



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

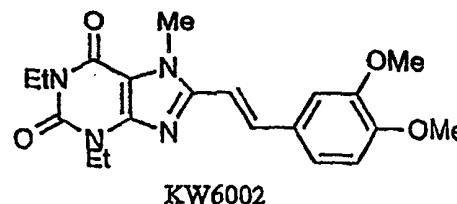
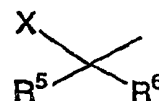
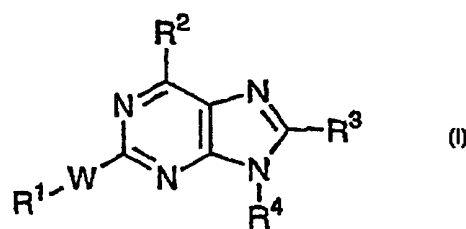
<p>(51) 国際特許分類 C07D 473/00, 473/04, 473/30, 473/34, 473/40, 487/04, 487/14, A61K 31/505, 31/52, 31/645, 45/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/35147</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月15日(15.07.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05870</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月24日(24.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/526 1998年1月5日(05.01.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 浅野 修(ASANO, Osamu)(JP/JP) 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田3-69-21 Ibaraki, (JP) 原田 均(HARADA, Hitoshi)(JP/JP) 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-16-1 ルンビーニ梅園603 Ibaraki, (JP) 星野偉久(HOSHINO, Yori-hisa)(JP/JP) 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-11-3 スカイハイツ702 Ibaraki, (JP) 吉川誠二(YOSHIKAWA, Seiji)(JP/JP) 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮407 Ibaraki, (JP) 井上 敬(INOUE, Takashi)(JP/JP) 〒305-0046 茨城県つくば市東2-2-1 シャトー東201 Ibaraki, (JP)</p>	<p>堀添達央(HORIZOE, Tatsuo)(JP/JP) 〒302-0015 茨城県取手市井野台1-14-1-503 Ibaraki, (JP) 安田信之(YASUDA, Nobuyuki)(JP/JP) 〒300-0044 茨城県土浦市大手町16-26 Ibaraki, (JP) 長田香弥(NAGATA, Kaya)(JP/JP) 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮410 Ibaraki, (JP) 永岡淳作(NAGAOKA, Junsaku)(JP/JP) 〒305-0018 茨城県つくば市金田1803-1 Ibaraki, (JP) 村上 学(MURAKAMI, Manabu)(JP/JP) 〒300-2635 茨城県つくば市東光台1-6-8 Ibaraki, (JP) 小林精一(KOBAYASHI, Seiichi)(JP/JP) 〒300-0815 茨城県土浦市中高津2-10-26 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州 特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: PURINE DERIVATIVES AND ADENOSINE A2 RECEPTOR ANTAGONISTS SERVING AS PREVENTIVES/REMEDIES FOR DIABETES

(54) 発明の名称 プリン誘導体および糖尿病の予防・治療剤としてのアデノシンA2受容体拮抗剤

(57) Abstract

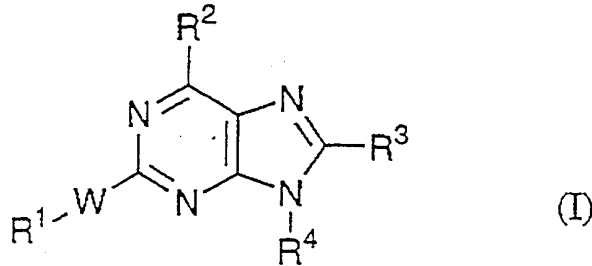
Preventives/remedies of a novel type for diabetes and complications thereof based on the adenosine A2 receptor antagonism. Purine derivatives represented by general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof or hydrates of the same have adenosine A2 receptor antagonism and are useful in preventing and treating diabetes and its complications. Moreover, adenosine A2 receptor antagonists being different from the above compounds in structure, for example KW6002 are also useful in preventing and treating diabetes and its complications. In formula (I), W represents -CH₂CH₂-, -CH=CH- or -C≡C-; and R¹ represents KW6002.



(57)要約

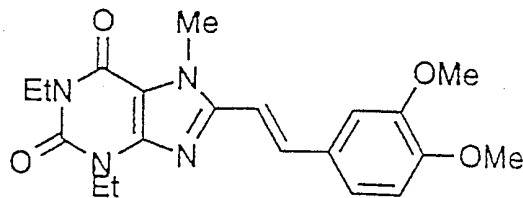
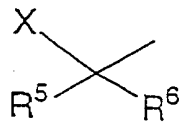
本発明は、アデノシンA2受容体拮抗作用に基づいた新しいタイプの糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤を提供する。

一般式 (I) で表されるプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物は、アデノシンA2受容体拮抗作用を有し、糖尿病および糖尿病性合併症予防・治療に有効である。さらにこれらとは構造の異なるアデノシンA2受容体拮抗剤、例えばKW6002も糖尿病および糖尿病性合併症予防・治療に有効である。



式中、W=-CH₂CH₂-、-CH=CH-または-C≡C-を意味し、

R¹=



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルギナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NL オランダ	YU ユーゴスラヴィア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	PL ポーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PT ポルトガル	
CY キプロス	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DE ドイツ	KR 韓国	SD スーダン	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SE スウェーデン	
EE エストニア	LC セントルシア		

明細書

プリン誘導体および糖尿病の予防・治療剤としての
アデノシンA₂受容体拮抗剤

発明の属する技術分野

本発明は、アデノシン受容体拮抗作用を有する新規なプリン誘導体、および糖産生阻害作用と末梢での糖利用促進作用に基づく血糖降下作用・耐糖能改善作用を有するアデノシン受容体アンタゴニストの糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。更に詳しくはアデノシン受容体アンタゴニストがアデノシンA₂受容体アンタゴニストである糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。

従来技術

糖尿病の治療剤としては種々のピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられてきた。しかしながら、ピグアナイド系化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすため使用が限定されており、またスルホニルウレア系化合物は強力な血糖降下作用のため、しばしば重篤な低血糖を引き起こすので使用上の注意を要する。

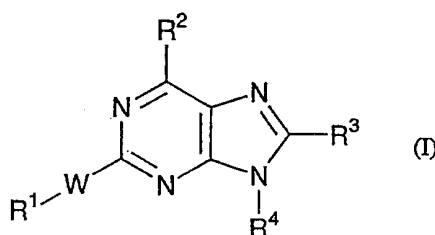
本発明は、使用上いろいろ制限のある従来ピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系糖尿病治療剤とは異なる新しい作用機序に基づく糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤を提供することを課題とする。

発明の開示

本発明者等は種々検討を重ねた結果、アデノシン受容体のアンタゴニストが新しいタイプの、糖尿病の予防・治療剤となりうることを見出した。即ち、自

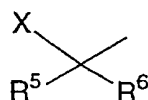
然発症糖尿病マウスの高血糖はアデノシン受容体アンタゴニストで改善された。この作用は内因性アデノシンにより促進された、肝臓からの糖原分解反応および糖新生作用が拮抗剤により阻害された結果と推察された。この知見を基に、糖尿病の予防・治療剤として優れた血糖降下作用および耐糖能改善作用を有する化合物の探索を重ね、下記一般式 (I) で示される新規プリン誘導体を見出した。更にその作用機序を詳細に検討の結果、アデノシン受容体アンタゴニスト作用の中でもアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用が血糖降下および耐糖能改善作用を示す本質であることを見出し、アデノシンA2受容体アンタゴニストを新しいタイプの糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤として本発明を完成させた。

本発明に関する新規なプリン誘導体は下記一般式 (I) で示される。一般式 (I) で表されるプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。



式中、R¹は、

1) 式



(式中、Xは水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を意味する。

R⁵およびR⁶は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい飽和または不飽和のC 3～C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 8シクロアルキル-C 2～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、保護基を有していてもよいカルボキシル基、または置換基を有していてもよい、少なくとも1つのヘテロ原子を有する4～6員環を意味する。または、R⁵およびR⁶は一緒になって酸素原子または硫黄原子を意味するか、あるいは結合している炭素原子と一緒に形成される、ヘテロ原子を有していてもよい環を意味する。この環は置換基を有していてもよい。)、または

2) 置換基およびヘテロ原子を有していてもよい5または6員式芳香環を意味する。

Wは、式

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 —CH=CH— または $\text{—C}\equiv\text{C—}$
を意味する。

R²は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、水酸基、または、

式-NR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸は同一または相異なって水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいC 3～C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。または、R⁷およびR⁸は結合している窒素原子と一緒に形成される飽和な環を意味する。この環はさらにヘテロ原子を有していてもよく、置換基を有していてもよい。) を意味する。

R³は、水素原子、置換基を有していてもよいC 3～C 8のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリ

ール基、または置換基を有していてもよいC 2～C 6のアルケニル基を意味する。

R⁴は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 8のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC 2～C 6のアルケニル基、置換基を有していてもよいC 2～C 6のアルキニル基、または置換基を有していてもよい環状エーテルを意味する。

但し、(1)Wが-CH₂CH₂-で、Xが水素原子およびアルキル基の場合、または(2)Wが-C≡C-で、R³が水素原子、R⁴が置換基を有していてもよい環状エーテルの場合を除く。

アデノシンA₂受容体アンタゴニストが糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療に有効であるとの報告はない。

本発明は、式(I)のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤、糖尿病性合併症の予防・治療剤、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤または肥満症の予防または治療剤を提供する。

本発明は、式(I)のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物の薬理上または臨床上有効量を患者に投与して、糖尿病の予防・治療、糖尿病性合併症の予防・治療、式(I)のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物が予防・治療に有効な疾病の予防・治療、血糖降下、耐糖能障害改善、インスリン感受性増強または肥満症の予防または治療する方法または用途を提供する。

本発明は、薬理上または臨床上有効量の式(I)のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物および薬理的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

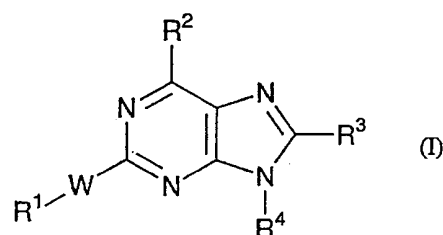
アデノシンは生体に広く存在するヌクレオシドで、心脈管器系、中枢神経系、呼吸器系、腎、免疫系等に対して生理的作用を有している。アデノシンの作用はG蛋白質が関与する少なくとも4つの受容体、A1、A2a、A2bおよびA3を介して発揮される (Fredholm, B. B. et al., (1994年), *Pharmacol. Rev.*, 46巻, 143-156頁)。1979年にアデノシン受容体はまず薬理作用とアデニレートシクラーゼ関与に基づいてA1およびA2に分類された (Van Calker, D. et al., (1979年), *J. Neurochem.*, 33巻, 999-1003頁)。さらに、A2受容体はアデノシンおよびアデノシンA2アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性が高いか低いかに基づいてA2aおよびA2bのサブタイプに分類された (Burns, R. F. et al., (1986年), *Mol. Pharmacol.*, 29巻, 331-346頁; Wan, W. et al., (1990年), *J. Neurochem.*, 55巻, 1763-1771頁)。これらの受容体の生理的、病理的意義は中枢神経系、循環器系等では徐々にではあるが明らかにされてきている。

