

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年3月29日 (29.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/034817 A1

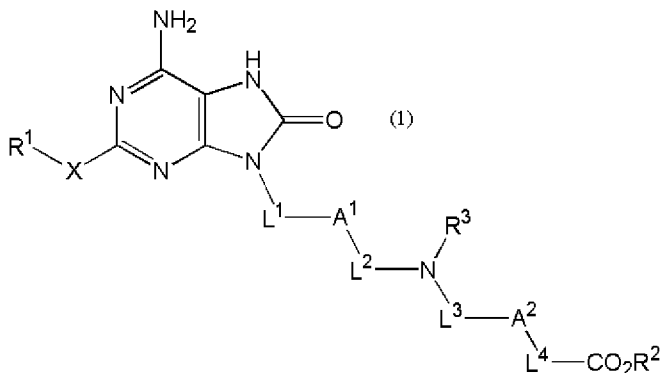
- (51) 国際特許分類:
C07D 473/18 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) C07D 473/16 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) C07D 473/24 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/318603
- (22) 国際出願日: 2006年9月20日 (20.09.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-276170 2005年9月22日 (22.09.2005) JP

- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 和樹 (HASHIMOTO, Kazuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 智昭 (NAKAMURA, Tomoaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 圭 (NAKAMURA, Kei) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 栗本 歩 (KURIMOTO, Ayumu) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号IMPビル青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規アデニン化合物



salt of the compound. The compound and salt are useful as a medicine.

(57) Abstract: An adenine compound represented by the formula (1): (1) [wherein A¹ and A² each independently represents an (un)substituted aromatic carbocycle or (un)substituted aromatic heterocycle; L¹, L², and L³ each independently represents alkylene or a single bond, provided that any methylene or methine group in L² or L³ may be bonded to the nitrogen atom adjacent to L² and L³ to form a 4- to 7-membered saturated nitrogenous heterocycle; L⁴ represents alkylene or a single bond; R¹ represents (un)substituted alkyl, (un)substituted aryl, etc.; R² represents hydrogen or (un)substituted alkyl; R³ represents (un)substituted alkyl, etc.; and X represents oxygen, etc.] or a pharmaceutically acceptable

(57) 要約: 本発明は医薬として有用な式(1): [式中、A¹およびA²は、独立して、置換もしくは無置換の芳香族炭素環または置換もしくは無置換の芳香族ヘテロ環を表し、L¹、L²およびL³は、独立して、アルキレンまたは単結合を表し、L²またはL³における任意のメチレン基もしくはメチン基はL²およびL³に隣接する窒素原子と結合して、4~7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、L⁴は、アルキレンまたは単結合を表し、R¹は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基等を表し、R²は、水素または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、R³は、置換もしくは無置換のアルキル基等を表し、Xは酸素原子等を表す。] で表されるアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

WO 2007/034817 A1



PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

新規アデニン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤・予防剤として有用な新規なアデニン化合物に関する。

背景技術

[0002] 細菌、ウイルスまたは寄生虫などの異物が生体内に侵入した場合、それらを排除するために免疫系が存在する。獲得免疫系では、異物が侵入すると樹状細胞(DC)等の抗原提示細胞による抗原プロセッシングが行われ、DC/Th細胞の相互作用を介してナイーブTh細胞は、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているTh1細胞あるいはTh2細胞に機能分化する。この過程においてTh1細胞あるいはTh2細胞の一方向に免疫バランスが偏向した場合、免疫疾患が発症すると考えられている。

すなわち、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4(IL-4)およびインターロイキン-5(IL-5)などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー性疾患の治療剤となることが期待できる。また、Th1細胞の免疫応答が亢進する化合物は、ウイルス性疾患や癌等の治療剤または予防剤となることが期待される。

[0003] ところで、自然免疫系は、最近まで非特異的な貧食作用によるものと考えられていたが、Toll様受容体(Toll-like receptor (TLR))の存在が明らかとなり、自然免疫活性化の主要な部分は大腸菌を介して行われていることが判明している。また、TLRはリガンドを認識すると、IL-12、TNFなどの炎症性サイトカインを誘導し、IL-12は、ナイーブT細胞をTh1細胞へと分化誘導することから、TLRのリガンドは、Th1/Th2分化調節剤として機能を有しており、免疫疾患の治療または予防に有用であると期待できる。実際に喘息、アトピー性皮膚炎などの患者ではTh2細胞が優位であることが知られており、TLR9アゴニストである微生物由来のDNA(CpG DNA)が喘息をターゲットとして、臨床試験が行われている。また、TLR7/8のアゴニストであるイミダゾキノリン誘導體(特許文献1を参照)もTh2サイトカインであるインターロイキン-4(IL-4)およびイ

ンターロイキン-5 (IL-5) の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

一方、ウイルス性疾患やアレルギー性疾患等の免疫病に有効なアデニン骨格を有する化合物としては、特許文献2～4に記載された化合物等が知られている。

特許文献1: 米国特許第4689338号明細書

特許文献2: 国際公開第98/01448号パンフレット

特許文献3: 国際公開第99/28321号パンフレット

特許文献4: 国際公開第04/029054号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明が解決しようとする課題は、TLR活性化剤、さらに詳しくはTLR7活性化剤として作用する、新規なアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、免疫調節剤、例えば、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎またはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、B型肝炎、C型肝炎、HIVまたはHPV等のウイルス性疾患、細菌感染症、癌または皮膚炎等の治療または予防に用いられる薬剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

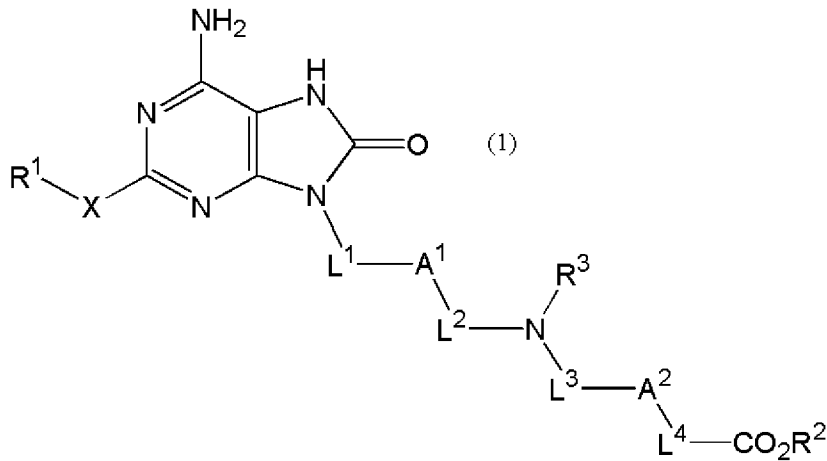
- [0005] 本発明者らは、優れたTLR活性化作用を有し、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の免疫疾患治療剤または予防剤を得るべく、鋭意検討した結果、本発明の新規なアデニン化合物を見出した。すなわち、本発明の化合物は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤または予防剤として有効である。

本発明は上記の知見をもとに完成するに至ったものである。

- [0006] すなわち、本発明は、以下に挙げる発明に関する。

[1] 式(1):

[化1]



[式中、

A¹およびA²は、独立して、置換もしくは無置換の芳香族炭素環または置換もしくは無置換の芳香族ヘテロ環を表し、

L⁴は、置換もしくは無置換のアルキレンまたは単結合を表し、

R¹は、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

R²は、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、

R³は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、NR⁹（ただし、R⁹は水素原子またはアルキル基を表す。）
、SO、SO₂または単結合を表す（ただし、R¹がハロゲン原子を表す場合には、Xは単結合である。）そして

L¹、L²、およびL³は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは単結合を表し、当該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンにおける任意のメチレン基は、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、カルボニル基、NR⁴、NR⁴CO、CONR⁴、NR⁴SO₂、SO₂NR⁴、NR⁴CO₂、OCONR⁴、NR⁵CONR⁴、NR⁶C(=NR⁴)NR⁵、またはC

(=NR⁴)NR⁵(ただし、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、水素原子または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)に置き換えられていてもよく、またL²またはL³における任意のメチレン基、メチン基およびイミノ基はL²およびL³に隣接する窒素原子上のR³と結合して、4～7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、またL³におけるメチレン基がNR⁴で置換されている場合、R⁴における置換もしくは無置換のアルキル基はL³中の炭素原子と結合して4～7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。]で表されるアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0007] [2] 式(1)中、A¹およびA²における置換芳香族炭素環または置換芳香族ヘテロ環が、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、ニトロ基および1もしくは2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選択される1または複数の置換基で置換されており;

R⁴、R⁵およびR⁶における置換アルキル基が、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基および置換もしくは無置換のアミノ基から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており;

上記置換アミノ基における置換基が、以下の(a')からなる群から選択される基または(b')からなる基であり:

(a')炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、カルボキシ基または炭素数2～6のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。);

(b')2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を有す

る4～7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成する基(該飽和含窒素ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基または炭素数2～6のアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。);

[0008] R^1 、 R^2 および R^3 における置換アルキル基、並びに R^1 および R^3 における置換アルケニル基および置換アルキニル基は、以下の(a)～(c)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、およびメルカプト基;

(b) 炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基および置換もしくは無置換の4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の6～10員のアリールオキシ基および置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリールオキ

シ基(この群の基は、下に掲げる(g)、(h)および(i)から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

[0009] R^1 および R^3 における3~8員の置換シクロアルキル基および4~8員の置換飽和ヘテロ環基は、以下の(d)~(f)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、炭素数1~6のハロアルキル基、および炭素数1~6のハロアルコキシ基;

(e) 炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、1~6の炭素数アルキルチオ基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、および炭素数1~6のアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1~6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(f) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6~10員のアリール基および置換もしくは無置換の5~10員のヘテロアリール基(この群の基は、以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

[0010] R^1 および R^3 における置換アリール基および置換ヘテロアリール基が、以下の(g)~(i)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(g) ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1~6のハロアルキル基、および炭素数1~6のハロアルコキシ基;

(h) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基および4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、または同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(i) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい);そして

[0011] 上記(a)～(i)における置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基が、以下の(j)～(l)からなる群から独立して選択される1または2の置換基で置換されている:

(j) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基またはアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または

複数の基で置換されていてもよい。);

(k) 6~10員のアリール基、6~10員のアリールカルボニル基、6~10員のアリールオキシカルボニル基、6~10員のアリールスルホニル基、6~10員のアリールスルフィニル基、5~10員のヘテロアリール基、5~10員のヘテロアリールカルボニル基、5~10員のヘテロアリールオキシカルボニル基、5~10員のヘテロアリールスルホニル基、および5~10員のヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基または炭素数1~6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

- [0012] (l) 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子、0~1個の硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有する4~7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基または炭素数1~6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

上記[1]に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

- [0013] [3] 式(1)において、A¹およびA²が独立して、置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換の5もしくは6員の0~3個の窒素原子、0~1個の酸素原子および0~1個の硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環である、上記[1]または[2]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容され

る塩。

[4] 式(1)において、 R^2 が炭素数1～4のアルキル基である、上記[1]～[3]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[5] 式(1)において、 R^2 がメチル基である、上記[4]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[6] 式(1)において、 L^1 が炭素数1～4アルキレンである、上記[1]～[5]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[7] 式(1)において、 L^4 が単結合または炭素数1～4のアルキレンである、上記[1]～[6]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[8] 式(1)において、 L^4 がメチレンである、上記[7]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

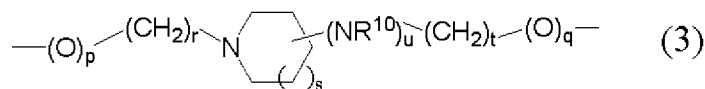
[0014] [9] 式(1)において、「 $-L^2-NR^3-L^3-$ 」が、以下の式(2)～(7)のいずれかで表される、上記[1]～[8]のいずれかに記載の化合物：

式(2)：



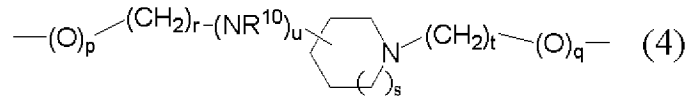
(式中、 $R^{3'}$ は、水素原子；炭素数1～6のアルキル基；またはハロゲン原子、置換もしくは無置換のアミノ基、または水酸基で置換された炭素数2～6のアルキル基を表し、 p および q は独立して0または1を表し、 m および n は独立して、1～4の整数を表す。ただし、 p が1のとき m は2以上であり、 q が1のとき n は2以上である。);

式(3)：



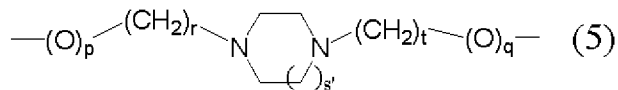
(式中、 R^{10} は水素原子、または炭素数1～6のアルキル基を表し、 p および q は前記と同義であり、 r および t は独立して0～4の整数を表し、 s は0～2の整数を表し、 u は0または1を表す。ただし、 p が1のとき r は2以上の整数であり、 u および q が共に1のとき t は2以上の整数である。);

式(4):



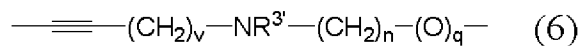
(式中、 R^{10} 、 p および q は前記と同義であり、 r および t は独立して0~4の整数を表し、 s は0~2の整数を表し、 u は0または1を表す。ただし、 p および u が共に1のとき r は2以上の整数であり、 q が1のとき t は2以上の整数である。);

式(5):



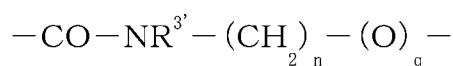
(式中、 p および q は前記と同義であり、 r および t は独立して0~4の整数を表し、 s' は1または2を表す。ただし、 p が1のとき r は2以上の整数であり、 q が1のとき t は2以上の整数である。);

式(6):



(式中、 R^3 、 q および n は前記と同義であり、 v は0~3の整数を表す。ただし、 q が1のとき n は2以上の整数を表す。);

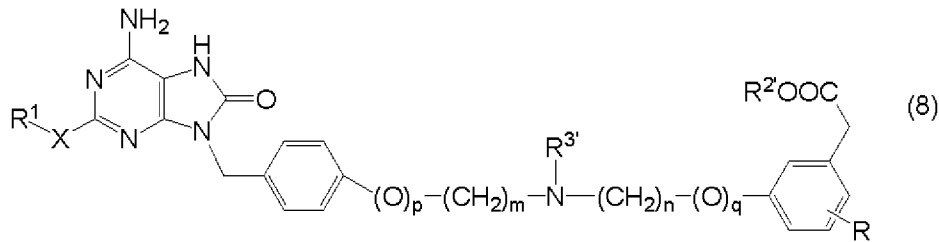
式(7):



(式中、 R^3 、 q および n は前記と同義である。ただし、 q が1のとき n は2以上の整数を表す。);

[0015] [10] 式(8):

[化2]



(式中、 R^1 およびXは式(1)と同義であり、Rは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基または炭素数1~6のアルコキシ基を表し、 R^2 は、水素原子またはメチル基を表し、 R^3 、m、n、pおよびqは式(2)における定義と同義である。)

で表される、[1]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[11] 以下の化合物群から選択される、上記[1]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩:

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル]-N-メチル]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]メチル)ベンジル]-8-オキソアデニン);

2-ブトキシ-9-(4-[N-(3-クロロプロピル)-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]メチル)ベンジル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル)ベンジル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル)ベンジル)-8-オキソアデニン;

- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;
- [0016] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[2-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アミノブトキシ]ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[3-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)フェニルオキシエチル]アミノプロポキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[3-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)フェニルオキシエチル]アミノプロポキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-[[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル-N-メチル]]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[[N-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-N-(3-モルホリノプロピル)]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[N-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)-N-(3-モルホリノプロピル)]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;
- 7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)オキシエチル]-N-メチルアミノ)メチルベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;
- [0017] 7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)オキシエチル]-N-メチルアミノ)メチルベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イルメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イルメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[1-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}アミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[1-メトキシ-5-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}アミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イルニルメチル}ベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]ピペリジニルメチル}ベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-メトキシカルボニル-4-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノメチルプロパルギル}ベンジル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチルベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチルベンジル]-8-オキソアデニン;

[3-(4-{4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ベンジル}エチルアミノ)ブトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[0018] [3-(3-{4-[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}プロポキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[3-(2-{4-[5-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ピリジン-2-イル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[3-(2-{4-[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)-2-ニトロフェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[3-(2-{4-[2-アミノ-4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

(3-{2-[(1-{4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;

(3-{2-[(2-[(4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル}(メチル)アミノ]エチル)(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;

(3-{2-[4-{4-[(6-アミノ-2-プトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル}(メチル)アミノピペリジン-1-イル]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;

[0019] (3-{2-[[1-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;

(3-{2-[9-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-イル]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;

{3-[[3-[[4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル}(メチル)アミノ]プロピル]アミノ]メチル}フェニル)酢酸メチル;

(3-{2-[(3-[[5-(6-アミノ-2-プトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ピリジン-2-イル]メチルアミノ]プロピル)メチルアミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチルエステル;

(3-{2-[(3-[[5-(6-アミノ-2-プトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ピリジン-2-イル]メチルアミノ]プロピル)メチルアミノ]エトキシ}フェニル)酢酸;

7,8-ジヒドロ-2-メトキシエチルアミノ-9-(4-[4-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペラジニルメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン;および

7,8-ジヒドロ-2-(4-ピリジルメチルアミノ)-9-(4-[N-メチル-N-(4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]ブチル)アミノメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン。

[0020] [12] 上記[1]～[11]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[13] 上記[1]～[11]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、TLR7機能亢進剤。

[14] 上記[1]～[11]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

[15] 上記[1]～[11]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患、ウイルス性疾患または癌の治療剤または予防剤。

[16] 上記[1]～[11]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容

される塩を有効成分として含有する喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染症または皮膚炎の治療剤または予防剤。

[17] 上記[1]～[11]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

に関するものである。

発明の効果

[0021] 本発明により、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌などの治療剤または予防剤として有用な、新規なアデニン化合物を提供することが可能になった。

発明を実施するための最良の形態

[0022] 以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が挙げられる。好ましくはフッ素、または塩素が挙げられる。

「アルキル基」としては、炭素数1～12の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、またはデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、炭素数2～10の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、プロペニル基、1-メチルエテニル基、ブテニル基、2-メチルプロペニル基、1-メチルプロペニル基、ペンテニル基、3-メチルブテニル基、2-メチルブテニル基、1-エチルプロペニル基、ヘキセニル基、4-メ

チルペンテニル基、3-メチルペンテニル基、2-メチルペンテニル基、1-メチルペンテニル基、3, 3-ジメチルブテニル基、1, 2-ジメチルブテニル基、ヘプテニル基、1-メチルヘキセニル基、1-エチルペンテニル基、オクテニル基、1-メチルヘプテニル基、2-エチルヘキセニル基、ノネニル基、またはデセニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルケニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~4のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、炭素数1~10の直鎖状もしくは分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、3-メチルブチニル基、ヘキシニル基、4-メチルペンチニル基、3-メチルペンチニル基、3, 3-ジメチルブチニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、3-メチルヘプチニル基、3-エチルヘキシニル基、ノニル基、またはデシニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~4のアルキニル基が挙げられる。

[0023] 「シクロアルキル基」としては、3~8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。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、シクロヘプチル基、またはシクロオクチル基が挙げられる。

「シクロアルコキシ基」としては、3~8員の単環性のシクロアルコキシ基が挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、またはシクロオクチルオキシ基が挙げられる。

[0024] 「アリール基」としては、6~10員の単環性もしくは二環性のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、0~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子および0~1個の硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10員の単環性もしくは二環性のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基またはオキサゾリル基等が挙げられる。化学的に安定であれば結合位置は特に限定さ

れない。

「飽和ヘテロ環基」としては、0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～10員の単環性もしくは2環性の飽和ヘテロ環基が、好ましくは4～6員の単環性の飽和ヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキシチオモルホリニル基、1, 1-ジオキシチオモルホリニル基、テトラヒドロフラニル基等が挙げられる。結合位置は特に限定されず、化学的に安定であれば任意の炭素原子または窒素原子上で結合してよい。

[0025] 「アルキレン」としては、炭素数1～12の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルテトラメチレンまたは3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキレンを挙げることができる。

「アルケニレン」としては、炭素数2～12の直鎖状もしくは分枝状のアルケニレンが挙げられる。具体的には、ビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、1-ヘプテニレン等が挙げられ、好ましくは、炭素数2～6のアルケニレンを挙げることができる。

「アルキニレン」としては、炭素数2～12の直鎖状もしくは分枝状のアルキニレンが挙げられる。具体的には、エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、1-ヘキシニレン、1-ヘプチニレン等が挙げられ、好ましくは、炭素数2～6のアルキニレンを挙げることができる。

「ハロアルキル基」としては、1～5個の同一または異なるハロゲン原子で置換された炭素数1から6のアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

[0026] 「アルコキシ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が

挙げられる。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4のアルコキシ基が挙げられる。

「ハロアルコキシ基」としては、1~5個の同一または異なるハロゲン原子で置換された炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「アルキルチオ基」としては、炭素数1~10の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基が挙げられる。具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、3-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、4-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、ヘプチルチオ基、1-メチルヘキシルチオ基、1-エチルペンチルチオ基、オクチルチオ基、1-メチルヘプチルチオ基、2-エチルヘキシルチオ基、ノニルチオ基、またはデシルチオ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルチオ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4のアルキルチオ基が挙げられる。

[0027] 「アルキルカルボニル基」、「アルキルカルボニルオキシ基」、「アルキルスルホニル基」もしくは「アルキルスルフィニル基」にける「アルキル」としては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」として具体的には、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基、2-メチルブタノイル基、2, 2-ジメチルプロパノイル(ピバロイル)基、ヘキサノイル基、4-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基、2-メチルペンタノイル基、3, 3-ジメチルブタノイル基、2, 2-ジメチルブタノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、2-エチルヘキサノイル基、ノナノイル基、またはデカノイル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~5の直鎖状もしくは分枝状アルキルカルボニル基が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」として具体的には、アセトキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、2-メチルプロパノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、3-メチルブタノイルオキシ基、2-メチルブタノイルオキシ基、2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ(ピバロイルオキシ)基、ヘキサノイルオキシ基、4-メチルペンタノイルオキシ基、3-メチルペンタノイルオキシ基、2-メチルペンタノイルオキシ基、3, 3-ジメチルブタノイルオキシ基、2, 2-ジメチルブタノイルオキシ基、ヘプタノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、2-エチルヘキサノイルオキシ基、ノナノイルオキシ基、またはデカノイルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~5の直鎖状もしくは分枝状アルキルカルボニルオキシ基が挙げられる。

[0028] 「アルキルスルホニル基」として具体的には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロピルスルホニル基、1-メチルエチルスルホニル基、ブチルスルホニル基、2-メチルプロピルスルホニル基、1-メチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルエチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、3-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、4-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、2-メチルペンチルス

ルホニル基、1-メチルペンチルスルホニル基、3, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、ヘプチルスルホニル基、1-メチルヘキシルスルホニル基、1-エチルペンチルスルホニル基、オクチルスルホニル基、1-メチルヘプチルスルホニル基、2-エチルヘキシルスルホニル基、ノニルスルホニル基、またはデシルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルスルホニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状アルキルスルホニル基が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」として具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、1-メチルエチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、2-メチルプロピルスルフィニル基、1-メチルプロピルスルフィニル基、1, 1-ジメチルエチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、3-メチルブチルスルフィニル基、2-メチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、1-エチルプロピルスルフィニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、4-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、1-メチルペンチルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、ヘプチルスルフィニル基、1-メチルヘキシルスルフィニル基、1-エチルペンチルスルフィニル基、オクチルスルフィニル基、1-メチルヘプチルスルフィニル基、2-エチルヘキシルスルフィニル基、ノニルスルフィニル基、またはデシルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状アルキルスルフィニル基が挙げられる。

[0029] 「アルコキシカルボニル基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、1-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、2-メチルプロポキシカルボニル基、1-メチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルエトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、2-

メチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、1-メチルヘキシルオキシカルボニル基、1-エチルペンチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、1-メチルヘプチルオキシカルボニル基、2-エチルヘキシルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、またはデシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

[0030] 「アルケニルオキシ基」、「アルケニルカルボニル基」、「アルケニルカルボニルオキシ基」、「アルケニルスルホニル基」、「アルケニルスルフィニル基」および「アルケニルオキシカルボニル基」における「アルケニル」としては、前記アルケニル基と同じものが挙げられる。

「アルケニルオキシ基」として、具体的にはエテニルオキシ基、プロペニルオキシ基、1-メチルエテニルオキシ基、ブテニルオキシ基、2-メチルプロペニルオキシ基、1-メチルプロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチルブテニルオキシ基、2-メチルブテニルオキシ基、1-エチルプロペニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、4-メチルペンテニルオキシ基、3-メチルペンテニルオキシ基、2-メチルペンテニルオキシ基、1-メチルペンテニルオキシ基、3, 3-ジメチルブテニルオキシ基、1, 2-ジメチルブテニルオキシ基、ヘプテニルオキシ基、1-メチルヘキセニルオキシ基、1-エチルペンテニルオキシ基、オクテニルオキシ基、1-メチルヘプテニルオキシ基、2-エチルヘキセニルオキシ基、ノネニルオキシ基、またはデセニルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルケニルオキシ基が挙げられる。

「アルケニルカルボニル基」として具体的には、エテニルカルボニル基、プロペニル

カルボニル基、1-メチルエテニルカルボニル基、ブテニルカルボニル基、2-メチルプロペニルカルボニル基、1-メチルプロペニルカルボニル基、ペンテニルカルボニル基、3-メチルブテニルカルボニル基、2-メチルブテニルカルボニル基、1-エチルプロペニルカルボニル基、ヘキセニルカルボニル基、4-メチルペンテニルカルボニル基、3-メチルペンテニルカルボニル基、2-メチルペンテニルカルボニル基、1-メチルペンテニルカルボニル基、3, 3-ジメチルブテニルカルボニル基、1, 2-ジメチルブテニルカルボニル基、ヘプテニルカルボニル基、1-メチルヘキセニルカルボニル基、1-エチルペンテニルカルボニル基、オクテニルカルボニル基、1-メチルヘプテニルカルボニル基、2-エチルヘキセニルカルボニル基、ノネニルカルボニル基、またはデセニルカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルカルボニル基が挙げられる。

「アルケニルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「アルケニルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルカルボニルオキシ基が挙げられる。

[0031] 「アルケニルスルホニル基」として具体的には、エテニルスルホニル基、プロペニルスルホニル基、1-メチルエテニルスルホニル基、ブテニルスルホニル基、2-メチルプロペニルスルホニル基、1-メチルプロペニルスルホニル基、ペンテニルスルホニル基、3-メチルブテニルスルホニル基、2-メチルブテニルスルホニル基、1-エチルプロペニルスルホニル基、ヘキセニルスルホニル基、4-メチルペンテニルスルホニル基、3-メチルペンテニルスルホニル基、2-メチルペンテニルスルホニル基、1-メチルペンテニルスルホニル基、3, 3-ジメチルブテニルスルホニル基、1, 2-ジメチルブテニルスルホニル基、ヘプテニルスルホニル基、1-メチルヘキセニルスルホニル基、1-エチルペンテニルスルホニル基、オクテニルスルホニル基、1-メチルヘプテニルスルホニル基、2-エチルヘキセニルスルホニル基、ノネニルスルホニル基、またはデセニルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルケニルスルホニル基が挙げられる。

「アルケニルスルフィニル基」として具体的には、エテニルスルフィニル基、プロペニルスルフィニル基、1-メチルエテニルスルフィニル基、ブテニルスルフィニル基、2-

メチルプロペニルスルフィニル基、1-メチルプロペニルスルフィニル基、ペンテニル
スルフィニル基、3-メチルブテニルスルフィニル基、2-メチルブテニルスルフィニル
基、1-エチルプロペニルスルフィニル基、ヘキセニルスルフィニル基、4-メチルペ
ンテニルスルフィニル基、3-メチルペンテニルスルフィニル基、2-メチルペンテニ
ルスルフィニル基、1-メチルペンテニルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブテニルス
ルフィニル基、1, 2-ジメチルブテニルスルフィニル基、ヘプテニルスルフィニル基、
1-メチルヘキセニルスルフィニル基、1-エチルペンテニルスルフィニル基、オクテ
ニルスルフィニル基、1-メチルヘプテニルスルフィニル基、2-エチルヘキセニルス
ルフィニル基、ノネニルスルフィニル基、またはデセニルスルフィニル基等が挙げられ
る。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルケニルスルフィニル
基が挙げられる。

[0032] 「アルケニルオキシカルボニル基」として具体的には、エテニルオキシカルボニル基
、プロペニルオキシカルボニル基、1-メチルエテニルオキシカルボニル基、ブテニ
ルオキシカルボニル基、2-メチルプロペニルオキシカルボニル基、1-メチルプロペ
ニルオキシカルボニル基、ペンテニルオキシカルボニル基、3-メチルブテニルオキ
シカルボニル基、2-メチルブテニルオキシカルボニル基、1-エチルプロペニルオ
キシカルボニル基、ヘキセニルオキシカルボニル基、4-メチルペンテニルオキシカ
ルボニル基、3-メチルペンテニルオキシカルボニル基、2-メチルペンテニルオキ
シカルボニル基、1-メチルペンテニルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブテニ
ルオキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブテニルオキシカルボニル基、ヘプテニルオ
キシカルボニル基、1-メチルヘキセニルオキシカルボニル基、1-エチルペンテニ
ルオキシカルボニル基、オクテニルオキシカルボニル基、1-メチルヘプテニルオキ
シカルボニル基、2-エチルヘキセニルオキシカルボニル基、ノネニルオキシカルボ
ニル基、またはデセニルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3
~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0033] 「アルキニルオキシ基」、「アルキニルカルボニル基」、「アルキニルカルボニルオキ
シ基」、「アルキニルスルホニル基」、「アルキニルスルフィニル基」および「アルキニル
オキシカルボニル基」における「アルキニル」としては、前記アルキニル基と同じもの

が挙げられる。

「アルキニルオキシ基」として具体的には、エチニルオキシ基、プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、3-メチルブチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、4-メチルペンチニルオキシ基、3-メチルペンチニルオキシ基、3,3-ジメチルブチニルオキシ基、ヘプチニルオキシ基、オクチニルオキシ基、3-メチルヘプチニルオキシ基、3-エチルヘキシニルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシニルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルオキシ基が挙げられる。

