

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 9 月 25 日 (25.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/114819 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 473/34 (2006.01) A61P 11/02 (2006.01)
 A61K 31/522 (2006.01) A61P 11/04 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
 A61P 5/14 (2006.01) A61P 11/16 (2006.01)
 A61P 7/02 (2006.01) A61P 13/02 (2006.01)
 A61P 7/10 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
 A61P 9/12 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
 A61P 9/14 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
 A61P 11/00 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

[続葉有]

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 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 9 8 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 9 8 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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/055088

(22) 国際出願日: 2008 年 3 月 19 日 (19.03.2008)

(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2007-071711 2007 年 3 月 20 日 (20.03.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP). アストラゼネカ・アクチエボラージュ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG) [SE/SE]; SE15185 セーデルティエ Soedertaelje (SE).

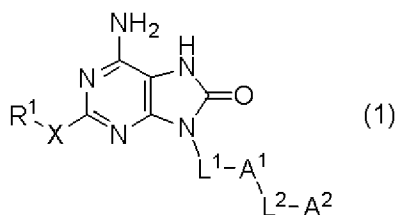
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, 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.

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規アデニン化合物

and L² independently represent a straight or branched alkylene or the like.)

(57) Abstract: Disclosed is an adenine compound represented by the formula (1) below, which is useful as a pharmaceutical product, or a pharmaceutically acceptable salt of the adenine compound. (In the formula, R¹ represents a substituted or unsubstituted alkyl group or the like; X represents an oxygen atom or the like; A¹ represents a 4-8 membered substituted or unsubstituted saturated nitrogen-containing heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms selected from 1-2 nitrogen atoms, 0-1 oxygen atom and 0-1 sulfur atom, or the like; A² represents a substituted or unsubstituted 6-10 membered aryl group or the like; and L¹

(57) 要約: 医薬として有用な下記式 (1): [式中、R¹は、置換もしくは無置換のアルキル基等を表し、Xは、酸素原子等を表し、A¹は、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1~2個のヘテロ原子を含む4~8員の置換もしくは無置換の飽和含窒素ヘテロ環等を表し、A²は、置換もしくは無置換の6~10員のアリアル基等を表し、L¹およびL²は、独立して、直鎖もしくは分枝のアルキレン等を表す。] で表されるアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。

WO 2008/114819 A1



(51) 国際特許分類 [続葉有]:

<i>A61P 15/02</i> (2006.01)	<i>A61P 31/10</i> (2006.01)
<i>A61P 15/08</i> (2006.01)	<i>A61P 31/12</i> (2006.01)
<i>A61P 15/10</i> (2006.01)	<i>A61P 31/14</i> (2006.01)
<i>A61P 17/00</i> (2006.01)	<i>A61P 31/16</i> (2006.01)
<i>A61P 17/02</i> (2006.01)	<i>A61P 31/18</i> (2006.01)
<i>A61P 17/04</i> (2006.01)	<i>A61P 31/20</i> (2006.01)
<i>A61P 17/06</i> (2006.01)	<i>A61P 31/22</i> (2006.01)
<i>A61P 17/08</i> (2006.01)	<i>A61P 33/02</i> (2006.01)
<i>A61P 17/14</i> (2006.01)	<i>A61P 33/08</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>A61P 35/02</i> (2006.01)
<i>A61P 27/02</i> (2006.01)	<i>A61P 35/04</i> (2006.01)
<i>A61P 27/14</i> (2006.01)	<i>A61P 37/00</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)	<i>A61P 37/06</i> (2006.01)
<i>A61P 31/00</i> (2006.01)	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>A61P 31/06</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 31/08</i> (2006.01)	

添付公開書類:

— 国際調査報告書

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、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] 細菌やウイルス、又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細胞或いはTh2細胞に機能分化する。この過程においてTh1細胞或いは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、インターフェロン α の誘導活性等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又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貪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TLR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、免疫疾患の治療又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体(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、更に詳しくは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、免疫応答調節剤、例えば、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎又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又はHPV等のウイルス性疾患、細菌感染症、癌、皮膚炎等の治療又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、癌等の免疫疾患治療剤又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、癌等の治療剤又は予防剤として有効である。

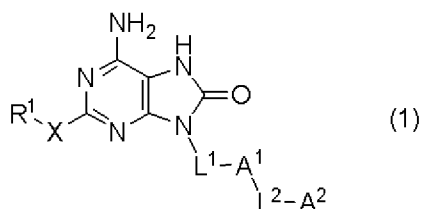
本発明は上記の知見をもとに完成するに至った。

- [0006] 本発明により、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、癌等の治療剤又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。

- [0007] すなわち、本発明は、

[1] 式(1):

[化1]



[式中、 R^1 は、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の炭素数1～12のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～10のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～10アルキニル基、置換もしくは無置換の炭素数3～8シクロアルキル基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、又は置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基を表し、

X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^2 (但し R^2 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。)、 SO 、 SO_2 又は単結合を表し (但し、 R^1 がハロゲン原子を表す場合には、 X は単結合である。)、

A^1 は、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1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和含窒素ヘテロ環もしくは不飽和の非芳香族性含窒素ヘテロ環を表し、

A^2 は、置換もしくは無置換の6～10員の芳香族炭素環 (アリール基) 又は置換もしくは無置換の5～10員の芳香族ヘテロ環 (ヘテロアリール基) を表し、

L^1 および L^2 は、独立して、炭素数1～12のアルキレン、炭素数2～12のアルケニレン、又は単結合を表し、該アルキレンもしくはアルケニレンにおける任意の1～3個のメチレン基は酸素原子、硫黄原子、 NR^3 (但し R^3 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。)、 SO 、 SO_2 、又はカルボニル基に置き換えられていてもよい。]

で表されるアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[0008] [2] R^1 におけるアルキル基、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、以下の(a)～(c)からなる群から独立して選択される1又は複数個の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、メルカプト基、オキシ基、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；

(b) 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、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基および炭素数1～6のアルキルチオ基(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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は複数個の基で置換されていてもよい。);

- [0009] (c) アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基(これらの3個の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。)、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルコキシ基および4～8員の飽和ヘテロ環基(これらの3個の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。)、および6～10員のアリール基、5～10員のヘテロアリール基、6～10員のアリールオキシ基および5～10員のヘテロアリールオキシ基(これらの4個の基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。)、

R^1 におけるシクロアルキル基が置換されている場合、以下の(d)～(f)からなる群から独立して選択される1又は複数個の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、オキソ基、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;

- [0010] (e) 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および炭素数1～6のアルキルチオ基(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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は複数個の基で置換されていてもよい。);

(f) アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基(これらの3個の基は、以下の(k)、(l)および(m)から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。)、6～10員のアリール基および5～10員のヘテロアリール基(これらの2個の基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。)、

[0011] R^1 におけるアリール基およびヘテロアリール基が置換されている場合、以下の(g)～(j)からなる群から独立して選択される1又は複数個の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1～6のアルコキシ基、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、および炭素数1～6のアルキルチオ基(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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は複数個の基で置換されていてもよい。);

[0012] (i) 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、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基および炭素数1～6のアルコキシ基から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。);

;

(j) アミノ基、カルバモイル基、およびスルファモイル基(この群の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。);

(k) 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、および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のアルコキシ基および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。);

[0013] (l) 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、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、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、又は炭素数1～6のアルキルチオ基で置換されていてもよい。);

(m) 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1～4個のヘテロ原子を有する4～8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および炭素数2～6のアルキルカルボニル基から選択される同一又は異なる1又は複数個の基で置換されていてもよい。);

[0014] A¹における4～8員の含窒素ヘテロ環が置換されている場合、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、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のアルキルカルボニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基からなる群から独立して選択される1又は複数個の基で置換されており;

A²における6～10員の芳香族炭素環(アリール基)および5～10員の芳香族ヘテロ環(ヘテロアリール基)が置換されている場合、以下の(g')～(i')からなる群から独立

して選択される1又は複数個の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のアルキルチオ基[この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基(前記アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基は、以下の(j')および(k')から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。)から選択される1又は複数の基で置換されていてもよい。];

(i') アミノ基、カルバモイル基、およびスルファモイル基(この群の基は、以下の(j')および(k')から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。);

[0015] (j') 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、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、炭素数1～6のアルキル基および炭素数1～6のアルコキシ基から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。);

[0016] (k') 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1～4個のヘテロ原子を有する4～8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、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基および炭素数2～6のアルキルカルボニル基から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。)、[1]に記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩;

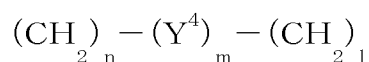
[3] 式(1)において、A¹が、それぞれ置換もしくは無置換の、ピロリジン、ピペリジン、アゼチジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンー1-オキシド

、又はチオモルホリン-1, 1-ジオキソドである、[1]又は[2]に記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

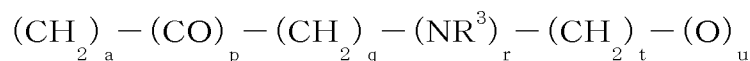
[4] 式(1)において、 A^2 が、それぞれ置換もしくは無置換の、フェニル基、ピリジル基、フリル基、イミダゾリル基又はチエニル基である[1]～[3]のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[5] 式(1)において、 A^1 が、ピロリジン、ピペリジン又はピペラジンであり、そして A^2 が、それぞれ置換もしくは無置換のフェニル基又はピリジル基である、[1]～[4]のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[0017] [6] 式(1)において、 L^1 が次式：



[式中、 n および l は独立して、0～5の整数を表し、 m は0又は1を表し、そして Y^4 は酸素原子又は NR^3 を表す(但し R^3 は上記[1]における定義と同義である。)]を表し、 L^2 が単結合、酸素原子、カルボニル基、炭素数1～10の直鎖もしくは分枝のアルキレン、炭素数2～10の直鎖もしくは分枝のアルケニレン、又は次式：



[式中、 R^3 は前記 R^3 の定義と同義であり、 a 、 t および q は独立して、0～4の整数を表し、 p 、 r および u は独立して、0又は1を表す。但し r および u が1の場合、 t は2以上である。]

を表す、[1]～[5]のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[0018] [7] 式(1)において、 L^1 が炭素数2～8の直鎖もしくは分枝のアルキレンであり、そして L^2 が単結合、酸素原子、カルボニル基、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝のアルキレン又は炭素数2～6の直鎖もしくは分枝のアルケニレンである、[1]～[5]のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[8] R^3 が、水素原子又は炭素数1～4のアルキル基である、[1]～[7]のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

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

- [0019] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-[4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]プロピル)-8-オキソアデニン、
9-(3-[4-ベンジルピペリジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-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-(3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル]プロピル)-8-オキソアデニン、
2-ブトキシ-9-(3-[4-シンナミルピペラジン-1-イル]プロピル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン、
9-(7-[4-(4-アセチルフェニル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-2-ブトキシ-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-(7-[4-(4-ピリジル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-8-オキソアデニン、
2-ブトキシ-9-(7-[4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-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-(7-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-8-オキソアデニン、
6-アミノ-9-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン、
- [0020] 6-アミノ-9-{2-[1-(4-ジメチルアミノメチルベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン、
9-[1-(3-{N-ベンジル,N-メチルアミノ}プロピル)ピペリジン-4-イル]メチル-2-ブトキシ-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-{1-[3-(N-2-フェノキシエチル-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-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-[7-(4-{2-[N-メチル-N-ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン、
2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン、

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-フェノキシエチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン、
9-(3-[2-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン、
9-(3-[3-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-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-(3-{1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イル}プロピル)-8-オキソアデニン、
2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-{1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン}-4-イル]プロピル)-8-オキソアデニン；