糖代謝に関しては以下のような報告がある。骨格筋標本を用いた実験で、アデノシンはA1受容体へのアゴニスト作用によりインスリン感受性を低下させて糖の取り込みを抑制し、A1受容体アンタゴニストはインスリン感受性を上昇させる (Challis, R. A., *Biochem. J.*, (1984年), 221巻, 915-917頁; Challis, R. A., *Eur. J. Pharmacol.*, (1992年), 226巻, 121-128頁。脂肪細胞においてはアデノシンはA1受容体を介してインスリンの感受性を高めて糖の取り込みを促進する (Vannucci, S. J., et al., *Biochem. J.*, (1992年), 288巻, 325-330頁)。また、W095/18128およびW098/03507にはA1受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤が開示されており、A1受容体に関する報告は多い。一方、アデノシンA2受容体に関しては、W09701551にA2a受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤を示唆する簡単な記載はあるが、その根拠は全く示されていない。Collis, M. G. et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, (1993), 14巻, 360-366頁に肝細胞での糖新生促進にアデノシンA2受容体の関与が示唆されているが具体的記載は全くない。またこれらとは対照的に、W09801459はA2受容体アゴニストの糖尿病治療剤について記

載しているが、アデノシンA2受容体アンタゴニストについては全く記載が無い。このように糖尿病の治療剤としてのアデノシンA2受容体アンタゴニストの位置付けは混沌としている。

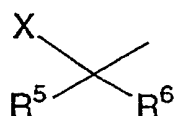
糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤としての本発明のアデノシンA2受容体アンタゴニストは、例えば以下に示す1)～4)の化合物から選ばれる。

(I) 一般式 (I)



式中、R¹は、

1) 式



(式中、Xは水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を意味する。

R⁵およびR⁶は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい飽和または不飽和のC3～C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキル-C2～C6アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、または置換基を有していてもよい、少なくとも1つのヘテロ原子を有する4～6員環を

意味する。または、 R^5 および R^6 は一緒になって酸素原子または硫黄原子を意味するか、あるいは結合している炭素原子と一緒に形成される、ヘテロ原子を有していてもよい環を意味する。この環は置換基を有していてもよい。)、
または

2) 置換基およびヘテロ原子を有していてもよい5または6員式芳香環を意味する。

Wは、式

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 —CH=CH— または $\text{—C}\equiv\text{C—}$
を意味する。

R^2 は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、水酸基、または、式 $\text{—NR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または相異なって水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。または、 R^7 および R^8 は結合している窒素原子と一緒に形成される飽和な環を意味する。この環はさらにヘテロ原子を有していてもよく、置換基を有していてもよい。)を意味する。

R^3 は、水素原子、置換基を有していてもよいC3～C8のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、または置換基を有していてもよいC2～C6のアルケニル基を意味する。

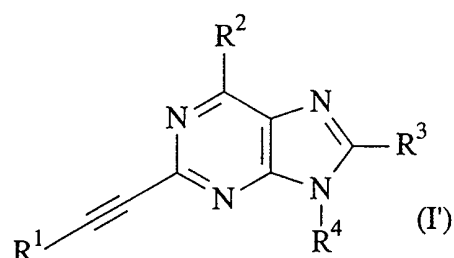
R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C8のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC2～C6のアルケニル基、置換基を有していてもよいC2～C6のアルキニル基、または置換基を有していてもよい環状エーテルを意味する。

但し、(1) Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ で、Xが水素原子およびアルキル基の場合、または(2) Wが $-\text{C}\equiv\text{C}-$ で、 R^3 が水素原子、 R^4 が置換基を有していてもよい環状エーテルの場合を除く。

すなわち、本発明は、上記式 (I) のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物である。

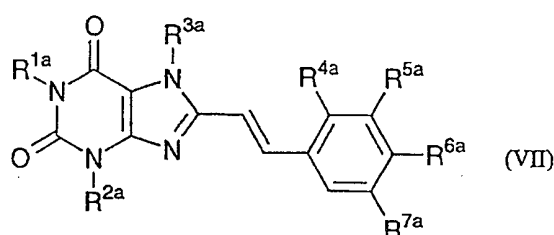
これらの化合物の中で好ましい例としてはWがエチニレン基またはエテニレン基、より好ましい例としてはWがエチニレン基である化合物を挙げるができる。

本発明のプリン誘導体は、式 (I')



で表されるエチニレンプリン誘導体を含む。但し、 R^3 が水素原子で、 R^4 が置換基を有していてもよい環状エーテルは除く。

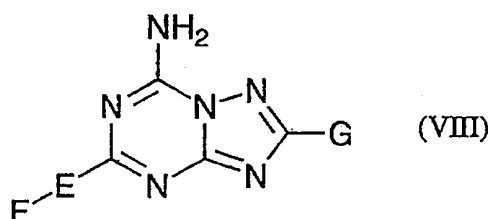
2) 一般式 (VII)



式中、 R^{1a} および R^{2a} は同一または相異なり、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ の低級アルキル基またはアリル基を、 R^{3a} は水素原子または $\text{C}1\sim\text{C}3$ の低級アルキル基を意味する。 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^{7a} は同一または相異なり水素原子、ハロゲン原子、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ の低級アルキル基、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ の低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基を意味する。) で表される化合物または薬理的に許容される塩。

これらの化合物の中で好ましい例として R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} は同一または相異なってC1～3の低級級アルキル基で、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^{7a} のいずれか一つはC1～C3の低級アルコキシ基である化合物、さらに好ましくは R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} は同一または相異なってC1～3の低級級アルキル基で、 R^{5a} および R^{6a} がメトキシ基である化合物を挙げるることができる。

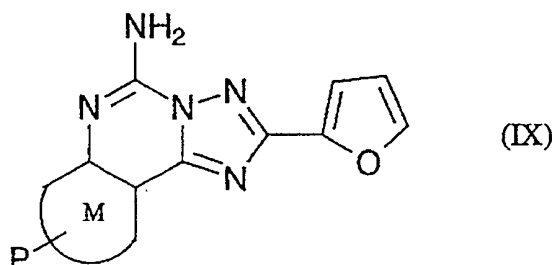
3) 一般式 (VIII)



(式中、Eは酸素原子、硫黄原子、 SO_2 またはNHを、FはC5～C6シクロアルキル基、ピリジル基、チアゾリル基、C1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいフェニル(C1～C2)アルキル基、モルホリノエチル基、フリルメチル基、またはピリジルメチル基を、Gはフリル基、チエニル基、またはイソキサゾリル基を意味する。) で表される化合物または薬理的に許容される塩。

これらの化合物のうちで好ましい例としてはEがNHで、Fが2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基または2-(モルホリノ)エチルで、Gがフリル基である化合物を挙げるることができる。

4) 一般式 (IX)

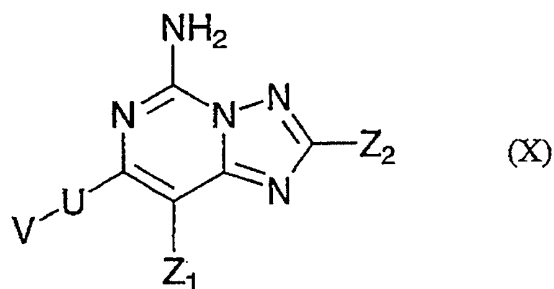


(式中、環Mはピラゾールまたはトリアゾールを、Pはハロゲン原子・アルキル

基・アルコキシ基またはシアノ基で置換されていてもよいフェニル (C1~C2) アルキル基またはC1~C6アルキル基意味する。) で表される化合物または薬理的に許容される塩。

これらの化合物のうちで好ましい例として環Mがピラゾールで、Pがフェネチル基である化合物を挙げるができる。

5) 一般式 (X)



(式中、Uは酸素原子、硫黄原子、またはNH基を、Vは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基・低級アルキル基・ハロゲン原子・水酸基などで置換されていてもよいフェニル基またはアラルキル基、またはヘテロアリアル基を意味する。Z1は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基を、Z2はフリル基などのヘテロアリアル基を意味する。) で表される化合物または薬理的に許容される塩。

これらのうちで好ましい化合物としてUが酸素原子で、Vが2,6-ジメトキシフェニル基で、Z1は水素原子で、Z2がフリル基である化合物を挙げるができる。

本発明は、アデノシンA2受容体アンタゴニストまたは薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤、糖尿病性合併症の予防・治療剤、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤または肥満症の予防または治療剤を提供する。

上記アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2aおよび/またはA2b受容体アンタゴニストであることが好ましい。

本発明のアデノシンA2aまたはA2b受容体アンタゴニストとして好ましいものの例としては、後に述べる実験方法でA2a受容体へのアフィニティーを示すKi値が0.5 μ M以下か、またはA2b受容体におけるNECA刺激cAMP産生抑制を示すIC₅₀値が0.7 μ M以下であるもの、あるいはその両方を満足するものを挙げる事ができる。さらに好ましくはA2a受容体へのアフィニティーを示すKi値が0.1 μ M以下か、A2b受容体におけるNECA刺激cAMP産生抑制を示すIC₅₀値が0.5 μ M以下であるもの、あるいはその両方を満足するものを挙げる事ができる。

本発明は、アデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物の薬理上または臨床上有効量を患者に投与して、糖尿病の予防・治療、糖尿病性合併症の予防・治療、アデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物が予防・治療に有効な疾病の予防・治療、血糖降下、耐糖能障害改善、インスリン感受性増強または肥満症の予防または治療する方法または用途を提供する。

本発明は、薬理上または臨床上有効量のアデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物および薬理的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

一般式(I)において、X、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸の定義に見られる置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリーール基、置換基を有していてもよいヘテロアリーール基などにおける「置換基を有していてもよい」とは、各基が例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；シアノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどの低級アルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基などのハロゲン化アルキル基；

メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基などのアルキルチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基などのアシル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、パーヒドロアゼピニル基、ピペラジニル基などの環状アミノ基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；無置換またはC 1～C 4のアルキル基で置換されたスルファモイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのアルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基などの無置換または置換アリールスルホニル基；フェニル基、トリル基、アニソリル基などの無置換または置換アリール基；ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基などの無置換または置換ヘテロアリール基；カルボキシアルキル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基などのアルキルオキシカルボニルアルキル基；カルボキシメトキシ基などのカルボキシアルコキシ基；ベンジル基、4-クロロベンジル基などのアリールアルキル基；ピリジルメチル基、ピリジルエチル基などのヘテロアリールアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基などから選ばれる基で置換されていてもよいことを意味する。