「アルキニルカルボニル基」として具体的には、エチニルカルボニル基、プロピニルカルボニル基、ブチニルカルボニル基、ペンチニルカルボニル基、3-メチルブチニルカルボニル基、ヘキシニルカルボニル基、4-メチルペンチニルカルボニル基、3-メチルペンチニルカルボニル基、3,3-ジメチルブチニルカルボニル基、ヘプチニルカルボニル基、オクチニルカルボニル基、3-メチルヘプチニルカルボニル基、3-エチルヘキシニルカルボニル基、ノニルカルボニル基、またはデシニルカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルカルボニル基が挙げられる。

[0034] 「アルキニルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「アルキニルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルカルボニルオキシ基が挙げられる。

「アルキニルスルホニル基」として具体的には、エチニルスルホニル基、プロピニルスルホニル基、ブチニルスルホニル基、ペンチニルスルホニル基、3-メチルブチニルスルホニル基、ヘキシニルスルホニル基、4-メチルペンチニルスルホニル基、3-メチルペンチニルスルホニル基、3,3-ジメチルブチニルスルホニル基、ヘプチニルスルホニル基、オクチニルスルホニル基、3-メチルヘプチニルスルホニル基、3-エチルヘキシニルスルホニル基、ノニルスルホニル基、またはデシニルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルスルホニル基が挙げられる。

「アルキニルスルフィニル基」として具体的には、エチニルスルフィニル基、プロピニ

ルスルフィニル基、ブチニルスルフィニル基、ペンチニルスルフィニル基、3-メチルブチニルスルフィニル基、ヘキシニルスルフィニル基、4-メチルペンチニルスルフィニル基、3-メチルペンチニルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチニルスルフィニル基、ヘプチニルスルフィニル基、オクチニルスルフィニル基、3-メチルヘプチニルスルフィニル基、3-エチルヘキシニルスルフィニル基、ノニルスルフィニル基、またはデシニルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルスルフィニル基が挙げられる。

[0035] 「アルキニルオキシカルボニル基」として具体的には、エチニルオキシカルボニル基、プロピニルオキシカルボニル基、ブチニルオキシカルボニル基、ペンチニルオキシカルボニル基、3-メチルブチニルオキシカルボニル基、ヘキシニルオキシカルボニル基、4-メチルペンチニルオキシカルボニル基、3-メチルペンチニルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブチニルオキシカルボニル基、ヘプチニルオキシカルボニル基、オクチニルオキシカルボニル基、3-メチルヘプチニルオキシカルボニル基、3-エチルヘキシニルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、またはデシニルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0036] 「シクロアルキルカルボニル基」、「シクロアルキルカルボニルオキシ基」、「シクロアルキルスルホニル基」および「シクロアルキルスルフィニル基」における「シクロアルキル」としては、前記シクロアルキル基と同じものが挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」として具体的には、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、またはシクロオクチルカルボニル基が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「シクロアルキルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。具体的には、シクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロブチルカルボニルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基、シクロヘプチルカルボニルオキシ基、またはシクロオクチルカルボニルオキシ基が挙げられる。

「シクロアルキルスルホニル基」として具体的には、シクロプロピルスルホニル基、シ

クロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、またはシクロオクチルスルホニル基が挙げられる。

「シクロアルキルスルフィニル基」として具体的には、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロヘプチルスルフィニル基、またはシクロオクチルスルフィニル基が挙げられる。

「シクロアルコキシカルボニル基」における「シクロアルコキシ」としては、前記シクロアルコキシ基と同じものが挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘプチルオキシカルボニル基、またはシクロオクチルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0037] 「アリアルオキシ基」、「アリアルカルボニル基」、「アリアルオキシカルボニル基」、「アリアルカルボニルオキシ基」、「アリアルスルホニル基」および「アリアルスルフィニル基」におけるアリアルとしては前記アリアル基と同じものが挙げられる。具体的な「アリアルオキシ基」としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基または2-ナフトキシ基が挙げられる。具体的な「アリアルカルボニル基」としては、ベンゾイル基、1-ナフトロイル基または2-ナフトロイル基が挙げられる。具体的な「アリアルオキシカルボニル基」としては、フェノキシカルボニル基、1-ナフトキシカルボニル基または2-ナフトキシカルボニル基が挙げられる。具体的な「アリアルカルボニルオキシ基」としては、ベンゾイルオキシ基、1-ナフトイルオキシ基または2-ナフトイルオキシ基が挙げられる。具体的な「アリアルスルホニル基」としてはフェニルスルホニル基、1-ナフチルスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基が挙げられる。具体的な「アリアルスルフィニル基」としては、フェニルスルフィニル基、1-ナフチルスルフィニル基、2-ナフチルスルフィニル基が挙げられる。

[0038] 「ヘテロアリアルオキシ基」、「ヘテロアリアルカルボニル基」、「ヘテロアリアルオキシカルボニル基」、「ヘテロアリアルカルボニルオキシ基」、「ヘテロアリアルスルホニル基」および「ヘテロアリアルスルフィニル基」におけるヘテロアリアルとしては前記ヘテロアリアル基と同じものが挙げられる。具体的な「ヘテロアリアルオキシ基」としては

、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリアルカルボニル基」としては、ピロリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、ピリダジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基等が挙げられる。具体的な「ヘテロアリアルオキシカルボニル基」としては、ピロリルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基、ピラジニルオキシカルボニル基、ピリミジニルオキシカルボニル基、ピリダジニルオキシカルボニル基、フリルオキシカルボニル基、チエニルオキシカルボニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリアルカルボニルオキシ基」としては、ピロリルカルボニルオキシ基、ピリジルカルボニルオキシ基、ピラジニルカルボニルオキシ基、ピリミジニルカルボニルオキシ基、ピリダジニルカルボニルオキシ基、フリルカルボニルオキシ基、チエニルカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリアルスルホニル基」としては、ピロリルスルホニル基、ピリジルスルホニル基、ピラジニルスルホニル基、ピリミジニルスルホニル基、ピリダジニルスルホニル基、フリルスルホニル基、チエニルスルホニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリアルスルフィニル基」としては、ピロリルスルフィニル基、ピリジルスルフィニル基、ピラジニルスルフィニル基、ピリミジニルスルフィニル基、ピリダジニルスルフィニル基、フリルスルフィニル基、チエニルスルフィニル基が挙げられる。

[0039] A¹およびA²における芳香族炭素環としては、ベンゼン環またはナフタレン環が挙げられ、結合位置は特に限定されない。

A¹およびA²における芳香族ヘテロ環としては0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員の単環性もしくは二環性の芳香族ヘテロ環が挙げられ、結合位置は、化学的に安定であれば特に限定されない。前記芳香族ヘテロ環として、具体的には、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、ピラゾール、イミダゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チアゾール、またはオキサゾール等が挙げられる。

[0040] 本明細書において、「4～7員の飽和含窒素ヘテロ環」としては、1～3の窒素原子、

0~1の酸素原子および0~1の硫黄原子から選択される1~3のヘテロ原子を含む4~7員の飽和含窒素ヘテロ環が挙げられ、結合位置としては化学的に安定であれば、特に限定は無い。また環上の硫黄原子は1もしくは2のオキシ基で置換されていてもよい。具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、パーヒドロアゼピン、イミダゾリジン、オキサゾリジン等が挙げられる。

[0041] 本明細書において、アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基が置換されている場合の「置換基」としては、以下の(a)~(c)からなる群から選択される：

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、ハロアルコキシ基、およびメルカプト基；

(b) アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシ基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルケニルスルホニル基、アルケニルスルフィニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシ基、アルキニルカルボニル基、アルキニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシカルボニル基、アルキニルスルホニル基、およびアルキニルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、およびアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

[0042] (c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のアリールカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールスルフィニル基、置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロ

アリールカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールスルフィニル基、および置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシカルボニル基(この群の基は以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)、および、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルコキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換のシクロアルコキシカルボニル基、および置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基(この群の基は以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

そして該基は同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1~5個、更に好ましくは1~3個置換することができる。

[0043] 本明細書において、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルコキシカルボニル基または飽和ヘテロ環基が置換されている場合の「置換基」としては、以下の(d)~(f)からなる群から選択される:

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、ハロアルキル基、およびハロアルコキシ基;

(e) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、およびアルキルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

(f) 置換もしくは無置換のアリール基および置換もしくは無置換のヘテロアリール基(

この群の基は以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)、および、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。);

そして該基は同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1~5個、更に好ましくは1~3個置換することができる。

[0044] 本明細書においてアリール基、ヘテロアリール基、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環が置換されている場合の「置換基」としては、以下の(g)~(i)からなる群から選択される:

(g) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、およびハロアルコキシ基;

(h) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、シクロアルキル基、および飽和ヘテロ環基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

(i) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。);

そして該基には同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1~5個、更に好ましくは1~3個置換することができる。

[0045] 置換もしくは無置換の「アミノ基」、置換もしくは無置換の「カルバモイル基」および置換もしくは無置換の「スルファモイル基」における「置換基」としては、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される:

(j) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルスルホニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、アルキニルスルホニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルコキシカルボニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルキルスルフィニル基、および飽和ヘテロ環基(この群基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

[0046] (k) アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリールスルホニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールスルホニル基、およびヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

(l) アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基の2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子、および0~1個の硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有する4~7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成する基(該飽和含窒素ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアル

ルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

そして該基は化学的に安定であれば1または2個の置換で置換されていてもよい。

[0047] 式(1)において、 R^2 は好ましくは、炭素数1~4のアルキル基、炭素数3~8のアルキルカルボニルオキシアルキル基、6~10員のアリールカルボニルオキシアルキル基、5~10員のヘテロアリールカルボニルオキシアルキル基または置換もしくは無置換のアミノ基で置換されたアルキル基を表す。ここで置換もしくは無置換のアミノ基で置換されたアルキル基として好ましくは、ジアルキルアミノアルキル、モルホリノ基、1-ピペリジニル基、ピペラジノ基もしくは1-ピロリジニル基で置換されたアルキル基が挙げられる。具体的には、4-ジメチルアミノブチル基、4-モルホリノブチル基等が挙げられる。前記アルキルカルボニルオキシアルキル基として、具体的には、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基等が挙げられる。前記アリールカルボニルオキシアルキル基として、具体的にはベンゾイルオキシメチル基等が挙げられる。更に好ましくは、 R^2 はメチル基を表す。

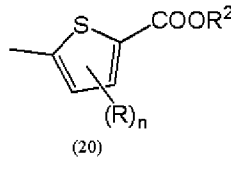
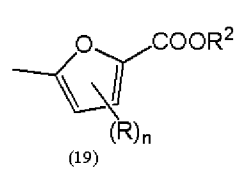
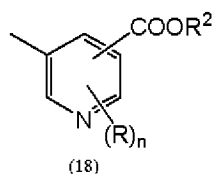
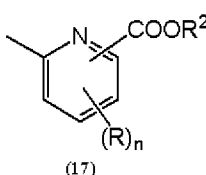
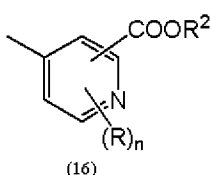
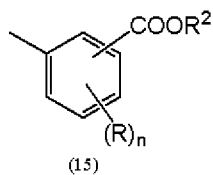
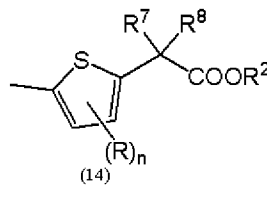
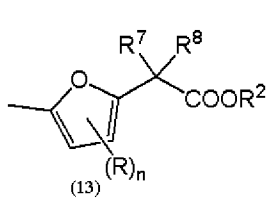
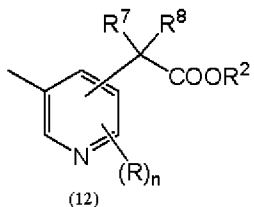
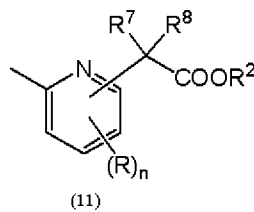
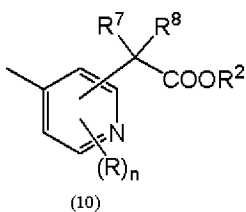
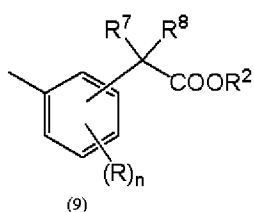
[0048] 式(1)において、 L^4 における置換もしくは無置換のアルキレンが置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。

[0049] 式(1)において、 A^2 は好ましくは、ベンゼン環、または5もしくは6員の0~2の窒素原子、0~1の酸素原子および0~1の硫黄原子から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロ環を表し、化学的に安定であれば置換位置は特に限定されない。更に好ましくはベンゼン、ピリジンまたはフランが挙げられる。

式(1)において L^4 は、好ましくは単結合、または炭素数1~4、好ましくは炭素数1~3の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表す。更に好ましくは、単結合、メチレン、エチレン、1-メチルメチレン、1, 1-ジメチルメチレンが挙げられる。

[0050] 式(1)において、「 $-A^2-L^4-CO R^2$ 」の好ましい態様として、以下の式(9)~(20):

[化3]



(式中、 R^2 は前記と同義であり、 R^7 および R^8 は独立して、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表し、 R は水素原子、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基を表し、 n は、0～2の整数を表し、 n が2を表す場合、 R は同一もしくは異なってもよい。また、化学的に安定であれば置換位置は特に限定されない。)

から選択される基が挙げられる。さらに好ましくは前記式(9)～(14)における R^7 および R^8 は水素原子である。

[0051] 式(1)において、 L^1 は好ましくは、メチレンを表す。

式(1)において、 L^2 は好ましくは、炭素数1～6のアルキレンを表し、当該アルキレンの窒素原子と隣接していない任意のメチレンは酸素原子に置き換えられていてもよい。

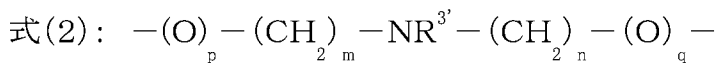
式(1)において、 L^3 は好ましくは、炭素数1～6のアルキレンを表し、当該アルキレン

の窒素原子と隣接していない任意のメチレンは酸素原子に置き換えられていてもよい。

式(1)において、 R^3 は好ましくは、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換のヘテロアリール基で置換された炭素数1～6のアルキル基を表し、前記「置換もしくは無置換のアミノ基」が置換されている場合の置換アミノ基としては、モルホリノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基等が挙げられる。前記「アリール基」としてはフェニル基を、前記「ヘテロアリール基」としてはイミダゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基等を例示することができ、前記アリール基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基およびハロアルコキシ基から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。

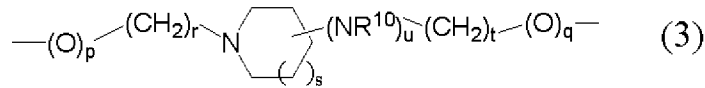
式(1)において、 X が NR^5 で表される場合、 R^5 は好ましくは、水素原子、または炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子またはメチル基を表す。 X は好ましくは、酸素原子、または単結合を表す。

[0052] また、式(1)において、「 $-L^2-NR^3-L^3-$ 」で表される2価基として、好ましくは以下の式(2)～(7)が挙げられる。すなわち、



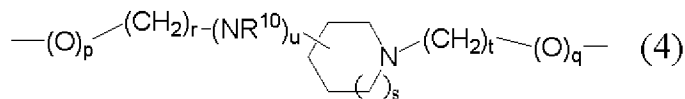
(式中、 R^3 は、水素原子：炭素数1～6のアルキル基；またはハロゲン原子、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基または水酸基で置換された炭素数2～6のアルキル基を表し、 p および q は独立して0または1を表し、 m および n は独立して、1～4の整数を表す。ただし、 p が1を表すとき、 m は2以上であり、 q が1を表すとき、 n は2以上である。);

式(3):



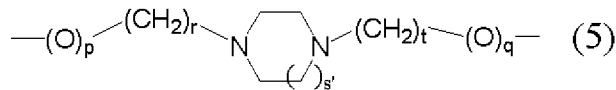
(式中、R¹⁰は水素原子、または炭素数1～6のアルキル基を表し、pおよびqは前記と同義であり、rおよびtは独立して0～4の整数を表し、sは0～2の整数を表し、uは0または1を表す。ただし、pが1のときrは2以上の整数であり、uおよびqが共に1のときtは2以上の整数である。);

[0053] 式(4):



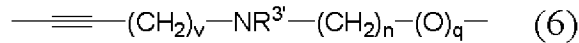
(式中、R¹⁰、pおよびqは前記と同義であり、rおよびtは独立して0～4の整数を表し、sは0～2の整数を表し、uは0または1を表す。ただし、pおよびuが共に1のときrは2以上の整数であり、qが1のときtは2以上の整数である。);

式(5):



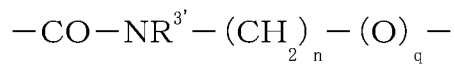
(式中、pおよびqは前記と同義であり、rおよびtは独立して0～4の整数を表し、s'は1または2を表す。ただし、pが1のときrは2以上の整数であり、qが1のときtは2以上の整数である。);

式(6):



(式中、 R^3 、 q および n は前記と同義であり、 v は0~3の整数を表す。ただし、 q が1のとき n は2以上の整数を表す。);

式(7):

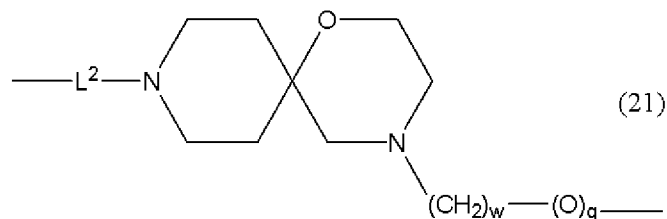


(式中、 R^3 、 q および n は前記と同義である。ただし、 q が1のとき n は2以上の整数を表す。);

が挙げられる。

[0054] ここで式(2)において、置換もしくは無置換のアミノ基が置換されている場合の「置換基」としては前記(j)、(k)および(l)からなる群から選ばれる基が挙げられ、置換もしくは無置換のアリール基および置換もしくは無置換のヘテロアリール基が置換されている場合の「置換基」としては前記(g)、(h)および(i)からなる群から選ばれる基が挙げられる。

また、 L^3 におけるメチレンが NR^4 で置換されている場合、該 R^4 における置換もしくは無置換のアルキル基が L^3 中の炭素原子と結合して4~7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成し、かつ該炭素原子が L^3 に隣接する窒素原子上の R^3 における置換もしくは無置換のアルキル基と結合して4~7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。すなわち、「 $L^2\text{---NR}^3\text{---}L^3$ 」は以下の式(21):



(式中、 L^2 および q は前記と同義であり、 w は0~6の整数を表し、 q が1のとき w は2以

上の整数である。)

で表されるスピロ環を形成していてもよい。

[0055] 式(1)において、 R^1 は好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を表す。具体的には、それぞれ置換もしくは無置換の、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルブチル基等が挙げられる。更に好ましくは、直鎖状の炭素数1~4のアルキル基を表す。

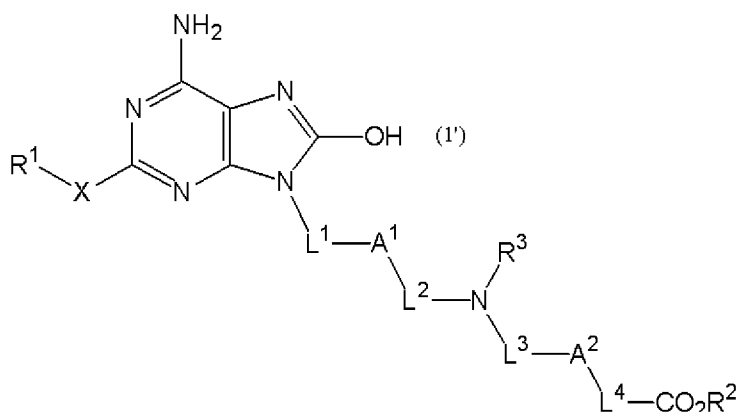
R^1 が置換アルキル基を表す場合の「置換基」としては上記のアルキル基の置換基が挙げられるが、該アルキル基の「置換基」として好ましくは、フッ素原子、水酸基、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、または炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基等が挙げられる。更に好ましくは、当該置換基としては水酸基、または炭素数1~3の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられ、1~3個の置換基で置換されていてもよい。

[0056] 本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

また、式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、式(1'):

[化4]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、 X 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、および L^4 は前記と同義である。)

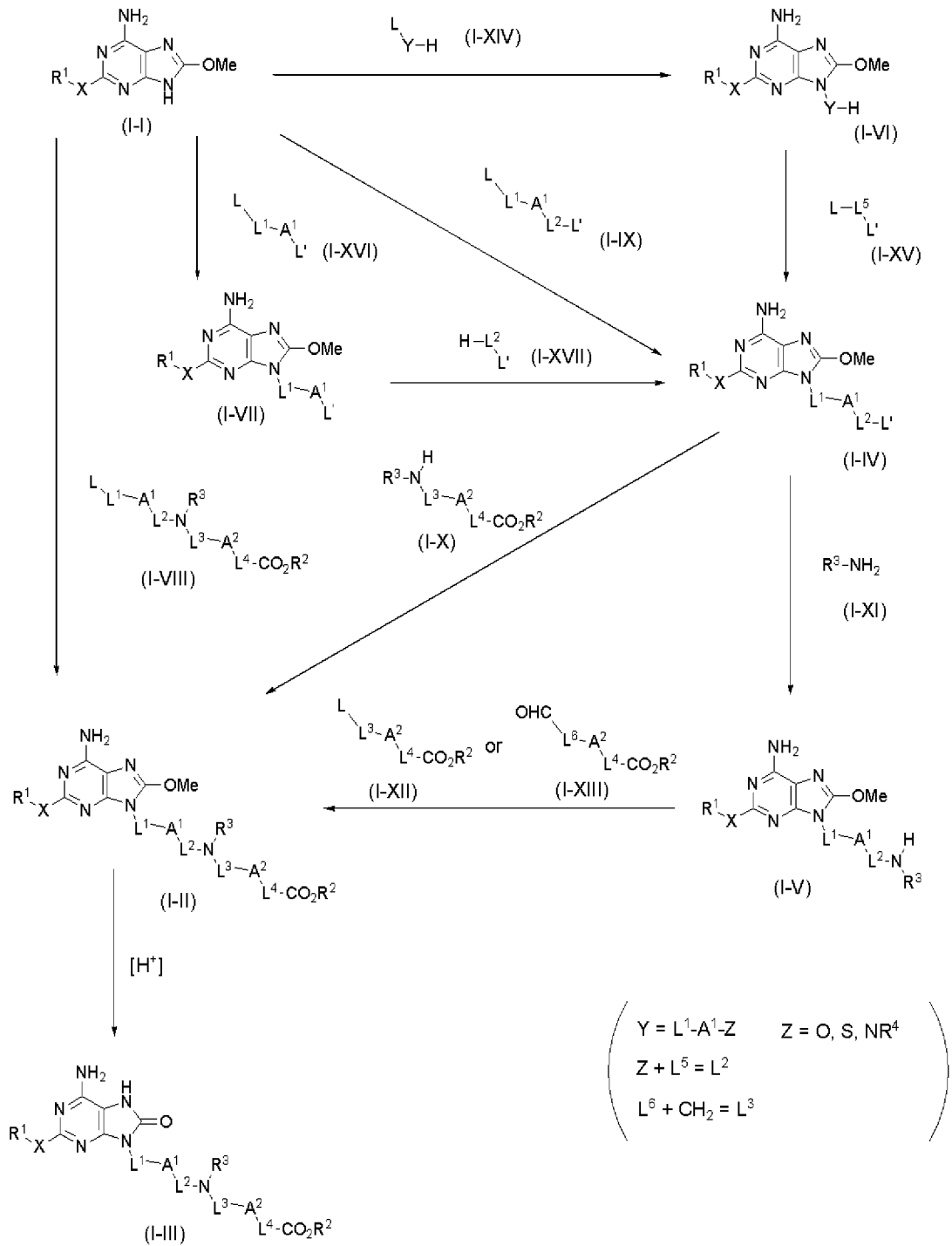
で表されるヒドロキシ体である。

[0057] 薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、式(1)で表される化合物は、水和物、またはエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

[0058] 一般式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

製造方法1

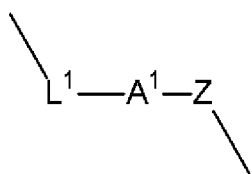
[化5]



[式中、LおよびL'は同一または異なってもよい脱離基を表し、A¹、A²、R¹、R²、R³、X、L¹、L²、L³、およびL⁴は前記と同義である。また、

「-Y-」は以下の式で表される基である：

[化6]



[式中、Zは酸素原子、硫黄原子またはNR⁴(ただし、R⁴は前記と同義である。)を表す。] また、L⁵はZと一緒にになってL²を表す二価基である。L⁶はメチレン基と一緒にになってL³を表す二価基である。]

ここで「脱離基」としては、アルキル化反応もしくはアシル化反応におけるハロゲン原子、p-トルエンスルホン基もしくはメタンスルホン基等のスルホン基等を挙げることができる。

本発明の化合物、またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、またはオキシ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

[0059] [工程1]

化合物(I-II)は、化合物(I-I)と化合物(I-VIII)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、またはn-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0060] [工程2]

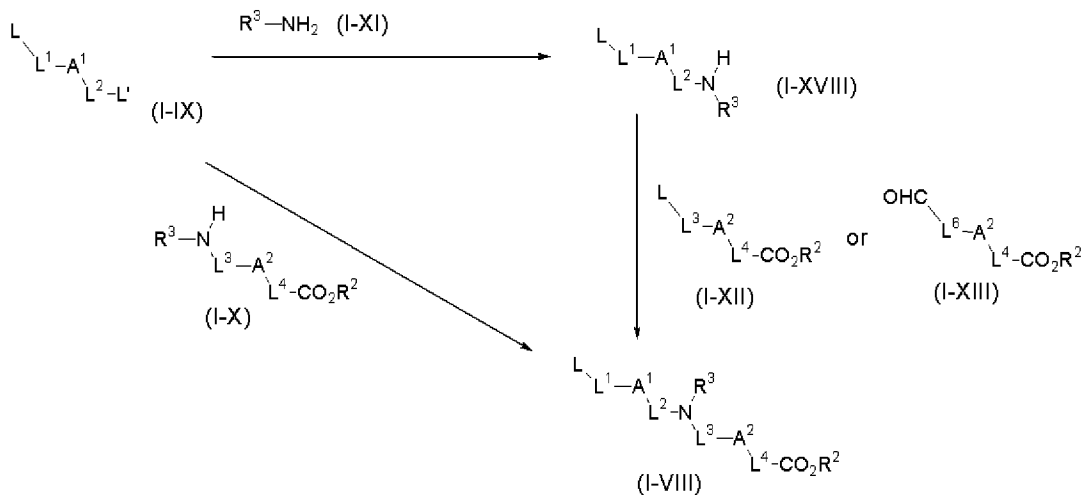
化合物(I-III)は、化合物(I-II)を酸性条件下で処理することにより得ることができる。酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、ま

たはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。また、酸処理によるアデニン環8位のメキシ基をオキシ基へ変換する反応は、最終段階に限らず、どの工程で行ってもよい。

[0061] [工程3]

また、工程1における原料である化合物(I-VIII)は以下に示す製造方法で製造することができる。

[化7]



(式中、LおよびL'は同一または異なってもよい脱離基を表し、A¹、A²、R²、R³、L¹、L²、L³、L⁴およびL⁶は前記と同義である。)

化合物(I-VIII)は、化合物(I-IX)を上記と同様の方法で化合物(I-X)と反応させて得ることができる。また、化合物(I-IX)を、上記と同様の方法で化合物(I-XI)と反応させて化合物(I-XVIII)へと変換し、さらに上記工程1と同様の方法で化合物(I-XII)と反応させて化合物(I-VIII)を得ることもできる。また、化合物(I-XVIII)をメタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)等の還元剤を用いて化合物(I-XIII)のアルデヒド化合物と反応させることにより、化合物(I-VIII)を得ることができる。

なお、化合物(I-I)から化合物(I-II)を製造する工程1において、化合物(I-I)を、上記

工程1と同様の方法で化合物(I-IX)と反応させて化合物(I-IV)へと変換し、さらに上記工程1と同様の方法で化合物(I-X)と反応させて化合物(I-II)を得ることもできる。

[0062] また、化合物(I-IV)から化合物(I-II)を製造する工程において、化合物(I-IV)を、上記工程1と同様の方法で化合物(I-XI)と反応させて化合物(I-V)へと変換し、さらに上記工程1と同様の方法で化合物(I-XIII)と反応させて化合物(I-II)を得ることもできる。また、化合物(I-V)を、上記工程3に記載された還元アミノ化反応によって化合物(I-XII)と縮合し、化合物(I-II)を得ることもできる。