- [0021] [10] [1]～[9]のいずれかに記載のアデニン化合物又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；
[11] [1]～[9]のいずれかに記載のアデニン化合物又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；
[12] [1]～[9]のいずれかに記載のアデニン化合物又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応答調節剤；
[13] [1]～[9]のいずれかに記載のアデニン化合物又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、ウイルス性疾患又は癌の治療剤又は予防剤；
[14] [1]～[9]のいずれかに記載のアデニン化合物、又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、細菌感染症又は皮膚炎の治療剤又は予防剤；
に関する。

- [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、又はヨウ素が挙げられる。好ましくはフッ素、又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、又はデシル基が挙げられる。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。

[0023] 「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、又はデセニル基が挙げられる。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2~10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、ノニニル基、又はデシニル基が挙げられる。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。

[0024] 「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、又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、又はシクロオクチルオキシ基が挙げられる。

[0025] 「アリール基」としては、6～10員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、又は2-ナフチル基が挙げられる。好ましくはフェニル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」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1～4個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2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、又はオキサゾリル基が挙げられる。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又は窒素原子上で結合してよい。好ましくは、単環性の5もしくは6員のヘテロアリール基が挙げられる。

「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1～4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挙げられ、該硫黄原子は1又は2個の酸素原子で置換されていてもよい。具体的には、アゼチジニル基、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-オキソチオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフラニル基、又はオキサゾリジニル基が挙げられる。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又は窒素原子上で結合してよい。好ましくは4～8員の単環性の飽和ヘテロ環基が挙げられる。

[0026] 「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、又は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1~10、更に好ましくは炭素数1~8、更に好ましくは炭素数1~6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを挙げることができる。

[0027] 「ハロアルキル基」としては、1~5個の同一又は異なるハロゲン原子で置換された炭素数1~6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、又はペンタフルオロエチル基が挙げられる。

「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、又はデシルオキシ基が挙げられる。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個の同一又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-フルオロエトキシ又はペンタフルオロエトキシ基が挙げられる。

[0028] 「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」もしくは「アルキルスルフィニル基」における「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。

「アルキルチオ基」としては、直鎖もしくは分枝の炭素数1～10のアルキルチオ基が挙げられ、好ましくは炭素数1～6のアルキルチオ基、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。

「アルキルカルボニル基」としては、直鎖もしくは分枝の炭素数2～11のアルキルカルボニル基が挙げられ、好ましくは炭素数2～6のアルキルカルボニル基、更に好ましくは、炭素数2～5の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」としては、直鎖もしくは分枝の炭素数2～11のアルキルカルボニルオキシ基が挙げられ、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、更に好ましくは、炭素数2～5のアルキルカルボニルオキシ基が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、直鎖もしくは分枝の炭素数1～10のアルキルスルホニル基が挙げられ、好ましくは炭素数1～6のアルキルスルホニル基、更に好ましくは、炭素数1～4の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」としては、直鎖もしくは分枝の炭素数1～10のアルキルスルフィニル基が挙げられ、好ましくは炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、更に好ましくは炭素数1～4の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。すなわち「アルコキシカルボニル基」としては、直鎖もしくは分枝の炭素数2～11のアルコキシカルボニル基が挙げられ、好ましくは炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、更に好ましくは炭素数2～5のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

「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。

[0030] 「シクロアルキルカルボニル基」としては、3～8員の単環性のシクロアルキルカルボニル基が挙げられ、好ましくは、4～6員のシクロアルキ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」としては、3～8員の単環性のシクロアルキルカルボニルオキシ基が挙げられ、好ましくは、4～6員のシクロアルキ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」としては、3～8員の単環性のシクロアルキルスルホニル基が挙げられ、好ましくは、4～6員のシクロアルキ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」としては、3～8員の単環性のシクロアルキルスルフィニル基が挙げられ、好ましくは、4～6員のシクロアルキ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。「シクロアルコキシカルボニル基」としては、3～8員の単環性のシクロアルコキシカルボニル基が挙げられ、好ましくは、4～6員のシクロアルコキシカルボニル基が挙げられる。

[0031] 「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-ナフトキシ基又は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-ナフトロイル基又は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又は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又は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。

[0032] 「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

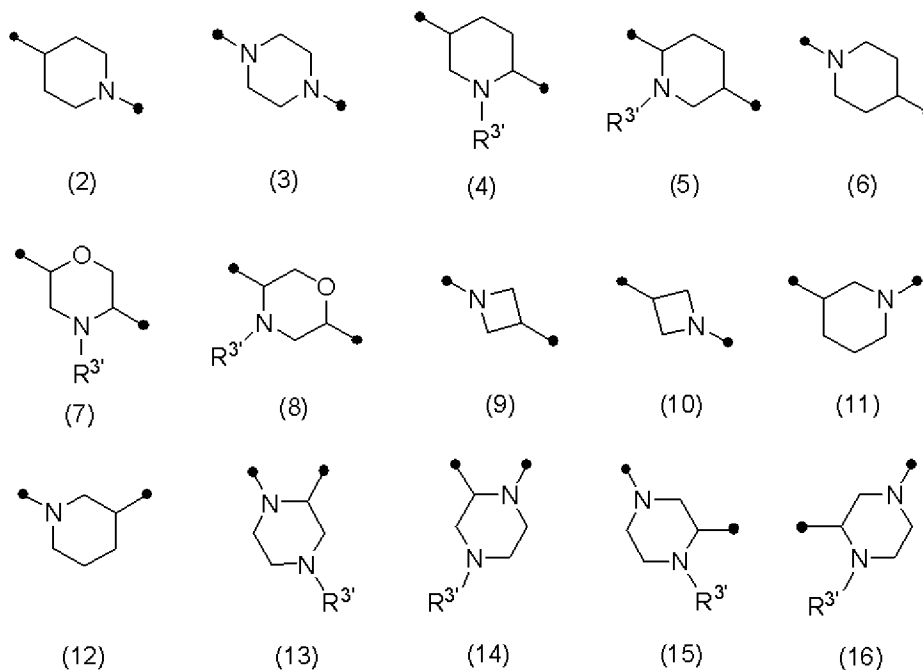
ル基」および「ヘテロアリールスルフィニル基」における「ヘテロアリール」としては前記ヘテロアリール基と同じものが挙げられる。具体的な「ヘテロアリールオキシ基」としては、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、フリルオキシ基、又はチエニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールカルボニル基」としては、ピロリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、ピリダジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、又はチエニルカルボニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールオキシカルボニル基」としては、ピロ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、又はチエニルオキシカルボニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリー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、又はチエニルカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールスルホニル基」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、又はチエニルスルホニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールスルフィニル基」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、又はチエニルスルフィニル基が挙げられる。

- [0033] A^1 における「飽和の含窒素ヘテロ環」としては、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1～4個のヘテロ原子（少なくとも1個は窒素原子である）を含む4～8員の飽和の含窒素ヘテロ環が挙げられ、該硫黄原子は1又は2個の酸素原子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、チオモルホリンー1-オキシド、チオモルホリンー1, 1-ジオキシド、又はパーヒドロアゼピンが挙げられる。式(1)において、 A^1 は二価の基であるため上記環上の二つの水素原子が結合手となる。

また、 A^1 における「不飽和の含窒素ヘテロ環」としては、1もしくは2の二重結合を環内に有する、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1～2個のヘテロ原子(少なくとも1個は窒素原子である。)を含む5～7員の不飽和の非芳香性の含窒素ヘテロ環が挙げられ、該硫黄原子は1又は2個の酸素原子で置換されていてもよい。具体的には、環内に1個の二重結合を有する5員環の非芳香性の不飽和含窒素ヘテロ環や、環内に1もしくは2個の二重結合を有する6～7員環の非芳香性の不飽和含窒素ヘテロ環が挙げられる。式(1)において、 A^1 は二価の基であるため上記環上の二つの水素原子が結合手となる。

[0034] A^1 における「飽和又は不飽和の含窒素飽和ヘテロ環」として、好ましくは、以下の式(2)～(16):

[化2]



(式中 $R^{3'}$ は、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

から選択される飽和の含窒素ヘテロ環の二価基、又は前記二価基において、環を形成する炭素—炭素結合又は炭素—窒素結合の1又は2個が二重結合に置換された不飽和の非芳香族性のヘテロ環の二価基が挙げられる。

A^1 は更に好ましくは、上記式(2)～(16)で表される飽和の含窒素ヘテロ環の二価基から選択される。 A^1 は特に好ましくは、式(2)、式(3)又は式(6)で表される二価基

を表す。

- [0035] A^2 における芳香族炭素環(アリール基)としては、フェニル又はナフチルが挙げられ、結合位置は特に限定されない。

A^2 における芳香族ヘテロ環(ヘテロアリール基)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1～4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(ヘテロアリール基)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。具体的には、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルが挙げられる。好ましくは、単環性の5～6員の芳香族ヘテロ環(ヘテロアリール基)が挙げられる。

- [0036] 置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基は、同一もしくは異なる1又は複数、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個の置換基で置換されている。

置換シクロアルキル基および置換飽和ヘテロ環基は、同一もしくは異なる1又は複数、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個の置換で置換されている。

置換アリール基、置換ヘテロアリール基、置換アリールオキシ基および置換ヘテロアリールオキシ基は、同一もしくは異なる1又は複数、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個の置換基で置換されている。

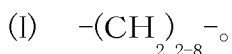
アミノ基、カルバモイル基又はスルファモイル基の2個の置換基が一緒になって窒素原子とともに形成する「含窒素飽和ヘテロ環」としては、具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、パーヒドロアゼピン等が挙げられる。

- [0037] 式(1)において、 A^2 は好ましくは、それぞれ置換もしくは無置換の、フェニル基、又は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の硫黄原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロ環(ヘテロアリール基)を表わし、化学的に安定であれば置換位置は特に限定されない。更に好ましくはそれ

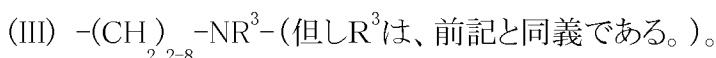
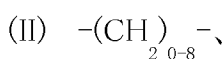
ぞれ置換もしくは無置換の、フェニル基、ピリジル基又はフリル基が挙げられる。

[0038] 式(1)において、「 $-L^1-A^1-L^2-$ 」に相当する部分構造の好適な例について以下に説明する。

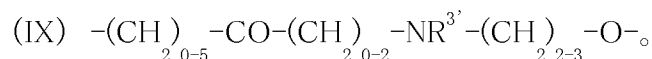
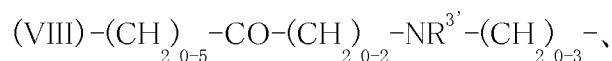
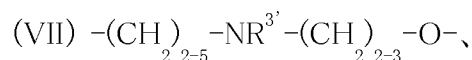
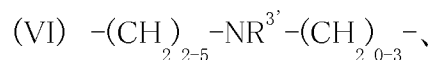
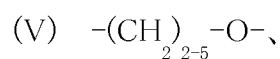
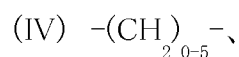
A^1 の環上の窒素原子が L^1 と結合している場合、好ましい L^1 として、下記の(I)で示される基が挙げられる(ここで L^1 は、左側の結合でアデニン骨格と結合している。):



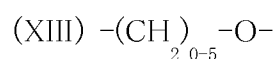
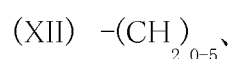
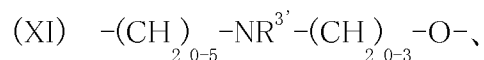
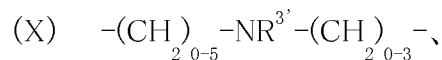
A^1 の環上の炭素原子が L^1 と結合している場合、好ましい L^1 として、下記の(II)又は(III)で示される基が挙げられる(ここで L^1 は、左側の結合でアデニン骨格と結合している。):