AおよびBの定義におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

X、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸の定義に見られる低級アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖あるいは分岐状のアルキル基を意味する。例を挙げれば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基等をあげることができる。

Xの定義にみられる低級アルコキシ基とは、炭素数1-6の直鎖あるいは分岐状のアルコキシ基を意味する。例を挙げれば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、1,2-ジメチルプロピルオキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロピルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、1,2-ジメチルブチルオキシ基、2,3-ジメチルブチルオキシ基、1,3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロピルオキシ基等をあげることができる。

X、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸の定義にみられるシクロアルキル基とは、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などの炭素数3-8のシクロアルキル基を意味する。

X、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸の定義にみられるシクロアルキルアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に上記シクロアルキル基が結合しているものを意味する。

R³およびR⁴の定義にみられる低級アルケニル基とは炭素数2-6の直鎖あるいは分岐状のアルケニル基、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、

2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などを意味する。

R^4 の定義に見られる低級アルキニル基とは、炭素数2-6の直鎖あるいはもしくは分岐状のアルキニル基、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基などを意味する。

Xおよび R^2 の定義にみられるアシル基とは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導される基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基などの脂肪族不飽和カルボン酸から誘導される基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基などの炭素環式カルボン酸から誘導される基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などの複素環式カルボン酸から誘導される基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、バニロイル基、ピペロニロイル基、ガロイル基等のヒドロキシカルボン酸若しくはアルコキシカルボン酸から誘導される基又は各種アミノ酸から誘導される基などを意味する。

X、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基とは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基やアントラセニル基等を意味する。

X、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基とは硫黄原子、酸素原子または窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも1種が1-4個含まれている単環または縮合環から誘導される基を意味する。例えば、ピロリル基、チェニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、イミダゾリル基、ピ

ラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチェニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンツイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キノキサリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基等を意味する。

R⁵およびR⁶の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシル基において、保護基とは、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基やp-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル等の置換基を有していてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基、2,2,2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、カルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシ低級アルキル基、3-フタリジル等のヘテロアリール基、4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチルなどの置換基を有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルなどの(置換ジオキサレン)低級アルキル基、1-シクロヘキシルアセチルオキシエチルなどのシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカル

ボニルオキシエチルなどのシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などをあげることができる。更に種々の酸アミドとなってもよい。要するに生体内で何らかの手段で分解されて、カルボン酸となりうるものであれば、いかなるものもカルボキシル基の保護基となり得る。

R^7 、 R^8 、 R^{21} および R^{22} の定義にみられる「結合し散る窒素原子と一緒になって形成される環とはアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン等を意味する。これらの環は低級アルキル基、幌滅原子、またはアシル基などで置換されていてもよい。

本発明において不斉原子を有する化合物はその光学活性体も本発明に包含されることは言うまでもない。さらに本発明には水和物も含まれる。

本発明における薬理的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩または例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

また、本発明化合物群は毒性が低く、安全性が高いという点からも有用である。

本発明にかかる化合物を上記疾患に用いる場合、経口投与でも、非経口投与でもよい。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の製剤として投与することができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-1000mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 μ g/kg

− 3 0 0 0 μ g / kg であり、好ましくは約 3 μ g / kg − 1 0 0 0 μ g / kg である。

本発明の化合物を製剤化するには、通常の製剤用担体を用い、常法により行うことができる。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、抗酸化剤などを加えた後、常法により、錠剤、被服錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

上記賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。

また結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられ滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

また着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものであればよく、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものであればよい。また、錠剤及び顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じ適宜コーティングすることはもちろん差し支えない。

一方、注射剤、点眼剤等を製造する場合は主薬に、必要に応じて pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。この際、必要に応じ、凍結乾燥物とすることも可能である。該注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。

上記懸濁化剤としての例を挙げれば、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

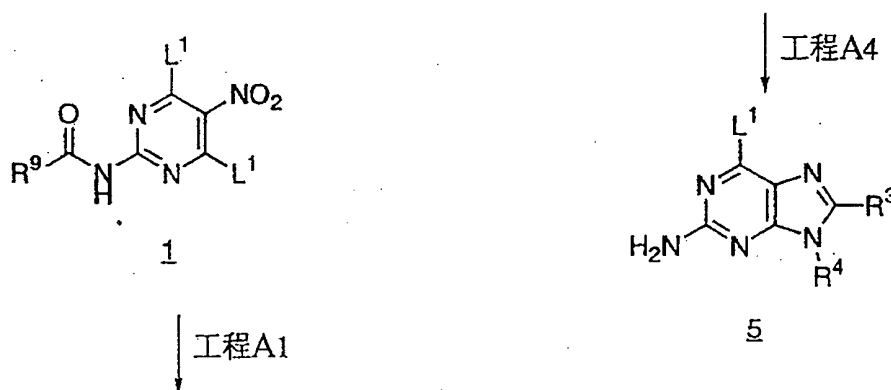
また、溶解補助剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

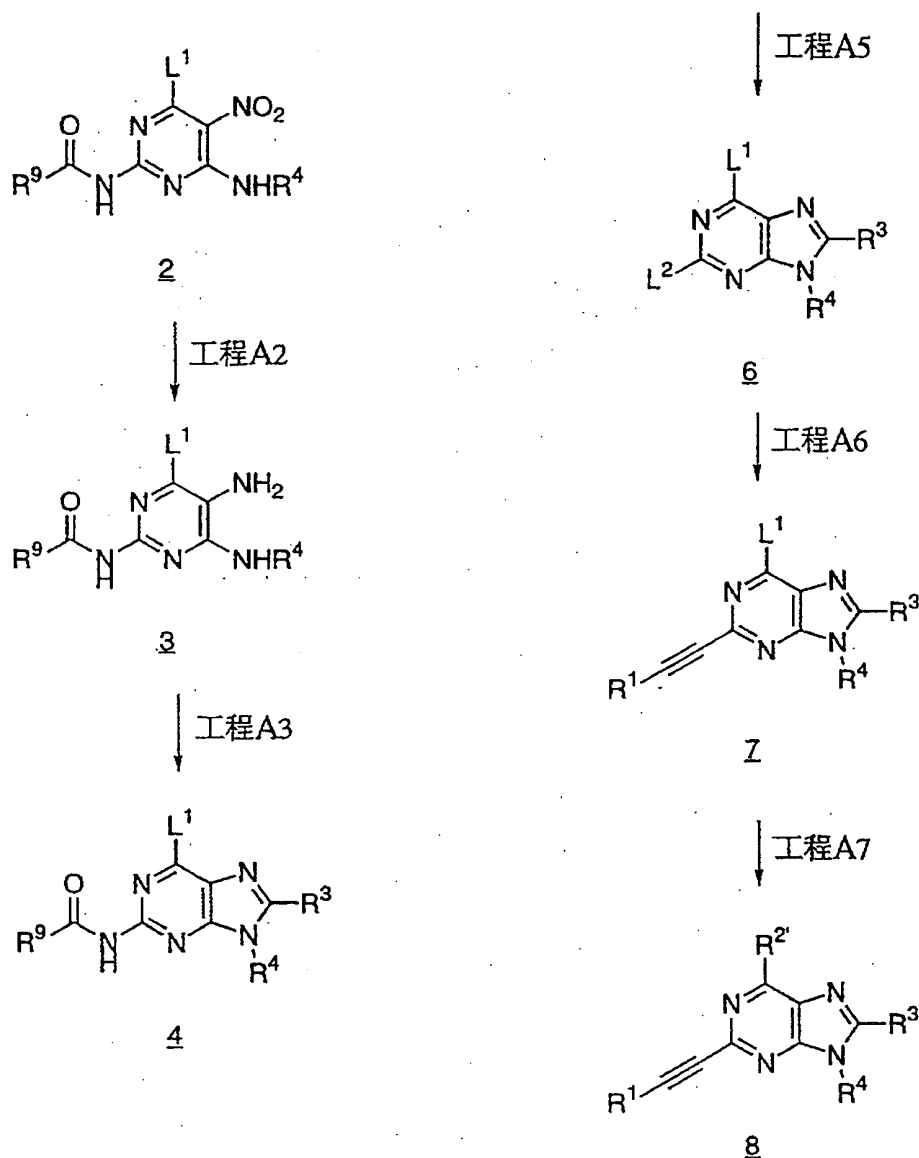
安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルなどが用いられ、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

また、軟膏剤を製造する場合は、必要に応じて安定化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。

本発明の新規なプリン誘導体は一般に知られている方法を組み合わせることによって、製造することができる。以下に本発明化合物群の主な一般的製造方法を掲げる。

製造方法A





上式中、L¹およびL²はハロゲン原子を意味し、R^{2'}は-NR⁷R⁸（式中、-NR⁷R⁸は前記を意味する。）を、R⁹は低級アルキル基を、R¹、R³およびR⁴は前記を意味する。

工程A1；本工程は、公知の方法に準じて合成される化合物4, 6-ジハロゲノ-5-ニトロ-2-ピリミジニルアセトアミド1をアミン誘導体とを溶媒中で反応させて一つのハロゲンのみをアミン誘導体と置換し4-アミノピリミジン誘導体2を製造する工程である。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するも

のであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げるができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、 -20°C ～ 50°C が好適であるが、さらに好ましくは 0°C 前後である。

本工程において、ジ置換体の生成を押さえるために、当モルの酢酸を添加することが好ましい。

工程A2；本工程は、ニトロピリミジン誘導体 2 のニトロ基を接触還元、金属及び金属塩還元、または金属水素化物によりニトロ基を還元してピリミジニルアミン誘導体 3 を製造する工程である。

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-CあるいはPtO₂などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げるができる。金属及び金属塩還元は含水または無水のメタノールまたはエタノールなどのアルコール系、あるいはジオキサン、テトラヒドロフラン溶媒中亜鉛末—塩酸、塩化第一スズ—塩酸、鉄—塩酸などで行われる。金属水素化物による還元はメタノールまたはエタノールあるいはテトラヒドロフラン溶媒中、Pd—水素化ホウ素ナトリウム、NiCl₂(PPh₃)₂-水素化ホウ素ナトリウム、塩化第一スズ—水素化ホウ素ナトリウムなどを用いて行われる。

工程A3；本工程は、ピリミジン環上の隣接するアミノ基とアルデヒド類とを縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体 4 を製造する工程である。

反応は、アミノ基とアルデヒド誘導体とを縮合してシフの塩基とした後、塩化第二鉄、などを作用させて、閉環することにより行われる。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールの様なアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミドなどである。反応は0～100℃、好適には室温で行われる。シフの塩基製造の際、酢酸を添加することが好ましい。