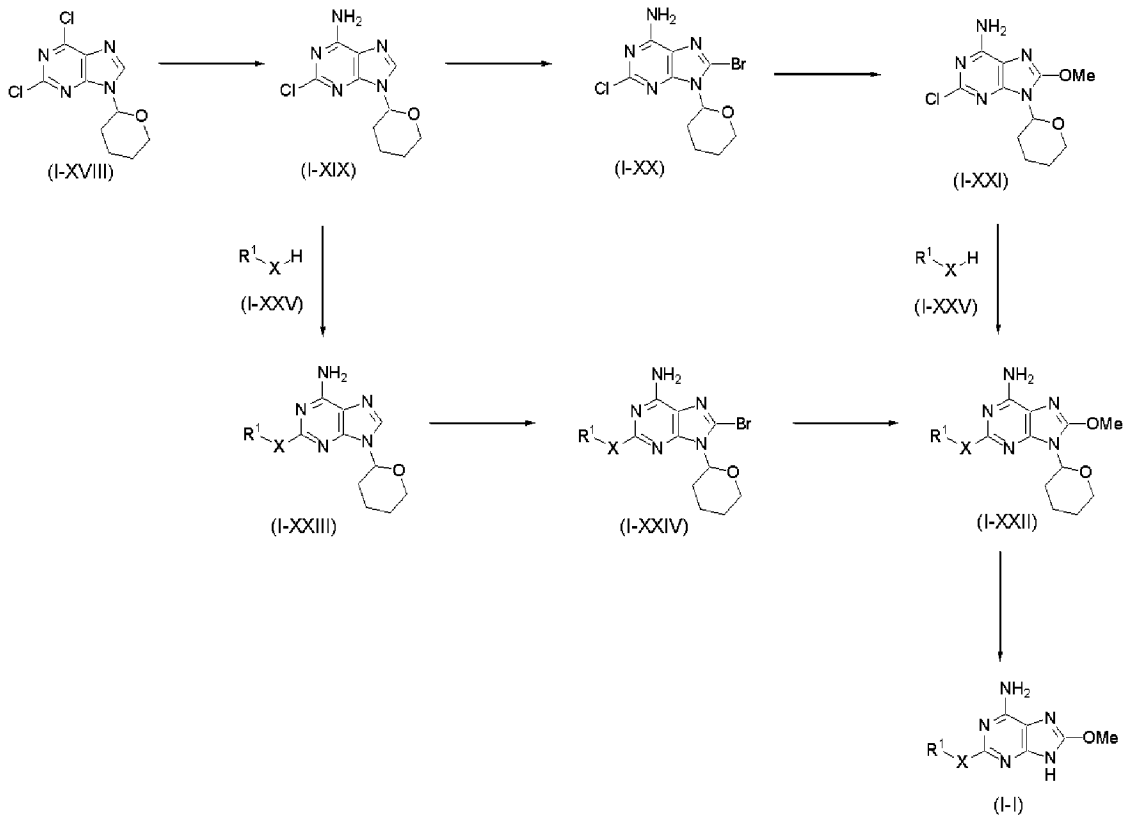
さらに、化合物(I-I)から化合物(I-IV)を製造する工程において、化合物(I-I)を、上記工程1と同様の方法で化合物(I-XIV)と反応させて化合物(I-VI)へと変換し、さらに上記工程1と同様の方法で化合物(I-XV)と反応させて化合物(I-II)を得ることもできる。また、化合物(I-I)を、上記工程1と同様の方法で化合物(I-XVI)と反応させて化合物(I-VII)へと変換し、さらに上記工程1と同様の方法で化合物(I-XVII)と反応させて化合物(I-IV)を得ることもできる。

なお、各工程において、各製造中間体の構造によっては、当業者に周知の合成方法(例えば、アルキル化反応、カルボン酸およびアミン化合物の脱水縮合反応、またはアミン化合物の還元アルキル化反応等)を適宜選択して、製造することもできる。

[0063] [工程4]

また、(I-I)は以下に示す製造方法で製造することができる。

[化8]



(式中、 R^1 およびXは前記と同義である。)

化合物(I-XIX)は、化合物(I-XVIII)とアンモニアを水溶液中、有機溶媒中、あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中反応させることにより得ることができる。

有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から200℃までの範囲から選択される。反応には、適宜オートクレーブ等の反応容器を用いてもよい。

化合物(I-XX)は、化合物(I-XIX)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、またはN-ブロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、または二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0064] 化合物(I-XXI)は、化合物(I-XX)とナトリウムメキシドを反応させることにより得ることができる。

有機溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、化合物(I-XXI)は、化合物(I-XX)を、メタノールを含むアルカリ水溶液中で処理することによっても得ることができる。

アルカリ水溶液としては、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の水溶液を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(I-XXII)は、化合物(I-XXI)と化合物(I-XXV)とを反応させることにより得ることができる。

[0065] Xが NR^9 (ただし、 R^9 は前述と同義である。)の場合、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選択される。

Xが酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、または水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選

択される。

なお、化合物(I-XIX)から化合物(I-XXII)を製造する工程において、上記と同様の方法で、まず化合物(I-XXV)と反応させて化合物(I-XXIII)を合成した後に、ブロモ化により化合物(I-XXIV)へと変換した後、8位をメキシ化して化合物(I-XXII)を得ることもできる。

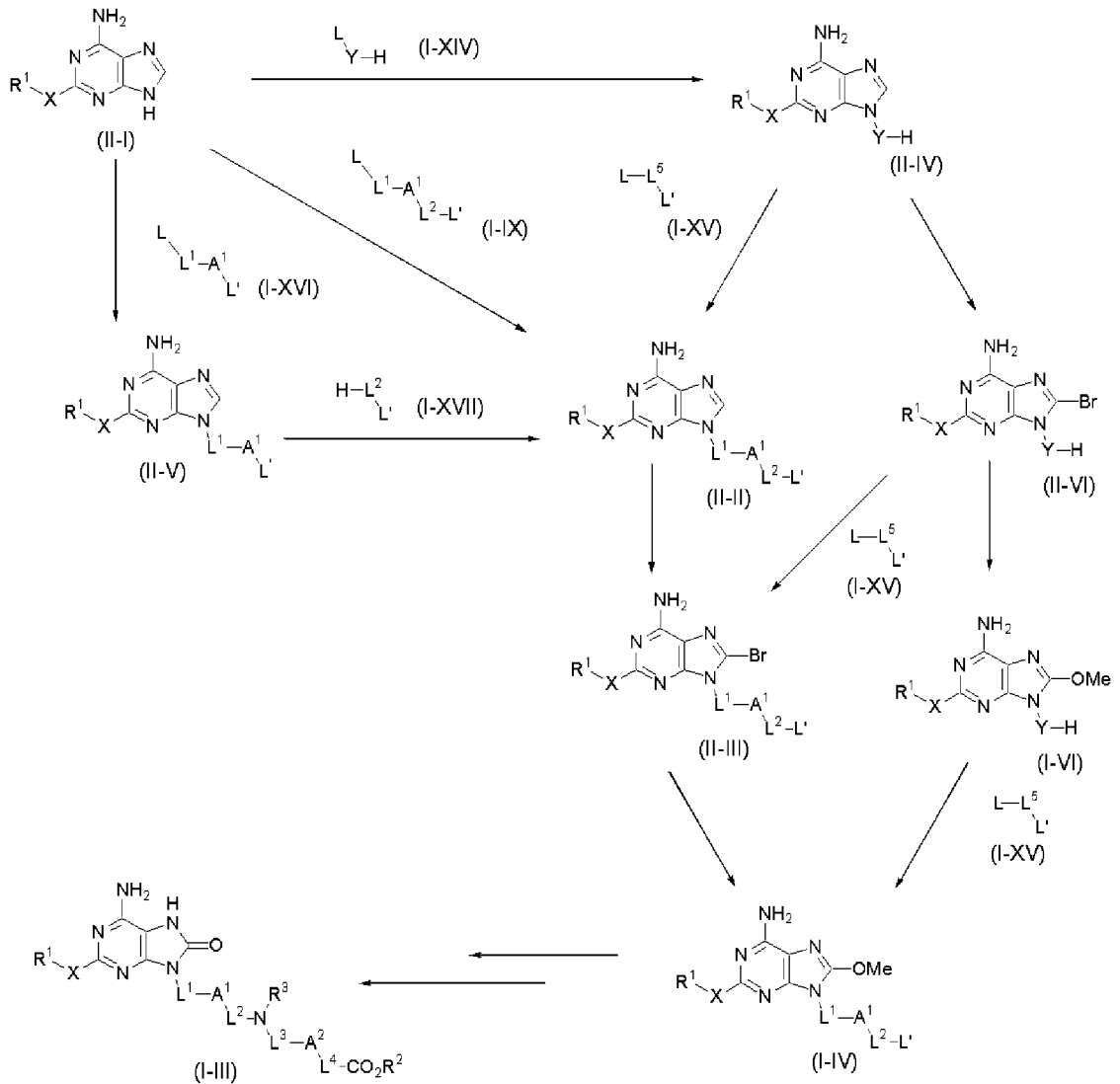
[0066] 化合物(I-I)は、化合物(I-XXII)をメタノール等の有機溶媒中トリフルオロ酢酸で処理することによって得ることができる。

酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、またはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

一般式(1)で表される化合物は、(II-I)を出発原料として、以下の方法でも製造することができる。なお、出発原料化合物である(II-I)は、国際公開パンフレット第02/85905号、および国際公開パンフレット第2004/29054号に詳細に記載されており、適宜これらの文献を参照して合成することができる。また、以下に記載のない出発原料化合物は、本明細書に記載の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

[0067] 製造方法2

[化9]



(式中、LおよびL'は同一または異なってもよい脱離基を表し、A¹、A²、R¹、R²、R³、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、XおよびYは前記と同義である。)

[0068] [工程5]

化合物(II-II)は、化合物(II-I)と化合物(I-IX)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、またはn-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル

系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、化合物(II-I)から化合物(II-II)を製造する工程において、上記工程5と同様にして化合物(II-IV)または化合物(II-V)を経て、化合物(II-II)を得ることもできる。

[0069] [工程6]

化合物(II-III)は、化合物(II-II)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、またはN-ブロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、または二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0070] [工程7]

化合物(I-IV)は、化合物(II-III)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させることにより得ることができる。

金属アルコキシドを反応させる際、溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、または用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、化合物(I-IV)は、上記工程6と同様にして化合物(II-IV)のプロモ化により化合物(II-VI)とした後、上記工程5と同様にして化合物(II-III)または化合物(I-VI)を経て得ることもできる。

化合物(I-III)は、化合物(I-IV)を用い、製造方法1に準じて合成することができる。

尚、式(1)の化合物中のL¹、L²またはL³におけるメチレン基が酸素原子等に置き換えられている場合にも、適宜上述の製造方法1または2に記載された方法や、当業者に周知の方法に準じて製造することができる。例えば、アミン化合物とカルボン酸化合物をジシクロヘキシルカルボジイミドを用いて縮合し、アミド化合物を製造する方法

、アミン化合物と塩化スルホン化合物を塩基の存在下に縮合し、スルホンアミド化合物を製造する方法、チオエーテル化合物をm-クロロ過安息香酸や過酸化水素水を用いて酸化することによりスルホキシド化合物やスルホン化合物を製造する方法等を例示することができる。

[0071] 本発明のアデニン化合物、その中間体、またはその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造方法1または2で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、増炭反応、置換基導入反応、または官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、または「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc, 1989)」等に記載された方法等を用いることができる。増炭反応としては、例えば、エステル基を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基とした後、脱離基を導入し、シアノ基を導入する方法等が挙げられる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホンハライド等を用いてアシル化またはスルホン化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

また、本発明の化合物、またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、またはオキシ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

[0072] 本発明の式(1)の化合物、またはそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー)、または再結晶等で精製することができる。例えば、再結晶溶媒としては、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミ

もしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

[0073] 本発明の式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、*o*-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルホン酸もしくはプロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させることにより行うこともできる。

[0074] 塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し収率を向上させることができる。光学活性な酸、またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常

の方法で酸または塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

[0075] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、Toll様受容体 (Toll-like receptor: TLR)、詳しくはTLR7を活性化し、免疫調節剤として有用であり、免疫応答の異常を伴う疾患(例えば自己免疫疾患やアレルギー性疾患)や、免疫応答を賦活することが求められる各種感染症や癌等の疾患の治療剤または予防剤として有用である。例えば、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩は、以下の(1)~(8)に挙げられる疾患の治療剤または予防剤として有用である:

(1) 呼吸器系疾患として、間欠性または持続性のあらゆる重症度の喘息(例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物(例えばアスピリンやインドメタシンなどのNSAID)誘発性喘息、粉塵誘発性喘息、およびその他の原因による気道過敏症;慢性閉塞性肺疾患(COPD);気管支炎(例えば感染性気管支炎、好酸球増加性の気管支炎);気腫;気管支拡張症;のう胞性線維症;サルコイドーシス;農夫肺および関連疾患;過敏性肺炎;肺線維症(例えば原因不明性線維化肺肺炎、特発性の間質性肺炎、抗新生物療法および結核菌、アスペルギルスもしくは他の真菌感染症を含む慢性感染症に起因する線維症等);肺移植による合併症;血管性および血栓性の肺脈管の疾患および肺高血圧症;気道の炎症や分泌物による慢性の咳および医原性の咳の治療を含む鎮咳;薬物性鼻炎もしくは血管運動性鼻炎を含む、急性または慢性の鼻炎;神経性の鼻炎(花粉症)を含む通年性もしくは季節性のアレルギー性鼻炎;鼻のポリープ;感冒症や呼吸器系のシンシチウムウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)およびアデノウイルスによる感染症を含む急性のウイルス感染;

[0076] (2) 皮膚疾患として、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎やその他湿疹性皮膚炎、および遅発性過敏反応;植物性および光学性の皮膚炎;脂漏性皮膚炎、ヘルペス性皮膚炎;扁平苔癬、硬化性苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚の類肉腫、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚性の好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛、スウィーツ症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形性紅斑;感染性もしくは非感染性の蜂巣炎;皮下脂肪組織炎;皮膚リンパ腫、非メラノーマ性の皮膚癌もしくは他の

形成異常の病変;固定の薬疹を含む薬物誘導性の疾患;

(3) 眼疾患として、眼瞼炎;通年性および季節性のアレルギー性結膜炎を含む結膜炎;虹彩炎;前後部ブドウ膜炎;脈絡膜炎;自己免疫、変性もしくは炎症を伴う網膜の疾患;交感性眼炎を含む眼炎;類肉腫症;ウイルス性、真菌性もしくは細菌性の感染症;

(4) 尿生殖器の疾患として、間質性および糸球体腎炎を含む腎炎;ネフローゼ症候群;急性および慢性(間質性)の膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎;急性および慢性の尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎;外陰膺炎;ペーロニ病;勃起障害(男性および女性);

(5) 同種移植の拒絶反応として、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜等の移植後の、輸血後の急性および慢性の拒絶反応;慢性の移植片対ホストの疾患;

(6) 自己免疫疾患として、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本病、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、または抗リン脂質抗体症候群等の自己免疫疾患症候群等の他の自己免疫疾患およびアレルギー性疾患;

[0077] (7) 癌疾患として、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、大腸・結腸癌、胃癌、皮膚癌・脳の腫瘍、およびホジキンリンパ腫・非ホジキンリンパ腫等の(白血病を含む)悪性骨髄腫およびリンパ球増殖系の腫瘍等の、一般的な癌の治療、並びに、転移、腫瘍再発および腫瘍随伴症候群の治療および予防;

(8) 感染症として、生殖器疣、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス疾患、伝染性軟属腫、痘瘡、後天性免疫不全症候群(HIV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、リノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルスもしくはパラインフルエンザウイルスによる感染症等のウイルス性感染症;結核、マイコバクテリウムアビウム、ハンセン病等の細菌性の疾患;各種真菌、カンジダ、クラミジアもしくはアスペルギルスによる感染症、クリプトコッカス髄膜炎、カリニ肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマによる感染症、リーシュマニア症等の

その他感染症。

あるいは、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩は、ワクチンアジュバントとしても有用である。

[0078] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、TLR活性化作用、詳しくはTLR7活性化作用を有する。また、本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、インターフェロン α およびインターフェロン γ 誘導活性、およびIL-4・IL-5産生抑制活性を示し、タイプ1ヘルパーT細胞(Th1細胞)/タイプ2ヘルパーT細胞(Th2細胞)選択的な免疫調節作用を有する薬剤として作用する。すなわち、好ましくは、Th2細胞選択的な免疫抑制作用を有するためTh2細胞を起因とする喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。一方で、免疫賦活化作用を有するため、癌、B型肝炎、C型肝炎、後天性免疫不全症候群(HIV)、ヒトパピローマウイルス疾患(HPV)等の感染によるウイルス性疾患、細菌感染症、乾癬等の皮膚疾患等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。

[0079] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、喘息もしくはCOPD等の気道閉塞性の疾患・症状の治療またはリスク軽減に有用である。

[0080] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、投与形態については特に限定は無く、経口または非経口的に投与される。経口投与用の製剤としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を挙げることができ、非経口投与用の製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、直腸内投与剤、吸入剤、噴霧剤(スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤/懸濁剤等)、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、外用散剤等を挙げることができる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、崩壊剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、界面活性剤、防腐剤、香料等の担体を含有することができ、2種以上の製剤用添加物を適宜用いることができる。

本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、当業者に周知の方

法で、薬学上許容される担体を配合し、それぞれの投与形態に適した医薬組成物として用いることができる。例えば、本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として0.05～99重量%、好ましくは0.05～80重量%、更に好ましくは0.1～70%重量%、更に好ましくは0.1～50重量%含有する医薬組成物とすることができる。

[0081] 経口投与用製剤のうち、乳剤およびシロップ剤等の液体製剤は、水；シヨ糖、ソルビット、果糖等の糖類；エタノール；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールなどのグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；サッカリン等の甘味料；カルボキシメチルセルロース等の増粘剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー等のフレーバー類や着色料等の製剤用添加物を適宜用いて製造することができる。

カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等の固形製剤は、以下の担体を適宜配合して製造することができる。すなわち、乳糖、ブドウ糖、シヨ糖、ソルビトール、マンニトール（マンニット）、セルロース誘導体等の賦形剤；デンプン（馬鈴薯デンプン、コーンスターチ、アミロペクチン等）、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィン、タルク等の滑沢剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤等を用いて製造することができる。糖衣錠の場合には、上記の担体を用いて調製される錠剤のコアに濃縮糖液（例えばアラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンを含有していてもよい）をコートすることができる。あるいは、容易に留去できる有機溶媒に溶かした適切なポリマーでフィルムコートされた錠剤を調製することもできる。

ソフトゼラチンカプセル剤の場合には、本発明の化合物を例えば植物油もしくはポリエチレングリコールと配合することができる。ハードゼラチンカプセルは、上記の担体のいずれかを適宜配合して調製される本発明の化合物の顆粒を用いて製造することができる。

[0082] 非経口投与用製剤のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤、点耳剤等の形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製できる。例えば、注射剤は塩溶

液、ブドウ糖溶液、または塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は例えばカカオ脂等の担体を用いて、通常は坐剤の形態として調製することができる。

軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01~10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤に好適な増粘剤および/またはゲル化剤および/または溶媒を添加してもよい。例えば、該基剤としては、水および/または液体パラフィンなどの油または落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤およびゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体および/またはモノステアリン酸グリセリルおよび/または非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤には通常0.01~10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤、または増粘剤を含んでいてもよい。

[0083] 外用散剤には通常0.01~10w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えば、タルク、乳糖、またはデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性または非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤または防腐剤を含んでいてもよい。

噴霧剤(スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤等)は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、または計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。また、ドライパウダー製剤を用いることもできる。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液または溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物などの適切な噴射剤を含む。具体的には、特にヒドロフルオロアルカン、特に1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ n -プロパン等のヘプタフルオロアルカン(HFA)またはそれらの混合物を含む。エアゾル剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタ

ノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。具体的には、例えば「Turbuhaler」(登録商標)として知られている吸入器を挙げることができる。

[0084] 吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセルまたはカートリッジには通常 $20\ \mu\text{g}$ ~ 10mg の本発明の化合物が含まれる。または別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

加圧HFAエアゾルおよびドライパウダー製剤等として、経口的もしくは経鼻的に吸入される場合には、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を $10\ \mu\text{m}$ 以下に微粉碎し、炭素数8~20の脂肪酸もしくはその塩(例えばオレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、全フッ素化もしくはポリエトキシ化された界面活性剤または他の薬学的に許容される分散剤中に懸濁することができる。

[0085] 本発明のアデニン化合物は、局所投与用製剤として非経口で投与することが好ましい。すなわち、好適な製剤例としては、軟膏、ローション剤(溶液または懸濁液)、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤/懸濁剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、経皮剤、経肺吸収剤、気道吸収剤または外用散剤等が挙げられる。

発明の局所投与用薬剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001~10重量%であり、好ましくは0.005~1%である。また、吸入または通気用散剤において用いられる割合は、0.1~5重量%の範囲内である。

エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量またはエアゾルの「ひと吹き」には、本発明で用いられる化合物が $20\ \mu\text{g}$ ~ $2000\ \mu\text{g}$ 、好ましくは約 $20\ \mu\text{g}$ ~ $500\ \mu\text{g}$ 含まれる。投与は1日に1回または1日に数回、例えば2、3、4または8回でよく、例えば各回1、2または3用量を与える。

該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の評価試験で測定することができ、好ま

しくは、in vitro評価試験で測定することができる。具体的な測定方法としては、本明細書実施例に記載されている方法等が挙げられる。

[0086] 本発明は更に、式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、または式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を、本明細書に記載された疾患の治療のために、逐次もしくは同時に、1または複数の以下の他の薬剤と組み合わせて投与する併用療法を包含する。

特に、炎症性疾患、COPD、喘息およびアレルギー性鼻炎の治療には、抗TNFモノクローナル抗体(例えばレミケード、CDP-870およびアダリムマブ)やTNF受容体イムノグロブリン分子(例えばエンブレル)等のTNF- α 阻害剤;局所もしくは全身に投与される非選択的シクロオキシゲナーゼ:COX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン等のプロピオン酸類、メフェナム酸等のフェナメイト、インドメタシン、スリンダック、アザプロパゾン、フェニルブタゾン等のピラゾロン、アスピリン等のサリチル酸塩)、COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブおよびエトリコキシブ);グルココルチコイド(局所、経口、筋肉内、静脈内あるいは関節内投与される);メトトレキセート、レフルノミド;ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィンまたは他の非経口もしくは経口の金製剤等が挙げられる。

[0087] 本発明はまた、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニストとの併用を包含する。例えば、ジロイトン;ABT-761;フェンロイトン;テポキサリン;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド;2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン;ゼネカZD-2138などのメキシテトラヒドロピラン;SB-210661;L-739010等のピリジニル-置換-2-シアノナフタレン化合物;L-746530等の2-シアノキノリン化合物;MK-591、MK-886およびBAY-X-1005等が挙げられる。

本発明はまた、本発明の化合物と、以下の群から選択される、ロイコトリエン(LT)B₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄の受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する:

L-651392等のフェノチアジン化合物;CGS-25019c等のアミジノ化合物;オンタゾラスト等のベンゾキサミン;BIIL284/260等のベンゼンカルボキシイミダミド;およびザフィルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、バールカスト(Verlukast;MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP45715A)およびBAY-X-7195等の化合物。

[0088] 本発明はまた、本発明の化合物およびテオフィリンやアミノフィリンを含むメチルキサンチン等のホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤;PDE4阻害剤を含む選択的なPDEアイソエンザイム、アイソフォームPDE4D阻害剤またはPDE5阻害剤との併用療法を包含する。

[0089] 本発明はまた、経口または局所で投与される、本発明の化合物と、例えば、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリヴァスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロロフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、およびミゾラスチン等のヒスタミンH1受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0090] 本発明はまた、本発明の化合物と、胃腸を保護するヒスタミンタイプ2受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0091] 本発明はまた、本発明の化合物と、ヒスタミンタイプ4受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0092] 本発明はまた、本発明の化合物と、プロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、およびエチルノルエピネフリン塩酸塩等の、 $\alpha 1 / \alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニスト、血管を収縮させる交感神経刺激剤との併用療法を包含する。

[0093] 本発明は又、本発明の化合物と、アトロピン、ヒオシン、グリコピロレート、イプラトロピウムブロミド;チオトロピウムブロミド;オキシトロピウムブロミド;ピレンゼピン;およびテレンゼピン等のムスカリン受容体(M1、M2およびM3)アンタゴニストを含む抗コリン剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、イソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロ

ール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトールテロールメシレートおよびピルブテロール等の、 β -アドレナリン受容体アゴニスト(β 受容体サブタイプ1-4を含む)剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ソディウムクロモグリケートやネドクロミルソディウム等の、クロモンとの併用療法を包含する。

[0094] 本発明はまた、本発明の化合物と、インスリン様成長因子タイプ1 (IGF-1)ミミックとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、フルニソリド、トリアムシノロン アセトニド、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドおよびモメタゾンフロエート等の吸入グルココルチコイド等との併用療法を包含する。

[0095] 本発明はまた、本発明の化合物と、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、すなわち、ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、アグリカナーゼ、特にコラゲナーゼ-1 (MMP-1)、コラゲナーゼ-2 (MMP-8)、コラゲナーゼ-3 (MMP-13)、ストロメリシン-1 (MMP-3)、ストロメリシン-2 (MMP-10) およびストロメリシン-3 (MMP-11)、MMP-9およびMMP-12の阻害剤等との併用療法を包含する。

[0096] 本発明はまた、本発明の化合物と、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11 (CCファミリー); CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5 (C-X-Cファミリー)、; CX3CR1等のC-X3-Cファミリーのアンタゴニスト等の、ケモカイン受容体の調節剤との併用療法を包含する。

[0097] 本発明はまた、本発明の化合物と、サイトカインもしくはサイトカインシグナル伝達経路上で作用する薬剤を含むサイトカイン機能制御剤、例えば α -、 β -および γ -インターフェロン、IL1~15を含むインターロイキン(IL)、およびインターロイキンアンタゴニストまたは阻害剤との併用療法を包含する。

[0098] 本発明はまた、本発明の化合物と、イムグロブリン(Ig)、イムグロブリン製剤、抗IgE抗体(オマリズマブ)などのIg機能を調節する抗体やアンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0099] 本発明はまた、本発明の化合物と、サリドマイドおよびその誘導体、レチノイド、ジト

ラノールおよびカルシポトリオール等の全身もしくは局所に投与される抗炎症剤との併用療法を包含する。

[0100] 本発明はまた、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、 β -ラクタム、フルオロキノロン、メロニダゾールおよび吸入アミノグリコシド等の抗菌剤；および、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン；ザナマビル、オセルタマビル；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサクイナヴィルなどの酵素阻害剤；ディダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン等の核酸逆転写酵素阻害剤；ネビラピンやエファビレン等の非核酸逆転写酵素阻害剤等の抗ウイルス剤との併用療法を包含する。

[0101] 本発明はまた、本発明の化合物と、ガン治療用の薬剤として知られているものとの併用療法を包含する。好ましい薬剤としては以下のものが挙げられる：

(i) 抗増殖性薬剤／抗腫瘍剤およびその組み合わせであって、腫瘍の治療剤として使われているもの。例えば、アルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、およびニトロソウレア）；抗代謝剤（例えば5-フルオロウラシルやテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルタイトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタビンおよびパクリタキセル等のアンチフォレート）；抗腫瘍性抗生物質（例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、およびミスラマイシン等のアンスラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビンレルビン等のビンカアルカロイド、タキソールやタキソトール等のタキソイド）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン等のエポドフィロトキシン）、

(ii) 抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェンなど）、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン剤（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、およびシプロテロンアセテート）、LHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト（例えば

ゴセレリン、リユープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステゲン(例えばメゲストロールアセテート)、アロマトラーゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン)および5 α -レダクターゼ阻害剤(例えばフィナステリド)等の細胞増殖抑制剤、

- [0102] (iii) がん細胞の浸潤を阻害する薬剤(例えばマリマスタット等のメタロプロテアーゼ阻害剤やウロキナーゼプラスミノーゲン活性化受容体の機能の阻害剤)、
- (iv) 成長因子の機能阻害剤、例えば成長因子抗体、成長因子受容体抗体(例えば抗erbb2抗体トラスツズマブおよび抗erbb1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、およびセリン/スレオリンキナーゼ機能阻害剤;例えば、上皮細胞増殖因子の阻害剤(例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(Gefitinib, AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(erlotinib, OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033)等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤);例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤;および肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、
- (v) 血管新生阻害剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害するもの(例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、国際公開パンフレット:WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、およびWO98/13354に開示された化合物)、および他のメカニズムで作用する化合物(例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能阻害剤またはアンジオスタチン)、
- (vi) コンブレタスタチンA4や国際公開パンフレット:WO99/02166号、WO00/40529号、WO00/41669号、WO01/92224号、WO02/04434号およびWO02/08213号に開示された化合物等の血管損傷剤(vascular damaging agents)、
- (vii) アンチセンス療法、例えばISIS2503などの、上記のターゲットに対するアンチセンス、抗-ras アンチセンス、
- (viii) 遺伝子療法、例えば、異常p53や異常BRCA1もしくはBRCA2等の異常遺伝子を交換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロリダ

クターゼ酵素を用いるなどのGDEPT (Gene-directed enzyme pro-drug therapy) のアプローチ、多剤耐性遺伝子療法等の、化学療法や放射線療法に対する患者のトレランスを増強させるアプローチ、および

(ix) 免疫療法のアプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4またはGranulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor(GM-CSF)等のサイトカインを暴露するex-vivo、in-vivoでの患者の癌細胞への免疫を増強するためのアプローチ、T細胞アナージーを減少させるアプローチ、サイトカインを暴露した樹状細胞などの免疫細胞を移植するアプローチ、サイトカインを暴露した腫瘍細胞株を用いるアプローチ、および抗イディオティピック抗体を用いるアプローチなど。

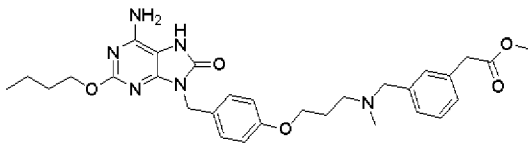
実施例

[0103] 以下の実施例において本発明を具体的に記載するが、もとより本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[(3-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]propoxy)benzyl]-8-oxoadenine) の合成

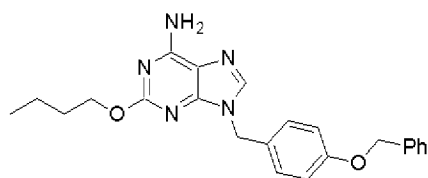
[化10]



[0104] 工程(i)

9-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ブトキシアデニン (9-(4-Benzyloxybenzyl)-2-butoxyadenine)

[化11]



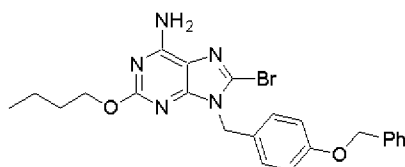
2-ブトキシアデニン(2-Butoxyadenine) 7.2g(34.8mmol)をDMF 150mlに懸濁させ、炭酸カリウム 4.8g(34.8mmol)を加え60°Cで2時間攪拌した。室温に冷却後、4-ベンジルオキシベンジルクロリド (4-Benzyloxybenzyl chloride) 9.7g(41.8mmol)を加え20時間攪拌した。溶媒を留去後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色固体として副題化合物10.9gを得た。収率78%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (1H, s), 7.43–7.32 (5H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.93 (2H, brs), 5.20 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.79 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.50 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0105] 工程(ii)

9-(4-ベンジルオキシベンジル)-8-ブロモ-2-ブトキシアデニン (9-(4-Benzyloxybenzyl)-8-bromo-2-butoxyadenine)