A^1 の環上の窒素原子が L^2 と結合している場合、好ましい L^2 として、カルボニル基、又は下記の(IV)～(IX)で示される基が挙げられる(ここで L^2 は、左側の結合で A^1 と結合している。):



[0039] A^1 の環上の炭素原子が L^2 と結合している場合、好ましい L^2 として、カルボニル基、又は下記の(X)～(XII)で示される基が挙げられる(ここで L^2 は、左側の結合で A^1 と結合している。):



(上記式(VI)～(XI)における $R^{3'}$ は、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。

)。

式(1)において、 R^3 は好ましくは、水素原子、又は炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子又はメチル基を表す。

[0040] 式(1)において、Xが NR^2 で表される場合、 R^2 は好ましくは、水素原子、又は炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子又はメチル基を表す。Xは好ましくは、酸素原子、又は単結合を表す。

[0041] 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、又は2-メチルブチル基が挙げられる。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。

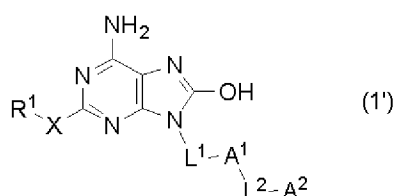
R^1 が置換アルキル基を表す場合の置換基としては、上述のアルキル基の置換基が挙げられるが、好ましい置換基としては、フッ素原子、水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、又は炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基が挙げられ、同一もしくは異なる1又は複数の置換基、好ましくは1～5、更に好ましくは1～3の置換基で置換されていてもよい。更に好ましい置換基としては水酸基、又は炭素数1～3の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられ、1～3個の置換基で置換されている。

[0042] 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つてもよい。

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'):

[0043] [化3]



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

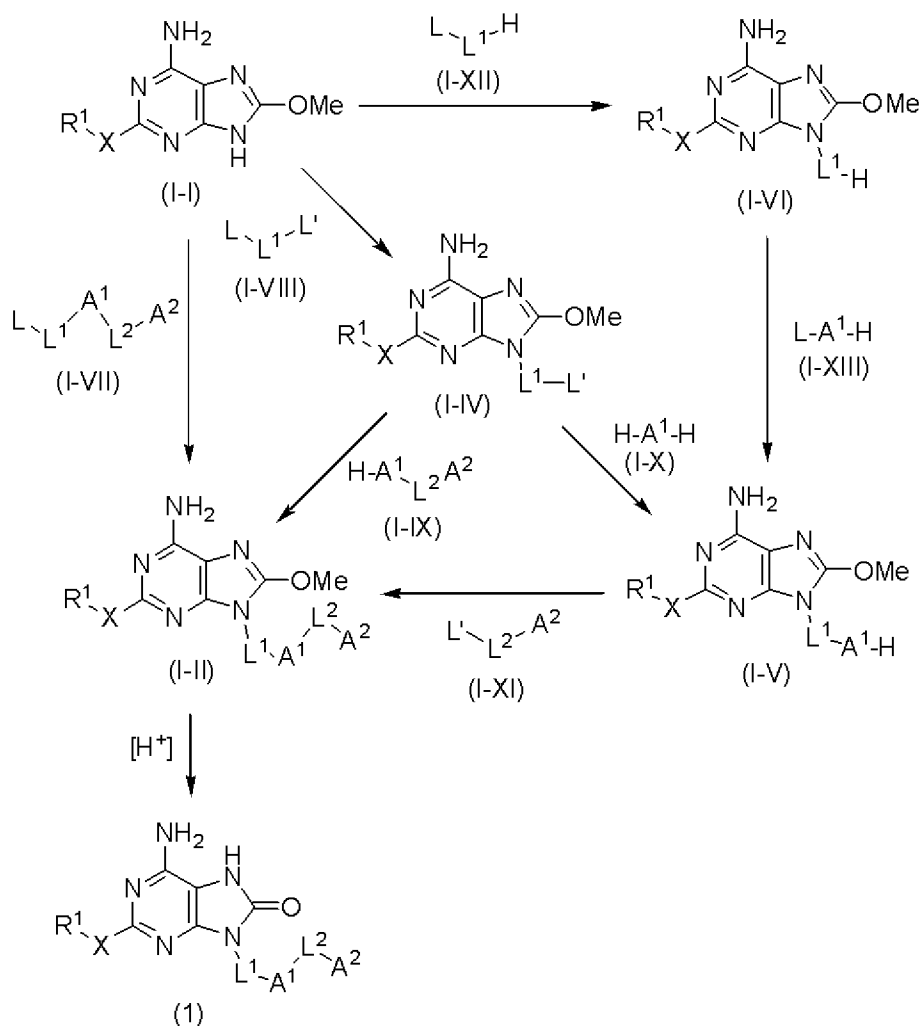
で表されるヒドロキシ体である。

[0044] 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、更にはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性或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、又はエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

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は、以下の方法に準じ、或いは公知の方法又はそれに準じた方法に従い製造することができる。

[0045] 製造方法1

[化4]



(式中、 L 、 L' は同一又は異なってもよい脱離基を表し、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 X 、 L^1 および L^2 は前記と同義である。)

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、脱水縮合反応における水酸基、アミンの還元アルキル化反応におけるオキシ基等を挙げることができる。

[0046] [工程1]

化合物(I-II)は、化合物(I-I)と化合物(I-VII)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。例えば化合物(I-I)と化合物(I-VII)で表されるハロゲン化物をアルキル化反応により縮合することができる。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、又は t -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。

[0047] [工程2]

式(1)の化合物は、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、又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、又は、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、又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。

なお、化合物(I-I)から化合物(I-II)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-VIII)と反応させて化合物(I-IV)へと変換し、更に上記工程1と同様の方法、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法で化合物(I-IX)と反応させて化合物(I-II)を得ることもできる。

[0048] 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、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法で化合物(I-X)と反応させて化合物(I-V)へと変換し、更に上記工程1と同様の方法で化合物(I-XI)と反応させて化合物(I-II)を得ることもできる。

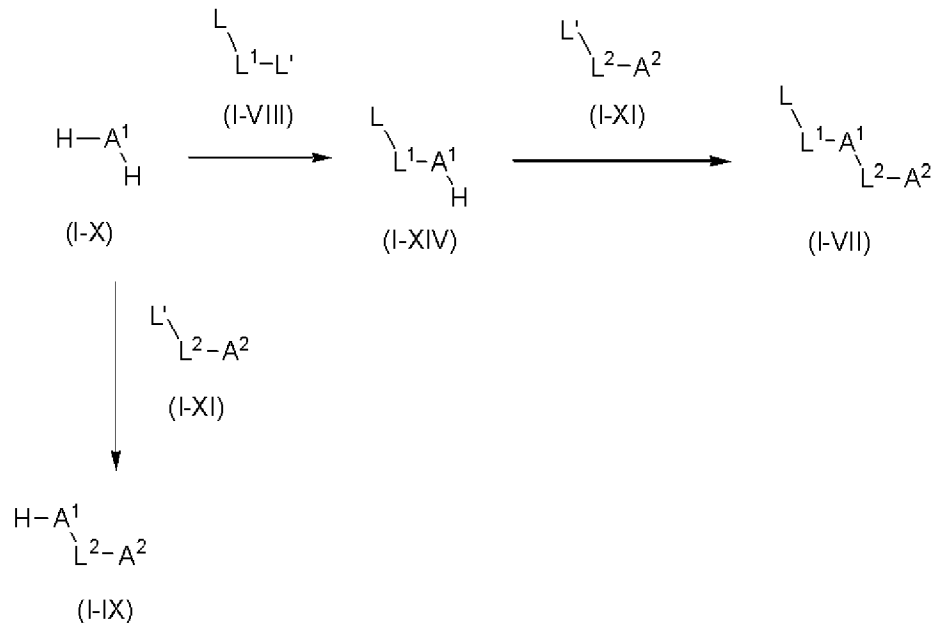
また、化合物(I-I)から化合物(I-V)を製造する工程において、化合物(I-I)を、上記工程1と同様の方法で化合物(I-XII)と反応させて化合物(I-VI)へと変換し、更に上記工程1と同様の方法、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法で化合物(I-XIII)と反応させて化合物(I-V)を得ることもできる。

[0049] [工程3]

また、化合物(I-VII)および化合物(I-IX)は以下に示す製造方法で製造することが

できる。

[化5]



(式中、L、L'、A¹、A²、L¹およびL²は前記と同義である。)

化合物(I-XIV)は、化合物(I-X)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。続いて、化合物(I-VII)は、化合物(I-XIV)と化合物(I-XI)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。

また、化合物(I-IX)は、化合物(I-X)と化合物(I-XI)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。

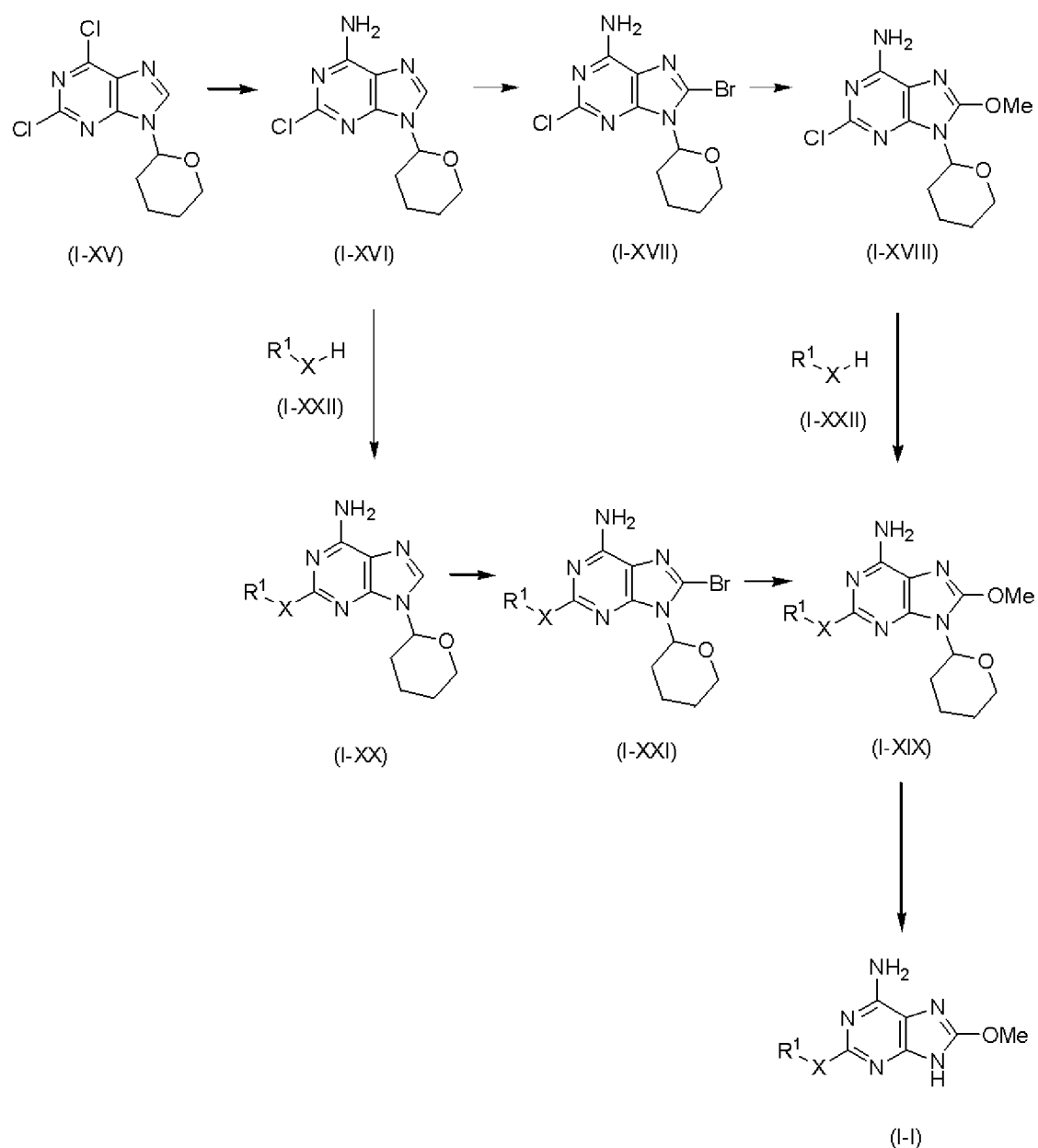
[0050] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド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。