工程A4；本工程は、上記プリン誘導体4の2位のアミノ基の保護基であるアシル基を脱離し、2-アミノプリン誘導体5を製造する工程である。

反応はメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、鉱酸またはアルカリ水溶液を作用させは行われる。反応は室温でも進行するが加熱下が好ましい。

この工程は還元条件によっては先の工程A3で完了することもあり、その場合は省略される。

工程A5；本工程は、2-アミノプリン誘導体5のアミノ基をザンドマイヤー反応によりハロゲン原子に変換し、2,6-ジハロゲノプリン誘導体6を製造する工程である。

反応は、亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステルでアミノ基をジアゾ化してジアゾニウム基とし、続いてジアニウム基をハロゲン化第一銅によりハロゲン原子へ変換することによって行われる。ジアゾ化反応において亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステル類を用いる場合には特に酸は必要とせず、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中にハロゲン化第一銅およびハロゲン化メチレンを加えて加熱下にアミノ基をハロゲン原子に変換できる。本発明においてはハロゲン化第一銅としてはヨウ化第一銅、ハロゲン化メチレンとしてはジヨードメタンを用い、2-ヨードプリン誘導体に変換するのが最も好ましい。

工程A6；本工程は2,6-ジハロゲノプリン誘導体6の2位のハロゲン原子を選択

的にエチニル側鎖とカップリング反応を行い、2-エチニレン-6-ハロゲノプリン誘導体7を製造する工程である。

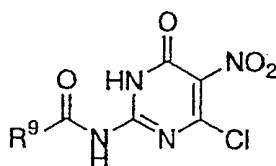
反応は、触媒量のジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)とヨウ化第一銅および3級アミン存在下で室温あるいは加熱下で行われる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類またはジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。使用する3級アミンとしてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリンなどである。反応温度は0~100℃が好適でさらに好ましくは室温である。

工程A7；本工程は、2-エチニレン-6-ハロゲノプリン誘導体7のハロゲン原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-2-エチニレンプリン誘導体8を製造する工程である。

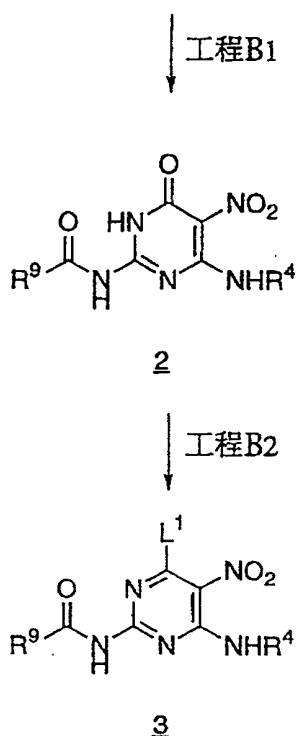
アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレーブ中で行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

反応温度は0~150℃が好適で、さらに好ましくは50~100℃である。
製造方法B



1



上式中、 L^1 、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 R^4 および R^9 は前記を意味する。

本製造方法Bは製造方法Aにおける2-アシルアミノ-6-ハロゲン-5-ニトロ-4-ピリミジニルアミン誘導体3の別途製造方法である。

工程B1；本工程は、公知の方法で製造される2-アシルアミノ-4-クロロ-5-ニトロ-6-ピリミドン誘導体1をアミン誘導体と反応させて2-アシルアミノ-4-置換アミノ-5-ニトロ-6-ピリミドン誘導体2を製造する工程である。

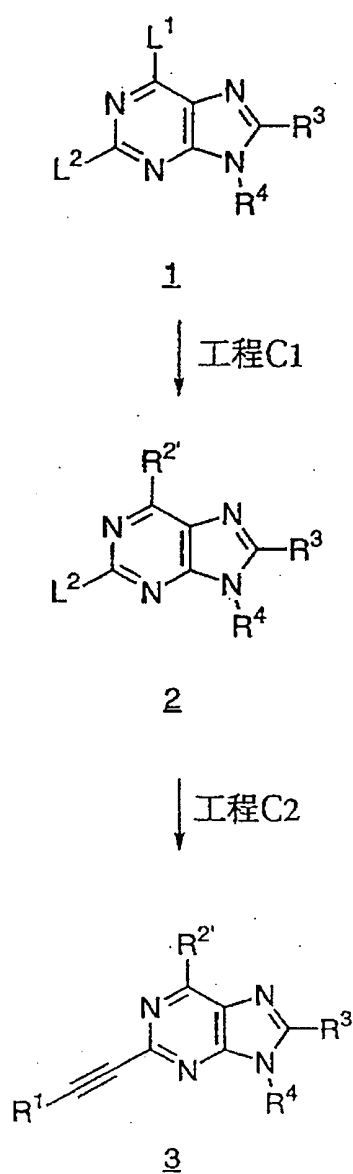
使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、 -20°C ～ 50°C が好適であるが、さらに好ましくは 0°C 前後である。

工程B2；本工程は、ピリミドン誘導体のオキソ基をハロゲン原子に変換して2-

アシルアミノ-6-ハロゲノ-5-ニトロ-4-ピリミジニルアミン誘導体3を製造する工程である。

反応は、無溶媒またはアセトにトリル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒に懸濁し、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどのハロゲン化剤を作用させて、加熱還流下に行われる。反応系にテトラエチルアンモニウムクロリドやジメチルホルムアミドを添加すると反応は促進される。

製造方法C



上式中、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 R^3 および R^4 は前記を意味する。

本製造方法Cは製造方法Aにおける2, 6-ジハロゲノプリン誘導体6のプリン環上6位の L^1 を先にアミノ化し、次に2位の L^2 をエチニレン基に変換して目的化合物を製造する方法である。

工程C1；本工程は、2, 6-ジハロゲノプリン誘導体1の6位のハロゲン原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-2-ハロゲノプリン誘導体2を製造する工程である。

アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応はオートクレーブ中で行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。
工程C2；本工程は、前述の工程A6と同様の操作により目的化合物を得る工程である。

反応は、触媒量のジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)とヨウ化第一銅および3級アミン存在下で室温あるいは加熱下で行われる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類またはジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。使用する3級アミンとしてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリンなどである。反応温度は0～100℃が好適でさらに好ましくは室温である。

工程D1；本工程は、製造方法AまたはCの方法で製造されたシアノ誘導体1からアミド誘導体を製造する工程である。

反応は、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールのような水と混ざりうる溶媒中、過酸の存在下に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム水溶液を作用させて行われる。反応温度は0℃から還流温度が好適であるが、室温がより好ましい。

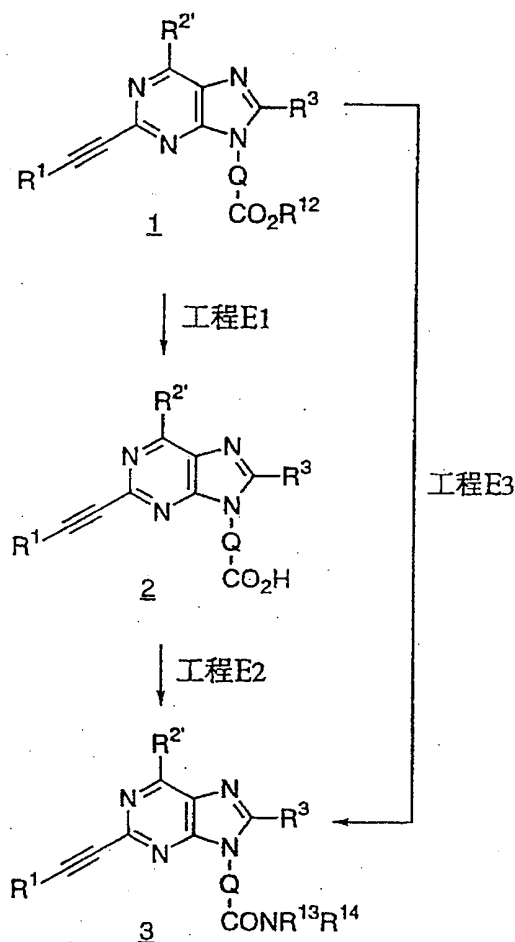
工程D2；本工程は、製造方法AまたはCの方法で製造されたシアノ誘導体1からアミジン誘導体を製造する工程である。

いろいろな方法で製造が可能である。例えば、モノ置換体はシアノ誘導体1と等モルの芳香族アミンのベンゼンスルホン酸塩やp-トルエンスルホン塩を200℃以上に加熱する方法によって、N,N-ジ置換体は塩化アルミニウムのようなルイス酸の存在下にアミン誘導体をシアノ誘導体1と加熱する方法によって、無置換体はシアノ誘導体1をアルミニウムアミド試薬 (MeAlClNH_2) で処理するか、塩化水素-エタノールでイミダート塩酸塩に変換後アンモニアを作用させる方法によって製造される。またイミダート塩酸塩に1級あるいは2級アミンを作用させることによりモノ置換体あるいはジ置換体を製造される。

工程D3；本工程は、製造方法AまたはCの方法で製造されたシアノ誘導体1からN²-シアノアミジン誘導体を製造する工程である。

シアノ誘導体1をジオキサンまたはテトラヒドロフランに溶解し、硫化水素を導通して飽和させ室温に放置してチオアミドに変換後、ヨードメタンを作用させてチオイミダートとし、これにシアナミドを作用させてN-シアノアミジン誘導体4シアノ誘導体1を製造することができる。この操作を、製造方法Cの工程C1で製造された2-ヨード-6-プリニルアミン誘導体に適用し、まず2-ヨード-N-シアノアミジン誘導体とした後にアルキン試薬とカップリングすることにより同様にシアノ誘導体1は製造される。

製造方法E



(式中、 R^{12} はカルボキシ基の保護基を、 R^{13} および R^{14} は互いに同一または相異なり水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。 R^1 、 R^2 および R^3 は前記を意味する。)

工程E1；本工程は、酸、アルカリまたは加熱等により保護基を脱離し、カルボン酸誘導体2を得る工程である。

用いられる酸としては塩酸、硫酸等の鉱酸の水溶液、アルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの水溶液を挙げることができる。溶媒は反応に関与しないものであればいかなる溶媒でも使用されるが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の水と混ぜりう