[化12]



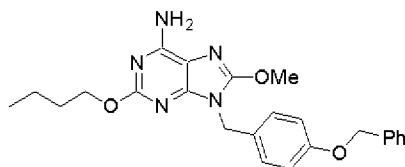
工程(i)で得られた化合物10.9g(27.0mmol)をクロロホルム 250mlに溶解させ、酢酸ナトリウム 4.0g(48.6mmol)を加え0°Cに冷却した。そこに臭素 6.47g(40.5mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。0°Cに冷却後、飽和重曹水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、淡黄色固体として副題化合物13.0gを得た。収率100%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42–7.31 (7H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.08 (2H, brs), 5.23 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.79 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.7 Hz), 1.51 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.3 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0106] 工程(iii)

9-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(4-Benzyloxybenzyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化13]



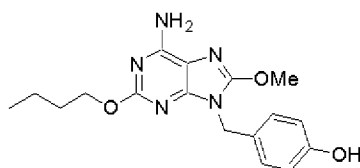
工程(ii)で得られた化合物13.0g(27.0mmol)をメタノール400mlに懸濁させ、そこに28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 100mlを加え加熱還流下、3時間攪拌した。0°Cに冷却後、酢酸で中和、溶媒を留去し、水を加え析出した固体を濾取した。乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として副題化合物9.05gを得た。収率77%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42–7.28 (7H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.29 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 4.32 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.10 (3H, s), 1.78 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.7 Hz), 1.50 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0107] 工程(iv)

2-ブトキシ-9-(4-ヒドロキシベンジル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(4-hydroxybenzyl)-8-methoxyadenine)

[化14]



工程(iii)で得られた化合物9.04g(20.9mmol)をTHF 150mlに溶解し、20%Pd(OH)₂/C 2.0gを加え、水素雰囲気下9時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を濃縮し、析出した固体をヘキサンで洗浄することにより白色固体として副題化合物7.18gを得た。収率100%

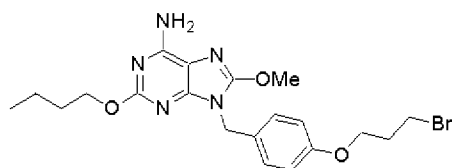
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.44 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, brs), 6.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.89 (2H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 1.65 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.6 Hz), 1.40 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.3 Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0108] 工程(v)

9-[4-(3-ブロモプロポキシ)ベンジル]-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-[4-(3-Brom

opropoxy)benzyl]-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化15]



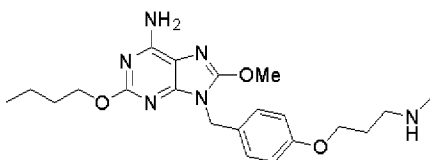
工程(iv)で得られた化合物1.50g(4.37mmol)をDMF 50mlに溶解させ、そこに1,3-ジブromoproパン 4.4ml(43.7mmol)、炭酸カリウム 0.60g(4.37mmol)を加え70°Cで6時間攪拌した。溶媒を留去後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として副題化合物0.48gを得た。収率24%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.26 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.09 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.58 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.29 (2H, tt, $J = 6.4$ Hz, 5.8 Hz), 1.78 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.6 Hz), 1.50 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0109] 工程(vi)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-メチルアミノプロポキシ)ベンジル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methylaminopropoxy)benzyl]adenine)

[化16]



工程(v)で得られた化合物0.15g(0.32mmol)をTHF 3mlに溶解させ、30%メチルアミン/メタノール溶液 3mlを加え、室温で9時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として副題化合物0.13gを得た。収率100%

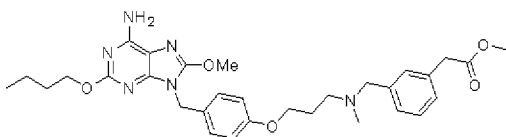
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.51 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 4.28 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.09 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.20 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.37 (2H, tt, $J = 7.4$ Hz, 5.8 Hz), 1.76 (2H, tt, $J =$

7.6 Hz, 6.8 Hz), 1.47 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0110] 工程(vii)

2-ブトキシ-9-[(3-[[N-メチル-N-[3-(メキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-メキシアデニン (2-Butoxy-9-[(3-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]propoxy)benzyl]-8-methoxyadenine)

[化17]



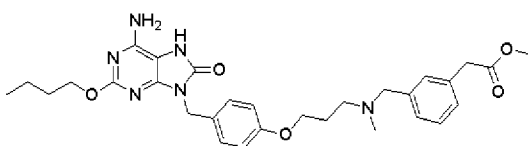
工程(vi)で得られた化合物126mg(0.30mmol)をアセトニトリル 15mlに溶解させ、メチル 3-(ブロモメチル)フェニル酢酸 (Methyl 3-(bromomethyl)phenylacetate) 89mg(0.36mmol)、炭酸カリウム 62mg(0.45mmol)を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物79mgを得た。収率45%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29-7.19 (6H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.13 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 4.31 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.09 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.48 (2H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.20 (3H, s), 1.95 (2H, tt, J = 7.0 Hz, 6.4 Hz), 1.82-1.72 (2H, m), 1.58-1.46 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0111] 工程(viii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-メチル-N-[3-(メキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[(3-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]propoxy)benzyl]-8-oxoadenine)

[化18]



工程(vii)で得られた化合物79mg(0.14mmol)に4M 塩酸/メタノール溶液 10mlを加え室温で12時間攪拌した。濃縮後、飽和重曹水を加え中和し、析出した固体を濾取、

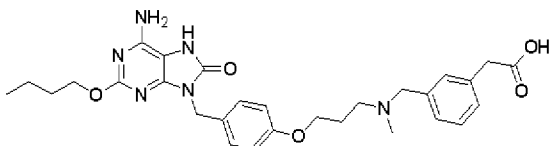
水洗し、47mgの白色固体として標題化合物を得た。収率61%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.98 (1H, brs), 7.24–7.07 (6H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.45 (2H, brs), 4.77 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.43 (2H, s), 2.43 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.11 (3H, s), 1.86 (2H, tt, $J = 6.9$ Hz, 6.3 Hz), 1.70–1.59 (2H, m), 1.42–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0112] 実施例 2

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル]-N-メチル]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[(3-[[N-[3-(carboxymethyl)benzyl]-N-methyl]amino]propoxy)benzyl]-8-oxoadenine)

[化19]



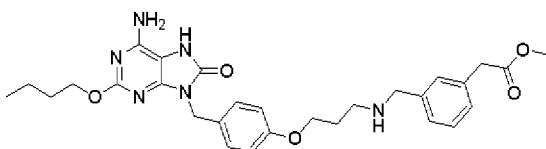
実施例1で得られた化合物 29mg(0.053mmol)に2M 水酸化ナトリウム水溶液 2.5mlを加え、加熱還流下10分攪拌した。0°Cに冷却後、濃塩酸で中和し、析出した固体を濾取、水洗し、18mgの白色固体として標題化合物を得た。収率63%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.66 (1H, brs), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18–7.12 (4H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.64 (2H, brs), 4.76 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (2H, s), 3.39 (2H, s), 2.43 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.09 (3H, s), 1.85 (2H, tt, $J = 7.0$ Hz, 6.3 Hz), 1.62 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.6 Hz), 1.36 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0113] 実施例 3

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]プロポキシ]ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[(3-[[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]amino]propoxy]benzyl)-8-oxoadenine) の合成

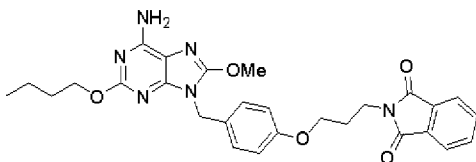
[化20]



[0114] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-フタルイミドプロポキシ)ベンジル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-phthalimidopropoxy)benzyl]adenine)

[化21]



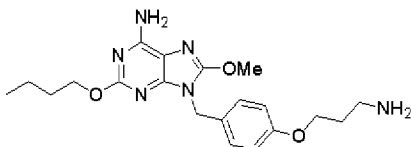
実施例1工程(iv) で得られた化合物0.35g(1.03mmol)をDMF 10mlに溶解させ、そこにN-(3-ブロモプロピル)フタルイミド(N-(3-Bromopropyl)phthalimide) 0.55g(2.05mmol)、炭酸カリウム 0.14g(1.03mmol)、ヨウ化カリウム 0.33g(2.00mmol)を加え50°Cで10時間攪拌した。溶媒を留去後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として副題化合物0.50gを得た。収率92%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84-7.80 (2H, m), 7.73-7.68 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.23 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.09 (3H, s), 3.99 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.89 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.16 (2H, tt, $J = 6.9$ Hz, 6.0 Hz), 1.78 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.7 Hz), 1.53 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0115] 工程(ii)

9-[4-(3-アミノプロポキシ)ベンジル]-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-[4-(3-Amino propoxy)benzyl]-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化22]



工程(i)で得られた化合物0.50g(0.94 mmol)をエタノール30mlに懸濁させ、加熱還流

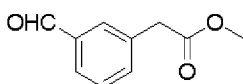
下20分攪拌し完溶させた。そこにヒドラジーン水和物 1mlを加え1時間攪拌した。室温に冷却後、濾過し析出固体を除去、濾液を濃縮後、重曹水を加えクロロホルム/エタノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、白色固体として副題化合物0.34gを得た。収率91%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.82 (2H, brs), 4.95 (2H, brs), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 3.97 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.74 (2H, tt, $J = 6.7$ Hz, 6.4 Hz), 1.65 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.6 Hz), 1.40 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0116] 工程(iii)

3-(メキシカルボニルメチル)ベンズアルデヒド (3-(Methoxycarbonylmethyl)benzaldehyde)

[化23]



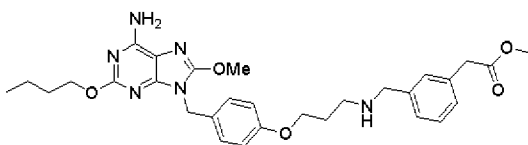
メチル 3-(ブロモメチル)フェニル酢酸 (Methyl 3-(bromomethyl)phenyl acetate) 5.0g(20.7mmol)をDMSO 15mlに溶解させた。そこにN-メチルモルホリン-N-オキシド(N-Methylmorpholin-N-oxide) 3.63g(31mmol)を少しずつ加え、室温で1.5時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物1.74gを得た。収率47%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.00 (1H, s), 7.82-7.79 (2H, m), 7.58-7.49 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.72 (3H, s).

[0117] 工程(iv)

2-ブトキシ-9-([3-[N-[3-(メキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ}プロポキシ]ベンジル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-([3-[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]amino}propoxy]benzyl)-8-methoxyadenine)

[化24]



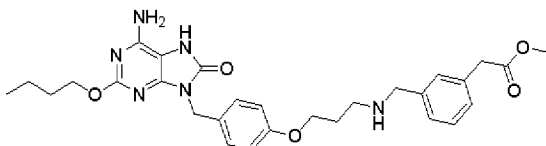
工程(ii)で得られた化合物 0.20g(0.51mmol)と工程(iii)で得られた化合物 0.14g(0.76 mmol)をメタノール 10mlに溶解させ室温で1時間攪拌した。そこに水素化シアノホウ素ナトリウム(Sodium cyanoborohydride) 0.13g(2.5mmol)を加え15時間攪拌した。酢酸 0.85ml(15mmol)を加え10分攪拌した後、溶媒を留去、重曹水を加えクロロホルム/エタノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物0.17gを得た。収率58%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30–7.15 (6H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.23 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 4.30 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.08 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.79 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.81 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.00 (1H, brs), 1.97 (2H, tt, $J = 6.9$ Hz, 6.1 Hz), 1.77 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.7 Hz), 1.51 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0118] 工程(v)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-([3-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]プロポキシ]ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-([3-[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]amino]propoxy]benzyl)-8-oxoadenine)

[化25]



工程(iv)で得られた化合物0.17g(0.30mmol)にメタノール 10mlと濃硫酸 0.2mlを加え、加熱還流下6時間攪拌した。0°Cに冷却後、重曹水を加え、析出した固体を濾取、水洗し、0.15gの白色固体として標題化合物を得た。収率90%

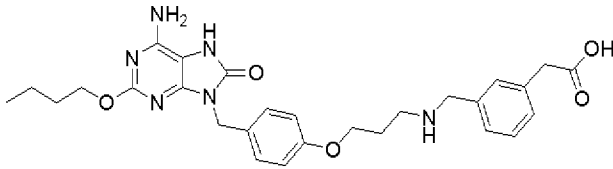
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (1H, brs), 7.25–7.19 (5H, m), 7.12–7.07 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.44 (2H, brs), 4.76 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.8

3 (2H, tt, J = 6.8 Hz, 6.4 Hz), 1.63 (2H, tt, J = 7.4 Hz, 6.6 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0119] 実施例 4

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-([3-[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル]アミノ]プロポキシ]ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-([3-[N-[3-(carboxymethyl)benzyl]amino]propoxy]benzyl)-8-oxoadenine)の合成

[化26]



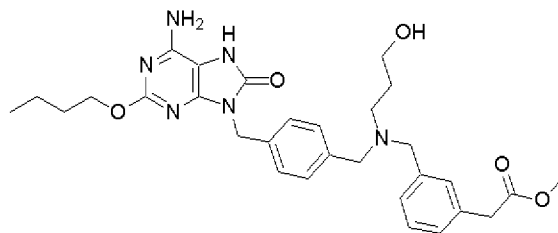
実施例3で得られた化合物30mg(0.054mmol)を用い、比較例1と同様にして22mgの白色固体として標題化合物を得た。収率76%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.07 (1H, brs), 7.24–7.17 (5H, m), 7.11–7.09 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.76 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.69 (2H, s), 3.49 (2H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.85 (2H, tt, J = 6.6 Hz, 6.4 Hz), 1.63 (2H, tt, J = 7.4 Hz, 6.6 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0120] 実施例 5

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]メチル}ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-[N-(3-hydroxypropyl)-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}benzyl)-8-oxoadenine)の合成

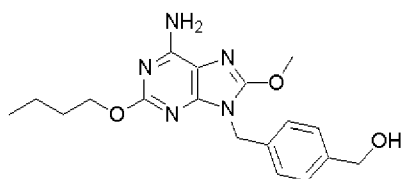
[化27]



[0121] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[4-(hydroxymethyl)benzyl]-8-methoxyadenine)

[化28]

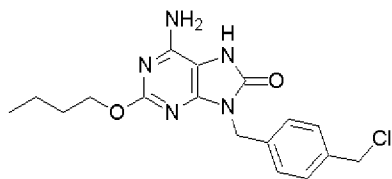


2-ブトキシ-8-メトキシアデニン・トリフルオロ酢酸塩 (2-Butoxy-8-methoxyadenine trifluoroacetic acid salt) 10g (42.1mmol)のDMF溶液 (90ml)に、炭酸カリウム 17.5g (126.4mmol)、(4-ヒドロキシメチル)ベンジルクロライド ((4-hydroxymethyl)benzyl chloride) 7.3g (46.4mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。系中の炭酸塩をろ過して除去し、ろ液を濃縮した。水を加え、5%メタノール-クロロホルム (800ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣にクロロホルム 125ml、メタノール 25ml、ジエチルエーテル 125ml を加え、不溶性の固体を濾過にて除去した。ろ液を減圧濃縮した後に、ジエチルエーテル150ml を加え、白色固体をろ取、乾燥させることにより白色固体として副題化合物 7.2g (20.1mmol)を得た。収率71%
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.47 (2H, brs), 5.15 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 1.68-1.59 (2H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0122] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(クロロメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(chloromethyl)benzyl]-8-oxoadenine)

[化29]



工程(i)で得られた化合物7.1g (19.6mmol)にジクロロメタン 140mlを加えて懸濁液とし、塩化チオニル4.3mlを加え50°Cで2時間攪拌した。トルエン30mlを加えて、溶媒を

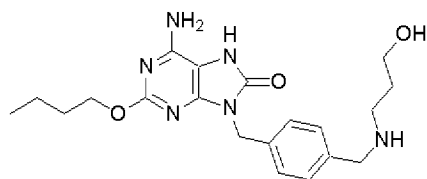
留去後、さらにトルエン100mlを加え、溶媒を留去した。続いて、減圧乾燥することにより黄白色個体として副題化合物7.2g (19.6mmol)を得た。収率99%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.39 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.88 (2H, s), 4.73 (2H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.68–1.59 (2H, m), 1.43–1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0123] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノメチル]ベンジル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{4-[N-(3-hydroxypropyl)aminomethyl]benzyl}-8-oxoadenine)

[化30]



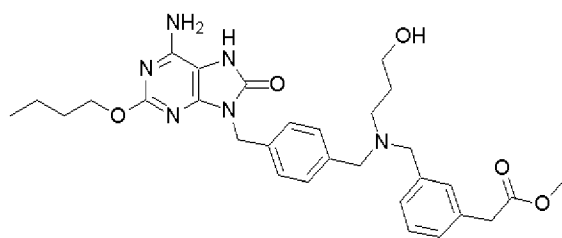
工程(ii)で得られた化合物7.2g (19.6mmol)にDMF 140mlを加えて溶液とし、アミノプロパノール 15g (199mmol)を加え室温で15時間攪拌した。水 320mlを加え、析出した固体をろ取、乾燥することにより黄白色個体として副題化合物7.8g (19.6mmol)を得た。収率99%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.25 (2H, bs) (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.57 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.61 (2H, s), 3.45 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.66–1.58 (2H, m), 1.58–1.51 (2H, m), 2.52–2.48 (2H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0124] 工程(iv)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-[N-(3-hydroxypropyl)-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl]benzyl)-8-oxoadenine)

[化31]



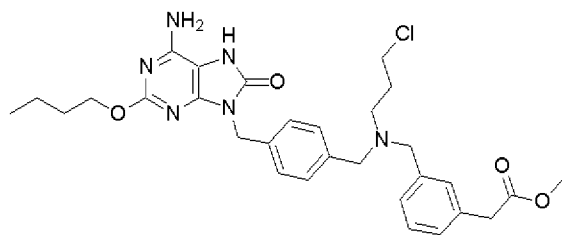
工程(iii)で得られた化合物300mg (0.70mmol)にDMF 7mlを加えて溶液とし、炭酸カリウム116mg、3-(メキシカルボニルメチル)ベンジルブロマイド(3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl bromide)187mg (0.77mmol)を加え室温で3時間攪拌した。系中の炭酸塩をろ過して除去し、ろ液を濃縮した。水を加え、5%メタノール-クロロホルム (200ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行い、減圧乾燥することにより黄色液体として標題化合物 223mg (0.38mmol)を得た。収率54%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, brs), 7.30-7.19 (7H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.45 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.31 (1H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.39-3.33 (2H, m), 2.42-2.36 (2H, m), 1.65-1.57 (4H, m), 1.41-1.31 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0125] 実施例 6

2-ブトキシ-9-(4-[N-(3-クロロプロピル)-N-[3-(メキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノメチル]ベンジル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン (2-Butoxy-9-(4-[N-(3-chloropropyl)-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl]benzyl)-7,8-dihydro-8-oxoadenine)の合成

[化32]



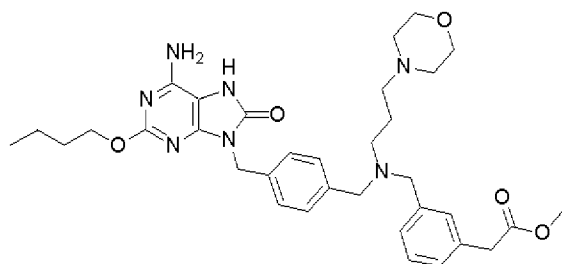
実施例5で得られた化合物1.42g (2.52mmol)にジクロロメタン 30mlを加えて懸濁液とし、塩化チオニル552 μl を加え50°Cで2時間攪拌した。トルエン15mlを加えて、溶媒を留去後、さらにトルエン30mlを加え、溶媒を留去した。続いて、減圧乾燥することにより

より黄白色個体として標題化合物1.46g (2.52mmol)を得た。収率99%

[0126] 実施例 7

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)aminomethyl]benzyl)-8-oxoadenine)

[化33]



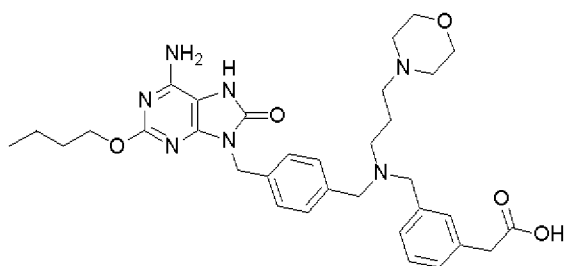
実施例6で得られた化合物1.46g (2.52mmol)にDMF 25mlを加えて溶液とし、モルホリン2.21ml (25.2mmol)、ヨウ化カリウム419mg (2.52mmol)を加え75°Cで2時間半撈拌した。ろ液を濃縮し、水を加え、5%メタノール-クロロホルム (200ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行い、減圧乾燥することにより白色固体として標題化合物 1.2g (1.90mmol)を得た。収率75%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.93 (1H, brs), 7.29-7.20 (7H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.82 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.42 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 2.34 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.21-2.14 (6H, m), 1.65-1.52 (4H, m), 1.41-1.31 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0127] 実施例 8

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-[N-[3-(hydroxycarbonylmethyl)benzyl]-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)aminomethyl]benzyl)-8-oxoadenine) の合成

[化34]



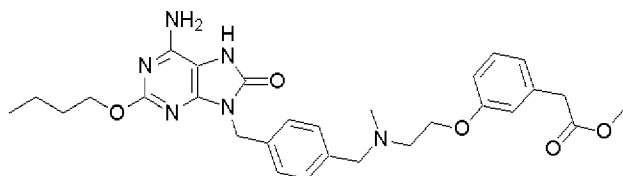
実施例 2と同様の方法で、白色固体として標題化合物を得た。収率57%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.94 (1H, brs), 7.29-7.19 (7H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.82 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.45-3.41 (4H, m), 2.34 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.26-2.15 (6H, m), 1.65-1.55 (4H, m), 1.41-1.32 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0128] 実施例 9

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methylaminomethyl)benzyl]-8-oxoadenine) の合成

[化35]



実施例5工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率33%

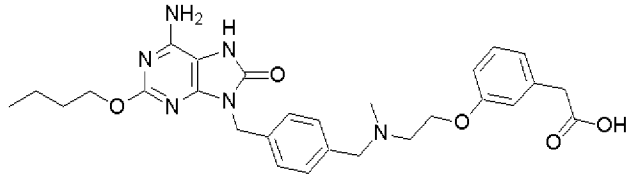
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.0 (1H, brs), 7.27-7.22 (4H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.82-6.79 (3H, m), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.70 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.20 (3H, s), 1.65-1.58 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0129] 実施例 10

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(N-{2-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methylaminomethyl)benzyl]-8-

-oxoadenine)の合成

[化36]



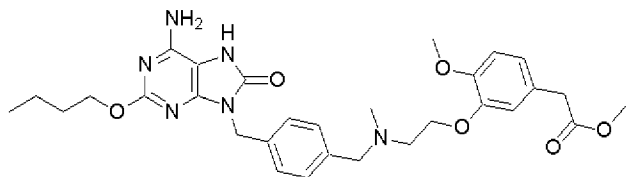
実施例 2と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率50%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.4 (1H, brs), 9.98 (1H, brs), 7.36-7.27 (3H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.85-6.81 (3H, m), 6.47 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 4.19-4.15 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.00-3.82 (2H, m), 3.52 (3H, brs), 3.45-3.19 (2H, m), 3.19-2.91 (2H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.39-1.34 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0130] 実施例 11

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-(2-[2-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル)-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(N-(2-[2-methoxy-5-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl)-N-methylaminomethyl)benzyl]-8-oxoadenine)の合成

[化37]



実施例5工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率38%

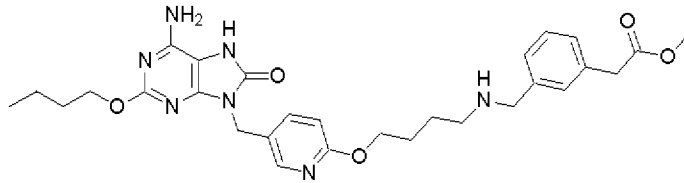
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.02 (1H, brs), 9.76 (1H, brs), 7.74-7.49 (2H, m), 7.40-7.36 (2H, m), 6.96-6.90 (1H, m), 6.90-6.85 (1H, m), 6.48 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 4.55-4.42 (1H, m), 4.38-4.21 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.52-3.38 (2H, m), 2.81 (3H, brs), 1.65-1.58 (2H, m), 1.39-1.34 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0131] 実施例 12

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-[4-(3-methoxycarbonylmethyl)benzyl]amino]butoxy]pyrimidin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine)の合成

ethoxycarbonylmethylbenzyl)aminobutoxy]pyridin-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)の合成

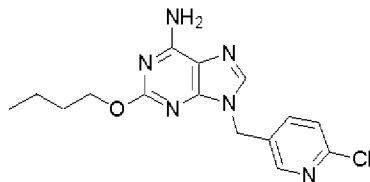
[化38]



[0132] 工程(i)

2-ブトキシ-9-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-9-(6-chloropyridin-3-ylmethyl)adenine)

[化39]



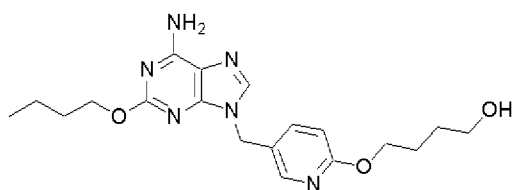
2-ブトキシアデニン (2-Butoxyadenine) 2.55g (12.3mmol)のDMF溶液 (50ml)に、炭酸カリウム 5.11g (37.0mmol)、2-クロロ-5-クロロメチルピリジン2.0g (12.3mmol)を加え室温で14時間攪拌した。溶媒を留去後、水80mlを加え、5%メタノール-クロロホルム (100ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、淡褐色固体として副題化合物2.95gを得た。収率72%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.14 (2H, brs), 5.29 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.81-1.74 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0133] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[6-(4-ヒドロキシブトキシ)ピリジン-3-イル]メチルアデニン (2-Butoxy-9-[6-(4-hydroxybutoxy)pyridin-3-yl]methyladenine)

[化40]



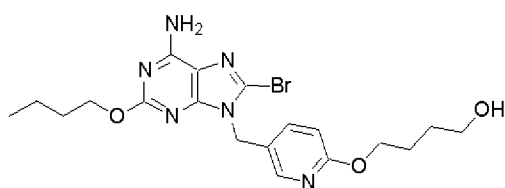
ナトリウム350mg (15.0mmol)を1,4-ブタンジオール(10ml)に溶解しアルコキッドを調整し、工程(i)で得られた化合物1.0g (3.00mmol)を加えて130°Cで3時間加熱還流した。0°Cで水50mlを加え、1N 塩酸水溶液でpH9にし、30%メタノール-クロロホルム(100ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として副題化合物892mgを得た。収率83%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.2 Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.60 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 4.34-4.29 (4H, m), 3.72 (2H, q, 6.0 Hz), 1.91-1.70 (6H, m), 1.54-1.49 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0134] 工程(iii)

2-ブトキシ-8-ブロモ-9-[6-(4-ヒドロキシブトキシ)ピリジン-3-イル]アデニン (2-Butoxy-8-bromo-9-[6-(4-hydroxybutoxy)pyridin-3-yl]adenine)

[化41]



工程(ii)で得られた化合物892mg (2.49mmol)と酢酸ナトリウム613mg (7.47mmol)のクロロホルム溶液(30ml)にブロミン476mgを加え1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液(10ml)を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム(100ml)で抽出した。有機層を水、食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として副題化合物919mgを得た。収率84%

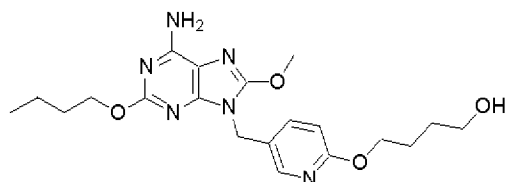
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.3 Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.66 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 4.36-4.28 (4H, m), 3.72 (2H, t, 5.

5Hz), 1.87-1.70 (6H, m), 1.54-1.50 (2H, m), 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0135] 工程(iv)

2-ブトキシ-9-[6-(4-ヒドロキシブトキシ)ピリジン-3-イル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[6-(4-hydroxybutoxy)pyridin-3-yl]-8-methoxyadenine)

[化42]



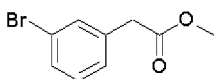
工程(iii)で得られた化合物 919mg (2.10mmol)のメタノール(20 ml)溶液に5規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、100°Cで4時間加熱還流した。塩酸で中和し、20%メタノール-クロロホルム(100ml)で抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、白色固体として副題化合物815mgを得た。収率99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.19 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J= 8.6 Hz, 2.4 Hz), 6.66 (1H, d, J= 8.6 Hz), 5.21 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 4.32-4.29 (4H, m), 4.10 (3H, s), 3.71 (2H, t, 6.3 Hz), 1.87-1.70 (6H, m), 1.54-1.50 (2H, m), 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0136] 工程(v)

3-ブロモフェニル酢酸メチル (Methyl-3-bromophenylacetate)

[化43]



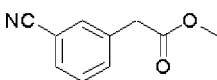
3-ブロモフェニル酢酸10.0g (46.5mmol) にメタノール150ml、硫酸5mlを加え3時間加熱還流をした。アンモニア水で中和し、溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 200g、溶出溶媒 : Hexane/EtOAc=6/1) で精製し、無色油状物として副題化合物10.65gを得た。定量的。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.21 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.60 (2H, s).

[0137] 工程(vi)

3-シアノフェニル酢酸メチル (Methyl-3-cyanophenylacetate)

[化44]



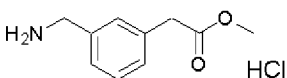
工程(v)で得られた化合物 10.65g (46.5mmol)、シアン化亜鉛3.44g (29.3mmol)のDMF120ml溶液を窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2.15g (1.86mmol)を加え、窒素雰囲気下90°Cで3時間加熱還流した。降温し、セライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出、2N アンモニア水 (50ml) で洗浄、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 200g、溶出溶媒 : Hexane/EtOAc=9/1) で精製し、淡黄色油状物として副題化合物4.28gを得た。収率53%

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.67 (2H, s).