また、本発明の化合物、又はその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、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。

[0051] [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6]



(式中、 R^1 およびXは前記と同義である。)

化合物(I-XVI)は、化合物(I-XV)とアンモニアを水溶液中、有機溶媒中、或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、ジグライ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。

[0052] 化合物(I-XVII)は、化合物(I-XVI)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、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、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。

化合物(I-XVIII)は、化合物(I-XVII)とナトリウムメト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、又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-XVIII)は、化合物(I-XVII)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。

[0053] 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-XIX)は、化合物(I-XVIII)と化合物(I-XXII)とを反応させることにより得ることができる。

Xが NR^2 (R^2 は前述と同義)の場合、塩基存在下又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、又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、又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、或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。

[0054] Xが酸素原子又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、又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、又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、或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。

[0055] また、Xが SO_2 の場合、対応するXが硫黄原子である製造中間体を、オキソン (Oxon e) (登録商標) 又はm-クロロ過安息香酸 (mCPBA) で酸化すればよい。

なお、化合物(I-XVI)から化合物(I-XIX)を製造する工程において、上記と同様の方法で、化合物(I-XX)を合成し、化合物(I-XXI)へと変換した後、化合物(I-XIX)を得ることもできる。

化合物(I-I)は、化合物(I-XIX)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。

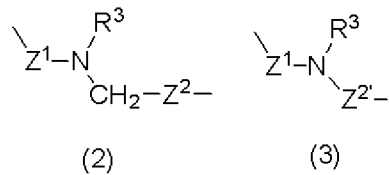
酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、又は、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択

される。

[0056] 製造方法2

L^2 におけるメチレンが NR^3 で置き換えられ、 L^2 が以下の式(2)又は式(3)で表される基:

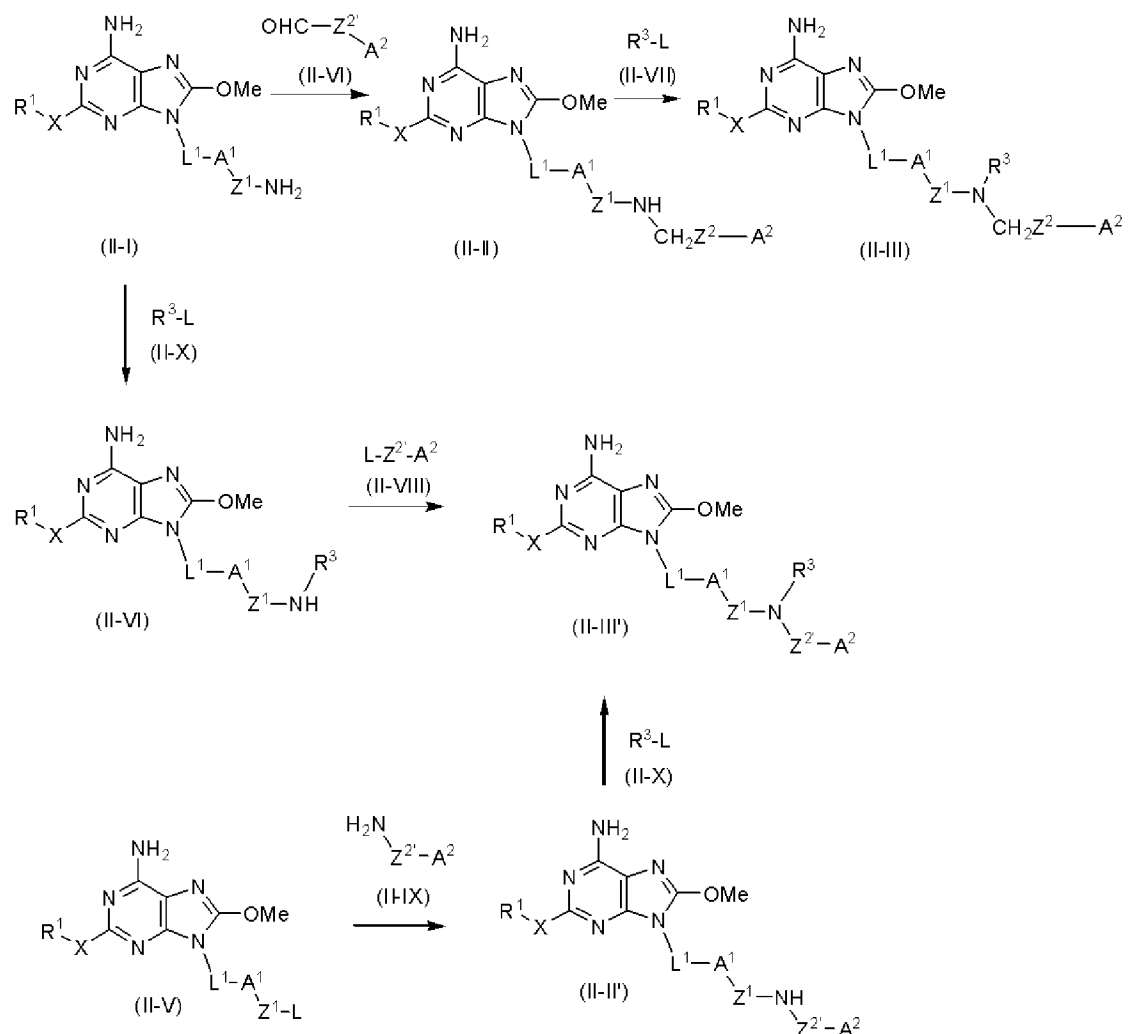
[化7]



(式中、 Z^1 および $Z^{2'}$ はアルキレンを表し、 Z^2 は単結合又はアルキレンを表し、そして R^3 は前記と同義である。)

で表される場合、以下の方法により合成することができる。

[0057] [化8]



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

すなわち、化合物(II-I)をメタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)等の還元剤を用いて化合物(II-VI)のアルデヒド化合物と反応させることにより、化合物(II-II)を得ることができる。

[0058] また、化合物(II-V)を塩基存在下又は非存在下、化合物(II-IX)とN-アルキル化反応させることにより、化合物(II-II')を得ることもできる。N-アルキル化反応に用いられ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、又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、又は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を用いることができ、或いは無溶媒で行ってもよい。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。

[0059] R^3 がアルキル基を表す場合、化合物(II-II)をアセトニトリルもしくはジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下で、化合物(II-X)で表されるハロゲン化アルキル試薬と反応させることにより、化合物(II-III)を得ることができる。

或いは、化合物(II-I)を、製造方法2の化合物(II-II)から化合物(II-III)の合成と同様の方法で化合物(II-VI)へと変換し、更に、上述のN-アルキル化反応により化合物(II-III')を得ることもできる。

[0060] 得られた化合物(II-III)および化合物(II-III')は、製造方法1の化合物(I-II)から式(1)の化合物を得る工程と同様にして、本発明の化合物である8-オキソ体へ変換することができる。

また、本発明の化合物、又はその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、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。

[0061] 本発明の式(1)の化合物、又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)、又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ドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、又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。

[0062] 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、又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、又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、又はカンファースルホン酸もしくはブ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。

[0063] 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。

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、又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又は塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

[0064] 本発明のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩は、Toll様受容体(Toll-like receptor: TLR)、更に詳しくは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又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又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又は予防剤として有用である。

[0065] (1) 呼吸器系疾患として、間欠性又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、急性又は慢性の鼻炎;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。

- [0066] (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。
- [0067] (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；外陰陰炎；ペーロニ病；勃起障害（男性および女性）。
- [0068] (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、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、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、又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。
- (7) 癌疾患として、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、卵巣癌、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。

[0069] (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。

或いは、本発明のアデニン化合物又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。

[0070] 本発明のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩は、TLR活性化作用、更に詳しくはTLR7活性化作用を有する。また、本発明のアデニン化合物、又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。

[0071] 本発明のアデニン化合物、又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・症状の治療又はリスク軽減に有用である。

[0072] 本明細書において「予防剤」とは、投与時点では疾患に罹患していないもしくは健康状態が悪くない患者に対して疾患への罹患や症状の悪化を防止するために投与されるものである。「予防」は、特に以前に疾患の症状があった人間や、疾患に罹患するリスクが増えていると考えられる人間に対して適切であると期待されている。特定

の疾患に罹患したり症状が進行するリスクのある人間は一般に当該疾患に罹患しやすい家系であったり、遺伝子診断もしくは当該疾患の診断によって同定される。

[0073] 本発明のアデニン化合物、又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、経口又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る、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又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。

[0074] 本発明のアデニン化合物、又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、又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。

[0075] 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；ショ糖、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、ショ糖、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。或いは、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。

[0076] 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、又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。

[0077] 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、水性又は油性基剤に好適な増粘剤および／又はゲル化剤および／又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／又は液体パラフィンなどの油又は落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、又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／又はモノステアリン酸グリセリルおよび／又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、水性又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、又は増粘剤を含んでいてもよい。

[0078] 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、又はデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性又は非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤又は防腐剤を含んでもよい。

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、又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。

[0079] 吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液又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又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)又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、例えばオレイン酸又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。

[0080] 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又はカートリッジは、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又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又はカートリッジには通常20 μ g～10mgの本発明の化合物が含まれる。又は別法として、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又はその薬学上許容される塩を10 μ 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又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。

[0081] 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できる

。すなわち、好適な製剤例としては、軟膏、ローション剤（溶液又は懸濁液）、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又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、気道吸収剤又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、吸入又は通気用散剤において用いられる割合は、0.1～5％の範囲内である。

[0082] エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量又はエアゾルの「ひと吹きの量」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回又は1日に数回、例えば2、3、4又は8回でよく、例えば各回1、2又は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、本明細書の実施例に記載されている方法等が挙げられる。

[0083] 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、又は式(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又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(例えばエンブレレ)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、静脈内或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、アウラノフィン又は他の非経口もしくは経口の金製剤等が挙げられる。

[0084] 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)阻害剤又は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;テボキサリン;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。

[0085] 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トニ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阻害剤又はPDE5阻害剤との併用療法を包含する。

[0086] 本発明はまた、経口又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。

[0087] 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。

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。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 本発明はまた、本発明の化合物と、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR

4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(CCファミリー);CXC R1、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。

[0092] 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又は阻害剤との併用療法を包含する。

[0093] 本発明はまた、本発明の化合物と、イムノグロブリン(Ig)、イムノグロブリン製剤、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。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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、オキサリプラチン、ミリプラチン、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、テモゾラミド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、ドキソルビシン、アムルビシン、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ノ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)、

[0097] (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、リュ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)、アロマターゼ阻害剤(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、

(iii) がん細胞の浸潤を阻害する薬剤(例えば、4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン(AZD0530;国際公開パンフレットWO01/94341)およびN-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(ダサチニブ、BMS-354825;J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)などのc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、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ゲン活性化受容体の機能の阻害剤、又はヘパラナーゼ抗体)、

[0098] (iv) 成長因子の機能阻害剤:例えば成長因子抗体および成長因子受容体抗体(例えば抗erbb2抗体トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))、抗erbB1抗体セツキシマブ[Erbbitux,C225]、および、Sternら,Critical reviews in oncology/haematology, 2005,54,