る溶媒が好ましい。反応温度は室温から還流温度が好適である。

また、保護基がテトラヒドロピラニル基の場合には70から150℃に加熱することにより脱保護される。

工程E2；本工程は、先に得られたカルボン酸誘導体2を酸の反応性誘導体に変換し、1または2級アミンと反応させて酸アミド誘導体3を得る工程である。

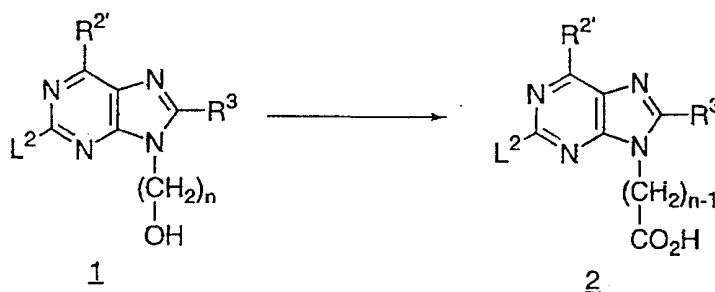
酸の反応性誘導体としては酸クロリドのような酸ハロゲン化物、エトキシカルボニルクロリドのようなクロロホルメートとの反応により得られる混合酸無水物、p-ニトロフェニルエステルのような活性エステルなどを挙げるができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどを挙げるができる。反応温度は-10から50℃が好適であるが、0から室温が更に好ましい。

工程E3；本工程は、カルボン酸誘導体2を経由することなく、エステル誘導体1にアミン誘導体を反応させて、直接酸アミド誘導体3を得る工程である。

保護基 $R^{1'}$ としてメチル基、エチル基などの低級アルキル基が好適であり、反応は封管またオートクレーブ中で加熱下に行われる。反応温度は50から100℃が好適である。

本脱保護反応およびアミド化反応は、 R^1 あるいは R^3 が保護基されたカルボキシル基を有する場合にも同様にして製造される。

製造方法F



(式中、nは2から6の整数を意味し、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 R^{13} および R^{14} は前記を意味する。)

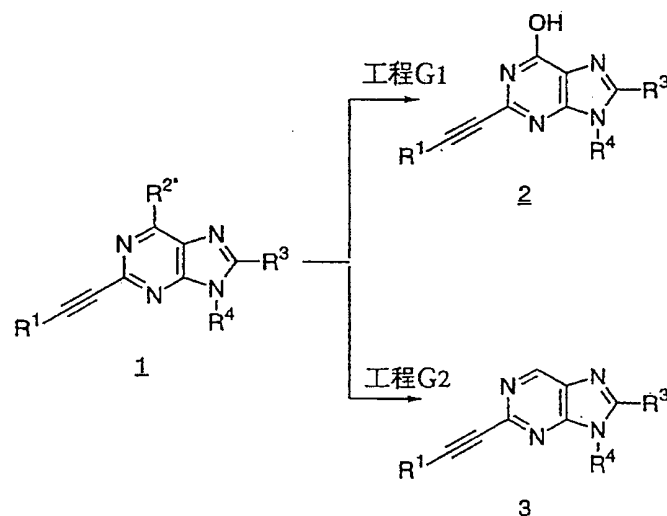
工程F1；本工程は、水酸基で置換されたアルキル基を有するプリン誘導体1を酸化してカルボン酸誘導体2を製造する工程である。

酸化剤として四酸化ルテニウム、過マンガン酸、クロム酸などを用いて行うことができる。溶媒として四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、ピリジン、水あるいはこれらの混合溶媒が使用される。反応は0から50℃で行うのが好適であるが室温が更に好ましい。

このようにして製造されたカルボン酸誘導体2は、カルボキシル基が保護された後、製造方法Aの工程A6と同様の操作により2-エチニルプリン誘導体へと変換される。

尚、R³に水酸基で置換されたアルキル基が存在する場合には、同様の方法により、R³にカルボキシル基を有する2-エチニルプリン誘導体が製造される。

製造方法G



(式中、R²はアミノ基またはハロゲン原子を意味し、R¹、R³およびR⁴は前記を意味する。)

工程G1；本工程は、プリン骨格の6位のアミノ基またはハロゲン原子を加水分解して6-ヒドロキシプリン誘導体2を製造する工程である。

加水分解は酸またはアルカリの存在下に行われるが、アルカリの存在下に行

うのが好ましい。用いられるアルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げるができる。反応は0から100℃で行われる。

工程G2；本工程は、6位のアミノ基をジアゾ化後加熱により窒素を脱離させて6-無置換プリン誘導体を製造する工程である。

反応は、ジオキサン、テトラヒドロフランあるいはこれらの含水溶媒中亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステルでアミノ基をジアゾ化し、続いてジアニウム基を還流加熱下に脱離して行われる。

また、一般式(VII)で表される化合物の製造方法は特開平6-16559、特開平6-211856、J. Med. Chem., (1993), 36, 1333-1342等に、一般式(VIII)で表される化合物の製造方法は特開平5-97855およびWO9414812に、一般式(IX)で表される化合物の製造方法はWO9501356およびEur. J. Med. Chem., (1993), 28, 569-576に、また一般式(X)で表される化合物の製造方法はWO9842711に記載されている。

次に本発明のプリン誘導体の優れた効果を説明するために薬理実験例を示す。

新規なプリン誘導体の効果

1) ラット初代培養肝細胞におけるNECA刺激糖産生に対する抑制作用

Wistar系雄性ラットの肝臓からコラゲナーゼ灌流法により肝細胞を分離し、5%子ウシ血清、 10^{-6} M インスリン、 10^{-7} M デキサメサゾン、30 ng/ml 百日咳毒素を含むWilliam's Medium E 培地で初代培養する。1日後、肝細胞を10 mM HEPES、0.1% ウシ血清アルブミンを含むKrebs-Ringer-Bicarbonate buffer pH 7.4 (KRB) で洗浄後、KRBを加え37℃でインキュベートする。30分後、0.1 μ M NECA (N-ethylcarboxamide adenosine) と被験化合物を同時に加えさらに1時間インキュベートし、インキュベーションメディウム中に放出されたグルコース量を測定した。

結果を表1に示す。

表1：ラット初代肝培養細胞におけるNECA刺激糖産生に対する抑制作用

被検化合物	IC ₅₀ (μM)
実施例 3	0.13
実施例 8 (但し、硫酸塩)	0.49
実施例 1 9	0.47
実施例 3 1	0.13
実施例 6 4 (但し、硫酸塩)	0.73
実施例 8 9	0.43
実施例 1 3 3	0.20
実施例 1 6 9	0.48
実施例 1 7 0	0.50
実施例 1 7 1	1.01
実施例 2 0 8	0.27
実施例 2 1 0	0.52
実施例 2 1 5	0.22
実施例 2 3 5	1.27

2) 自然発症糖尿病マウス (KK-Ay/Ta Jcl) の高血糖に対する作用 (単回投与)

動物：各群5例の雄性KK-Ay/Ta Jclマウス (日本クレアより購入)。

被検化合物の調製および投与：表2に示した用量の被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 ml/Kgの容量で経口投与した。

採血および血糖値の測定：被検化合物の投与直前および投与5時間後に尾静脈より採血し血糖値を測定した。

方法：無麻酔下、マウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液15 μlを採取し、直ちに0.6 M過塩素酸135 μlに混合する。遠心分離 (1500 g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン(株)) して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。

結果は表2-1～表2-3に実験毎に示した。

結果は投与5時間後血糖値の投与前血糖値に対する%比±標準誤差で示した。データを一元配置分散分析後Dunnett型多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差有りと判定した。

表 2-1：自然発症糖尿病マウス(KK-A^y/Ta Jcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与5時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差判定
溶媒対照		72.4±4.4	
実施例 8 (但し、硫酸塩)	10	47.8±4.8	**
実施例 1 9	10	51.8±2.9	**

(** ; $p < 0.01$ vs. 溶媒対照)

表 2-2：自然発症糖尿病マウス(KK-A^y/Ta Jcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与5時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差判定
溶媒対照		67.6±2.4	
実施例 6 4	10	42.3±4.8	**
実施例 8 9	30	38.3±4.4	**

(** ; $p < 0.01$ vs. 溶媒対照)

表 2-3：自然発症糖尿病マウス(KK-A^y/Ta Jcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与5時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差判定
溶媒対照		70.7±4.6	
実施例 2 1 0	10	51.5±4.6	*

(* ; $p < 0.05$ vs. 溶媒対照)

以上のように本発明化合物は病態モデルに対して明確な効果を示した。さらに、本発明化合物は、糖負荷試験の耐糖能障害についての検討においても改善作用を示し、肝臓のみならず末梢でも作用していることが確認された。

次に、本発明の新規なプリン誘導体の代表的化合物を列記するが、その目的とするところは本発明の理解を容易にするためであり、本発明がこれらによって限定されるものではないことはいうまでもない。

実施例 1

3-[6-アミノ-8-(3-フルオルフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリンル]ベンゾニトニル

1) N¹-[4-(3-シアノアニリン)-5-ニトロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ピリミジニル]アセトアミド

3-シアノアニリン2.54gのテトラヒドロフラン(25ml)溶液に酢酸1.23mlを0℃でゆっくり加えた。この溶液に4-クロロ-5-ニトロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ピリミジニルアセトアミド2gを0℃で加え、3.5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ取した固体を、それぞれ10mlの水、メタノール、テトラヒドロフラン、エーテルを用い、順次洗った。室温で乾燥後、N¹-[4-(3-シアノアニリン)-5-ニトロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ピリミジニル]アセトアミド2.58gを得た。収率96%。

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 2.18 (s, 3H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 11.69 (br s, 2H)

2) N¹-[4-クロロ-6-(3-シアノアニリン)-5-ニトロ-2-ピリミジニル]アセトアミド

N¹-[4-(3-シアノアニリン)-5-ニトロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ピリミジニル]アセトアミド2.5gを50mlのアセトニトリルに懸濁し、テトラエチルアンモニウムクロリド2.64g、N,N-ジメチルアニリン1ml、オキシ塩化リン4.5mlを加え、

5時間加熱環流した。反応液を室温に戻し、氷水に加え、30分攪拌した。析出した結晶をろ取し、水で洗い乾燥後、N¹-[4-クロロ-6-(3-シアノアニリノ)-5-ニトロ-2-ピリミジニル]アセトアミド2.5gを得た。収率93%。

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 2.18 (s, 3H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 11.69 (br s, 2H)

3) 3-[(2,5-ジアミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル

N¹-[4-クロロ-6-(3-シアノアニリノ)-5-ニトロ-2-ピリミジニル]アセトアミド2.37gをエタノール237mlに溶解し塩化第一スズ8.04gを加え、60℃で加熱しながら水素化ホウ素ナトリウム135mgを加えた。60℃で3時間攪拌後、室温に戻し、濃縮濃縮乾固した。残さを水で希釈し、沈殿物をろ過し、水で洗い、3-[(2,5-ジアミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリルの粗結晶3.2gを得た。精製せずに次の行程に使用した。

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 4.24 (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.62 (s, 1H)