[0138] 工程(vii)

3-(アミノメチル)フェニル酢酸メチル 塩酸塩 (Methyl-3-(aminomethyl)phenylacetate hydrochloride)

[化45]



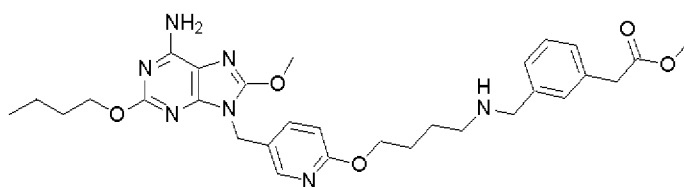
工程(vi)で得られた化合物 5.82g (33.2mmol) のメタノール60ml、4M 塩酸-ジオキサソラン10ml溶液に10%パラジウム-炭素 5g (4.72mmol) を加え、水素圧を3.4気圧で室温で3時間攪拌した。セライトろ過し、ろ液を濃縮した後、析出した結晶を酢酸エチルでろ取し、白色固体として副題化合物 6.89g (28.3mmol) を得た。収率85%

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.42 (4H, m), 4.13 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.71 (2H, s).

[0139] 工程(viii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{6-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アミノブトキシ]ピリジン-3-イルメチル}アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-{6-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)aminobutoxy]pyridin-3-ylmethyl}adenine)

[化46]



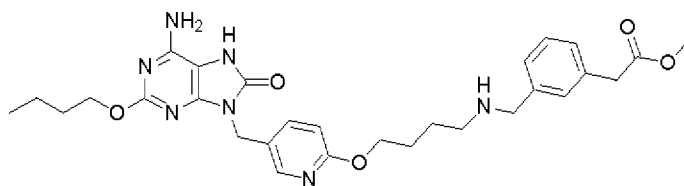
工程(iv)で得られた化合物200mg (0.48mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にトリエチルアミン(200 μ l)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg)を加え室温で10分間攪拌した。0℃に冷やしてメタンスホニルクロリド(56 μ l)を加え、室温で30分間攪拌した。水(50ml)を加えクロロホルム(50 ml)で抽出、有機層を食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に工程(vii)で得られた化合物155mg (0.72mmol)、炭酸カリウム66mg (0.96mmol)、ヨウ化ナトリウム216mg (1.44mmol)を加え60℃で48時間加熱した。減圧下溶媒を留去し、水(30ml)を加え、30%メタノール-クロロホルム(50ml)で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として副題化合物79mgを得た。収率28%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.32-7.00 (4H, m), 6.64 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.12 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 4.32-4.25 (4H, m), 4.10 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.69 (2H, t, 7.2Hz), 1.80-1.76 (4H, m), 1.67-1.50 (4H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0140] 工程(ix)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アミノブトキシ]ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)aminobutoxy]pyridin-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化47]



工程(viii)で得られた化合物79mg (0.14mmol)のメタノール(5ml)溶液に濃硫酸(0.5ml)を加え、60℃で1時間加熱還流した。28%アンモニア水で中和し、減圧下溶媒を留

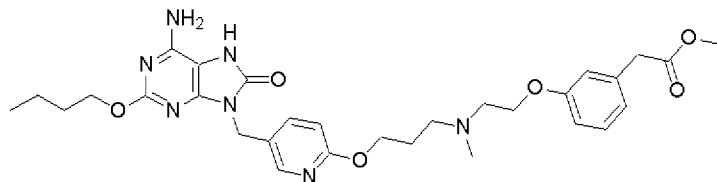
去し、水3mlを加えpH8で析出した沈殿物を濾取、乾燥し、白色固体として標題化合物7mgを得た。収率11%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25–7.09 (4H, m), 6.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.47 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.66 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.73–1.60 (4H, m), 1.54–1.50 (2H, m), 1.41–1.35 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0141] 実施例 13

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-{3-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)フェニルオキシエチル]アミノプロポキシ}ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(6-{3-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)phenoxyethyl]aminopropoxy}pyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成

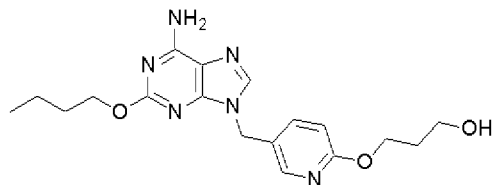
[化48]



[0142] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[6-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピリジン-3-イル]メチルアデニン (2-Butoxy-9-[6-(3-hydroxypropoxy)pyridin-3-yl]methyladenine)

[化49]



実施例12工程(i)で得られた化合物1.5g (4.51mmol)と1,3-プロパンジオール(10ml)を用いて、実施例12工程(ii)と同様にし白色固体として副題化合物1.22gを得た。収率73%

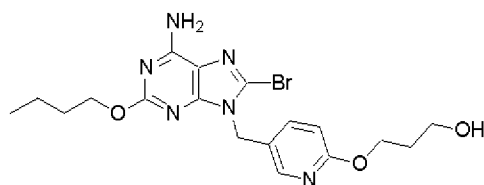
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz,

2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J= 8.6 Hz), 5.95 (2H, brs), 5.20 (2H, s), 4.49 (2H, t, J= 5.9 Hz), 4.33 (2H, t, J= 6.7 Hz), 3.71 (2H, t, 5.9 Hz), 2.92 (1H, brs), 2.01-1.95 (2H, m), 1.82-1.75 (2H, m), 1.54-1.48 (2H, m), 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0143] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-ブロモ-9-[6-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピリジン-3-イル]アデニン (2-Butoxy-8-bromo-9-[6-(3-hydroxypropoxy)pyridin-3-yl]adenine)

[化50]



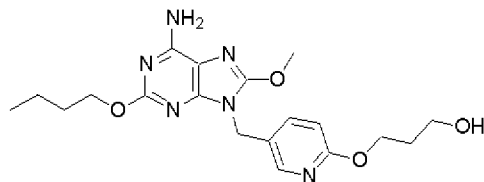
工程(i)で得られた化合物1.22g (2.95mmol) を用いて、実施例12工程(iii)と同様にし、白色固体として副題化合物1.33gを得た。収率90%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, d, J= 2.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J= 8.6 Hz, 2.3 Hz), 6.71 (1H, d, J= 8.6 Hz), 6.01 (2H, brs), 5.23 (2H, s), 4.49 (2H, t, J= 5.9 Hz), 4.41 (2H, t, J= 6.7 Hz), 3.70 (2H, t, 5.8Hz), 1.99-1.94 (2H, m), 1.83-1.76 (2H, m), 1.54-1.48 (2H, m), 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0144] 工程(iii)

2-ブトキシ-9-[6-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピリジン-3-イル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[6-(3-hydroxypropoxy)pyridin-3-yl]-8-methoxyadenine)

[化51]



工程(ii)で得られた化合物 1.33g (2.95mmol) を用いて、実施例12工程(iv)と同様にし、白色固体として副題化合物1.18gを得た。収率99%

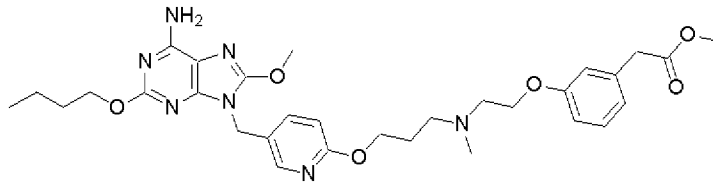
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d, J= 2.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J= 8.6 Hz, 2.4 Hz), 6.68 (1H, d, J= 8.6Hz), 5.14 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 4.49 (2H, m, J= 5.8 Hz), 4.31 (2H,

t, J= 6.7 Hz), 4.11 (3H, s), 3.68 (2H, q, 5.4 Hz), 1.99-1.93 (2H, m), 1.82-1.75 (2H, m), 1.54-1.48 (2H, m), 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0145] 工程(iv)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(6-{3-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)フェニルオキシエチル]アミノプロポキシ}ピリジン-3-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(6-{3-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)phenyloxyethyl]aminopropoxy}pyridin-3-ylmethyl)adenine)

[化52]



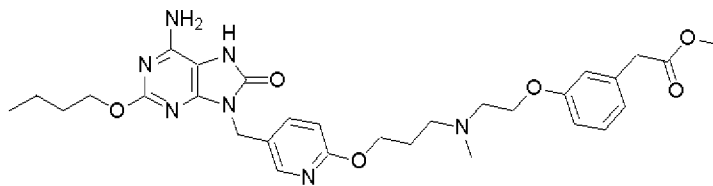
工程(iii)で得られた化合物170mg (0.42mmol)を用いて、実施例12工程(viii)と同様にし、無色油状物として副題化合物116mgを得た。収率45%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56 (1H, d, J= 2.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J= 9.4 Hz, 2.3 Hz), 7.24 (1H, t, J= 7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J= 7.8 Hz), 6.83-6.78 (2H, m), 6.49 (1H, d, J= 9.4 Hz), 5.35 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.48 (2H, brs), 4.31 (2H, t, J= 6.6 Hz), 4.14 (3H, s), 4.10 (2H, brs), 3.70 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.12 (2H, brs), 2.91 (3H, s), 2.44-2.41 (2H, m), 1.80-1.76 (2H, m), 1.59-1.47 (4H, m), 0.97 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0146] 工程(v)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-{3-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)フェニルオキシエチル]アミノプロポキシ}ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(6-{3-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)phenyloxyethyl]aminopropoxy}pyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine)

[化53]



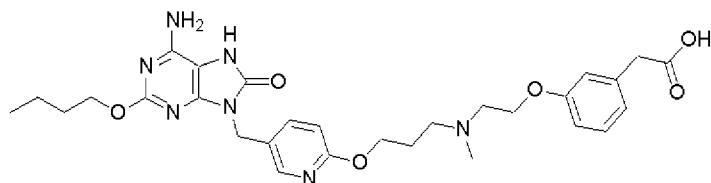
工程(iv)で得られた化合物116mg (0.19mmol) を用いて、実施例12工程(ix)と同様にし、白色固体として標題化合物86mgを得た。収率75%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.01 (1H, brs), 7.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 2.3 Hz), 7.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.84–6.81 (3H, m), 6.45 (2H, brs), 6.34 (2H, d, $J=9.3$ Hz), 4.59 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.02 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.36 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.21 (3H, s), 1.77–1.72 (2H, m), 1.65–1.61 (2H, m), 1.39–1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0147] 実施例 14

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-{3-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)フェニルオキシエチル]アミノプロポキシ}ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-9-(6-{3-[methyl-7,8-dihydro-(3-hydroxycarbonylmethyl)phenyloxyethyl]aminopropoxy}pyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成

[化54]



実施例13で得られた化合物40mg (0.067 mmol)のメタノール(2ml)溶液に5N 水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え室温で3時間攪拌した。1N 塩酸で中和し、減圧下溶媒を留去し、水3 mlを加えpH7で析出した沈殿物を濾取、乾燥し、白色固体として標題化合物1.3mgを得た。収率3%

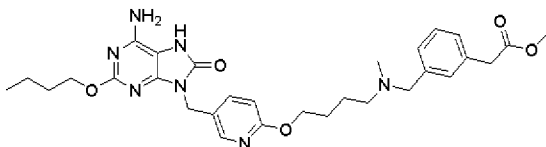
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.29 (1H, brs), 9.97 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=9.4$ Hz, 2.3 Hz), 7.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.83–6.80 (3H, m), 6.46 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 4.60 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.03 (2H, m), 3.87 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.52 (2H, s), 2.71 (2H, brs), 2.39 (2H, brs), 2.24 (3H, brs), 1.77 (2H, brs), 1.67–1.60 (2H, m), 1.43–1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0148] 実施例 15

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-{[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジ

ル]]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]butoxy)pyridine-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)の合成

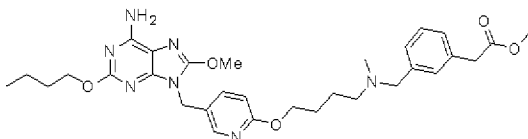
[化55]



[0149] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[6-(4-[[N-メチル-N-[3-(メキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[6-(4-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]butoxy)pyridine-3-ylmethyl]-8-methoxyadenine)

[化56]



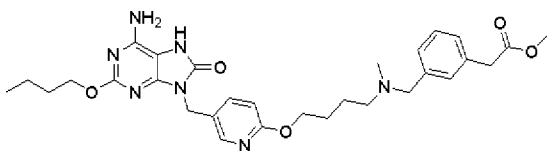
実施例12工程(iv)で得られた化合物 0.21g(0.50mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に0℃で塩化メシル 0.058ml(0.75mmol)、トリエチルアミン 0.11ml(0.75mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg)を加えた。室温まで昇温し30分攪拌後、水を加えクロロホルムで抽出、有機層を食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にTHF 3mlと30%メチルアミン/メタノール溶液 3mlを加え、室温で30時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。次いで実施例3工程(iv)と同様にして無色油状物として副題化合物0.13gを得た。収率43%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.19 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.27-7.21 (3H, m), 7.18-7.15 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.15 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.26 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.60-3.46 (2H, m), 2.51-2.41 (2H, m), 2.21 (3H, brs), 1.83-1.65 (6H, m), 1.50 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0150] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]butoxy)pyridine-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化57]



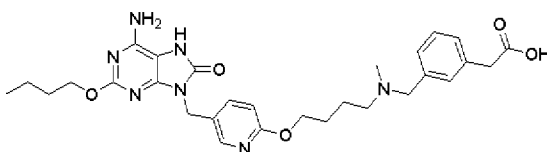
工程(i)で得られた化合物 126mg(0.21mmol)を用い、実施例3工程(v)と同様にして白色固体として標題化合物86mgを得た。収率70%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.03 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 7.16 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.47 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.38 (2H, s), 2.32 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.07 (3H, s), 1.69–1.54 (6H, m), 1.35 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0151] 実施例 16

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-[[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル-N-メチル]]アミノ]ブトキシ)ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-[[N-[3-(carboxymethyl)benzyl]-N-methyl]amino]butoxy)pyridine-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)の合成

[化58]



実施例15で得られた化合物36mg(0.063mmol)を用い、実施例2と同様にして23mgの白色固体として標題化合物を得た。収率64%

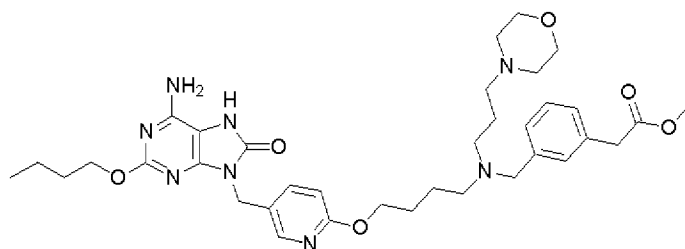
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.07 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J =$

8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.66–7.18 (4H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.51 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.56 (2H, s), 3.40–3.25 (2H, m), 2.80–2.60 (2H, m), 2.50–2.20 (3H, m), 1.70–1.58 (6H, m), 1.35 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0152] 実施例 17

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[[N-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-N-(3-モルホリノプロピル)]アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(6-[4-[[N-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-N-(3-morpholinopropyl)]amino]butoxy]pyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成

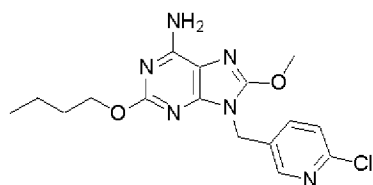
[化59]



[0153] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(6-chloropyridin-3-ylmethyl)adenine)

[化60]



2-ブトキシ-8-メトシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 1.5 g (6.33 mmol)のDMF溶液(50ml)に、炭酸カリウム 2.62g (19.0mmol)、2-クロロ-5-クロロメチルピリジン 1.13g (6.96mmol)を加え室温で14時間攪拌した。溶媒を留去後、水80mlを加え、5%メタノール-クロロホルム(100ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、得られた個体を酢酸エチル(30ml)でリパルプ洗浄し淡褐色固体と

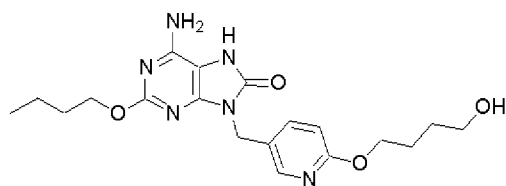
して副題化合物1.20gを得た。収率52%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, 2.3 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.15 (2H, brs), 5.08 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.10 (3H, s), 1.81–1.74 (2H, m), 1.53–1.46 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0154] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-ヒドロキシブトキシ)ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-hydroxybutoxy)pyridin-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化61]



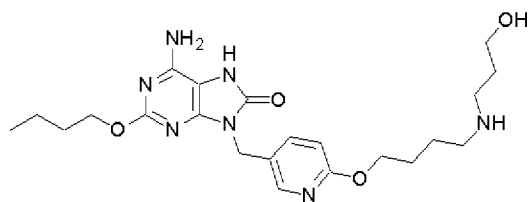
工程(i)で得られた化合物1.0g (2.87mmol)を用いて、実施例12工程(ii)と同様の反応を行い、白色固体として副題化合物458mgを得た。収率40%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.14 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.45 (2H, brs), 4.99 (2H, s), 4.43 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.43 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.72–1.62 (4H, m), 1.53–1.49 (2H, m), 1.41–1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0155] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-[4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-[4-(3-hydroxypropylamino)butoxy]pyridin-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化62]



工程(ii)で得られた化合物229mg (0.55mmol)の塩化メチレン7ml溶液に、塩化チオ

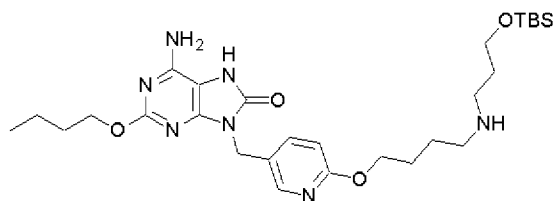
ニル136mg (1.10mmol)を加え2時間60度で加熱還流した。溶媒を濃縮し、乾燥した残渣をジメチルホルムアミド5mlに溶解し、アミノプロパノール411mg (5.46mmol)、ヨウ化ナトリウム98mg (0.66mmol)を加え65度で24時間加熱した。溶媒を濃縮し、残渣に水10mlを加え、pH7で析出した固体を濾取し、白色固体として副題化合物251mgを得た。定量的収率。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.04 (1H, brs), 8.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.50 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.24 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.46 (2H, t, 6.0 Hz), 3.41 (2H, brs), 2.94 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.56 (1H, brs), 1.73-1.38 (10H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0156] 工程(iv)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-[4-(3-*t*-ブチルジメチルシロキシプロピル)アミノブトキシ]ピリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-[4-(3-*t*-butyldimethylaminosiloxypropyl)aminobutoxy]pyridin-3-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化63]

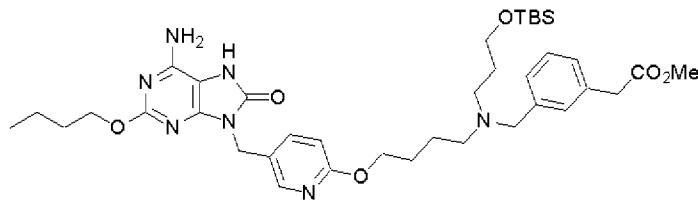


水素化ナトリウム95mg (2.18mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に、0°Cで工程(iii)で得られた化合物244mg (0.53mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。0°Cで*t*-ブチルジメチルクロシラン384mg(2.55mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。0度で水を加え反応を停止し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を20%メタノール-クロロホルム(100ml)で抽出し、有機層を水、食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として副題化合物116mgを得た。収率38%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.82 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.44 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.61 (2H, t, 6.2 Hz), 2.54 (4H, brs), 2.45 (1H, brs), 1.65-1.37 (10H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.83 (9H, s), 0.01 (6H, s).

[0157] 工程(v)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[[N-(3-*t*-ブチルジメチルシロキシプロピル)-N-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)]アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(6-[4-[[N-(3-*t*-butyldimethylsiloxypropyl)-N-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)]amino]butoxy]pyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine)
[化64]



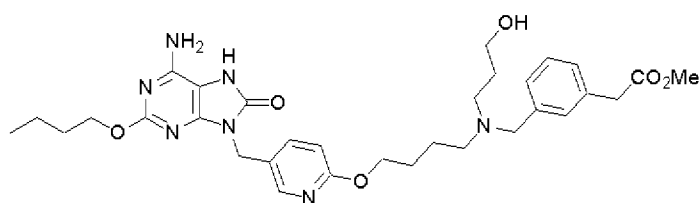
工程(iv)で得られた化合物115mg (0.20mmol)と実施例3工程(iii)で得られた化合物46mg (0.26mmol)のメタノール溶液(20ml)にシアノ水素化ホウ素ナトリウム80mg (1.3mmol)を加え室温で7日間攪拌した。溶媒を減圧化濃縮し、20%クロロホルム-メタノール(80ml)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として副題化合物69mgを得た。収率46%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.18 (1H, brs), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.22-7.14 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.49 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.16-4.13 (4H, m), 3.60 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.45 (2H, s), 2.41 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.36 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.66-1.48 (8H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.78 (9H, s), -0.05 (6H, s).

[0158] 工程(vi)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[[N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)]アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(6-[4-[[N-(3-hydroxypropyl)-N-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)]amino]butoxy]pyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine)

[化65]



工程(ii)で得られた化合物68mg (0.092mmol)のエタノール溶液(5ml)に1N 塩酸2mlを加え、室温で2時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、溶媒を濃縮した。水2mlを加え析出した白色固体を濾取し、白色固体として副題化合物53mgを得た。

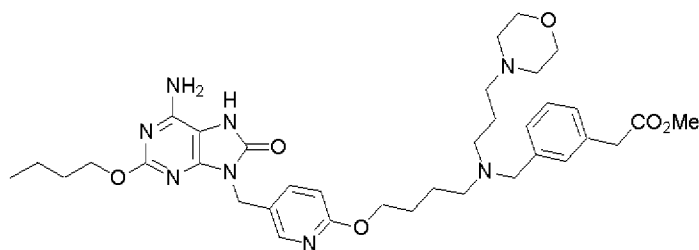
収率 84%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.19 (1H, brs), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 7.23–7.15 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.52 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.36 (1H, brs), 4.17–4.14 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.39 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.43–2.36 (4H, m), 1.67–1.51 (8H, m), 1.41–1.35 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0159] 工程(vii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[[N-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-N-(3-モルホリノプロピル)]アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(6-[4-[[N-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-N-(3-morpholinopropyl)]amino]butoxy]pyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine)

[化66]



工程(vi)で得られた化合物53mg (0.085mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)にトリエチルアミン20 μ l、メタンスルホンクロリド(10 μ l)を加え30分間室温で攪拌した。クロロホルム(30 ml)で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣のジメチルホルムアミド5 ml溶液にモルホリン74mg (0.85 mmol)を加え、70°Cで4時間加熱した。溶媒を留去し、20%メタノール-クロロホルムで

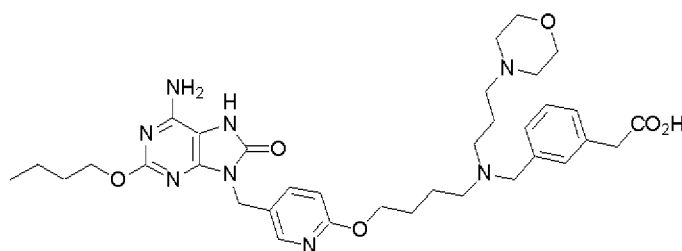
抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧化濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として標題化合物44mgを得た。収率74%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.06 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 7.23-7.15 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.48 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.19-4.14 (4H, m), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.48 (6H, brs), 2.40-2.35 (4H, m), 2.23-2.18 (6H, m), 1.67-1.60 (4H, m), 1.56-1.50 (4H, m), 1.43-1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0160] 実施例 18

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-{4-[N-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)-N-(3-モルホリノプロピル)]アミノブトキシ}ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(6-{4-[N-(3-hydroxycarbonylmethylbenzyl)-N-(3-morpholinopropyl)]aminobutoxy}pyridine-3-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成

[化67]



実施例17で得られた化合物12mg (0.017mmol)を用いて実施例2と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物8mgを得た。収率71%

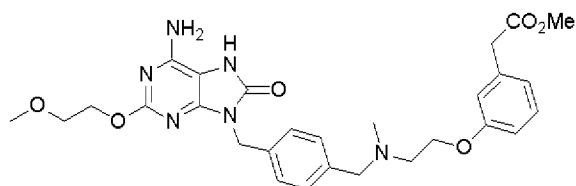
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.03 (1H, brs), 8.09 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.3 Hz), 7.05-6.96 (6H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.76 (2H, s), 4.28 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.47 (4H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.39 (2H, s), 3.16 (2H, s), 2.34 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.25 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.20 (4H, brs), 2.11 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.67-1.60 (4H, m), 1.45-1.34 (6H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0161] 実施例 19

7,8-ジヒドロ-9-[4-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)オキシエチル]-N-メチルアミノ]メチルベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-dihydro-9-[4-[N-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)oxyethyl]-N-methylamino]methylbenzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

hydro-9-[4-{N-[2-(3-Methoxycarbonylmethylphenyl)-1-yl]oxyethyl]-N-methylamino} methylbenzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

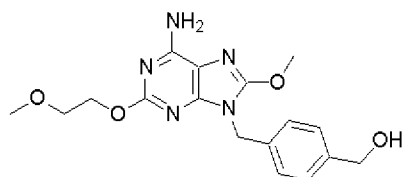
[化68]



[0162] 工程(i)

9-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-2-(メトキシエトキシ)-8-メトキシアデニン (9-[4-(Hydroxymethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-methoxyadenine)

[化69]

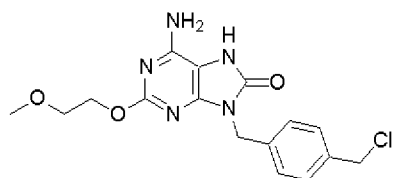


実施例5工程(i)と同様の方法で、白色固体として副題化合物を得た。収率84%
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.26 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.87 (2H, brs), 5.15 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.29 (2H, dd, $J = 4.7, 4.8$ Hz), 4.03 (3H, s), 3.60 (2H, d, $J = 4.7, 4.8$ Hz), 3.16 (3H, s).

[0163] 工程(ii)

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[4-(クロロメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン (7,8-dihydro-9-[4-(Chloromethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化70]



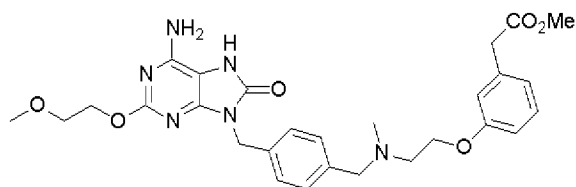
実施例5工程(ii)と同様の方法で、白色固体として副題化合物を得た。収率83%
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.88 (2H, s), 4.73 (2H, s), 4.34 (2H, dd, $J = 4.7, 4.8$ Hz), 3.60 (2H, dd, $J = 4.7, 4.8$ Hz), 3.27

(3H, s).

[0164] 工程(iii)

7,8-ジヒドロ-9-[4-{N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)オキシエチル]-N-メチルアミノ}メチルベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-dihydro-9-[4-{N-[2-(3-Methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)oxyethyl]-N-methylamino}methylbenzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化71]



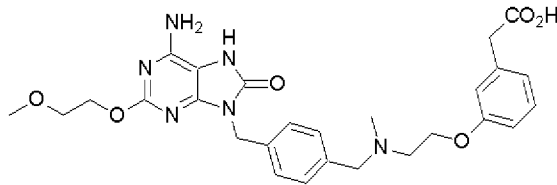
工程(ii)で得られた化合物223mg (0.614mmol)に、{3-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸メチル塩酸塩158mg (0.614mmol)、ジイソプロピルエチルアミン320 μ l (1.86mmol)を室温に加え、60°Cで14.5時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水5 mlを加え、33%エタノール-クロロホルム(30ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、さらにアセトンを加え析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物186mgを得た。収率55%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.95 (1H, brs), 7.28-7.24 (4H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 6.83-6.78 (3H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J= 4.6 Hz), 4.05 (2H, t, J= 5.9 Hz), 3.62 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.60-3.57 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.70 (2H, t, J= 5.9 Hz), 2.20 (3H, s).

[0165] 実施例 20

7,8-ジヒドロ-9-[4-{N-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)オキシエチル]-N-メチルアミノ}メチルベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-dihydro-9-[4-{N-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenyl-1-yl)oxyethyl]-N-methylamino}methylbenzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

[化72]



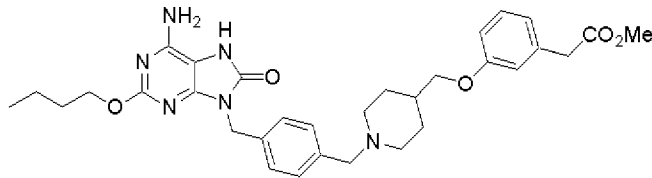
実施例19で得られた化合物65.4mg (0.119mmol)を用い、実施例2と同様にして白色固体として標題化合物50.5mgを得た。収率79%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.31–7.11 (4H, m), 6.83–6.70 (4H, m), 4.83 (2H, s), 4.25 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.58 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.52 (2H, s), 2.68 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.21 (3H, s).

