレステロール、中性脂肪及びLDL-コレステロールの値を低下させた。

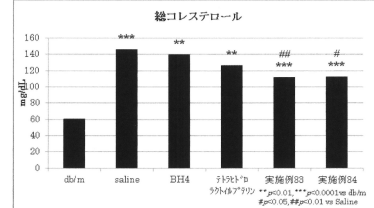
【図1】

C57BL/6Ncrマウスへのビルビン酸投与後の血糖値の経時変化



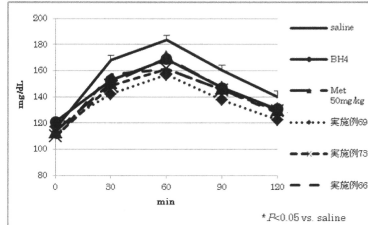
【図4】

16週間の腹腔内投与後の血中の総コレステロールの値を示す。



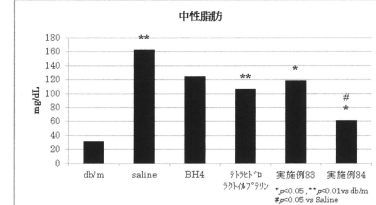
【図2】

ob/obマウスへのビルビン酸投与後の血糖値の経時変化



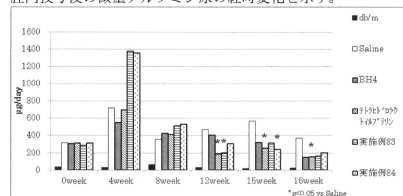
【図5】

16週間の腹腔内投与後の血中の中性脂肪の値を示す。



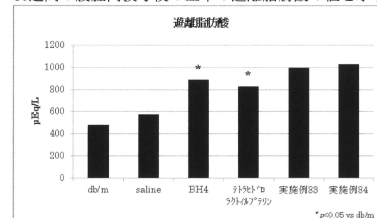
【図3】

生理食塩水又はBH4、テトラヒドロラクトイルプテリン又は実施例83、実施例84の腹腔内投与後の微量アルブミン尿の経時変化を示す。



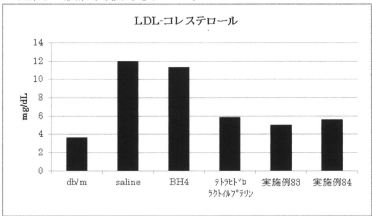
【図6】

16週間の腹腔内投与後の血中の遊離脂肪酸の値を示す。



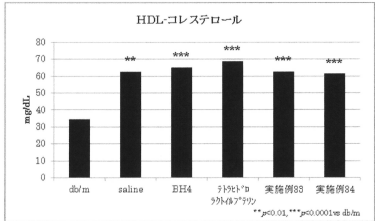
【図 7】

16週間の腹腔内投与後の血中のLDL-コレステロールの値を示す。



【図 8】

16週間の腹腔内投与後の血中のHDL-コレステロールの値を示す。



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 13/00 (2006.01) A 6 1 P 13/00  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 城 祐一  
 千葉県習志野市津田沼 6-1-24 白鳥製薬株式会社内  
 (72)発明者 村田 俊一  
 千葉県習志野市津田沼 6-1-24 白鳥製薬株式会社内  
 (72)発明者 井田 秀典  
 千葉県習志野市津田沼 6-1-24 白鳥製薬株式会社内  
 (72)発明者 古谷 太志  
 千葉県習志野市津田沼 6-1-24 白鳥製薬株式会社内  
 (72)発明者 稲垣 暢也  
 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内  
 (72)発明者 藤田 義人  
 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 9 4 8 0 0 (US, A 1)  
 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 2 1 1 7 0 1 (US, A 1)  
 特開平 0 6 - 0 5 6 6 6 9 (JP, A)  
 特開 2 0 0 3 - 2 7 7 2 6 5 (JP, A)  
 国際公開第 2 0 1 3 / 1 6 8 6 9 3 (WO, A 1)  
 Journal of Bacteriology, 1 9 9 1 年, 173(6), 1987-91  
 Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1 9 6 9 年, 42(9), 2662-5  
 Archives of Biochemistry and Biophysics, 1 9 8 4 年, 229(2), 532-7  
 Heterocycles, 2 0 0 8 年, 76(2), 1329-1335  
 Biochemical Journal, 1 9 8 8 年, 255(2), 581-8

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 D  
 A 6 1 K  
 CAplus/REGISTRY (STN)