4) 3-[2-アミノ-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル

3-[(2,5-ジアミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリルの粗結晶3.2gをメタノール64mlに溶解し、酢酸3.2ml、3-フルオロベンズアルデヒド1.7mlを加え、2時間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで2回共沸した。濃縮残沙をエタノールに溶解し塩化第2鉄1.72gの10mlエタノール溶液を加え1時間加熱環流した。反応液を室温に戻し濃縮乾固後、氷水に加え析出した結晶をろ取し、表題化合物3-[2-アミノ-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル2.6gを得た。

NMR (400MHz, δ , CDCl₃) ; 5.09 (s, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.11-7.15 (m,

1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H)

5) 3-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル

3-[2-アミノ-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル2.6gをテトラヒドロフラン105mlに溶解し亜硝酸イソアミル2.9ml、ジヨードメタン5.8ml、ヨウ化第一銅1.37gを加え1時間加熱還流した。室温に冷却後、100mlの酢酸エチルでろ過で不要物を除去し、酢酸エチル100mlで洗った。ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルカラム（シリカゲル50g）で精製した。酢酸エチル：ヘキサン=1：1で溶出した。目的物を含むフラクションを集めて濃縮し、酢酸エチル：ヘキサン=1：4の混合溶液100mlに懸濁し、沈殿物をろ取り、3-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル1.7gを得た。収率50%。

NMR (400MHz, δ , CDCl_3) ; 7.19-7.27 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H)

6) 3-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル

3-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル2.1gをジオキサン54mlに溶解し、1-エチニルシクロヘキサノール660mg、ピストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド310mg、ヨウ化第一銅169mg、トリエチルアミン0.39mlを加え、室温で窒素下において時間攪拌した。反応液を100mlのジクロロメタンで希釈し、100mlの飽和エチレンジアミン-4酢酸で洗浄した。有機層を20mlの飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固後、100mlのジクロロメタンで懸濁し、析出する結晶をろ取り、3-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチ

ニル]-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル1.8gを得た。収率86%。

NMR (400MHz, δ , CDCl_3) ; 1.27-1.40 (m, 1H), 1.57-1.78 (m, 7H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 1H)

7) 3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル

3-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル2.0gを200mlの20%アンモニア/エタノールに懸濁し、オートクレーブ中で100℃にて8時間反応させた。室温に冷却し、濃縮乾固後、シリカゲルカラム(40gのシリカゲル)で精製した。5%メタノールを含むジクロルメタンで溶出した。目的物を含むフラクションを集め、濃縮乾固後、酢酸エチル：ヘキサン=1：1の混合溶媒100mlに懸濁し、ろ取、ヘキサンで洗浄して表題化合物1.4gを得た。収率73%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.26-1.41 (m, 1H), 1.46-1.75 (m, 7H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 5.81 (br s, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H)

対応する原料を用い実施例1と同様にして実施例2から実施例11の化合物を合成し、いずれも常法により塩酸塩として得た。

実施例2

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-フェニル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.16-1.28 (m, 1H), 1.37-1.63 (m, 7H), 1.72-1.80 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.68 (br s, 1H)

FAB MASS; 428 ($M^+ + 1$)

実施例 3

1-[2-[6-アミノ-9-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・2塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.28 (m, 1H), 1.38-1.62 (m, 7H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 6.87 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.90-8.45 (m, 1H)

融点; 255-260°C

FAB MASS; 471 ($M^+ + 1$)

実施例 4

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(4-モルホリノフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・2塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40-1.64 (m, 7H), 1.74-1.82 (m, 2H), 3.20 (br, 4H), 3.76 (br, 4H), 7.06 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 1H)

FAB MASS; 513 ($M^+ + 1$)

実施例 5

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(4-メトキシフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.17-1.28 (m, 1H), 1.40-1.64 (m, 7H), 1.75-1.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H)

FAB MASS; 458 ($M^+ + 1$)

実施例 6

2-アミノ-5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンゾニトリル・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.16-1.30 (m, 1H), 1.35-1.64 (m, 7H), 1.72-

1.85 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

FAB MASS; 458 (M⁺+1)

実施例 7

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリンル]ベンゾニトリル・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO); 1.17-1.28 (m, 1H), 1.36-1.64 (m, 7H), 1.73-1.81 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

FAB MASS; 453 (M⁺+1)

実施例 8

1-[2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO); 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 3H)

FAB MASS; 352 (M⁺+1)

融点; 160-163°C

実施例 9

1-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO); 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.60-1.75 (m, 4H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H)

FAB MASS; 368 (M⁺+1)

融点; 150-153°C

実施例 10

4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H).

FAB MASS; 340 ($M^+ + 1$)

融点 ; 193-196°C

実施例 11

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリンル]安息香酸エチル

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 1.24-1.42 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.46-1.78 (m, 6H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.83 (br s, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H)

実施例 12

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリンル]ベンツアミド・塩酸塩

実施例 1 で得られた 3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリンル]ベンゾニトリル 1.4g をメタノール 70 ml に溶解し、30% 過酸化水素水 1.55ml、1規定水酸化ナトリウム水溶液 1.55ml を加え、4時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、水で洗浄、乾燥して標記化合物のフリー体 1.14g を得た。このフリー体を 30ml のエタノールに懸濁し、6規定の塩酸水溶液 5ml を加え、濃縮乾固した。ジエチルエーテル 50ml に懸濁し、ろ過、洗浄後、乾燥し標記化合物 1.2g を得た。収率 76%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.15-1.28 (m, 1H), 1.25-1.63 (m, 7H), 1.72-1.80 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)

FAB MASS; 471 ($M^+ + 1$)

実施例 1 2 と同様にして実施例 1 3、1 4 を得た。

実施例 1 3

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンズアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.16-1.28 (m, 1H), 1.35-1.64 (m, 7H), 1.72-1.81 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)

FAB MASS; 471 ($M^+ + 1$)

実施例 1 4

2-アミノ-5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンツアミド・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.14-1.27 (m, 1H), 1.27-1.63 (m, 7H), 1.65-1.82 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H)

FAB MASS; 486 ($M^+ + 1$)

実施例 1 5

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]安息香酸・塩酸塩

実施例 1 1 のエチルエステル体をエタノールに溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温で攪拌した。反応液を濃縮後、残さを少量の水に溶解し1N

-塩酸にてpHを2に調整し析出した結晶を濾取し、水、エーテルで洗浄して標記化合物を得た。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.18-1.28 (m, 1H), 1.36-1.62 (m, 7H), 1.72-1.81 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H).

FAB MASS; 472 (M^{+1})

実施例 1 6

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]安息香酸・塩酸塩

実施例 1 5 と同様にして標記化合物を得た。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.16-1.28 (m, 1H), 1.37-1.64 (m, 7H), 1.72-1.83 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)

FAB MASS; 472 (M^{+1})

実施例 1 7

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンゼンカルボキサミジン・二塩酸塩

実施例 1 で得たシアノ体を $MeAlCl_2NH_2$ で処理して標記化合物を得た。

NMR (400MHz, δ , CD_3OD) ; 1.34-1.47 (m, 1H), 1.60-1.86 (m, 7H), 2.00-2.11 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.36-7.52 (m, 3H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H)

FAB MASS; 470 (M^{+1})

実施例 1 8

N^2 -シアノ-[3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ベンゼン]カルボキサミジン・二塩酸塩

実施例 1 の第 4 工程で得られる 3-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨ-

ド-9H-9-プリニル]ベンゾニトリルにアンモニアを作用させて得られた3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ベンゾニトリルを得た。これに硫化水素を作用させてシアノ基をチオアミドに変換後、ヨードメタンでアルキル化してメチルチオイミデートとした。これにシアナミドを反応させてN²-シアノ-[3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ベンゼン]カルボキサミジンを得た。次に実施例1の第6工程と同様にこれをジオキササンに溶解し、1-エチニルシクロヘキサノール、ビス-トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド、ヨウ化第一銅、トリエチルアミンを加えて窒素雰囲気下に室温で反応させて標記化合物を得た。

NMR (400MHz, δ , CD₃OD) ; 1.37-1.49 (m, 1H), 1.59-1.88 (m, 7H), 2.02-2.13 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.79 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.17-8.24 (m, 1H)

FAB MASS; 495 (M⁺+1)

実施例 19

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・硫酸塩

1) N¹-(4-クロロ-6-メチルアミノ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミド

あらかじめ10℃以下で調整しておいた40%メチルアミン水溶液2lと酢酸1.5lの混合溶液(試薬A)から1.8lをはかり取り、N¹-(4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミド(1.5kg)のテトラヒドロフラン溶液(15l)に氷冷下に攪拌しながら1時間で滴下した。内温は4℃以下に保ちながら加えた。氷冷下で30分攪拌後、450mlの試薬Aを追加した。さらに30分後、再度450mlの試薬Aを加え、40分間攪拌を続けた。反応混合液に4.5kgの氷を加え、10lの冷水を加えた。析出した結晶をろ過し、1lの水で2回、1lのエーテルで2回洗った。50℃で6時間乾燥し、N¹-(4-クロロ-6-メチルアミノ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミドを1253g得た。収率85%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 2.27 (s, 3H), 2.97 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)

2) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンルアミン

N¹-(4-クロロ-6-メチルアミノ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミド2050gをメタノール20lに懸濁し酢酸2lを加え、ラネーニッケル2kg(水、メタノールで洗浄後、使用した)を加えて、水素下で12時間攪拌した。反応液を20lのテトラヒドロフランで希釈し、セライトでろ過した。メタノールで3回(1l \times 3)、メタノール:テトラヒドロフラン=1:1の混合溶液で洗い、ろ液とあわせて濃縮乾固した。トルエンで共沸後、残渣をメタノール20lに溶解し、酢酸276mlと3-フルオロベンズアルデヒド1lを加え、室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸した。濃縮残渣をエタノール17lに懸濁し、無水塩化鉄1.5kgのエタノール溶液(3l)を加え、1時間加熱環流した。反応液を室温に戻し、濃縮乾固し、12lの酢酸エチルで希釈し、12lの水、4.5lの飽和食塩水で洗った。有機層を濃縮乾固し、テトラヒドロフラン10lに溶解し、1規定の塩酸1.96lを加え、30分間加熱環流した。反応液を室温に冷却後、10kgの水を加え、さらに10lの水で希釈した。析出した結晶をろ過し、水で2回(1l \times 2)、エーテルで2回(1l \times 2)洗い、6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンルアミン1.0kgを得た。通算収率47%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.73 (s, 3H), 7.01 (s, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H)

3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-メチル-9H-プリン

6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンルアミン960gをテトラヒドロフラン9.6lに溶解し、ヨウ化第一銅774.3g、ジヨードメタン1.49lを加えた。混合液を加熱環流しながら亜硝酸イソアミル1.49lを1時間で滴下した。反応液を15分加熱環流し、冷却後、4lの酢酸エチルで希釈後、セライトでろ過し、酢酸エチルで3回(2l \times 3)洗った。ろ液と洗浄液を合わせ、8lの水、8lの