11-29に記載の成長因子もしくは成長因子受容体の抗体);チロシンキナーゼ阻害剤、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(CI 1033)等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤);ラパチニブなどのerbB2チロシンキナーゼ阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、イマチニブなどの血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、セリン/スレオリンキナーゼ機能阻害剤(例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤等のRas/Rafシグナリング阻害剤で、ソラフェニブ(BAY43-9006)などが挙げられる)、MEKおよび/又はAKTキナーゼ細胞シグナリング阻害剤、c-kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、IGF(インスリン様成長因子)受容体キナーゼ阻害剤等を含み;および、aurora キナーゼ阻害剤(例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528およびAX39459)および/又はCDK2および/又はCDK4阻害剤サイクリン依存キナーゼ阻害剤、

- [0099] (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(Avastin(登録商標))、および、4-(4-ブromo-2-フルオロアニリノ-6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン(ZD6474;WO01/32651の実施例2)、4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キナゾリン(AZD2171;WO00/47212の実施例240)、バタラニブ(PTK787;WO98/35985)およびSU11248(スニチニブ;WO01/60814)などのVEGF受容体キナーゼ阻害剤、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 $\alpha v \beta 3$ 機能阻害剤又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(vascular damaging agents)剤、

- [0100] (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、チミジンキナーゼ又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又は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

- [0101] 本明細書に記載の製造方法に準じて、以下の化合物を製造した。尚、本明細書における略号は以下のとおりである：

EtOAc:酢酸エチル

DCM:ジクロロメタン

NBS:N-ブロモコハク酸イミド

DMF:N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO:ジメチルスルホキシド

THF:テトラヒドロフラン

TFA:トリフルオロ酢酸

MS:マスマスペクトロメトリー

APCI:Atmospheric Chemical Ionization Method

HCL:塩酸

- [0102] 本明細書において、逆相HPLCは、「Waters Symmetry C8, Xterra or Phenomenex Gemini columns」を用い、溶出溶媒には、アセトニトリルおよびバッファー（酢酸アンモ

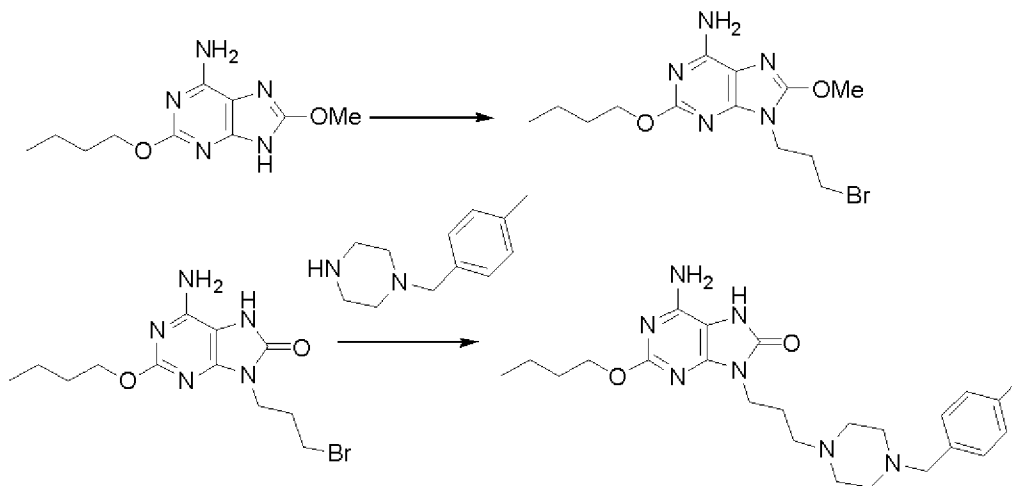
ニウム水溶液、アンモニア水溶液、蟻酸水溶液もしくはトリフルオロ酢酸水溶液)を用いた。また、カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルを用いて行った。また、SCX は、スルホン酸吸着剤を用いる固相抽出(solid phase extraction)を意味し、混合物はスルホン酸吸着剤に吸着され、メタノールやアセトニトリル等の溶媒で溶出される。次いで、有離の塩基性生成物がアンモニア水/メタノール・アセトニトリル等の溶媒で、溶出される。

[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。

[0104] 実施例1

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-[4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-[4-(4-methylbenzyl)piperazin-1-yl]propyl)-8-oxoadenine) の合成

[0105] [化9]



工程(i)

9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-イルアミン (9-(3-Bromopropyl)-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-ylamine)

2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 5g (14.2mmol) のジメチルホルムアミド(50ml)溶液に1,3-ジブロモブタン(7.2ml)、炭酸カリウム(9.2g)を加えて室温で1.5時間攪拌した。水(200ml)、酢酸エチル(75ml)を加えて抽出し、更に酢酸エチル(75ml)で2回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した

後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にジエチルエーテル(25ml)を加え、析出した結晶を濾取し、エーテル(5ml)で洗浄、乾燥し、白色固体として副題化合物3.6gを得た。

収率71%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.24 (2H, brs), 4.29 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.13 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.38 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.34 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 1.80–1.73 (2H, m), 1.54–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0106] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-(3-プロモプロピル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン

工程(i)で得られた化合物1g (2.79mmol)のメタノール(2ml)溶液に4N-塩酸-ジオキサン(2ml)を加え室温で3.5時間攪拌した。0°Cで28%アンモニア水を加えて中和し1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水(2ml)で2回、メタノール(2ml)で2回洗浄、乾燥し、白色固体として副題化合物882mgを得た。収率92%

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.89 (1H, brs), 6.43 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.80 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.53 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.20 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 1.68–1.61 (2H, m), 1.42–1.36 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0107] 工程(iii)

工程(ii)で得られた化合物180 mg、炭酸カリウム140 mgおよび4-メチルベンジルピペラジン130 mgをDMF 5 mLに加え、70°Cで3時間加熱攪拌した。不溶物を濾別後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフによって精製し($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:28\%\text{NH}_3\text{ aq.}=100:3:2$)、標題化合物48mgを得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.82 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.39 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.69 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.36 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.27 (12H, m), 1.76 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

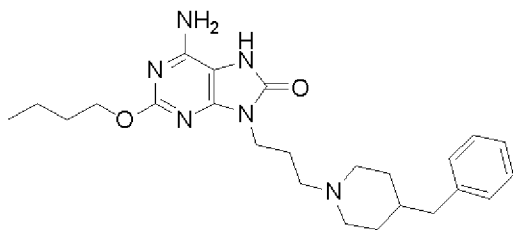
[0108] 実施例1と同様の方法により、以下の実施例2～8の化合物を合成した。

実施例2

9-(3-[4-ベンジルピペリジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン (9-(3-[4-Benzylpiperidin-1-yl]propyl)-2-butoxy-7,8-dihydro-8-oxoadenine

) : 収率41%

[0109] [化10]

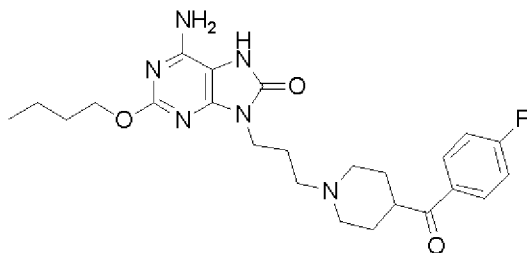


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.80 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.15 (3H, m), 6.39 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.69 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.76 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 2.46 (2H, d, $J=10.8$ Hz), 2.24 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 1.61-1.78 (6H, m), 1.36-1.44 (5H, m), 1.00 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0110] 実施例3

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル]プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-yl]propyl)-8-oxoadenine) : 収率18%

[0111] [化11]

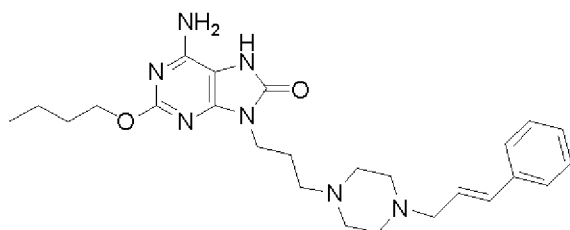


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (1H, s), 8.03 (2H, m), 7.35 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.71 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.86 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 1.99 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.51-1.72 (6H, m), 1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0112] 実施例4

2-ブトキシ-9-(3-[4-シンナミルピペラジン-1-イル]プロピル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン (2-Butoxy-9-(3-[4-cinnamylpiperazin-1-yl]propyl)-7,8-dihydro-8-oxoadenine) : 収率31%

[0113] [化12]

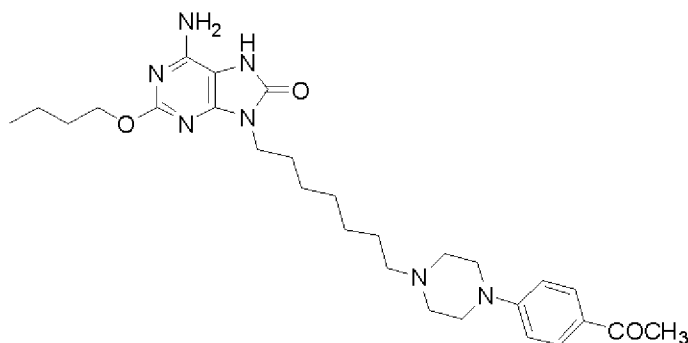


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.82 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.23 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.39 (2H, s), 6.27 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.70 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.05 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 2.32 (9H, m), 1.77 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0114] 実施例5

9-(7-[4-(4-アセチルフェニル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ)-8-オキソアデニン (9-(7-[4-(4-Acetylphenyl)piperazin-1-yl]heptyl-2-butoxy-7,8-dihydro)-8-oxoadenine) : 収率26%

[0115] [化13]

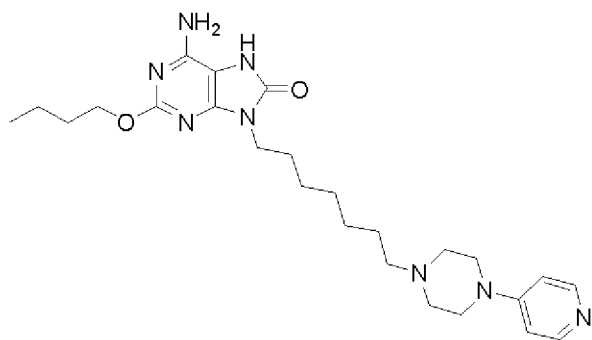


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 6.41 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.66 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.30 (4H, m), 2.45 (7H, m), 2.25 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.25-1.41 (11H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0116] 実施例6

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-[4-(4-ピリジル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(7-[4-(4-pyridyl)piperazin-1-yl]heptyl)-8-oxoadenine) : 収率5%

[0117] [化14]

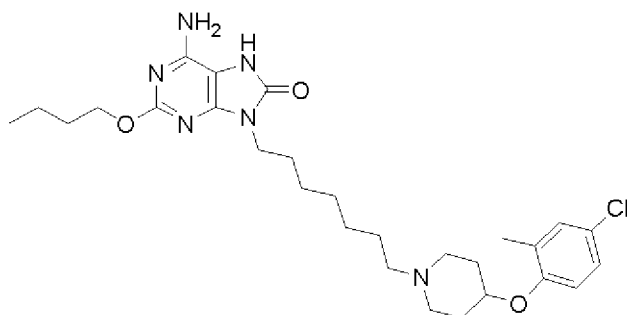


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, s), 8.14 (2H, dd, $J=1.4, 5.0$ Hz), 6.80 (2H, dd, $J=1.4, 5.0$ Hz), 6.41 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.66 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.27 (4H, m), 2.41 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 2.26 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64 (4H, m), 1.25–1.41 (11H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0118] 実施例7

2-ブトキシ-9-(7-[4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ヘプチル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン (2-Butoxy-9-(7-[4-(4-chloro-2-methylphenoxy)piperidin-1-yl]heptyl)-7,8-dihydro-8-oxoadenine): 収率68%

[0119] [化15]