[0166] 実施例 21

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イルメチル}ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{4-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxyethyl]piperidin-1-ylmethyl}benzyl)-8-oxoadenine) の合成

[化73]



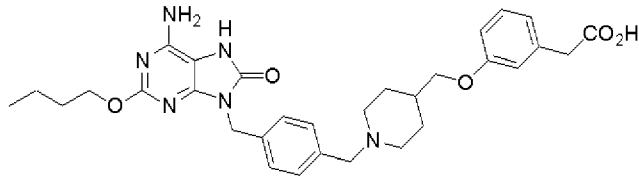
実施例5工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率49%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.99 (1H, s), 7.21 (5H, m), 6.80 (3H, m), 6.46 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.78 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.40 (2H, s), 2.80 (2H, d, $J = 11.2$ Hz), 1.91 (2H, t, $J = 10.8$ Hz), 1.65 (5H, m), 1.33 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0167] 実施例 22

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イルメチル}ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{4-[3-(carboxymethyl)phenoxyethyl]piperidin-1-ylmethyl}benzyl)-8-oxoadenine) の合成

[化74]



実施例2と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。定量的¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.29, (1H, s), 10.19 (1H, s), 7.47 (4H, m), 7.21 (1H, m), 6.81 (3H, s), 6.58 (2H, s), 4.88 (2H, s), 4.24 (2H, m), 4.14 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, s), 3.52 (2H, s), 2.95 (2H, m), 1.91 (4H, m), 1.61 (3H, m), 1.37 (3H, m), 0.91 (3H, t, J=7.2 Hz)

[0168] 実施例 23

ヒトTLR7レポーターアッセイ

ヒトTLR7またはラットTLR7のプラスミドおよびレポータープラスミド(NF-κB-SEAP)が安定導入されたHEK293細胞をDMEM培地(10%FBS、1%NEAA、10ug/mL blastocidin S HCl、100ug/mL Zeocin)に懸濁し、96 well plateに90 μl/wellで播種した(hTLR7/seap-293:20000個/well、rTLR7/seap-293:25000個/well)。

被験化合物(DMSO stock液 2 μlを培地200 μlで100倍希釈したもの)を96well plateに播種した細胞中に10 μl/wellで添加した(終濃度; 1nM - 10 μM、公比3)。プレートの横を軽く叩いて攪拌させた後、CO₂ インキュベーター内にて20時間培養した。被験化合物で刺激した細胞にレポーターアッセイ用基質(SEAP用基質、pNPP)を、50 μl/wellずつ添加した。基質添加10分後に、反応停止液(4N NaOH)を50 μl/wellずつ添加し、酵素反応を停止した。プレート上にトップシールAを貼付し、マイクロプレートリーダーにて吸光度を測定した(405nm)。

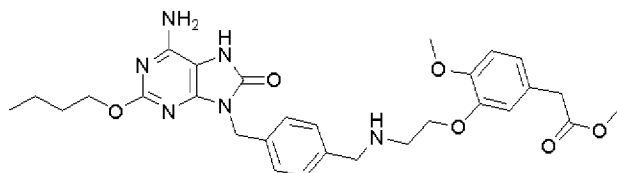
表1に各化合物のヒトTLR7結合活性(EC₅₀)を示す。

[表1]

化合物	EC ₅₀ (nM)
実施例 1	26.0
実施例 3	20.4
実施例 5	40.8
実施例 7	24.1
実施例 8	253.1
実施例 9	28.3
実施例 11	21.0
実施例 12	9.1
実施例 15	9.4
実施例 16	29.6
実施例 17	20.7
実施例 19	51.5

[0169] 実施例 24

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[1-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}アミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン(2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(N-{2-[1-methoxy-5-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}aminomethyl)benzyl]-8-oxoadenine)の合成

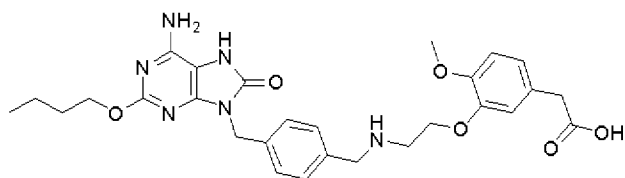


実施例5工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率19%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.31-7.23 (4H, m), 6.88-6.85 (2H, m), 6.76 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 6.44 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.97 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.73 (2H, s), 3.71 (3H, s Hz), 3.59 (3H, s), 3.56 (2H, s), 2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.65-1.58 (2H, m), 1.41-1.32 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0170] 実施例 25

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[1-メトキシ-5-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}アミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン(2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(N-{2-[1-methoxy-5-(carboxymethyl)phenoxy]ethyl}aminomethyl)benzyl]-8-oxoadenine)の合成

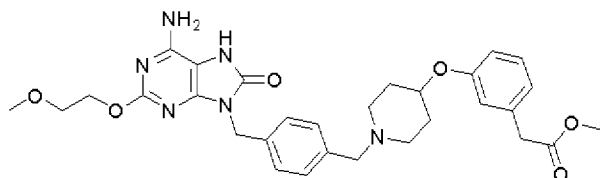


実施例24で得られた化合物60mg (0.11mmol)を用い、実施例2と同様にして白色固体として標題化合物42mgを得た。収率72%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.10 (1H, brs), 7.31–7.23 (4H, m), 6.87–6.85 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 6.49 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.72 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.80 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.64–1.58 (2H, m), 1.40–1.34 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0171] 実施例 26

7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イルニルメチル}ベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-(4-{4-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]piperidin-1-ylmethyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

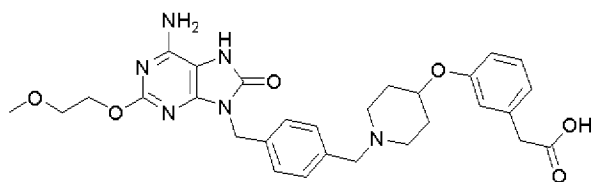


実施例19工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率46%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.04 (1H, brs), 7.25 (4H, s), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.83 (2H, s), 6.81–6.77 (2H, m), 6.49 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.5–4.32 (1H, m), 4.26 (2H, dd, $J = 4.6, 5.1$ Hz), 3.61 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.60–3.57 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.65–2.62 (2H, m), 2.22–2.17 (2H, m), 1.71–1.88 (2H, m), 1.62–1.54 (2H, m).

[0172] 実施例 27

7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]ピペリジニルメチル}ベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-(4-{4-[3-(carboxymethyl)phenoxy]piperidinylmethyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

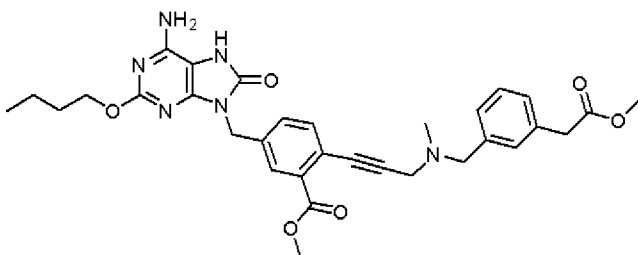


実施例26で得られた化合物80mg (0.14mmol)を用い、実施例2と同様にして白色固体として標題化合物40mgを得た。収率52%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.28 (1H, brs), 10.08 (1H, brs), 7.41–7.29 (4H, m), 7.22 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.88–6.80 (3H, m), 6.59 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 4.48–4.44 (1H, m), 4.27 (2H, dd, $J = 4.6, 5.1$ Hz), 3.58 (2H, dd, $J = 4.6, 5.1$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.31 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.65–2.62 (2H, m), 2.22–2.17 (2H, m), 1.71–1.88 (2H, m), 1.62–1.54 (2H, m).

[0173] 実施例 28

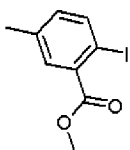
2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-メトキシカルボニル-4-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノメチルプロパルギル]ベンジル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-methoxycarbonyl-4-[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]-N-methylaminomethylpropargyl]benzyl)-8-oxoadenine)の合成



[0174] 工程(i)

4-ヨード-3-メトキシカルボニルトルエン (4-iodo-3-methoxycarbonyltoluene)

[化75]



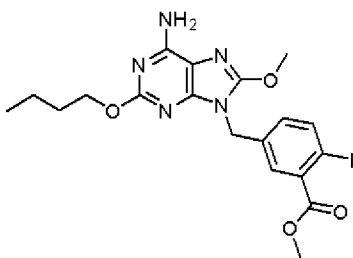
4-アミノ-3-メトキシカルボニルトルエン(4-Amino-3-methoxycarbonyltoluene) 1.36g (8.2mmol)のTHF溶液(20ml)にヨウ化銅 1.56g (8.2mmol)、ジヨードメタン 3.32ml (41.2mmol)、isoamyl nitrite 3.32ml (41.2mmol)を加え、70°Cで1.5時間攪拌した。反応液

をろ過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状体として表記化合物 1.7g (6.2mmol)を得た。収率75%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.86 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 2.34 (3H, s).

[0175] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-(4-ヨード-3-メトキシカルボニルベンジル)-8-メトキシアデニン (2-butoxy-9-(4-iodo-3-methoxycarbonylbenzyl)-8-methoxyadenine)



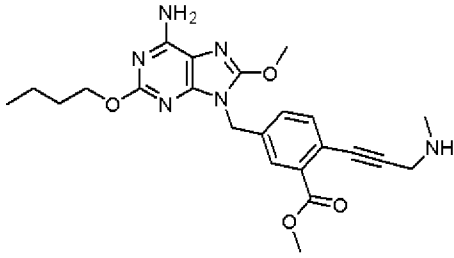
工程(i)で得られた4-ヨード-3-メトキシカルボニルトルエン(4-iodo-3-methoxycarbonyltoluene)1.7 g (6.2 mmol)の四塩化炭素溶液 (30ml)にNBS 1.2g(6.8mmol)、過安息香酸 100mg を加え、90°Cで6.5時間過熱攪拌した。ろ過、濃縮後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した後、減圧乾燥した。残渣にDMFを加えて溶液とし(30ml)、2-ブトキシ-8-メトキシアデニン・TFA塩(2-butoxy-8-methoxyadenine, trifluoroacetic acid) 1.73g (4.9mmol)、炭酸カリウム 1.7g (12.3mmol)を加え、室温13時間攪拌した。反応液をろ過し、そのろ液を濃縮して水を加え、クロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、赤褐色油状体として表記化合物を620mg (1.2mmol)得た。収率25%。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (1H, brs), 7.10 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.87 (2H, brs), 5.04 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.83 (3H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.40-4.35 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0176] 工程(iii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[3-メトキシカルボニル-4-[3-(N-メチルアミノ)-1-プロピル-1-イル]ベンジル]アデニン (2-butoxy-8-methoxy-9-[3-methoxycarbonyl-4-[3-(N-me

thylamino)-1-propyn-1-yl]benzyl}adenine)

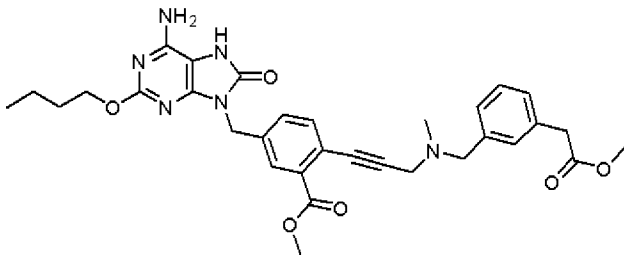


工程(ii)で得られた2-ブトキシ-9-(4-ヨード-3-メトキシカルボニルベンジル)-8-メトキシアデニン(2-butoxy-9-(4-iodo-3-methoxycarbonylbenzyl)-8-methoxyadenine) 620 mg (1.2mmol)のTHF溶液(5ml)にトリエチルアミン 204 μ l (2.4mmol)、tetrakis(triphenyl)phosphine paradium 150mg (0.1mmol)を加えた。さらに、ヨウ化銅 23mg (0.1mmol)とN-methyl-N-propargylamine のTHF溶液を加えた。70°Cで3.5時間攪拌した後、濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルム-メタノールで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後(Na_2SO_4)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで橙色固体状の表記化合物 180mg (0.4mmol)を得た。収率33%

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.75 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (2H, brs), 5.09 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.35 (3H, s), 1.64-1.61 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0177] 工程(iv)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-メトキシカルボニル-4-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノメチルプロパルギル}ベンジル)-8-オキソアデニン (2-butoxy-7,8-dihydro-9-(3-methoxycarbonyl-4-[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]-N-methylaminomethylpropargyl]benzyl)-8-oxoadenine)



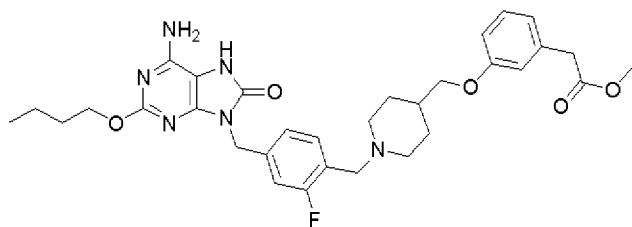
工程(iii)で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[3-メトキシカルボニル-4-(N-メチルア

ミノメチルプロパルギル)ベンジル]アデニン(2-butoxy-8-methoxy-9-[3-methoxycarbonyl-4-(N-methylaminomethylpropargyl)benzyl]adenine) 180mg (0.40mmol)のDMF溶液(5ml)に炭酸カリウム 66mg (0.48mmol)、3-(methoxycarbonyl)benzyl bromide 106mg (0.44mmol)を加え、室温で4.5時間攪拌した。濃縮後、減圧乾燥した残渣にメタノール(18ml)、濃硫酸 200 μ lを加え、85°Cで3時間加熱攪拌した。アンモニア水で中和後、濃縮した残渣に水を加え、クロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで、白色固体として標題化合物を80mg (0.10mmol)得た。収率33%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.00 (1H, brs), 7.81 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.25-7.19 (2H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.48 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.52 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.63-1.59 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

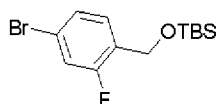
[0178] 実施例 29

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチルベンジル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-fluoro-4-{4-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxyethyl]piperidin-1-yl}methylbenzyl]-8-oxoadenine)の合成



[0179] 工程(i)

4-ブロモ-1-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-2-フルオロベンゼン (4-bromo-1-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-fluorobenzene)



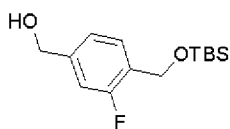
4-ブロモ-2-フルオロ-1-(メトキシカルボニル)ベンゼン(4-bromo-2-fluoro-1-(metho

xy carbonyl)benzene) 3.0g (12.9mmol)をTHF (50ml)に溶解させ、氷冷下で水素化アルミニウムリチウム 732mg (19.3 mmol)を徐々に加えた。1.5時間後、1N 水酸化ナトリウム水溶液でクエンチし、セライトろ過を行った。ろ液を濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮、減圧乾燥を行った。残渣にDMF (30ml)を加えて溶液とし、イミダゾール 871mg (12.8mmol)、TBSCl 1.93g (12.8mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮した後にカラムクロマトグラフィーにより精製することによって無色透明油状体として表記化合物を2.7 g (8.5mmol)を得た。収率69%

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 1.8, 9.6$ Hz), 4.72 (2H, s), 0.92 (9H, s), 0.10 (6H, s).

[0180] 工程(ii)

4-ブromo-1-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-2-ヒドロキシメチルベンゼン (4-bromo-1-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-hydroxymethylbenzene)



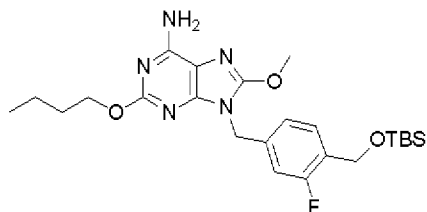
工程(i)で得られた4-ブromo-1-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-2-フルオロベンゼン(4-bromo-1-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-fluorobenzene) 1.5g (4.7mmol)をTHF (30ml)に溶解させ、n-BuLiへキサン溶液(5.2mmol)を -78°C で加えた。5分後にDMF 687mg (9.4mmol)を加え、温度を氷冷下まで上げて1.5時間攪拌した。水でクエンチした後、濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣にMeOH (30ml)を加えて溶液とした後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加えて30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、さらに濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出を行った。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行うことにより無色透明油状体として表記化合物 330mg (1.2mmol)を得た。収率26%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz), 6.

93 (1H, dd, J = 1.8, 9.6 Hz), 4.68 (2H, s), 4.57 (2H, s), 0.83 (9H, s), 0.00 (6H, s).

[0181] 工程(iii)

2-ブトキシ-9-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-3-フルオロベンジル]-8-メトキシアデニン (2-butoxy-9-[4-(tert-butyldimethylsiloxyethyl)-3-fluorobenzyl]-8-methoxyadenine)

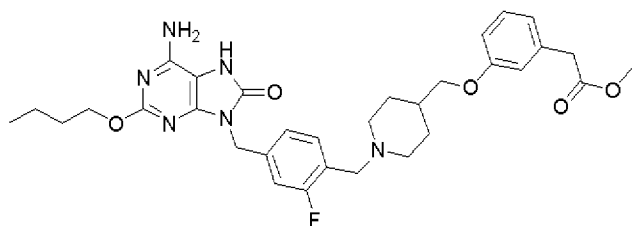


工程(ii)で得られた4-ブromo-1-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-2-ヒドロキシメチルベンゼン(4-bromo-1-(tert-butyldimethylsiloxyethyl)-2-hydroxymethylbenzene) 254 mg (0.94mmol)をTHF (5ml) に溶解させトリエチルアミン 154 μ l (1.13mmol)、D MAP 11mg (0.09mmol)を加え、メタンスルホニルクロライド 87 μ lを滴下して加えた。室温で5分攪拌した後、濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣にDMF 5mlを加えて溶液とし、2-ブトキシ-8-メトキシアデニン・TFA塩(2-butoxy-8-methoxyadenine, trifluoroacetic acid) 300mg (0.84mmol)、炭酸カリウム 350mg (2.54mmol)を加えて45°Cで3時間攪拌した。溶液を濃縮後、水を加え、クロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行うことにより白色固体として表記化合物 250mg (0.5mmol)を得た。収率60%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.39 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.05-7.03 (2H, m), 6.87 (2H, brs), 5.04 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (3H, s), 1.66-1.59 (2H, m), 1.41-1.35 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.88 (9H, s), 0.07 (6H, dd, s).

[0182] 工程(iv)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチルベンジル]-8-オキソアデニン (2-butoxy-7,8-dihydro-9-[3-fluoro-4-{4-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxyethyl]piperidin-1-yl}methylbenzyl]-8-oxoadenine)



工程(iii)で得られた 2-ブトキシ-9-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-3-フルオロベンジル]-8-メトキシアデニン(2-butoxy-9-[4-(tert-butyldimethylsiloxy)methyl]-3-fluorobenzyl]-8-methoxyadenine) 250mg (0.51mmol)のTHF溶液 (5ml)にTBAF (1.53mmol)を加えた。室温で20分攪拌した後、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製した。残渣をジクロロメタン (5 ml)に溶解させ、塩化チオニル 93 μ l (1.28 mmol)を加えた。40°Cで2時間攪拌した後、濃縮した。残渣をDMF (5ml)に溶解させ、4-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジロキシメチル]ピペリジン塩酸塩 (4-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyloxymethyl]piperidine

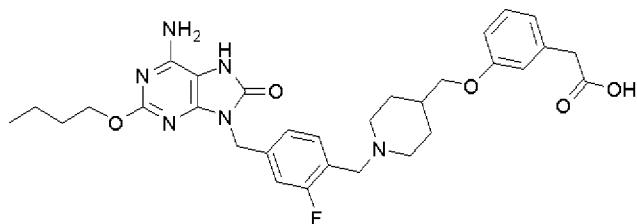
hydrochloride) 207 mg (0.69mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 275 μ l (1.60mmol)を加え、55°Cで4時間攪拌した。反応溶液にメタノール、濃硫酸 500 μ lを加え、80°Cで1時間攪拌した。アンモニウム水溶液で中和した後、反応液を濃縮し、水を加えてクロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行った。得られた個体にメタノール3ml、クロロホルム 0.5mlを加え、析出した固体をろ過することにより白色固体として標題化合物を177mg (0.29mmol)を得た。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.04 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.21-7.17 (1H, m), 7.08-7.06 (2H, m), 6.81-6.78 (3H, m), 6.49 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.45 (1H, s), 2.82-2.79 (2H, m), 1.69-1.61 (2H, m), 1.61-1.58 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 1.33-1.25 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0183] 実施例 30

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチルベンジル]-8-オキソアデニン (2-butoxy-7,8-dihydro-9-[3-fluoro-4-{4-[3-(carboxymethyl)phenoxyethyl]piperidin-1-yl}methylbenzyl]-8-oxo

adenine)の合成

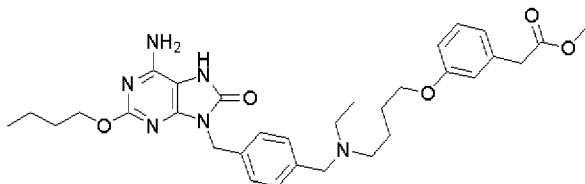


実施例29で得られた2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジロキシメチル]ピペリジン-1-イル}ベンジル]-8-オキソアデニン(2-butoxy-7,8-dihydro-9-[3-fluoro-4-{4-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyloxymethyl]piperidin-1-yl}benzyl]-8-oxoadenine) 64mg (0.11mmol)を用いて実施例2と同様の方法で白色固体の標題化合物 45mg (0.08mmol)を得た。収率72%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.28 (1H, brs), 10.14 (1H, brs), 7.44-7.40 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.16-7.10 (2H, m), 6.82-6.77 (2H, m), 6.55 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.79-3.77 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.51 (1H, s), 3.35 (2H, s), 2.92-2.80 (2H, m), 2.10-1.89 (2H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.63-1.58 (2H, m), 1.39-1.32 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0184] 実施例 31

[3-(4-{4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ベンジル}エチルアミノ)ブトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(4-{4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl}ethylamino)butoxy)phenyl]acetic acid methyl ester)の合成

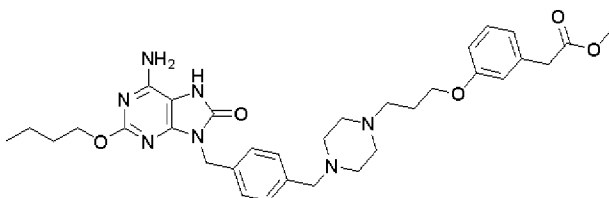


実施例5工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率20%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.03 (1H, brs), 7.18-7.26 (5H, m), 6.76-6.81 (3H, m), 6.47 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.38-2.42 (4H, m), 1.54-1.69 (6H, m), 1.37 (2H, m), 0.88-0.96 (6H, m).

[0185] 実施例 32

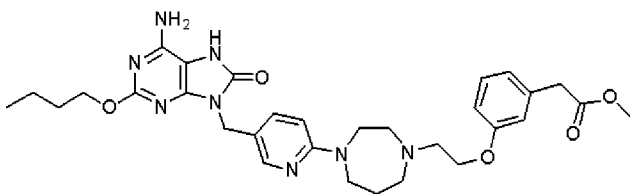
[3-(3-{4-[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}プロポキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(3-{4-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperazin-1-yl}propoxy)phenyl]acetic acid methyl ester)の合成



実施例5工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率33%
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, brs), 7.18-7.29 (5H, m), 6.80-6.86 (3H, m), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.40 (2H, s), 2.34-2.42 (8H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.34-1.40 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0186] 実施例 33

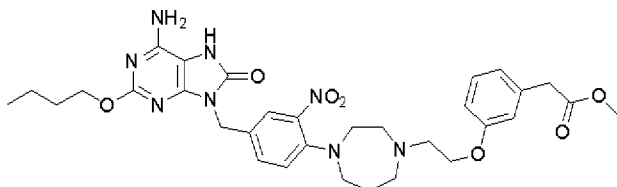
[3-(2-{4-[5-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ピリジン-2-イル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(2-{4-[5-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)pyridin-2-yl]-[1,4]diazepan-1-yl}ethoxy)phenyl]acetic acid methyl ester)の合成



実施例12と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率47%
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.07 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.79-6.82 (3H, m), 6.56 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.44 (2H, brs), 4.69 (2H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.56-3.68 (9H, m), 2.77-2.84 (4H, m), 2.63 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.63-1.67 (2H, m), 1.39-1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0187] 実施例 34

[3-(2-{4-[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)-2-ニトロフェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(2-{4-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)-2-nitrophenyl]-[1,4]diazepan-1-yl}ethoxy)phenyl]acetic acid methyl ester)の合成

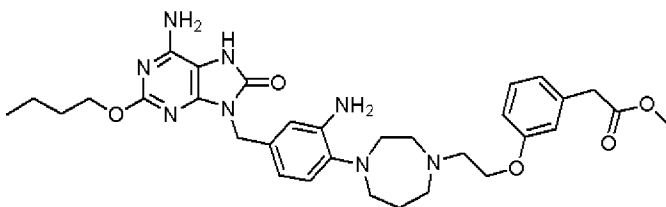


実施例12と同様の方法で白色固体として標題化合物を得た。収率61%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.01 (1H, brs), 7.73 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 6.79-6.87 (3H, m), 6.48 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.25 (9H, m), 2.85 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.68 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 1.37-1.41 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0188] 実施例 35

[3-(2-{4-[2-アミノ-4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(2-{4-[2-Amino-4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)phenyl]-[1,4]diazepan-1-yl}ethoxy)phenyl]acetic acid methyl ester)の合成



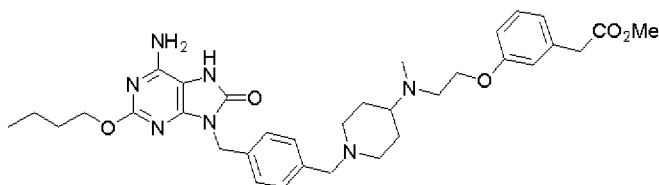
実施例34で得た化合物 0.35gをTHF 20mlに溶解させ、10% Pd(OH) $_2$ /C 0.1gを水素気流下で5時間攪拌した。触媒を濾別した後、溶媒を留去した。残渣へメタノールを加え、淡黄色固体として題記化合物を得た。収率32%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ 9.97 (1H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 6.86-6.93 (4H, m), 6.61 (1H, s), 6.48-6.54 (3H, m), 4.82 (2H, brs), 4.72 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.10 (2

H, t, J = 6.0 Hz), 3.70 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.90–3.30 (8H, m), 1.87 (2H, m), 1.66–1.71 (2H, m), 1.41–1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

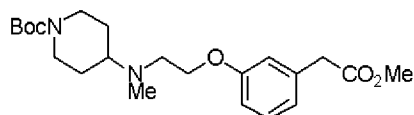
[0189] 実施例 36

(3-[2-[(1-[4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル]ピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]エトキシ]フェニル)酢酸メチル (methyl (3-[2-[(1-[4-[(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]benzyl]piperidin-4-yl)(methyl)amino]ethoxy]phenyl)acetate)の合成



[0190] 工程(i)

tert-ブチル 4-[[2-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]エチル](メチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (tert-butyl 4-[[2-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy]ethyl](methyl)amino]piperidine-1-carboxylate)

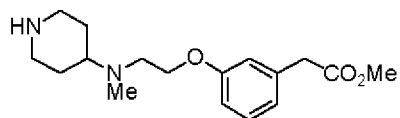


tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(399mg, 2mmol)、{3-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸メチル(447mg, 2mmol)、クロロホルム(8ml)に酢酸を適量加え、室温で1時間攪拌した。ここに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(424mg, 2mmol)を加え室温で一晩反応させた。反応液を冷却し、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物545mgを得た。収率67%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.89–6.75 (3H, m), 4.20–4.10 (1H, br), 4.03 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.66–2.51 (3H, m), 2.37 (3H, s), 1.84–1.64 (4H, m), 1.46 (9H, s).

[0191] 工程(ii)

(3-{2-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル二塩酸塩 (methyl (3-{2-[methyl(piperidin-4-yl)amino]ethoxy}phenyl)acetate)

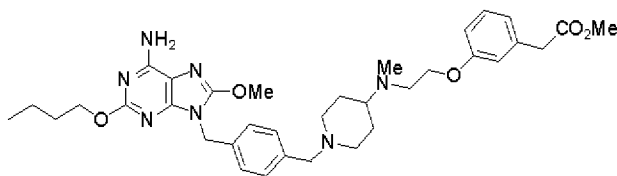


(3-{2-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル(545mg, 1.3mmol)に4N塩酸—ジオキサソラン(6ml)を加え、室温で2時間反応させた。反応液を濃縮後、メタノールで3回共沸を行い、残渣を飽和重曹水で中和しクロロホルム抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去、減圧乾燥し、橙色油状物として副題化合物325mgを得た。収率79%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.90–6.75 (3H, m), 4.03 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.20–3.09 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.65–2.45 (3H, m), 2.38 (3H, s), 1.85–1.60 (3H, m), 1.51–1.33 (2H, m).

[0192] 工程(iii)

(3-{2-[(1-{4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (methyl (3-{2-[(1-{4-[(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)methyl]benzyl]piperidin-4-yl)(methyl)amino]ethoxy}phenyl)acetate)



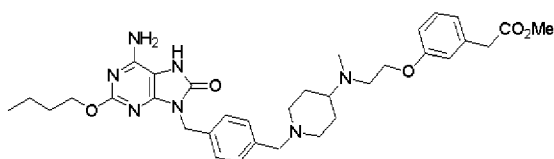
窒素雰囲気下、{4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]フェニル}メタノール(715mg, 2mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.34ml, 2.4mmol)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド(0.159ml, 2.05mmol)を少しずつ滴下し、氷冷下で1時間反応させた。反応液を冷却した10%クエン酸水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は10%クエン酸水、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、黄色油状物としてを得た4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル メタンスルフォ

ナート(131mg, 0.3mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶かし、事前に調整した(3-[2-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル二塩酸塩(118mg, 0.32mmol)、炭酸カリウム(69 mg, 0.5mmol)、ジメチルホルムアミド(2ml)の懸濁液に加え、80°Cで2時間反応させた。反応液を濃縮し、水-クロロホルムを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、微黄色油状物として副題化合物98mgを得た。収率50%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35-7.14 (5H, m), 6.89-6.73 (3H, m), 5.15 (2H, s), 5.07 (2H, s), 4.30 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.09 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.44 (2H, s), 2.95-2.87 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.46-2.38 (1H, m), 1.93 (3H, s), 1.98-1.87 (2H, m), 1.80-1.65 (4H, m), 1.60-1.45 (4H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0193] 工程(iv)

(3-[2-[(1-[4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル]ピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (methyl (3-[2-[(1-[4-[(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]benzyl]piperidin-4-yl)(methyl)amino]ethoxy}phenyl)acetate)



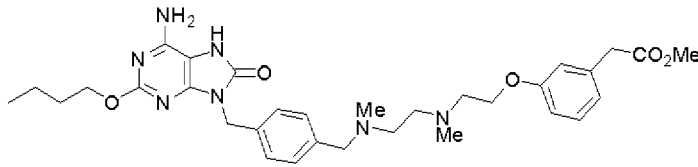
(3-[2-[(1-[4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル]ピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル(53mg, 0.082mmol)に4 M 塩酸/メタノール溶液(2 ml)を加え室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮しメタノールで3回共沸させた。残渣に飽和重曹水を加え中和し、析出した固体を濾取、水洗し、白色固体として標題化合物43mgを得た。収率85%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.28-7.15 (5H, m), 6.85-6.76 (3H, m), 6.44 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.38 (2H, s), 2.84-2.73 (4H, m), 2.43-2.38 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.95

-1.83 (2H, m), 1.65-1.60 (4H, m), 1.43-1.33 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

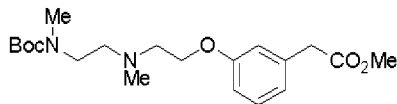
[0194] 実施例 37

(3-{2-[[2-[[4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル](メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (Methyl (3-{2-[[2-[[4-[(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]benzyl](methyl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethoxy}phenyl)acetate)の合成



[0195] 工程(i)

(3-{2-[[2-[[tert-ブトキシカルボニル](メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (methyl (3-{2-[[2-[[tert-butoxycarbonyl](methyl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethoxy}phenyl)acetate)



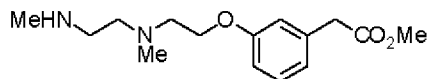
N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(882mg, 10mmol)、炭酸カリウム(415mg, 3mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に懸濁させ、室温で[3-(2-ブロモエトキシ)フェニル]酢酸メチル(546mg, 2mmol)を少しずつ加え、室温で2時間攪拌した。ここにジ-tert-ブチルジカルボネート(6.55g, 30mmol)を発泡に注意しながら少しずつ加え一晩攪拌した。反応液を濃縮し、水-酢酸エチルを加え分液し、有機層は10%クエン酸水、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、橙色油状物として副題化合物630mgを得た。収率82%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.88-6.77 (3H, m), 4.04 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.40-3.30 (2H, br), 2.87 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.65-2.55 (2H, br), 2.38 (3H, s), 1.45 (9H, s).