飽和食塩水で洗った。有機層を2kgの無水硫酸ナトリウムで乾燥し、約3lになるまで濃縮した。濃縮液を10lのヘキサンで希釈し、析出する結晶をろ過し、ヘキサン1lで洗った。50℃で4時間乾燥し、6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-メチル-9H-プリン1076gを得た。収率75%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.89 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H)

4) 1-[2-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-メチル-9H-プリン1076gをテトラヒドロフラン10lに溶解し、ビストリフェニルフォスフィンパラジウムジクロリド97.2g、ヨウ化第一銅26.4g、1-エチニルシクロペンタノール248gを加えた。この混合液に窒素下でトリエチルアミン331mlを内温を26℃以下に保ちながら15分間で滴下した。室温で4時間反応後、反応液を10lの酢酸エチルで希釈し、4lの飽和塩化アンモニウム、1lの飽和塩化ナトリウムで洗った。有機層を2kgの無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後3lまで濃縮乾固した。残渣を4lのヘキサン：酢酸エチル=1：1で希釈し、ろ過、ヘキサン1lで洗い、1-[2-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール732gを得た。収率88%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.67-1.85 (m, 4H), 1.87-2.03 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H)

5) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

1-[2-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール732gをジメトキシエタン16lに溶解し、濃アンモニア水8lを加え、封管反応機で70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、2

01の酢酸エチルで希釈し、水で2回洗った(81, 41)。有機層を約15lまで濃縮し、残渣を15lのヘキサンで希釈し、ろ過、ヘキサンで2回洗浄した。50℃で2.5時間乾燥し、620gを得た。収率89%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) : 1.62-1.78 (m, 4H), 1.79-1.95 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.41 (brs, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.58-7.72 (m, 3H)

6) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・硫酸塩

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール(1.59g)をメタノール(10mL)に懸濁し、ここに濃硫酸(440mg)のメタノール溶液(1mL)を室温で滴下した。得られた溶液を溶液量が半分程度になるまで減圧留去した後、エーテル(4mL)を加えた。生じた結晶を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥して硫酸塩1.79gを得た。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) : 1.62-1.80 (m, 4H), 1.82-1.98 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 3H), 8.01-8.03 (m, 1H)

常法により塩酸塩を得た。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.66-1.82 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H)

FAB MS ; 352 (M^{+1})

融点 ; 230-232℃

対応する原料を用い実施例19と同様にして実施例20~68、70~201、203および205の化合物を得た。

実施例20

4-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-3-ブチン-1-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 2.58 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.77 (dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.$

6Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.7Hz, 1H)

融点 ; 161-164°C

実施例 2 1

8-(2-フリル)-2-(1-ヘキシニル)-9-メチル-9H-6-プリンアミン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 2.62 (t, J = 6.7 2H), 3.79 (t, = 6.7 2H),
3.98 (s, 3H), 6.60 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.62 (m, 2H)

融点 ; 178-181°C

実施例 2 2

N-[8-(2-フリル)-9-メチル-2-(2-フェニル-1-エチニル)-9H-6-プリニル]-N-フ
エネチルアミン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 3.10 (br, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.
19 (br, 1H), 4.38 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.72 (br, 1H), 7.20-7.53 (m,
9H)

融点 ; 148-151°C

実施例 2 3

4-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-3-ブチン-2-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.36 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.
45-4.60 (m, 1H), 5.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.20 (d, J
= 3.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.98 (s, 1H)

融点 ; 155-158°C

実施例 2 4

1-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-4-メチル-1-ペンチン-3
-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.76-1.86 (m, 1H),
3.84 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 5.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J
= 1.5 Hz, 3.7Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.46 (br, 2H), 7.97

(m, 1H)

融点 ; 148-152°C

実施例 2 5

1-[2-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.62-1.98 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 1.6 Hz, 3.5Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6Hz, 1H)

融点 ; 168-172°C

実施例 2 6

1-[2-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.21-1.34 (m, 1H), 1.43-1.70 (m, 7H), 1.82-1.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H)

FAB MS ; 338 ($M^+ + 1$)

実施例 2 7

4-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.48 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H)

ESI MS ; 298.1 ($M^+ + 1$)

実施例 2 8

1-[2-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-フェニル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.60-1.72 (m, 4H), 1.77-1.90 (m, 4H), 6.04

(d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.9, 3.3$ Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H)

FAB MS ; 386 ($M^+ + 1$)

実施例 29

1-[6-エトキシ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-4-メチル-1-ペンチン-3-オール

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 1.13 (dd, $J = 6.8$ and 1.6 Hz, 6H), 1.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.70 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.62-6.64 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H)

FAB MS ; 341 ($M^+ + 1$)

実施例 30

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-フェニル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.32 (m, 1H), 1.44-1.66 (m, 7H), 1.81-1.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 2H)

FAB MS ; 348 ($M^+ + 1$)

実施例 31

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.45-1.66 (m, 7H), 1.83-1.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H)

FAB MS ; 366 ($M^+ + 1$)

融点 ; 230-232°C

実施例 32

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-(2-チエニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シ

クロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.42-1.70 (m, 10H), 3.88 (s, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H)

融点 ; 171-175°C

実施例 3 3

2-(4-シクロヘキシル-1-ブチニル)-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-6-プリン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.82-0.96 (m, 2H), 1.08-1.24 (m, 3H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.58-1.76 (m, 5H), 2.48 (t, J = 7.3Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.78 (dd, J = 1.8Hz, 3.7Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.7, 1H), 8.00 (m, 1H)

融点 ; 165-169°C

実施例 3 4

1-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリン]-4-メチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.97 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.78-1.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.99 (s, 1H)

FAB MS ; 312 ($M^+ + 1$)

実施例 3 5

1-[2-(6-アミノ-8-シクロヘキシル-9-メチル-9H-2-プリン)-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 2H), 1.35-1.77 (m, 12H), 1.78-1.86 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.73 (s, 3H)

FAB MS ; 354 ($M^+ + 1$)

実施例 3 6

2-(2-シクロヘキシル-1-エチニル)-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-6-プリン・

塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.24-1.88 (m, 8H), 2.60-2.74 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.78 (br, 1H), 7.25 (d, J = 3.3, 1H), 8.00 (br, 1H)

融点 ; 155-160°C

実施例 37

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-(2-ピリジニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.22-1.33 (m, 1H), 1.46-1.71 (m, 7H), 1.84-1.94 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.77-8.79 (m, 1H)

FAB MS ; 349 (M^{+1})

実施例 38

1-[2-[6-アミノ-8-(4-クロロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.19-1.30 (m, 1H), 1.42-1.65 (m, 7H), 1.80-1.88 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H)

FAB MS ; 382 (M^{+1}) FAB

実施例 39

1-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-3-イソプロピル-4-メチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.86-1.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.78-6.80 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)

FAB MS ; 354 (M^{+1})

実施例 40

1-[2-(6-アミノ-8-ベンゾ[b]フラン-2-イル-9-メチル-9H-2-プリニル)-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) 1.20-1.68 (m, 8H), 1.80-1.88 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.66-7.81 (m, 3H)

FAB MS ; 388 (M^{+1})

実施例 4 1

8-(2-フリル)-9-メチル-2-(3-モルホリノ-1-プロピニル)-9H-6-プリナミン

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 2.70 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.99 (br s, 2H), 6.62-6.65 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H)

FAB MS ; 339 (M^{+1})

実施例 4 2

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル-4-メトキシフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.42-1.68 (m, 7H), 1.80-1.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.92 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H)

FAB MS ; 396 (M^{+1})

実施例 4 3

2-(3-アミノ-4-メチル-7-1-ペンチニル)-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-6-プリナミン・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.12-2.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.25-4.30 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.72 (br s, 2H)

FAB MS ; 311 (M^{+1})

実施例 4 4

4-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]テトラヒドロ-2H-4-ピラノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.66-1.75 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 3H)

FAB MS ; 368 ($M^{+}+1$)

実施例 4 5

3-[6-アミノ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9-メチル-9H-8-プリニル]安息香酸エチル・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.44-1.68 (m, 7H), 1.82-1.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H)

FAB MS ; 420 ($M^{+}+1$)

実施例 4 6

2-(3,3-ジフェニル-1-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-6-プリニルアミン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.79 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 4H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H)

FAB MS ; 450 ($M^{+}+1$)

実施例 4 7

2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]酢酸エチル

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.17-1.37 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.

4.6-1.76 (m, 7H), 1.99-2.14 (m, 2H), 3.70 (br s, 2H), 4.19 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.43 (br s, 2H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.34-7.51 (m, 3H)

実施例 48

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-メトキシエチル)-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.42-1.67 (m, 7H), 1.82-1.88 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H)

FAB M ; 410 (M^{+1})

実施例 49

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-ヒドロキシエチル)-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.21-1.32 (m, 1H), 1.42-1.68 (m, 7H), 1.81-1.89 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H) 7.73-7.79 (m, 2H)

FAB MS ; 396 (M^{+1})

実施例 50

3-[6-アミノ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9-メチル-9H-8-プリンル]ベンゾニトリル・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 7H), 1.80-1.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.78 (t, J = 7.8Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)

FAB MS ; 373 (M^{+1})

実施例 51

1-[2-[6-アミノ-8-(3-クロロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]

-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.42-1.64 (m, 7H), 1.80-1.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.92 (br, 1H)

FAB MS ; 382 ($M^+ + 1$)

融点 ; 194-199°C

実施例 5 2

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.42-1.70 (m, 7H), 1.80-1.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.82 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H)

FAB MS ; 416 ($M^+ + 1$)

実施例 5 3

1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフロロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.18-1.30 (m, 1H), 1.42-1.68 (m, 7H), 1.81-1.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H)

FAB MS ; 384 ($M^+ + 1$)

実施例 5 4

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-(3-メチルフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.08-1.31 (m, 1H), 1.42-1.71 (m, 7H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H)

FAB MS ; 362 ($M^+ + 1$)

実施例 5 5

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(3-メトキシフェニル)-9H-2-プリ
ニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.44-1.68 (m, 7H), 1.83-
1.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.43
-7.46 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H)

FAB MS ; 378 (M^{+1})

実施例 5 6

1-[2-[6-アミノ-8-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニ
ル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.43-1.68 (m, 7H), 1.81-
1.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H)

FAB MS ; 366 (M^{+1})

実施例 5 7

1-[2-[6-アミノ-8-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-9-メチル-9H-2-プリニル]-
1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.18-1.30 (m, 1H), 1.42-1.70 (m, 7H), 1.80-
1.92 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 7.32-7.70 (m, 4H)

FAB MS ; 391 (M^{+1})

実施例 5 8

1-[2-[6-アミノ-9-シクロペンチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-
1エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40-1.64 (m, 9H), 1.80-
1.84 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 4H), 2.26-2.38 (m, 2H), 4.60-4.74 (m, 1H),
7.40-7.50 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 1H)

FAB MS ; 420 (M^{+1})

融点 ; 196-200°C

実施例 5 9

1-[2-[6-アミノ-8-(2-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.32 (m, 1H), 1.42-1.66 (m, 7H), 1.80-1.86 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H)

FAB MS ; 366 ($M^+ + 1$)

融点 ; 151-155°C

実施例 6 0

8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-2-[2-(3-ピリジニル)-1-エチニル]-9H-6-プリン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) 3.81 (s, 3H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.90 (dt, $J = 7.8$ and 1.6 Hz, 1H), 8.64-8.67 (m, 1H)

FAB MS ; 345 ($M^+ + 1$)

実施例 6 1

3-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]フェノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.59-7.80 (m, 3H)

FAB MS ; 360 ($M^+ + 1$)

実施例 6 2

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-4-メチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.97 (dd, $J = 6.8$ Hz, 7.7 Hz, 6H), 1.78-1.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.