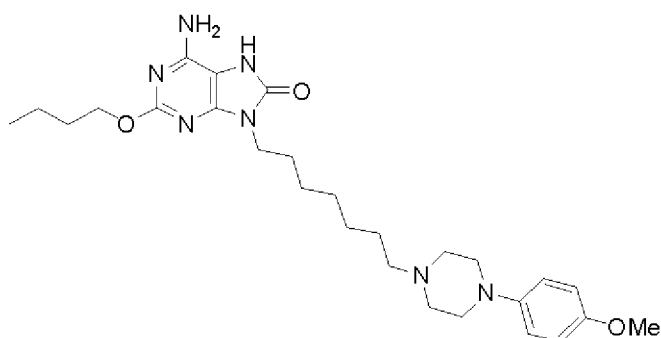


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.15 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.40 (2H, s), 4.37 (1H, t, $J=3.6$ Hz), 4.14 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.65 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.51 (2H, m), 2.22 (4H, m), 2.13 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.60–1.66 (6H, m), 1.24–1.41 (10H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0120] 実施例8

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(7-[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]heptyl)-8-oxoadenine): 収率27%

[0121] [化16]

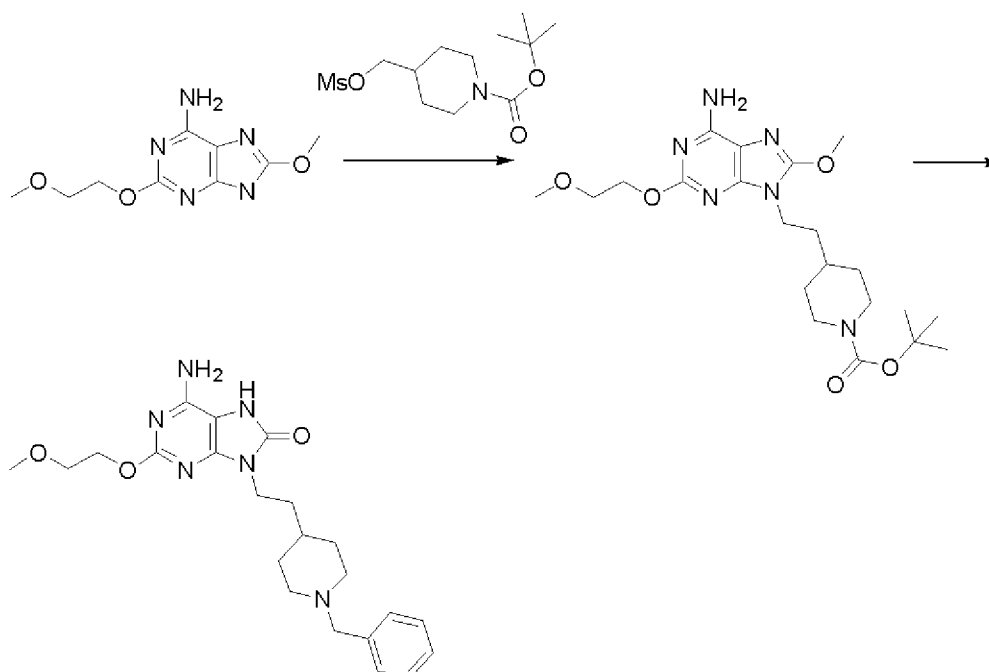


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.80 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.40 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.64 (2H, m), 2.98 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 2.48 (4H, m), 2.25 (2H, m), 1.63 (4H, m), 1.25–1.41 (11H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz)

[0122] 実施例9

6-アミノ-9-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン (6-Amino-9-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

[0123] [化17]



工程(i)

4-{2-[6-アミノ-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル]エチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4-{2-[6-Amino-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy) purin-9-yl]ethyl}piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester)

- [0124] 8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (8-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)adenine) 3.27 g (13.7 mmol)をDMF 75 mlに溶解し、炭酸カリウム 1.89 g (13.7 mmol)と4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (4-[2-(methanesulfonyloxy)ethyl] piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) 4.21 g (13.7 mmol)を加え、60°Cで2時間半撹拌した。室温まで冷却した後、炭酸塩を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=200/1~100/1)で精製し、白色固体として副題化合物3.62 g (8.04 mmol)を得た。収率60%。
¹H NMR (CDCl₃) δ 5.44 (2H, brs), 4.44 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.12 (3H, s), 3.96 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.75 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.43 (3H, s), 2.67-2.06 (2H, m), 1.83-1.65 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.33 (1H, m), 1.18-1.11(2H, m).

[0125] 工程(ii)

6-アミノ-9-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン (6-Amino-9-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

工程(i)で得た化合物 0.26 g (0.58 mmol)にトリフルオロ酢酸4 mlを加え、室温で20分撹拌した。エバポレーターでトリフルオロ酢酸を留去後、THF10 ml、臭化ベンジル 0.21 ml (1.74 mmol)、エチルジイソプロピルアミン 0.75 ml (4.35 mmol)を加え室温で15時間、次いで50°Cで1時間撹拌した。エバポレーターで濃縮後、残渣に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=100/1~20/1)で精製した。続いて、メタノール1 mlと4N塩酸/ジオキサン1 mlを加え、室温で1時間撹拌した。0°Cに冷却後、4%アンモニア水で中和し、析出した固体を濾取、水洗し、白色固体として標題化合物55 mg (0.13 mmol)を得た。収率22%。

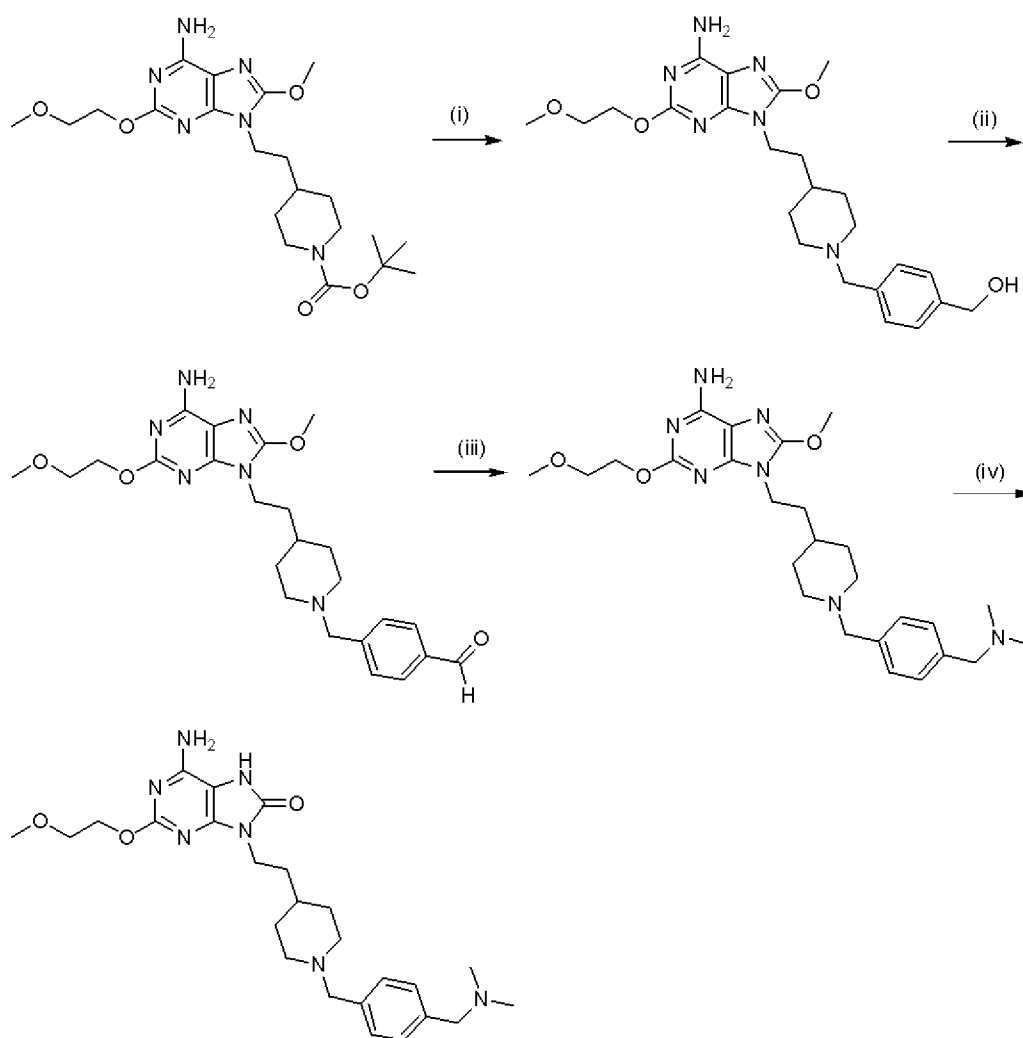
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.85 (1H, brs), 7.32-7.20 (5H, m), 6.42 (2H, brs), 4.25 (2H,

t, J = 4.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.40 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.77-2.73 (2H, m), 1.86-1.80 (2H, m), 1.71-1.67 (2H, m), 1.58-1.54 (2H, m), 1.20-1.10 (3H, m).

[0126] 実施例10

6-アミノ-9-[2-[1-(4-ジメチルアミノメチルベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン (6-Amino-9-[2-[1-(4-dimethylaminomethylbenzyl)piperidin-4-yl]ethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

[0127] [化18]



工程(i)

[4-(4-{2-[6-アミノ-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル]エチル}ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]メタノール ([4-(4-{2-[6-Amino-8-methoxy-2-(2-methoxyet

hoxy)purin-9-yl]ethyl]piperidin-1-ylmethyl)phenyl]methanol)

実施例9工程(i)で得た化合物 0.84 g (1.86 mmol)にトリフルオロ酢酸12 mlを加え、室温で20分撹拌した。エバポレーターでトリフルオロ酢酸を留去後、DMF15 ml、4-(クロロメチル)ベンジルアルコール0.32 g (2.04 mmol)、炭酸カリウム1.28 g (9.30 mmol)を加え室温で18時間撹拌した。炭酸塩を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルム/エタノール=3/1で3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、白色固体として副題化合物0.52 g (1.11 mmol)を得た。収率60%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24 (4H, brs), 5.13 (2H, brs), 4.62 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.00 (3H, s), 3.87 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.41 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.83–2.76 (2H, m), 2.07 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 1.87–1.80 (2H, m), 1.68–1.55 (4H, m), 1.26–1.10 (3H, m).

[0128] 工程(ii)

4-(4-{2-[6-アミノ-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル]エチル}ピペリジン-1-イルメチル)ベンズアルデヒド (4-(4-{2-[6-Amino-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)purin-9-yl]ethyl]piperidin-1-ylmethyl)benzaldehyde)

工程(i)で得た化合物 0.52 g (1.10 mmol)をクロロホルム20 mlに二酸化マンガン0.95 g (11.0 mmol)を加え室温で15時間撹拌した後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=100/1~50/1)で精製し、白色固体として副題化合物0.47 g (1.00 mmol)を得た。収率92%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.04 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.77–2.71 (2H, m), 1.91–1.82 (2H, m), 1.71–1.66 (2H, m), 1.63–1.57 (2H, m), 1.20–1.10 (3H, m).

[0129] 工程(iii)

9-{2-[1-(4-ジメチルアミノメチルベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル}-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-イルアミン (9-{2-[1-(4-Dimethylaminomethylbenzyl)piperidin-4-yl]ethyl}-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-6-ylamine)

工程(ii)で得た化合物 0.31 g (1.66 mmol)をTHF10 mlに溶解し、0°Cでジメチルアミン (2M THF溶液2.62 ml、5.24 mmol)と水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウム 0.56 g (2.62 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。0°Cに冷却後、飽和重曹水を加えクロロホルム/エタノール=3/1で3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/5/0~100/5/1)で精製し、白色固体として標題化合物0.28 g (0.57 mmol)を得た。収率87%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.20 (4H, brs), 6.81 (2H, brs), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.04 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.37 (2H, s), 3.33 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.77-2.70 (2H, m), 2.11 (6H, s), 1.85-1.76 (2H, m), 1.71-1.65 (2H, m), 1.62-1.56 (2H, m), 1.15-1.10 (3H, m).