[0196] 工程(ii)

[3-(2-{メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (methyl [3

-(2-[methyl[2-(methylamino)ethyl]amino]ethoxy)phenyl]acetate)

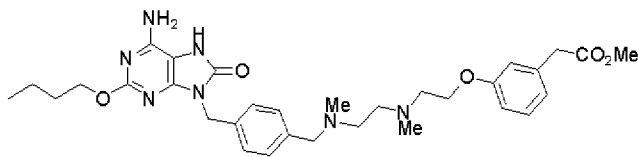


(3-[2-[[2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エチル](メチル)アミノ]エトキシ]フェニル)酢酸メチル(630mg, 1.65mmol)に4N塩酸—ジオキサン(6ml)とメタノール(1.5ml)を加え、室温で2時間反応させた。反応液を濃縮後、飽和重曹水を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、橙色油状物として副題化合物413mgを得た。収率89%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.88–6.77 (3H, m), 4.04 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.64 (2H, s), 2.80 (2H, s), 2.70–2.64 (2H, m), 2.63–2.55 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.75 (1H, br).

[0197] 工程(iii)

(3-[2-[[2-[[4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル](メチル)アミノ]エチル](メチル)アミノ]エトキシ]フェニル)酢酸メチル (methyl (3-[2-[[2-[[4-[(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]benzyl](methyl)amino]ethyl](methyl)amino]ethoxy)phenyl)acetate)



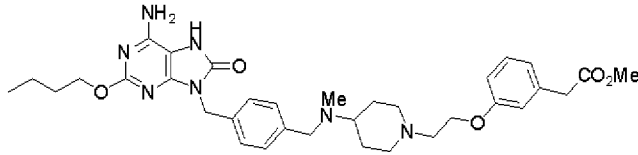
実施例36と同様の方法で、白色固体として標題化合物73mgを得た。収率57%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, s), 7.28–7.13 (5H, m), 6.83–6.74 (3H, m), 6.41 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.59 (5H, s), 3.37 (2H, s), 2.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.39 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.32 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.67–1.55 (2H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0198] 実施例 38

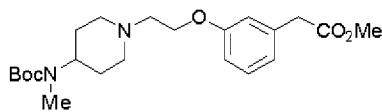
(3-[2-[4-[4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル](メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]エトキシ]フェニル)酢酸メチル (Methyl (3-[

2-[4-{4-[(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]benzyl}(methyl)amino piperidin-1-yl]ethoxy}phenyl)acetate)の合成



[0199] 工程(i)

[3-(2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチル (methyl [3-(2-{4-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]piperidin-1-yl}ethoxy)phenyl]acetate)

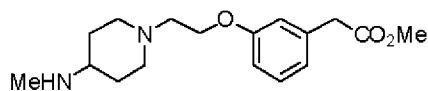


tert-ブチル メチル(ピペリジン-4-イル)カルバメート(331mg, 1.54mmol)、炭酸カリウム(276mg, 2mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に懸濁させ、室温で[3-(2-ブロモエトキシ)フェニル]酢酸メチル(382mg, 1.4mmol)を少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、水-酢酸エチルを加え分液し、有機層は、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物562 mgを得た。収率89%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.89–6.75 (3H, m), 4.08 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.09–2.3.02 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.73 (3H, s), 2.23–2.13 (2H, m), 1.79–1.59 (5H, m), 1.46 (9H, s).

[0200] 工程(ii)

(3-{2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (methyl (3-{2-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]ethoxy}phenyl)acetate)



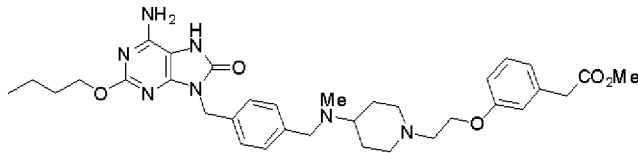
[3-(2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチル(562mg, 1.38mmol)に4N塩酸-ジオキサン(6ml)とメタノール(1.5ml)を加え、室温で2時間反応させた。反応液を濃縮後、飽和重曹水を加え中和し、クロロ

ホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、橙色油状物として副題化合物370mgを得た。収率87%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.88–6.78 (3H, m), 4.09 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.00–2.92 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.40–2.34 (1H, m), 2.22–2.12 (2H, m), 1.93–1.85 (2H, m), 1.60–1.50 (1H, br), 1.43–1.35 (2H, m).

[0201] 工程(iii)

3-{2-[4-[4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ベンジル](メチル)アミノピペリジン-1-イル]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (methyl (3-{2-[4-[4-[(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]benzyl](methyl)amino piperidin-1-yl]ethoxy}phenyl)acetate)

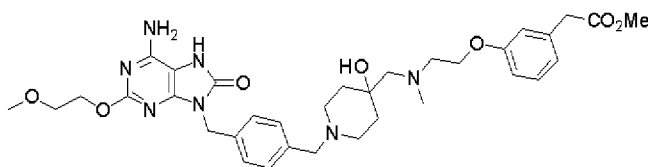


実施例36と同様の方法で、白色固体として標題化合物76mgを得た。収率55%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.31–7.17 (5H, m), 6.85–6.78 (3H, m), 6.43 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, brs), 3.62 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.59–3.48 (2H, m), 3.08–2.98 (2H, br), 2.80–2.65 (2H, br), 2.20–2.03 (5H, br), 1.85–1.55 (7H, m), 1.43–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

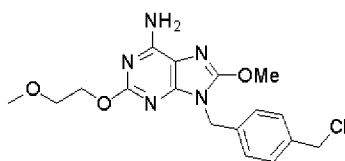
[0202] 実施例 39

(3-{2-[[1-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (Methyl (3-{2-[[1-(4-[[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl]methyl]benzyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl]methyl}(methyl)amino]ethoxy}phenyl)acetate)の合成



[0203] 工程(i)

9-[4-(クロロメチル)ベンジル]-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミン
(9-[4-(chloromethyl)benzyl]-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-6-amine)

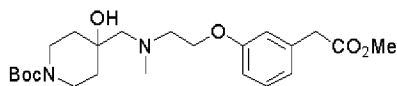


8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミン(7.18g, 30mmol)、炭酸カリウム(6.22g, 45mmol)をジメチルホルムアミド(150ml)に懸濁させ、室温で1,4-ビス(クロロメチル)ベンゼン(25g, 142mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に冷水を加え攪拌し、析出した結晶を濾取、水洗、通気乾燥させた。濾紙上の結晶をクロロホルムに溶解させ硫酸ナトリウムを加え乾燥後、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、得られた白色結晶をさらに酢酸エチルにて洗浄し、濾取、冷却した酢酸エチルにて洗浄、減圧乾燥し、白色結晶として副題化合物4.19gを得た。収率37%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38-7.29 (4H, m), 5.61 (2H, brs), 5.08 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.81 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.75 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.40 (3H, s).

[0204] 工程(ii)

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-[[[2-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]エチル](メチル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (tert-butyl 4-hydroxy-4-[[[2-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy]ethyl](methyl)amino]methyl]piperidine-1-carboxylate)



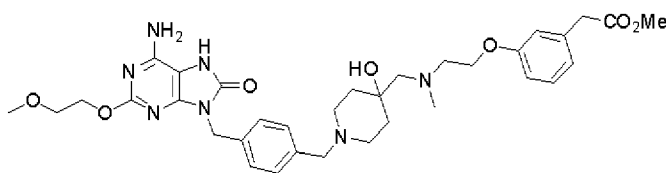
{3-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸メチル(1.21g, 5.4mmol)をメタノール(10ml)に溶解させ、tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(1.15g, 5.4mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液を冷却後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物2.09gを得た。収率88%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.88 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.85-6.78 (2H

, m), 4.23–3.78 (4H, br), 3.69 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.22–2.90 (5H, br), 2.75–2.35 (5H, br), 1.90–1.60 (2H, br), 1.45 (9H, s), 1.44–1.35 (2H, m).

[0205] 工程(iii)

(3-{2-[[[1-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (methyl (3-{2-[[[1-(4-[[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl]methyl}benzyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl]methyl}(methyl)amino]ethoxy}phenyl)acetate)



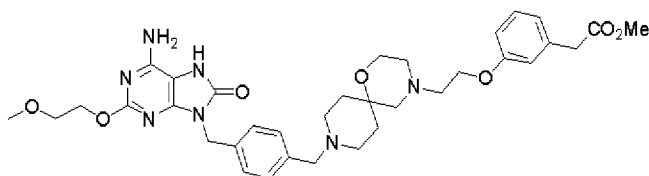
tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-[[[2-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]エチル}(メチル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(2.09g, 4.78mmol)をクロロホルム(24ml)に溶解させ、窒素雰囲気下反応液を氷冷し、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(1.93ml, 10mmol)少しずつ滴下し、氷冷下で1時間反応させた。氷冷下、反応液に飽和重曹水を加え暫く攪拌後塩析し、クロロホルム抽出をした。有機層は硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒留去後、主生成物が(3-{2-[メチル(4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル)メチル]アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチルで一部(3-{2-[[[4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチルを含有する橙色油状物を2.10g得た。ここで得られた油状物の一部(336mg, 約1mmol)を事前に調整した6-アミノ-9-[4-(クロロメチル)ベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン(200mg, 0.55mmol)とジメチルホルムアミド(3ml)中、塩基として炭酸カリウムを用い、室温で一晩反応させた。反応液に水を加え暫く攪拌後、水層を除去し残渣をメタノールで共沸し、氷冷下10%塩酸メタノールで2時間処理し、濃縮後メタノールで3回共沸した。残渣に飽和重曹水を加え中和し析出した固体を濾取、水洗、減圧乾燥し、薄茶色固体として副題化合物228mgを得た。収率62%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.30–7.15 (5H, m), 6.83–6.77 (3H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.85 (1H, brs)

, 3.63–3.55 (7H, m), 3.49–3.35 (2H, br), 3.27 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.40–2.32 (7H, m), 2.31–2.23 (2H, m), 1.56–1.47 (2H, m), 1.44–1.37 (2H, m).

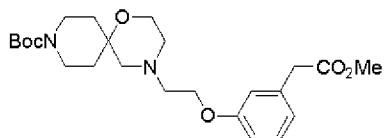
[0206] 実施例 40

(3-{2-[9-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-イル]エトキシ}フェニル)酢酸メチル (Methyl (3-{2-[9-(4-[[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl]methyl]benzyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undec-4-yl]ethoxy}phenyl)acetate)の合成



[0207] 工程(i)

tert-ブチル 4-{2-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]エチル}-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート (tert-butyl 4-{2-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy]ethyl}-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate)

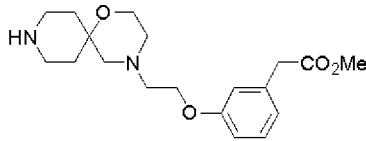


tert-ブチル 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート(769mg, 3mmol)と炭酸カリウム(622mg, 4.5mmol)をジメチルホルムアミド(15ml)に懸濁させ、室温で[3-(2-ブロモエトキシ)フェニル]酢酸メチル(1.09g, 4mmol)を加え、85°Cで15時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物565mgを得た。収率42%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27–7.23 (1H, m), 6.93–6.78 (3H, m), 4.13–4.06 (2H, m), 3.90–3.65 (4H, br), 3.71 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.22–3.15 (2H, br), 2.73 (2H, br), 2.54 (2H, brs), 2.37 (2H, brs), 2.00–1.91 (2H, br), 1.51–1.41 (2H, br), 1.46 (9H, s).

[0208] 工程(ii)

{3-[2-(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-イル)エトキシ]フェニル}酢酸メチル (methyl {3-[2-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undec-4-yl)ethoxy]phenyl}acetate)

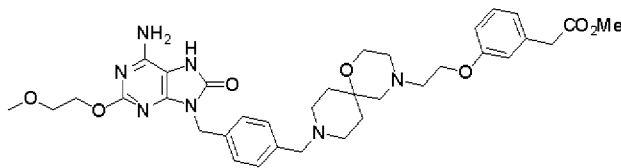


tert-ブチル 4-[2-[3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]エチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート(565mg, 1.26mmol)に4N塩酸-ジオキササン(5ml)とメタノール(1ml)を加え、室温で2時間反応させた。反応液を濃縮後、メタノールで3回共沸し、残渣に飽和重曹水を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、無色油状物として副題化合物474mgを得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26-7.19 (1H, m), 6.92-6.72 (3H, m), 4.06 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.74-3.70 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.52-3.40 (1H, br), 3.02-2.93 (2H, m), 2.91-2.85 (2H, br), 2.71 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.55-2.50 (2H, m), 2.37 (2H, s), 2.00-1.92 (2H, m), 1.65-1.52 (2H, m).

[0209] 工程(iii)

(3-{2-[9-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル]ベンジル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-イル]エトキシ}フェニル}酢酸メチル (methyl (3-{2-[9-(4-[[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl]methyl]benzyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undec-4-yl]ethoxy}phenyl)acetate)



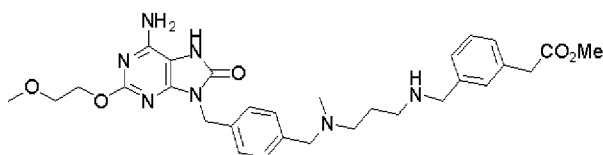
{3-[2-(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-イル)エトキシ]フェニル}酢酸メチル(348mg, 1mmol)と炭酸カリウム(138mg, 1mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)に懸濁させ、6-アミノ-9-[4-(クロロメチル)ベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロ-8

H-プリン-8-オン(200mg, 0.55mmol)を加え、室温で一晩反応させた。反応液に水を加え暫く攪拌後、析出した固体を濾取、水洗、減圧乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として標題化合物154mgを得た。収率41%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.92 (1H, s), 7.32-7.16 (5H, m), 6.84-6.78 (3H, m), 6.41 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.63-3.52 (9H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 3.27 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.48-2.15 (8H, m), 1.84-1.72 (2H, m), 1.54-1.40 (2H, m).

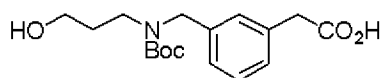
[0210] 実施例 41

{3-[[{3-[[4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル]ベンジル](メチル)アミノ]プロピル]アミノ]メチル]フェニル]酢酸メチル (Methyl {3-[[{3-[[4-[[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl]methyl]benzyl](methyl)amino]propyl]amino)methyl]phenyl]acetate)の合成



[0211] 工程(i)

(3-[[tert-ブトキシカルボニル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]フェニル]酢酸 ((3-[[tert-butoxycarbonyl(3-hydroxypropyl)amino]methyl]phenyl]acetic acid)

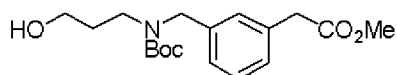


3-アミノプロパン-1-オール(3.76 g, 10 mmol)をジメチルホルムアミド(100 ml)に加え室温で攪拌し、[3-(ブロモメチル)フェニル]酢酸メチル(2.43g, 10mmol)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液を少しずつ滴下し、室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応液に炭酸カリウム(1.66g, 12mmol)とジ-tert-ブチルジカルボネート(13.10g, 60mmol)を加え室温にて一晩反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルーヘキサン(3 : 1)混合溶媒で抽出し、有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去、減圧乾燥した。残渣をテトラヒドロフラン(80ml)ーメタノール(20ml)に溶解し、氷冷下、1N 水酸化ナトリウム溶液を少しずつ滴下した。室温で2時間反応させた後、反応液

を留去し、残渣に水(200ml)を加え、ヘキサン-エーテル(1:1)(150ml)で8回洗浄した。洗浄後の水層を10%硫酸水素カリウム水溶液でpH=4前後の酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、無色油状物として副題化合物2.41gを得た。収率74%

[0212] 工程(ii)

(3-[[tert-ブトキシカルボニル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]フェニル)酢酸メチル (methyl (3-[[tert-butoxycarbonyl(3-hydroxypropyl)amino]methyl]phenyl)acetate)

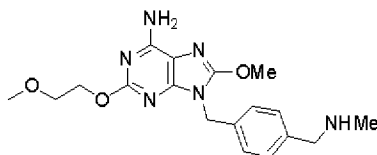


(3-[[tert-ブトキシカルボニル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]フェニル)酢酸(2.10g, 6.5mmol)をトルエン(45.5ml)-メタノール(13ml)に溶解させ、トリメチルシリルジアゾメタン(2M ヘキサン溶液, 4.3ml, 8.45mmol)を室温で少しずつ滴下した。3時間攪拌後反応液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物として副題化合物1.12gを得た。収率51%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33-7.27 (1H, m), 7.21-7.12 (3H, m), 4.38 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.55 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.41-3.27 (2H, br), 2.98 (2H, brs), 1.66-1.59 (2H, m), 1.47 (9H, s).

[0213] 工程(iii)

8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[4-[(メチルアミノ)メチル]ベンジル]-9H-プリン-6-アミン (8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-[(methylamino)methyl]benzyl]-9H-purin-6-amine)



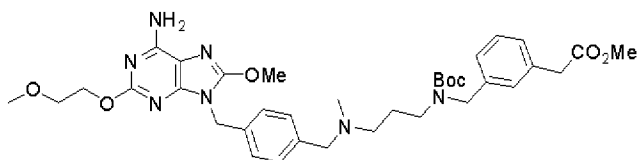
9-[4-(クロロメチル)ベンジル]-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミン(1.13g, 3mmol)を30%メチルアミン-メタノール溶液(20ml)-メタノール(10ml)の混合溶液に加え、室温で3時間反応させた。反応液を留去しメタノールで3回共沸後、析

出した結晶をメタノール洗浄し、濾取、減圧乾燥し、白色結晶として副題化合物724mgを得た。収率59%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30–7.26 (4H, m), 5.39 (2H, s), 5.06 (2H, s), 4.45 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.08 (3H, s), 3.77–3.71 (4H, m), 3.41 (3H, s), 2.98–2.72 (1H, br), 2.44 (3H, s).

[0214] 工程(iv)

(3-[[[3-[[4-[[6-アミノ-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル]メチル]ベンジル](メチル)アミノ]プロピル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]フェニル)酢酸メチル (methyl (3-[[[3-[[4-[[6-amino-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-9-yl]methyl]benzyl](methyl)amino]propyl](tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl)acetate)



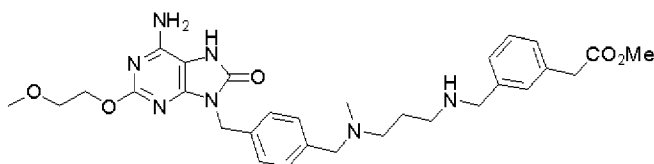
(3-[[[tert-ブトキシカルボニル](3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]フェニル)酢酸メチル(1.01g, 3mmol) をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.63ml, 4.5 mmol)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド(0.26ml, 3.3mmol)を少しずつ滴下し、氷冷下で1時間反応させた。反応液を冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は10%クエン酸水、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をジメチルホルムアミド(10ml)で希釈し、炭酸カリウム(691mg, 5mmol)、8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[4-[(メチルアミノ)メチル]ベンジル]-9H-プリン-6-アミン(724mg, 1.94mmol)を加え、60°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、さらに、PTLCにより再度精製を行い、無色油状物として副題化合物145mgを得た。収率10%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64–7.22 (5H, br), 7.21–7.05 (3H, br), 5.14 (2H, s), 5.07 (2H, s), 4.45 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.39 (2H, br), 4.09 (3H, s), 3.75 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.

68 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.42 (3H, s), 3.39-3.13 (3H, br), 3.11-2.88 (1H, br), 2.59-1.92 (4H, br), 1.88-1.62 (3H, br), 1.43 (9H, s).

[0215] 工程(v)

{3-[[{3-[[4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル](メチル)アミノ]プロピル]アミノ]メチル]フェニル}酢酸メチル (methyl {3-[[{3-[[4-[[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl]methyl}benzyl](methyl)amino]propyl]amino)methyl]phenyl}acetate)

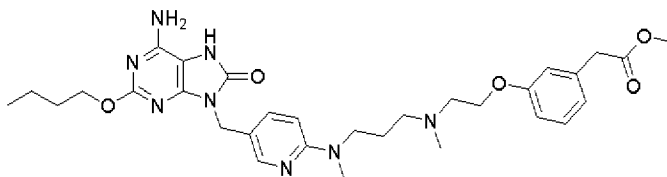


(3-[[{3-[[4-[[6-アミノ-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル]メチル}ベンジル](メチル)アミノ]プロピル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]フェニル}酢酸メチル(145mg, 0.2mmol)に4N塩酸—ジオキササン(8ml)とメタノール(2ml)を加え、室温で4時間反応させた。反応液を濃縮後、メタノールで3回共沸し、飽和重曹水を加え中和し、析出した固体を濾取、水洗、減圧乾燥し、白色固体として標題化合物33mgを得た。収率27%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.28-7.14 (7H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.46 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.65-3.51 (9H, m), 3.27 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.05 (3H, s), 1.65-1.54 (2H, m).

[0216] 実施例 42

(3-[2-[[3-[[5-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ピリジン-2-イル]メチルアミノ]プロピル]メチルアミノ]エトキシ}フェニル}酢酸メチルエステル ((3-[2-[[3-[[5-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)pyridin-2-yl]methylamino]propyl)methylamino]ethoxy}phenyl)acetic acid methyl ester)の合成



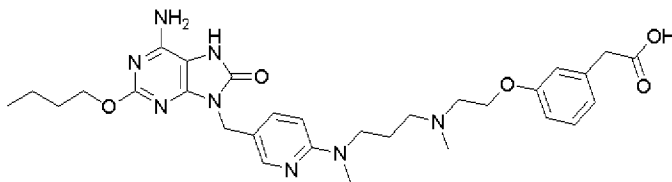
実施例17工程(i)で得られた化合物 500mg (1.38mmol)をN,N'-dimethylpropanedia

mime(2ml)に懸濁させ、140°Cで48時間攪拌した。室温まで降温した後、0°Cに冷却し1N-塩酸水溶液を滴下して中和し、pH7.5での析出物を濾取、乾燥した(塩含み697 mg)。そのうちの150 mgを精製せずに用いて、DMF(15ml)に溶かした後、ジイソプロピルエチルアミン140mg(1.1mmol)、3-(2-ブロモエトキシ)フェニル酢酸メチルエステル 19mg(0.43mmol)を加えて80°Cで24時間攪拌した。溶媒を濃縮し、水3 mlを加え、pH 7での析出物を濾取、乾燥した。濾取物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10 g、クロロホルム:メタノール=25:1→クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:4:1)で精製し、白色固体として標題化合物41mgを得た。収率19%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.1 (1H, brs), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.83–6.80 (3H, m), 6.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.47 (2H, brs), 4.69 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.94 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.22 (3H, s), 1.66–1.62 (4H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0217] 実施例 43

(3-{2-[(3-{[5-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ピリジン-2-イル]メチルアミノ}プロピル)メチルアミノ]エトキシ}フェニル)酢酸 ((3-{2-[(3-{[5-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)pyridin-2-yl]methylamino}propyl)methylamino]ethoxy}phenyl)acetic acid)の合成



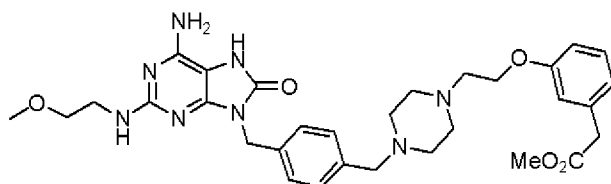
実施例42で得られた化合物10mg (0.016mmol)を用い、実施例2と同様の方法で白色固体として標題化合物7mgを得た。収率71%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.7 (1H, brs), 8.05 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz), 7.12 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.87 (2H, brs), 6.80–6.76 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.69 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.40 (2H, s), 2.93 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J =$

5.8 Hz), 2.31 (2H, t, J= 6.9 Hz), 2.20 (3H, s), 1.66-1.60 (4H, m), 1.42-1.37 (2H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz).

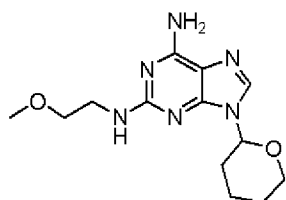
[0218] 実施例 44

7,8-ジヒドロ-2-メトキシエチルアミノ-9-(4-[4-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペラジニルメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-2-methoxyethylamino-9-(4-[4-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperazinylmethyl]benzyl)-8-oxoadenine)の合成



[0219] 工程(i)

2-メトキシエチルアミノ-9-(テトラヒドロフラン-2-イル)アデニン (2-Methoxyethylamino-9-(tetrahydropyran-2-yl)adenine)

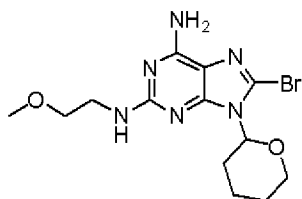


2-Chloro-9-(tetrahydropyran-2-yl)adenine (2.5g, 10mmol) の1-butanol(100mL, 0.1M)溶液に*i*Pr₂EtN(646mg, 5.0eq), methoxyethylamine(8.73mL, 10.0eq.)を加え、オートクレーブ中150°C加熱下13時間攪拌し、TLC analysis (10% methanol-chloroform) で原料の消失を確認した後に、室温に戻し、水 (500mL) と5% methanol-chloroform (500mL x 2)を加えて分液抽出した。有機層を合わせてBrine (500mL)洗浄、溶媒留去し、生じた黄色油状の残渣をethyl acetate (10mL)に溶解後、0°C下hexane (30mL)を加え1時間攪拌して結晶化した。生じた結晶をろ別、hexane (200mL) 洗浄した後、真空乾燥して白色結晶として表題化合物を2.60g得た。収率89%

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (1H, s), 5.53 (1H, t), 5.39 (2H, bs), 4.13 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.60-3.64(2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.38 (3H, s), 2.01-2.05 (3H, m), 1.63-1.76 (3H, m).

[0220] 工程(ii)

8-ブロモ-2-メキシエチルアミノ-9-(テトラヒドロピラン-2-イル)アデニン (8-Bromo-2-methoxyethylamino-9-(tetrahydropyran-2-yl)adenine)

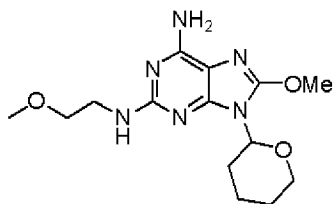


工程(i)で得られた化合物(2.92 g, 10.0mmol) のchloroform(100mL, 0.1M) 溶液にbromine (0.54mL, 1.68g, 10.5mmol, 1.05eq.) のchloroform (105mL, 0.1M)を0 °C下30分間かけて滴下した後、0°C下30分間攪拌、LCMSにて原料の消失を確認し、飽和重曹水(100mL) と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100mL) を加えて反応をクエンチした。この反応溶液を水(100mL)と5% methanol-chloroform(250ml x 2)で分液抽出、有機層をbrine (200mL)洗浄、溶媒留去した。生じた緑色油状物をethyl acetate (5mL)に溶解し、超音波を当てることにより結晶化した。この結晶にさらにethyl acetate (10mL)を加えてリパルプ洗浄後、hexane (30mL)を加え室温で1時間攪拌して完全に結晶化した後、ろ別、hexane (100mL) 洗浄、真空乾燥して淡緑色結晶として表題化合物2.95gを得た。収率79%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.51 (1H, dd), 5.39(1H, bs), 5.30 (2H, bs), 4.15-4.19 (1H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.55-3.61 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.04-3.20 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 1.58-1.82 (4H, m).

[0221] 工程(iii)

8-メキシ-2-メキシエチルアミノ-9-(テトラヒドロピラン-2-イル)アデニン (8-Methoxy-2-methoxyethylamino-9-(tetrahydropyran-2-yl)adenine)



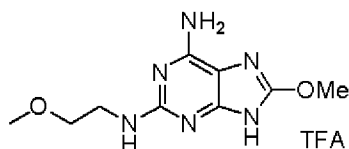
工程(ii)で得られた化合物(2.95g, 7.94mmol) のmethanol (79mL, 0.1M)溶液にsodium hydroxide (1N 水溶液 79mL, 100%v/v)を加え、90°C下16時間加熱環流し、LCMS

で原料の消失を確認した後に、室温に戻し、acetic acid (4.52mL, 79mmol) を加えて反応をクエンチ(中和)した。Sat.NaHCO₃ aq.(10 mL)を加え反応系を弱塩基性にした後、溶媒留去し、残渣を水(500mL)と5% methanol-chloroform (500mL x 2)を加えて分液抽出し、有機層をbrine (500mL) 洗浄、次いで溶媒留去し白色アモルファス状物として副題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.51(2H, bs), 5.41 (1H, dd), 4.09-4.14 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.63 (1H, t), 3.55-3.57 (4H, m), 3.37 (3H, s), 2.76-2.82 (1H, m), 2.02-2.07 (1H, m), 1.54-1.76 (4H, m).

[0222] 工程(iv)

8-メキシ-2-メキシエチルアミノアデニン トリフルオロ酢酸塩 (8-methoxy-2-methoxyethylaminoadenine trifluoroacetic acetate)

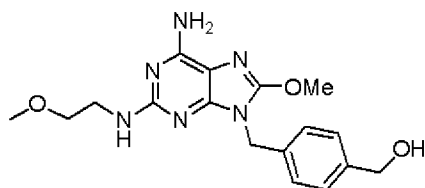


工程(iii)で得られた化合物(7.94mmol)のmethanol (79mL, 0.1M)溶液にtrifluoroacetic acid (39mL, 50%v/v)を0℃下30分間かけてゆっくり滴下した後、室温で14時間攪拌した。TLC (10% methanol-chloroform)で原料の消失を確認した後に、MeOHとTFAを留去し、Hexane(10 mL)-EtOAc(2mL)溶媒系で結晶化した。0℃下1時間攪拌して生成した白沈を完全に結晶化した後、ろ別、hexane (100 mL) 洗浄、真空乾燥(40℃)して白色結晶として副題化合物1.96gを得た 収率71%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.05 (3H, s), 3.48 (4H, bs), 3.28 (3H, s).

[0223] 工程(v)

8-メキシ-2-メキシエチルアミノ-9-(4-ヒドロキシメチルベンジル)アデニン (8-methoxy-2-methoxyethylamino-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)



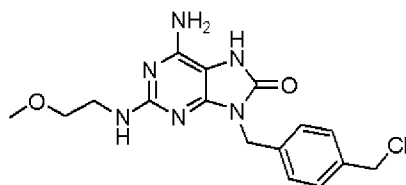
工程(iv)で得られた化合物(1.96g, 5.56mmol)のDMF (56mL, 0.1M)溶液にK₂CO₃ (

3.8g, 5.0eq.)と4-chloromethylbenzyl alcohol (915mg, 1.05eq) を加えた後、室温で24時間攪拌した。LCMS で原料の消失を確認した後に、反応混合物に10% MeOH-CHCl₃ (500mL x 2)-水を加えて抽出、有機層をbrine洗浄、溶媒留去した。生じた残渣にacetone(ca.10mL)加えてリパルプ洗浄し、さらに0°C下1時間攪拌して白沈を析出させた後、ろ別、真空乾燥(40°C)して白色結晶として副題化合物1.12gを得た。収率56%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.25 (2H, d), 7.18 (2H, d), 6.37 (2H, bs), 6.03 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.16 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.96 (2H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.99 (3H, s), 3.30-3.44 (4H, m), 3.24 (3H, s).

[0224] 工程(vi)

7,8-ジヒドロ-2-メトキシエチルアミノ-9-(4-クロロメチルベンジル)-8-オキシアデニン
(7,8-dihydro-2-methoxyethylamino-9-(4-chloromethylbenzyl)-8-oxoadenine)

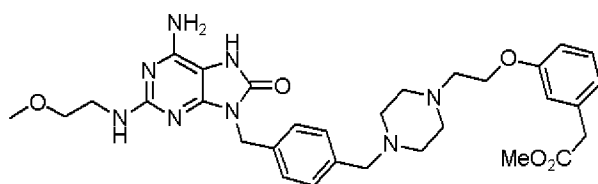


工程(v)で得られた化合物(402mg, 1.12mmol)のCHCl₃ (12mL, 0.1M)懸濁液にSOC l₂ (1.18g, 10.0eq.)を加え、室温下3時間攪拌した。LCMS で原料の消失を確認した後に、溶媒留去(トルエン共沸2回)し、淡褐色結晶として副題化合物460mgを得た。収率100%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.40 (2H, d), 7.32 (2H, d), 4.86 (2H, s), 4.74 (2H, s), 3.45 (4H, s), 3.25 (3H, s).

[0225] 工程(vii)

7,8-ジヒドロ-2-メトキシエチルアミノ-9-(4-[4-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペラジニルメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン (7,8-dihydro-2-methoxyethylamino-9-(4-[4-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperazinylmethyl]benzyl)-8-oxoadenine)

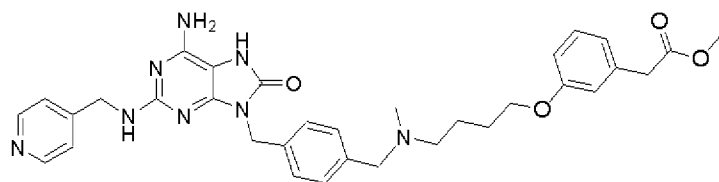


工程(vi)で得られた化合物(447mg, 1.12mmol)のDMF(0.1M)溶液に、Methyl 3-(2-N-piperazinylethoxy)benzylcarboxylate (1.23mmol) と $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (10.0mmol)を加え、バス温60°C加熱下攪拌し、LCMSで原料の消失を確認した後に、室温に戻し、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで単離し、白色結晶として標題化合物220mgを得た。収率33%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.26-7.20 (5H, m), 6.84 (3H, m), 6.13 (2H, brs), 6.09 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.80 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 5.45$ Hz), 3.64 (2H, m), 3.61 (4H, m), 3.41-3.38 (2H, m), 3.35-3.32 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.72-2.70 (2H, m), 1.30-1.20 (6H, m).

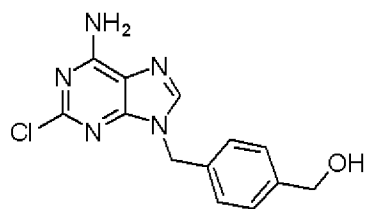
[0226] 実施例 45

7,8-ジヒドロ-2-(4-ピリジルメチルアミノ)-9-(4-[N-メチル-N-(4-[3-(メキシカルボニルメチル)フェノキシ]ブチル)アミノメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-[N-methyl-N-(4-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]butyl)aminomethyl]benzyl)-8-oxoadenine)の合成



[0227] 工程(i)

2-クロロ-9-(4-ヒドロキシメチルベンジル)アデニン (2-chloro-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)



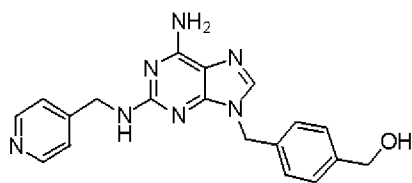
2-chloro-6-aminopurine (1.69g, 10mmol) のDMF(50mL, 0.2M)溶液に K_2CO_3 (4.15g

, 3.0eq), 4-chloromethylbenzyl alcohol(2.34g, 1.5eq.)を加え、室温下24時間攪拌した後、水 (1.0L) と10% MeOH-CHCl₃ (1.0L x 2)を加えて分液抽出した。有機層を合わせて水洗、brine (500mL)洗浄、溶媒留去し、生じた残渣にethyl acetate (20 mL) と hexane (200mL) を加えて室温で1時間攪拌し、完全に結晶化させた。生じた結晶をろ別、hexane (200mL) 洗浄した後、40°C下真空乾燥して淡褐色結晶として副題化合物2.32gを得た。収率80%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.25 (1H, s), 7.80 (2H, bs), 7.29 (2H, d), 7.23 (2H, d), 5.31 (2H, s), 5.18 (1H, t), 4.46 (2H, d).

[0228] 工程(ii)

2-(4-ピリジルメチルアミノ)-9-(4-ヒドロキシメチルベンジル)アデニン (2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)



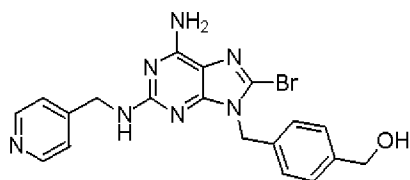
工程(i)で得られた化合物(2.90g, 10mmol) のNMP (20mL, 0.5M)溶液にⁱPr₂EtN(3.8g, 3.0eq), 4-pyridylmethylamine (5.0mL, 25%v/v.)を加え、オートクレーブ中180°C加熱下20時間攪拌し、LCMSで原料の消失を確認した後に、室温に戻し、水 (500mL) と5% methanol-chloroform (1L x 2)を加えて分液抽出した。

有機層を合わせてbrine (500mL)洗浄、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: 展開溶媒:CHCl₃ → 2% MeOH-CHCl₃ → 5% MeOH-CHCl₃)で単離し、生じた淡褐色アモルファスにアセトン(20mL)を加えてリパルプ洗浄、生じた結晶をろ別、真空乾燥して白色結晶として副題化合物900mgを得た。収率25%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.44 (2H, dd), 7.79 (1H, s), 7.30 (2H, dd), 7.14-7.19 (4H, m), 6.97 (1H, t), 6.72 (2H, bs), 5.13 (1H, t), 5.09 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.43 (2H, d).

[0229] 工程(iii)

8-ブロモ-2-(4-ピリジルメチルアミノ)-9-(4-ヒドロキシメチルベンジル)アデニン (8-bromo-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)

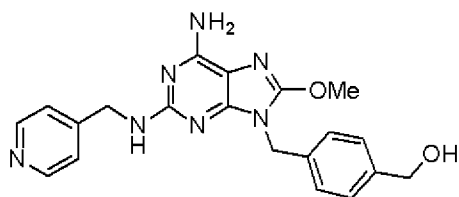


工程(ii)で得られた化合物(460mg, 1.27mmol) の10% MeOH-chloroform (46mL) 溶液にbromine (203mg, 1.27mmol, 1.0 eq.) のchloroform (12.7mL, 0.1M)溶液を0 °C下30分間かけて滴下した後、LCMSにて原料の消失を確認し、sat. NaHCO₃ aq.(100mL)とsat. Na₂S₂O₃ aq.(100mL)を加えて反応をクエンチした。この反応溶液を水 (100mL) と25% EtOH-chloroform (500ml x 2)で分液抽出、溶媒留去した。生じた淡桃色結晶をethyl acetate (5mL)を加え、室温で1時間攪拌してリパルプ洗浄した後、ろ別、真空乾燥(40°C)して淡桃色結晶として副題化合物548mgを得た。収率98%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.44 (2H, dd), 7.29 (2H, d), 7.16–7.19 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.97 (2H, bs), 5.18 (1H, t), 5.09 (2H, s), 4.47 (2H, d), 4.43 (2H, d).

[0230] 工程(iv)

8-メトキシ-2-(4-ピリジルメチルアミノ)-9-(4-ヒドロキシメチルベンジル)アデニン (8-methoxy-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)

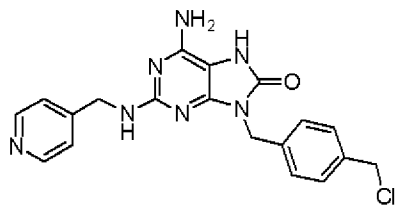


工程(iii)で得られた化合物(352mg, 0.8mmol) のmethanol (200mL)懸濁液にpotassium methoxide (1.12g, 20eq.)を加え、オートクレーブ中120°C下12時間加熱攪拌した。LCMSで原料の消失を確認した後に、室温に戻し、水(300mL) と25% EtOH-chloroform (500mL x 2)を加えて分液抽出、溶媒留去した。残渣にethyl acetate (5mL)を加え、超音波を当てて結晶化した後、室温で1時間攪拌してリパルプ洗浄、ろ別、真空乾燥(40°C)して白色結晶として副題化合物250mgを得た。収率80%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.44 (2H, dd), 7.29 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.08 (2H, d), 6.87 (1H, t), 6.41 (2H, bs), 5.15 (1H, t), 4.89 (2H, bs), 4.42–4.45 (4H, m), 3.98 (3H, s).

[0231] 工程(v)

7,8-ジヒドロ-2-(4-ピリジルメチルアミノ)-9-(4-クロロメチルベンジル)-8-オキソアデニン (7,8-dihydro-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-chloromethylbenzyl)-8-oxoadenine)

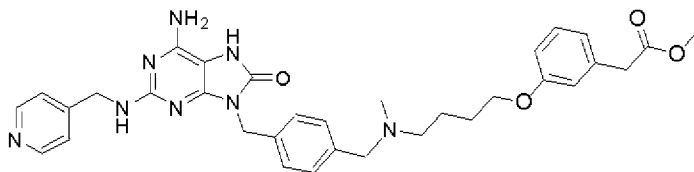


工程(iv)で得られた化合物(200mg, 0.512mmol) の CHCl_3 (51mL, 0.01M)懸濁液に SOCl_2 (1.8mL, 50eq.)を加え、室温下3時間攪拌した。LCMS で原料の消失を確認した後に、溶媒留去し、副題化合物を白色結晶として205mg得た。収率100%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.1 (1H, bs), 8.80 (2H, d), 8.17-8.55 (2H, bs), 7.97 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.04 (2H, d), 4.80 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.71 (2H, s).

[0232] 工程(vi)

7,8-ジヒドロ-2-(4-ピリジルメチル)アミノ-9-(4-[N-メチル-N-(4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]ブチル)アミノメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン (7,8-dihydro-2-(4-pyridylmethyl)amino-9-(4-[N-methyl-N-(4-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]butyl)aminomethyl]benzyl)-8-oxoadenine)



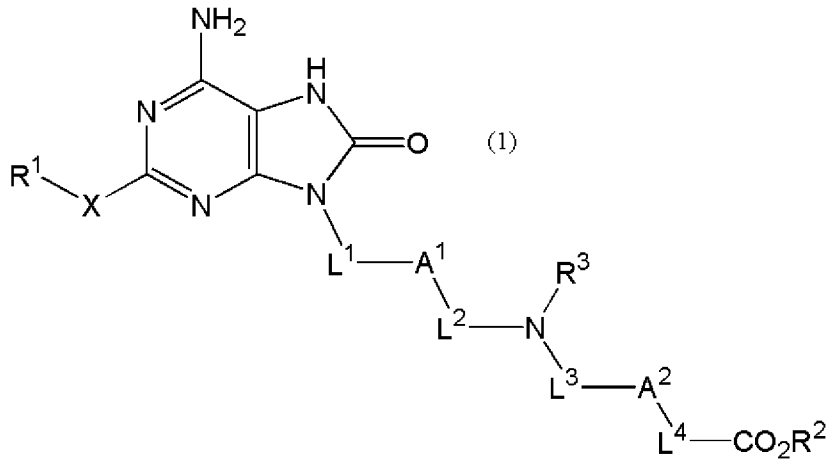
工程(v)で得られた化合物(100mg, 0.23mmol)のDMF(0.1M)溶液に、Methyl 3-[4-(N-methylamino)butoxy]benzylcarboxylate (0.28mmol), $^i\text{Pr EtN}$ (1.15mmol)を加え、バス温50°C加熱下攪拌し、LCMSで原料の消失を確認した後に、室温に戻し、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで単離し、白色結晶として標題化合物28 mgを得た。収率20%

$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) δ 8.25-8.27 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.03-7.07 (5H, m), 6.63-6.69 (3H, m), 4.73 (2H, s), 4.45 (2H, s), 3.81 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.37 (2H, s), 2.29 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.06 (3H, s), 1.56-1.64 (6H, m).

請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



[式中、

A^1 および A^2 は、独立して、置換もしくは無置換の芳香族炭素環または置換もしくは無置換の芳香族ヘテロ環を表し、

L^4 は、置換もしくは無置換のアルキレンまたは単結合を表し、

R^1 は、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

R^2 は、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、

R^3 は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^9 (ただし、 R^9 は水素原子またはアルキル基を表す。)

、 SO 、 SO_2 または単結合を表し(ただし、 R^1 がハロゲン原子を表す場合には、 X は単結合である。)、そして

L^1 、 L^2 、および L^3 は、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは単結

合を表し、該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンにおける任意のメチレン基は、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、カルボニル基、NR⁴、NR⁴CO、CONR⁴、NR⁴SO₂、SO₂NR⁴、NR⁴CO₂、OCONR⁴、NR⁵CONR⁴、NR⁶C(=NR⁴)NR⁵、またはC(=NR⁴)NR⁵(ただし、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、水素原子または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)に置き換えられていてもよく、またL²またはL³における任意のメチレン基、メチン基およびイミノ基はL²およびL³に隣接する窒素原子上のR³と結合して、4～7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、またL³におけるメチレン基がNR⁴で置換されている場合、R⁴における置換もしくは無置換のアルキル基はL³中の炭素原子と結合して4～7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。]

で表されるアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

- [2] 式(1)中、A¹およびA²における置換芳香族炭素環または置換芳香族ヘテロ環が、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、ニトロ基および1もしくは2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されており;

R⁴、R⁵およびR⁶における置換アルキル基が、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基および置換もしくは無置換のアミノ基からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており;

上記置換アミノ基における置換基が、以下の(a')からなる群から選択される基または(b')からなる基であり:

(a')炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、カルボキシ基または炭素数2～6のア

ルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。);

(b') 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1~3個の窒素原子、0~1個の酸素原子、0~1個の硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を有する4~7員の飽和含窒素ヘテロ環を形成する基(該飽和含窒素ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基または炭素数2~6のアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。);

R^1 、 R^2 および R^3 における置換アルキル基、並びに R^1 および R^3 における置換アルケニル基および置換アルキニル基は、以下の(a)~(c)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のハロアルコキシ基、およびメルカプト基;

(b) 炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数1~6のアルキルチオ基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基、および炭素数2~6のアルコキシカルボニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1~6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、置換もしくは無置換の3~8員のシクロアルキル基および置換もしくは無置換の4~8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1または複数の

置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6~10員のアリール基、置換もしくは無置換の5~10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の6~10員のアリールオキシ基および置換もしくは無置換の5~10員のヘテロアリールオキシ基(この群の基は、下に掲げる(g)、(h)および(i)から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

R^1 および R^3 における3~8員の置換シクロアルキル基および4~8員の置換飽和ヘテロ環基は、以下の(d)~(f)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、炭素数1~6のハロアルキル基、および炭素数1~6のハロアルコキシ基;

(e) 炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、1~6の炭素数アルキルチオ基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、および炭素数1~6のアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、または同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1~6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(f) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6~10員のアリール基および置換もしくは無置換の5~10員のヘテロアリール基(この群の基は、以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

R^1 および R^3 における置換アリール基および置換ヘテロアリール基が、以下の(g)~(i)

)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(g) ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1~6のハロアルキル基、および炭素数1~6のハロアルコキシ基;

(h) 炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1~6のアルキルチオ基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基、3~8員のシクロアルキル基および4~8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、または同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1~6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(i) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。);そして

上記(a)~(i)における置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基が、以下の(j)~(l)からなる群から独立して選択される1または2の置換基で置換されている:

(j) 炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基、3~8員のシクロアルキル基、3~8員のシクロアルキルカルボニル基、3~8員のシクロアルコキシカルボニル基、3~8員のシクロアルキルスルホニル基、および3~8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換され

ていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基およびアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(k) 6~10員のアリール基、6~10員のアリールカルボニル基、6~10員のアリーロキシカルボニル基、6~10員のアリールスルホニル基、6~10員のアリールスルフィニル基、5~10員のヘテロアリール基、5~10員のヘテロアリールカルボニル基、5~10員のヘテロアリーロキシカルボニル基、5~10員のヘテロアリールスルホニル基、および5~10員のヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基および炭素数1~6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

(l) 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子、および0~1個の硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有する4~7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基および炭素数1~6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

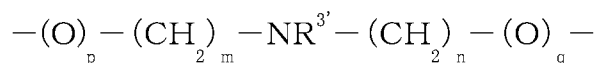
請求項1に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[3] 式(1)において、 A^1 および A^2 が独立して、置換もしくは無置換のベンゼン環、また

は置換もしくは無置換の5もしくは6員の0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環である、請求項1または2に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

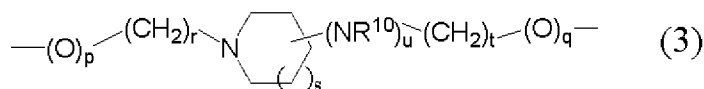
- [4] 式(1)において、 R^2 が炭素数1～4のアルキル基である、請求項1～3のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。
- [5] 式(1)において、 R^2 がメチル基である、請求項4に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。
- [6] 式(1)において、 L^1 が炭素数1～4アルキレンである、請求項1～5のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。
- [7] 式(1)において、 L^4 が単結合または炭素数1～4のアルキレンである、請求項1～6のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。
- [8] 式(1)において、 L^4 がメチレンである、請求項7に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。
- [9] 式(1)において、「 $-L^2-NR^3-L^3-$ 」が、以下の式(2)～(7)のいずれかで表される、請求項1～8のいずれかに記載の化合物：

式(2)：



(式中、 $R^{3'}$ は、水素原子；炭素数1～6のアルキル基；またはハロゲン原子、置換もしくは無置換のアミノ基、または水酸基で置換された炭素数2～6のアルキル基を表し、 p および q は独立して0または1を表し、 m および n は独立して、1～4の整数を表す。ただし、 p が1のとき m は2以上であり、 q が1のとき n は2以上である。)；

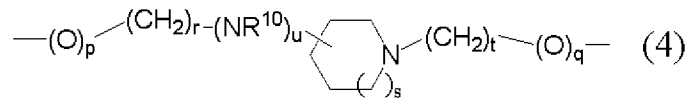
式(3)：



(式中、 R^{10} は水素原子、または炭素数1～6のアルキル基を表し、 p および q は前記と

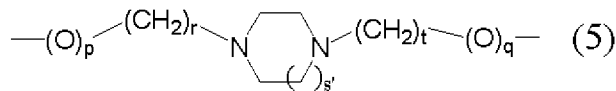
同義であり、rおよびtは独立して0～4の整数を表し、sは0～2の整数を表し、uは0または1を表す。ただし、pが1のときrは2以上の整数であり、uおよびqが共に1のときtは2以上の整数である。);

式(4):



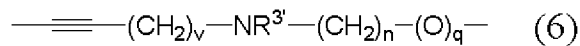
(式中、R¹⁰、pおよびqは前記と同義であり、rおよびtは独立して0～4の整数を表し、sは0～2の整数を表し、uは0または1を表す。ただし、pおよびuが共に1のときrは2以上の整数であり、qが1のときtは2以上の整数である。);

式(5):



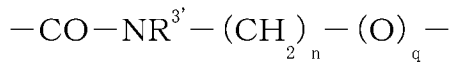
(式中、pおよびqは前記と同義であり、rおよびtは独立して0～4の整数を表し、s'は1または2を表す。ただし、pが1のときrは2以上の整数であり、qが1のときtは2以上の整数である。);

式(6):



(式中、R³、qおよびnは前記と同義であり、vは0～3の整数を表す。ただし、qが1のときnは2以上の整数を表す。);

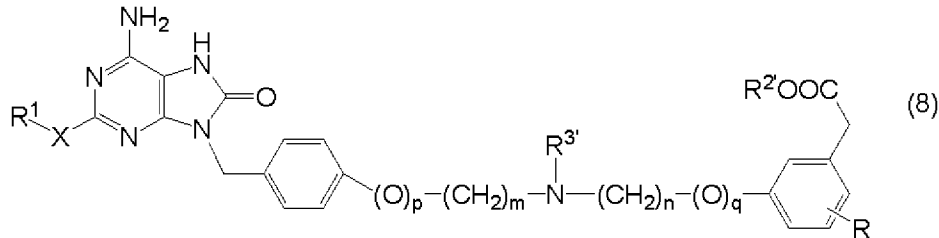
式(7):



(式中、 $R^{3'}$ 、 q および n は前記と同義である。ただし、 q が1のとき n は2以上の整数を表す)。

[10] 式(8):

[化2]



(式中、 R^1 および X は式(1)における定義と同義であり、 R は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基または炭素数1~6のアルコキシ基を表し、 R^2 は水素原子またはメチル基を表し、 $R^{3'}$ 、 m 、 n 、 p および q は式(2)における定義と同義である。)で表される、請求項1に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[11] 以下の化合物群から選択される、請求項1に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩:

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル]-N-メチル]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[(3-[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル]アミノ]プロポキシ)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]メチル)ベンジル]-8-オキソアデニン);

2-ブトキシ-9-(4-[N-(3-クロロプロピル)-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノ]メチル)ベンジル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-モ

ルホリン-4-イルプロピル)アミノメチル)ベンジル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[N-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-
モルホリン-4-イルプロピル)アミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル
}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチ
ル}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[2-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノ
キシ]エチル}-N-メチルアミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノブトキ
シ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[3-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)フェニ
ルオキシエチル]アミノプロポキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[3-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)フェニ
ルオキシエチル]アミノプロポキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジ
ル]]アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-[[N-[3-(カルボキシメチル)ベンジル-N-メチル]]アミ
ノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[[N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-
モルホリンプロピル)]アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(6-[4-[N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-(3-
モルホリンプロピル)]アミノ]ブトキシ]ピリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-[4-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチル)フェニル-1-イル)オキシエチル
]-N-メチルアミノ]メチル)ベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-[4-[N-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)フェニル-1-イル)オキシエチ
ル]-N-メチルアミノ]メチル)ベンジル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-[4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシメチル]ピペ

リジン-1-イルメチル}ベンジル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イルメチル}ベンジル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[1-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}アミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(N-{2-[1-メトキシ-5-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}アミノメチル)ベンジル]-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イルニルメチル}ベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]ピペリジニルメチル}ベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-メトキシカルボニル-4-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノメチルプロパルギル}ベンジル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチルベンジル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-フルオロ-4-{4-[3-(カルボキシメチル)フェノキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチルベンジル]-8-オキソアデニン;

[3-(4-{4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ベンジル]エチルアミノ}ブトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[3-(3-{4-[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}プロポキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[3-(2-{4-[5-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)ピリジン-2-イル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[3-(2-{4-[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)-2-ニトロフェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

[3-(2-{4-[2-アミノ-4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル;

(3-{2-[(1-{4-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]

ベンジル)ピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;
 (3-{2-[[2-[[4-[[6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]
 ベンジル)(メチル)アミノ]エチル}(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;
 (3-{2-[4-{4-[[6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]
 ベンジル)(メチル)アミノ}ピペリジン-1-イル]エトキシ}フェニル)酢酸メチル;
 (3-{2-[[[1-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-
 イル]メチル}ベンジル)-4-ヒドロキシ}ピペリジン-4-イル]メチル}(メチル)アミノ]エトキシ}
 フェニル)酢酸メチル;
 (3-{2-[9-(4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-
 イル]メチル}ベンジル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-イル]エトキシ}フェ
 ニル)酢酸メチル;
 {3-[[3-[[4-[[6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-
 イル]メチル}ベンジル)(メチル)アミノ]プロピル}アミノ]メチル]フェニル)酢酸メチル;
 (3-{2-[[3-[[5-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)メチル)ピリジ
 ン-2-イル]メチルアミノ]プロピル)メチルアミノ]エトキシ}フェニル)酢酸メチルエステル;
 (3-{2-[[3-[[5-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)メチル)ピリジ
 ン-2-イル]メチルアミノ]プロピル)メチルアミノ]エトキシ}フェニル)酢酸;
 7,8-ジヒドロ-2-メトキシエチルアミノ-9-(4-[4-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノ
 キシ]エチル}ピペラジニルメチル]ベンジル)-8-オキソアデニン;および
 7,8-ジヒドロ-2-(4-ピリジルメチルアミノ)-9-(4-[N-メチル-N-[4-[3-(メトキシカルボニ
 ルメチル)フェノキシ]ブチル]アミノ]メチル]ベンジル)-8-オキソアデニン。

- [12] 請求項1~11のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [13] 請求項1~11のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、TLR7機能亢進剤。
- [14] 請求項1~11のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。
- [15] 請求項1~11のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される

塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患、ウイルス性疾患または癌の治療剤または予防剤。

- [16] 請求項1～11のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染症または皮膚炎の治療剤または予防剤。
- [17] 請求項1～11のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D473/18, A61K31/522, A61K31/5377, A61K31/5386, A61K31/5513, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P27/02, A61P31/12, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D473/16, C07D473/24, C07D473/34, C07D519/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/029054 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 08 April, 2004 (08.04.04), & CA 2497765 A & AU 2003271064 A1 & EP 1550662 A1 & BR 2003014761 A & CN 1684966 A & ZA 2005001920 A & US 2006/052403 A1 & NO 2005002038 A	1-17
A	JP 2004-137157 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 13 May, 2004 (13.05.04), (Family: none)	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 November, 2006 (17.11.06)		Date of mailing of the international search report 28 November, 2006 (28.11.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318603

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/28321 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 June, 1999 (10.06.99), & EP 1035123 A1 & CA 2311742 A & AU 9912602 A1 & NZ 504800 A & US 6329381 B1	1-17
A	JP 10-501533 A (Biochem Pharma), 10 February, 1998 (10.02.98), & WO 95/35297 A1 & US 5994361 A & US 6110923 A & EP 766683 A1 & AU 2320095 A & AU 2666795 A & AU 6367898 A & PL 317902 A & FI 965040 A & BR 9508115 A & HU 77780 A & CA 2165956 A & NO 965394 A & NZ 287827 A & ZA 9505131 A	1-17
A	LEE, J. et al., Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: Activation of Toll-like receptor 7, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 2003, Vol.100, No.11, p.6646-6651	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318603

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D473/18(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/5386(2006.01)i, A61K31/5513(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D473/16(2006.01)i, C07D473/24(2006.01)i, C07D473/34(2006.01)i,
C07D519/00(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D473/18, A61K31/522, A61K31/5377, A61K31/5386, A61K31/5513, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P27/02, A61P31/12, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D473/16, C07D473/24, C07D473/34, C07D519/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	WO 2004/029054 A1 (住友製薬株式会社) 2004.04.08 & CA 2497765 A & AU 2003271064 A1 & EP 1550662 A1 & BR 2003014761 A & CN 1684966 A & ZA 2005001920 A & US 2006/052403 A1 & NO 2005002038 A	1-17	
A	JP 2004-137157 A (住友製薬株式会社) 2004.05.13 (ファミリーなし)	1-17	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 17. 11. 2006		国際調査報告の発送日 28. 11. 2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9282

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/28321 A1 (住友製薬株式会社) 1999.06.10 & EP 1035123 A1 & CA 2311742 A & AU 9912602 A1 & NZ 504800 A & US 6329381 B1	1-17
A	JP 10-501533 A (ハ`イオカム・ファーマ・インコーポレーテッド) 1998.02.10 & WO 95/35297 A1 & US 5994361 A & US 6110923 A & EP 766683 A1 & AU 2320095 A & AU 2666795 A & AU 6367898 A & PL 317902 A & FI 965040 A & BR 9508115 A & HU 77780 A & CA 2165956 A & NO 965394 A & NZ 287827 A & ZA 9505131 A	1-17
A	LEE, J. et al., Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: Activation of Toll-like receptor 7, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 2003, Vol.100, No.11, p.6646-6651	1-17

発明の属する分野の分類

C07D473/18(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/5386(2006.01)i, A61K31/5513(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i,
A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D473/16(2006.01)i, C07D473/24(2006.01)i,
C07D473/34(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i