[0130] 工程(iv)

6-アミノ-9-{2-[1-(4-ジメチルアミノメチルベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン (6-Amino-9-{2-[1-(4-dimethylaminomethylbenzyl)piperidin-4-yl]ethyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

工程(iii)で得た化合物 0.28 g (0.57 mmol)にメタノール3 ml、4N塩酸/ジオキササン3 mlを加え室温で1時間攪拌した。0°Cに冷却後、4%アンモニア水で中和し、析出した固体を濾取、水洗し、白色固体として標題化合物0.18 g (0.19 mmol)を得た。収率65%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, brs), 7.20 (4H, brs), 6.43 (2H, brs), 4.25 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.38 (2H, s), 3.33 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.77-2.70 (2H, m), 2.11 (6H, s), 1.86-1.78 (2H, m), 1.72-1.65 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m), 1.15-1.10 (3H, m).

[0131] 実施例11

ヒトTLR7レポーターアッセイ

ヒトTLR7又はラットTLR7のプラスミドおよびレポータープラスミド(NF- κ B-SEAP)が安定導入されたHEK293細胞をDMEM培地(10%FBS、1%NEAA、10 μ g/mL blastocidin S HCl、100 μ g/mL Zeocin)に懸濁し、96well plateに90 μ l/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 μ lを培地200 μ lで100倍希釈したもの)を96well plateに播種した細胞中に10 μ l/wellで添加した(終濃度; 1nM - 10 μ M、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 μ l/wellずつ添加した。基質添加10分後に、反応停止液(4N NaOH)を50 μ l/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(pEC50)を示す。

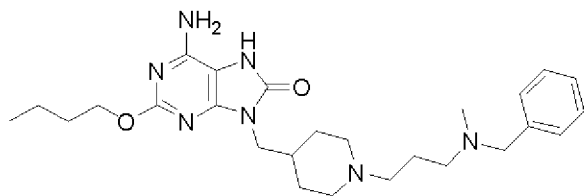
[0132] 表1

化合物	pEC50
実施例4	6.1
実施例5	6.8
実施例6	7.5
実施例7	6.2
実施例8	6.6

[0133] 実施例12

9-[1-(3-{N-ベンジル,N-メチルアミノ}プロピル)ピペリジン-4-イル]メチル-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン (9-[1-(3-{N-benzyl-N-methylamino}propyl)piperidin-4-yl]methyl-2-butoxy-7,8-dihydro-8-oxoadenine)

[0134] [化19]

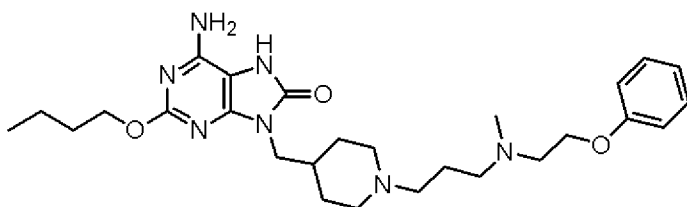


実施例9と同様の方法で、製造できる。

[0135] 実施例13

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-(N-2-フェノキシエチル-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{1-[3-(N-2-phenoxyethyl-N-methylamino)propyl]piperidin-4-ylmethyl}-8-oxoadenine)

[0136] [化20]

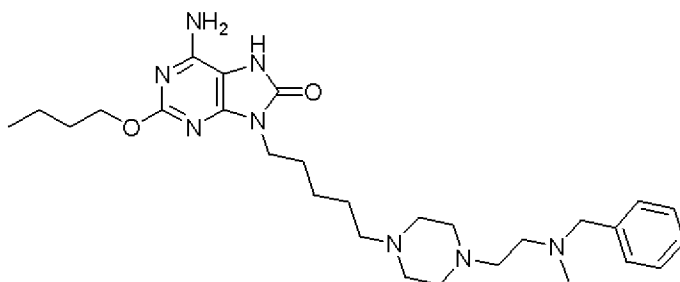


実施例9と同様の方法で、製造できる。

[0137] 実施例14

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[7-(4-{2-[N-methyl-N-benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine)

[0138] [化21]

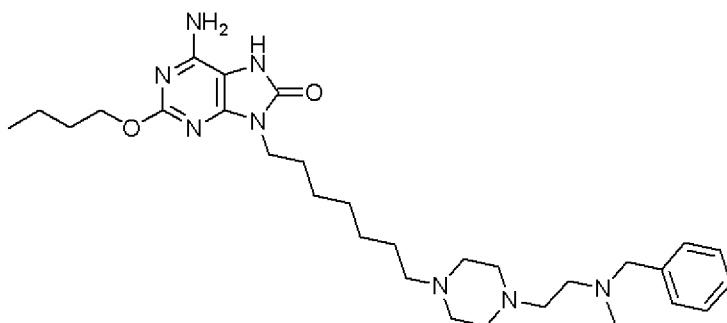


実施例1と同様の方法で、製造できる。

[0139] 実施例15

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[7-(4-{2-[N-methyl-N-benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine)

[0140] [化22]

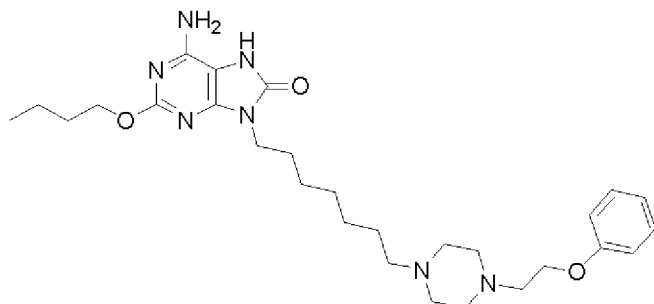


実施例1と同様の方法で、製造できる。

[0141] 実施例16

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-フェノキシエチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(7-{4-[2-phenoxyethyl]piperazin-1-yl}heptyl)-8-oxoadenine)

[0142] [化23]

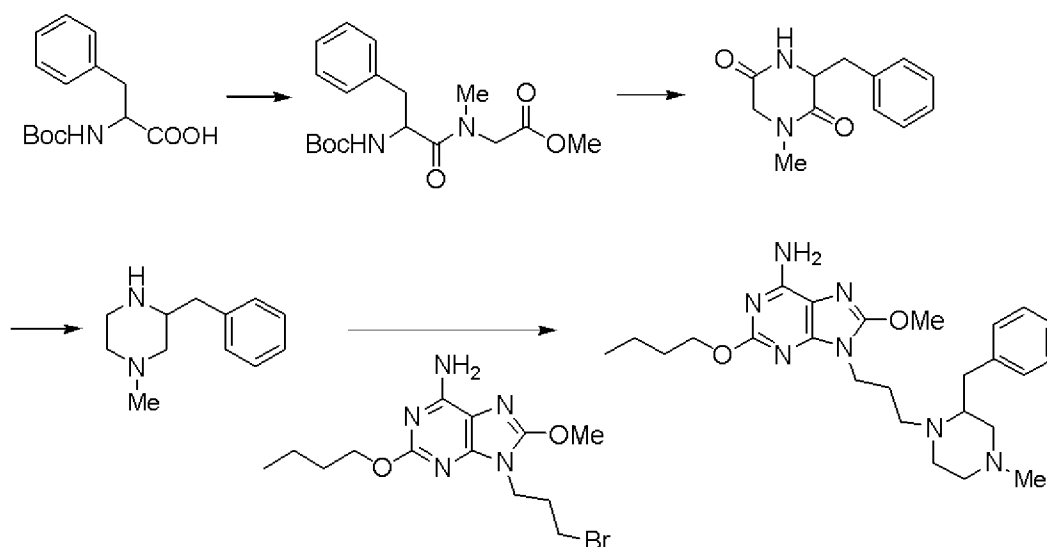


実施例1と同様の方法で、製造できる。

[0143] 実施例17

9-(3-[2-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン (9-(3-[2-benzyl-4-methyl-piperazin-1-yl]heptyl)-2-butoxy-7,8-dihydro-8-oxoadenine)

[0144] [化24]



工程(i)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニル-N-メチルグリシンメチルエステル (methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-phenylalanyl-N-methylglycinate)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-フェニルアラニン(4.85g, 15mmol)をDMF中で、トリエ

チルアミン、HOBt、WSCの存在下にN-メチルグリシンメチルエステル塩酸塩と縮合させる。

[0145] 工程(ii)

2-ベンジル-4-メチル-3,6-ジオキソピペラジン

工程(i)で得られる化合物を、トリフルオロ酢酸(30ml)で処理し、次いでメタノール中トリエチルアミン存在下に加熱還流することにより、副題化合物を製造できる。

[0146] 工程(iii)

tert-ブチル 2-ベンジル-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

工程(ii)で得られる化合物を、THF中、水素化アルミニウムリチウムで還元する。次いで、ジ-tert-ブチルジカルボネートでBoc化することにより、副題化合物を製造できる。

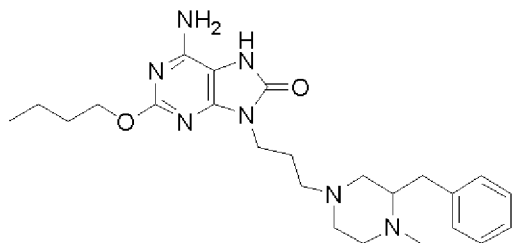
[0147] 工程(vi)

工程(iii)で得られる化合物を、DMF中で、ヨウ化カリウム(166mg, 1mmol)、炭酸カリウム(207mg, 1.5mmol)の存在下に、実施例1工程(i)で得られた化合物と反応させることにより、標題化合物を製造できる。

[0148] 実施例18

9-(3-[3-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン (9-(3-[3-Benzyl-4-methyl-piperazin-1-yl]heptyl)-2-butoxy-7,8-dihydro-8-oxoadenine)

[0149] [化25]



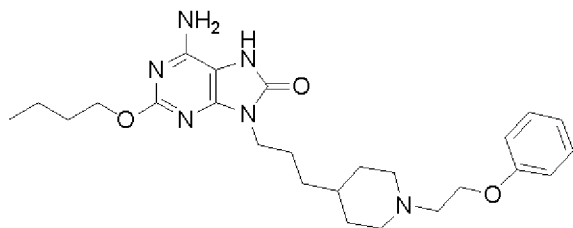
実施例17と同様にして、上記化合物が製造される。

[0150] 実施例19

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イル}プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-{1-(2-phenoxyethyl)piperidin-4-yl}pr

opyl)-8-oxoadenine)

[0151] [化26]

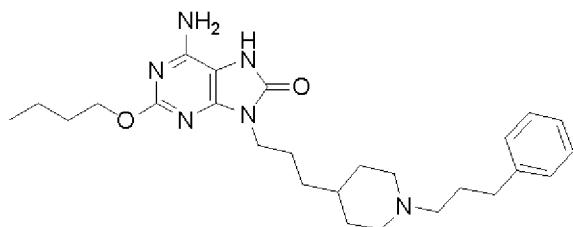


実施例9と同様の方法で、製造できる。

[0152] 実施例20

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-{1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン}-4-イル]プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-{1-phenoxyethylpiperidin-4-yl}propyl)-8-oxoadenine)

[0153] [化27]



実施例9と同様の方法で、製造できる。

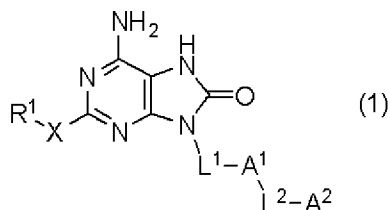
産業上の利用可能性

[0154] 本発明により、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、又は癌等の治療剤又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。

請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



[式中、 R^1 は、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の炭素数1～12のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～10のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～10のアルキニル基、置換もしくは無置換の炭素数3～8のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、又は置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、 NR^2 (但し R^2 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。)、 SO 、 SO_2 又は単結合を表し(但し、 R^1 がハロゲン原子を表す場合には、Xは単結合である。)、

A^1 は、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1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和含窒素ヘテロ環もしくは不飽和の非芳香族性含窒素ヘテロ環を表し、

A^2 は、置換もしくは無置換の6～10員の芳香族炭素環(アリール基)又は置換もしくは無置換の5～10員の芳香族ヘテロ環(ヘテロアリール基)を表し、

L^1 および L^2 は、独立して、炭素数1～12のアルキレン、炭素数2～12のアルケニレン、又は単結合を表し、該アルキレンもしくはアルケニレンにおける任意の1ないし3個のメチレン基は、酸素原子、硫黄原子、 NR^3 (但し R^3 は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。)、 SO 、 SO_2 、又はカルボニル基に置き換えられていてもよい。]

で表されるアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。

[2] R^1 におけるアルキル基、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、以下の(a)～(c)からなる群から独立して選択される1又は複数個の基で置換されてお

り:

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、オキシ基、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;

(b) 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、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、および炭素数1～6のアルキルチオ基(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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は複数個の基で置換されていてもよい。);

(c) アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基(これらの3個の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。)、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルコキシ基および4～8員の飽和ヘテロ環基(これらの3個の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。)、および6～10員のアリール基、5～10員のヘテロアリール基、6～10員のアリールオキシ基および5～10員のヘテロアリールオキシ基(これらの4個の基の置換基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。)、

R¹におけるシクロアルキル基が置換されている場合、以下の(d)～(f)からなる群から独立して選択される1又は複数個の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、オキシ基、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;

(e) 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、および炭

素数1～6のアルキルチオ基(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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は複数個の基で置換されていてもよい。);

(f) アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基(これらの3個の基は、以下の(k)、(l)および(m)から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。)、6～10員のアリール基および5～10員のヘテロアリール基(これらの2個の基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。)、 R^1 におけるアリール基およびヘテロアリール基は、以下の(g)～(j)からなる群から独立して選択される1又は複数個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1～6のアルコキシ基、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および炭素数1～6のアルキルチオ基(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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は2個の炭素数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又は複数個の基で置換されていてもよい。);

(i) 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、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基および炭素数1～6のアルコキシ基から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい);

- (j) アミノ基、カルバモイル基、およびスルファモイル基(この群の基は、以下の(k)、(l) および(m)からなる群から選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい。);
- (k) 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、および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のアルコキシ基および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基から選択される1又は複数の基で置換されていてもよい。);
- (l) 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、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、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、又は炭素数1～6のアルキルチオ基で置換されていてもよい。);
- (m) 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1～4個のヘテロ原子を有する4～8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および炭素数2～6のアルキルカルボニル基から選択される同一又は異なる1又は複数個の基で置換されていてもよい。);

A¹における4～8員の含窒素ヘテロ環の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、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のアルキルカルボニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基からなる群から独立

して選択される1又は複数個の置換基であり、

A²における6～10員の芳香族炭素環(アリール基)および5～10員の芳香族ヘテロ環(ヘテロアリール基)が置換されている場合、以下の(g')～(i')からなる群から独立して選択される1又は複数個の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のアルキルチオ基[この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基(前記アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基は、以下の(j')および(k')から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。)]から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。];

(i')アミノ基、カルバモイル基、およびスルファモイル基(この群の基は、以下の(j')および(k')から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。);

(j') 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、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、炭素数1～6のアルキル基および炭素数1～6のアルコキシ基から選択される1又は複数個の基で置換されていてもよい。);

(k')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1～4個のヘテロ原子を有する4～8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、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基および炭素数2～6のアルキルカルボニル基から選択される1又は複数個の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又はその薬学上許容される塩。

- [3] 式(1)において、 A^1 が、それぞれ置換もしくは無置換の、ピロリジン、ピペリジン、アゼチジン、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-オキシド又はチオモルホリン-1, 1-ジオキシド、である、請求項1又は2に記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。
- [4] 式(1)において、 A^2 が、それぞれ置換もしくは無置換の、フェニル基、ピリジル基、フリル基、イミダゾリル基又はチエニル基である請求項1～3のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。
- [5] 式(1)において、 A^1 が、ピロリジン、ピペリジン又ピペラジンであり、 A^2 が、それぞれ置換もしくは無置換のフェニル基又はピリジル基である、請求項1～4のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。
- [6] 式(1)において、 L^1 が次式：

$$(\text{CH}_2)_n - (\text{Y}^4)_m - (\text{CH}_2)_l$$
 [式中、 n および l は独立して、0～5の整数を表し、 m は0又は1を表し、 m が1のとき n は2以上であり、 Y^4 は酸素原子又は NR^3 を表す(但し R^3 は請求項1における定義と同義である。)]を表し、
 L^2 が単結合、酸素原子、カルボニル基、炭素数1～10の直鎖もしくは分枝のアルキレン、炭素数2～10の直鎖もしくは分枝のアルケニレン、又は次式：

$$(\text{CH}_2)_a - (\text{CO})_p - (\text{CH}_2)_q - (\text{NR}^3)_r - (\text{CH}_2)_t - (\text{O})_u$$
 [式中、 R^3 は前記 R^3 の定義と同義であり、 a 、 t および q は独立して、0～4の整数を表し、 p 、 r および u は独立して、0又は1を表す。但し r および u が1の場合、 t は2以上である。]を表す、又は請求項1～5のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。
- [7] 式(1)において、 L^1 が炭素数2～8の直鎖もしくは分枝のアルキレンであり、 L^2 が、単結合、酸素原子、カルボニル基、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝のアルキレン又は炭素数2～6の直鎖もしくは分枝のアルケニレンである、請求項1～5のいずれかに記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。
- [8] R^3 が、水素原子又は炭素数1～4のアルキル基である、請求項1～7のいずれかに

記載のアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。

- [9] 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、又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-[4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]プロピル)-8-オキソアデニン、

9-(3-[4-ベンジルピペリジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-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-(3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル]プロピル)-8-オキソアデニン、

2-ブトキシ-9-(3-[4-シンナミルピペラジン-1-イル]プロピル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソアデニン、

9-(7-[4-(4-アセチルフェニル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-2-ブトキシ-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-(7-[4-(4-ピリジル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-8-オキソアデニン、

2-ブトキシ-9-(7-[4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ヘプチル)-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-(7-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル)-8-オキソアデニン、

6-アミノ-9-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン、

6-アミノ-9-[2-[1-(4-ジメチルアミノメチルベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン、

9-[1-(3-[N-ベンジル,N-メチルアミノ]プロピル)ピペリジン-4-イル]メチル-2-ブトキシ-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-[1-[3-(N-2-フェノキシエチル-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-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-[7-(4-[2-[N-メチル-N-ベンジル]アミノエチル]ピペラジン

-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン、
2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-ベンジル]アミノエチル}ピペラジン
-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン、
2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-フェノキシエチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)
-8-オキソアデニン、
9-(3-[2-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-
8-オキソアデニン、
9-(3-[3-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-イル]プロピル)-2-ブトキシ-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-(3-{1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イル}プロピル)-
8-オキソアデニン、および
2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-{1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン}-4-イル]プロピル)-
8-オキソアデニン。

- [10] 請求項1～9のいずれかに記載のアデニン化合物又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。
- [11] 請求項1～9のいずれかに記載のアデニン化合物又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。
- [12] 請求項1～9のいずれかに記載のアデニン化合物又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応答調節剤。
- [13] 請求項1～9のいずれかに記載のアデニン化合物又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、ウイルス性疾患又は癌の治療剤又は予防剤。
- [14] 請求項1～9のいずれかに記載のアデニン化合物、又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、細菌感染症又は皮膚炎の治療剤又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/055088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D473/34(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P9/14(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
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)

C07D473/34, A61K31/522, A61P1/04, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/02, A61P7/10, A61P9/12, A61P9/14, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/04, A61P11/06, A61P11/08, A61P11/16, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/02,

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 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MARPAT (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 2005/092892 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 06 October, 2005 (06.10.05), Full text & EP 1728792 A1 & US 2007/0225303 A1	1-14
A	WO 2005/092893 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 06 October, 2005 (06.10.05), Full text & EP 1728793 A1 & US 2007/0190071 A1	1-14
A	WO 2004/029054 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 08 April, 2004 (08.04.04), Full text & EP 1550662 A1 & US 2006/0052403 A1	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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
03 April, 2008 (03.04.08)

Date of mailing of the international search report
15 April, 2008 (15.04.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/055088

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 1999/028321 A1 (Japan Energy Corp.), 10 June, 1999 (10.06.99), Full text & EP 1035123 A1 & US 6329381 B1	1-14
A	WO 1998/001448 A1 (Japan Energy Corp.), 15 January, 1998 (15.01.98), Full text & EP 0882727 A1 & US 6028076 A	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/055088

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P11/02(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P11/08(2006.01)i, A61P11/16(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i,
A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P15/02(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i,
A61P15/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/08(2006.01)i,
A61P17/14(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/00(2006.01)i, A61P31/06(2006.01)i, A61P31/08(2006.01)i,
A61P31/10(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i,
A61P31/16(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P31/20(2006.01)i,
A61P31/22(2006.01)i, A61P33/02(2006.01)i, A61P33/08(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i,
A61P37/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P15/08, A61P15/10, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/04, A61P17/06,
A61P17/08, A61P17/14, A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/14,
A61P29/00, A61P31/00, A61P31/06, A61P31/08, A61P31/10, A61P31/12,
A61P31/14, A61P31/16, A61P31/18, A61P31/20, A61P31/22, A61P33/02,
A61P33/08, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/00, A61P37/06,
A61P37/08, A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

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（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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）

CAplus (STN), REGISTRY (STN), MARPAT (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 2005/092892 A1（住友製薬株式会社）2005. 10. 06, 文献全体 & EP 1728792 A1 & US 2007/0225303 A1	1-14
A	WO 2005/092893 A1（住友製薬株式会社）2005. 10. 06, 文献全体 & EP 1728793 A1 & US 2007/0190071 A1	1-14
A	WO 2004/029054 A1（住友製薬株式会社）2004. 04. 08, 文献全体 & EP 1550662 A1 & US 2006/0052403 A1	1-14

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ 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

0 3 . 0 4 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 4 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

大野 晃

4 P

3 5 4 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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 1999/028321 A1 (株式会社 ジャパンエナジー) 1999.06.10, 文献全体 & EP 1035123 A1 & US 6329381 B1	1-14
A	WO 1998/001448 A1 (株式会社 ジャパンエナジー) 1998.01.15, 文献全体 & EP 0882727 A1 & US 6028076 A	1-14

発明の属する分野の分類

C07D473/34(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P9/14(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P11/08(2006.01)i, A61P11/16(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P15/02(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i, A61P15/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/08(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P31/06(2006.01)i, A61P31/08(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P31/20(2006.01)i, A61P31/22(2006.01)i, A61P33/02(2006.01)i, A61P33/08(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D473/34, A61K31/522, A61P1/04, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/02, A61P7/10, A61P9/12, A61P9/14, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/04, A61P11/06, A61P11/08, A61P11/16, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/02, A61P15/08, A61P15/10, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/08, A61P17/14, A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/14, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/06, A61P31/08, A61P31/10, A61P31/12, A61P31/14, A61P31/16, A61P31/18, A61P31/20, A61P31/22, A61P33/02, A61P33/08, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00