6.0-7.66 (m, 1H), 7.69-8.30 (m, 2H)

FAB MS ; 340 (M⁺+1)

融点 ; 170-173°C

実施例 6 3

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.62-1.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H)

FAB MS ; 326 (M⁺+1)

融点 ; 171-175°C

実施例 6 4

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.47 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H)

FAB MS ; 326 (M⁺+1)

融点 ; 181-182°C

実施例 6 5

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 7H), 1.82-1.94 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.00-8.14 (m, 2H)

FAB MS ; 353 (M⁺+1)

実施例 6 6

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-1-エチ

ニル)-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 1H),
1.42-1.68 (m, 9H), 1.81-1.88 (m, 2H), 4.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 7.41-
7.47 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 3H)

FAB MS ; 394 ($M^+ + 1$)

実施例 6 7

1-(2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-イソプロピル-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.31 (m, 1H), 1.42-1.68 (m, 7H), 1.59
(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.82-1.91 (m, 2H), 4.61 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 7.
45-7.54 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 1H)

FAB MS ; 394 ($M^+ + 1$)

実施例 6 8

N¹-エチル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 1H),
1.40-1.67 (m, 7H), 1.78-1.87 (m, 4H), 1.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.94
(dq, J = 5.5, 7.2 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H),
7.58-7.65 (m, 3H), 7.72 (t, J = 5.5 Hz, 1H)

FAB MS ; 465 ($M^+ + 1$)

実施例 6 9

N¹-エチル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]プロパンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 1H),
1.42-1.68 (m, 7H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93
(dq, J = 5.5, 7.2 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H),

7.58-7.66 (m, 3H), 7.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H)

FAB MS ; 451 (M⁺+1)

実施例 7 0

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-3-イソプロピル-4-メチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.87-1.97 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H)

FAB MS ; 382 (M⁺+1)

実施例 7 1

N¹-イソプロピル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.94 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.41-1.68 (m, 7H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H)

FAB MS ; 479 (M⁺+1)

実施例 7 2

N¹-エチル-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.30 (m, 1H), 1.40-1.68 (m, 7H), 1.65 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 3.08 (dq, J = 5.3, 7.2 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.05 (t, J = 5.3 Hz, 1H)

FAB MS ; 451 (M⁺+1)

実施例 7 3

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-
ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.61-1.71 (m, 4H),
3.81 (s, 3H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H)

FAB MS ; 354 ($M^+ + 1$)

融点 ; 166-168°C

実施例 7 4

N¹-エチル-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘ
キシル)-1-エチニル]-9H-9-プリンル]-2-フェニルアセトアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19-1.30 (m, 1H),
1.40-1.68 (m, 7H), 1.78-1.88 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 6.47 (s, 1H),
7.00-7.04 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 6H), 7.29-7.35 (m, 1H), 8.39 (t, J =
5.4 Hz, 1H)

FAB MS ; 513 ($M^+ + 1$)

実施例 7 5

8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9-メチル-9H-
6-プリンアミン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.50 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.
41-7.48 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H)

FAB MS ; 340 ($M^+ + 1$)

実施例 7 6

N-[3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1,1-ジメ
チル-2-プロピニル]-N'-エチル尿素・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.68 (s, 6H), 3.4
6 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H),
7.64-7.83 (m, 2H)

FAB MS ; 396 (M⁺+1)

実施例 77

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-イソブチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.19-1.33 (m, 1H), 1.40-1.67 (m, 9H), 1.79-1.91 (m, 3H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H)

FAB MS ; 408 (M⁺+1)

実施例 78

2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]エチルオキシ N-エチルカルバメート・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.32 (m, 1H), 1.41-1.70 (m, 7H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.80 (dq, J = 5.5, 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.44-4.52 (m, 2H), 6.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H)

FAB MS ; 467 (M⁺+1)

実施例 79

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-フェネチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.25-1.72 (m, 8H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H)

FAB MS ; 456 (M⁺+1)

実施例 80

N¹-エチル-3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]-1-プロパンスルホンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.93-1.00 (m, 3H), 1.19-1.32 (m, 1H), 1.40-1.68 (m, 7H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 1H), 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.58-7.78 (m, 3H)

FAB MS ; 501 (M^{+1})

実施例 8 1

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-ヒドロキシプロピル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.00-1.10 (m, 3H), 1.18-1.33 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 7H), 1.78-1.90 (m, 2H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H)

FAB MS ; 410 (M^{+1})

実施例 8 2

1-[2-[6-アミノ-9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.68 (m, 8H), 1.75 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.80-1.88 (m, 2H), 5.00 (q, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.62-7.78 (m, 3H)

FAB MS ; 404 (M^{+1})

実施例 8 3

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(3-モルホリノプロピル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.19-1.29 (m, 1H), 1.40-1.64 (m, 7H), 1.79-1.88 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.84-3.08 (m, 4H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H)

FAB MS ; 479 (M⁺+1)

実施例 8 4

1-[3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]プロピル]-2-ピロリジノン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 11.22-1.34 (m, 1H), 1.44-1.72 (m, 7H), 1.78-1.93 (m, 6H), 2.14 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H)

FAB MS ; 477 (M⁺+1)

実施例 8 5

1-{2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル}-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.44-1.66 (m, 8H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.64-7.44 (m, 2H)

FAB MS ; 380 (M⁺+1)

実施例 8 6

N¹-シクロプロピル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.25-0.30 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 7H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.43-2.54 (m, 1H), 4.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H)

FAB MS ; 477 (M⁺+1)

実施例 8 7

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]

ル]-4-メチル-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25-1.53 (m, 5H),
1.63-1.74 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.42-7.48 (m, 1H),
5.62-7.80 (m, 3H)

FAB MS ; 380 ($M^+ + 1$)

実施例 8 8

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニ
ル]-1,4-シクロヘキサンジオール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.58-1.60 (m, 4H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.93-
1.99 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.41-7.47
(m, 1H), 7.62-7.73 (m, 3H)

FAB MS ; 382 ($M^+ + 1$)

実施例 8 9

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニ
ル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.74-1.85 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.34-
2.43 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.56-7.77 (m, 3H)

ESI MS ; 338.0 ($M^+ + 1$)

融点 ; 198-199°C

実施例 9 0

1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エ
チニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.64-1.79 (m, 4H), 1.84-1.97 (m, 4H), 3.82
(s, 3H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H)

FAB MS ; 370 ($M^+ + 1$)

融点 ; 255-258°C

実施例 9 1

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-2-プリン
ル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.62-1.78 (m, 4H), 1.82-1.96 (m, 4H), 3.81
(s, 3H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 2H)

FAB MS ; 402 ($M^+ + 1$)

実施例 9 2

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-ヒドロキシエチル)-9H-2-プリ
ニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.72-1.80 (m, 4H), 1.84-1.98 (m, 4H), 3.73
(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.58
-7.64 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H)

FAB MS ; 382 ($M^+ + 1$)

実施例 9 3

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エ
チニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.56-1.77 (m, 4H), 1.77-1.95 (m, 4H), 3.60
(s, 3H), 7.45-7.63 (m, 3H)

ESI MS ; 370 ($M^+ + 1$)

実施例 9 4

1-[2-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エ
チニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.64-1.79 (m, 4H), 1.83-1.96 (m, 4H), 3.63
(s, 3H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H)

FAB MS ; 371 ($M^+ + 1$)

実施例 9 5

3-[6-アミノ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-9-メチル-9H-8-プリニル]フェノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.63-1.79 (m, 4H), 1.83-1.97 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H)
FAB MS ; 350 ($M^+ + 1$)

実施例 9 6

1-[2-[6-ジメチルアミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル]-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 1.76-1.97 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 3.58 (brs, 6H), 3.88 (s, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H)

実施例 9 7

1-[2-[8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-6-メチルアミノ-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 1.72-1.96 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 3.25 (brs, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.87 (brs, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H)

実施例 9 8

1-[2-[6-ベンジルアミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.64-1.80 (m, 4H), 1.86-1.97 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.72 (brs, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 8.53 (brs, 1H)

実施例 9 9

1-[2-[8-(3-フルオロフェニル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.65-1.82 (m, 4H), 1.84-2.02 (m, 4H), 3.59 (brs, 4H), 3.82 (s, 3H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.98 (brs, 1H)

実施例 100

1-[2-[6-シクロペンチルアミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.50-1.64 (m, 4H), 1.65-1.81 (m, 6H), 1.82-2.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.55 (brs, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.06 (brs, 1H)

実施例 101

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-9H-9-プリンル]-1,2-プロパンジオール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.60-1.80 (m, 4H), 1.82-1.98 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 9.6, 14.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 3.5, 14.5 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.74-7.86 (m, 2H)

FAB MS ; 412 (M^{+1})

実施例 102

4-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-メチル-4-ピペリジノール・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 2.04-2.30 (m, 4H), 2.72 and 2.81 (dx2, J = 6.0 Hz, 3H), 3.05-3.49 (m, 4H), 3.80 and 3.82 (sx2, 3H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.59-7.74 (m, 3H)

FAB MS ; 381 (M^{+1})

実施例 103

1-[4-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチ

ニル]-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-エタノン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.50 and 1.93 (m, 4H), 1.97-2.00 (sx2, 3H),
3.14 and 3.79 (sx2, 3H), 3.25-3.69 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.59-7.72 (m, 3H)

FAB MS ; 409 ($M^+ + 1$)

実施例 104

4-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-4-ピペリジノール・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.95-2.18 (m, 4H), 3.02-3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.58-7.76 (m, 3H)

FAB MS ; 449 ($M^+ + 1$)

実施例 105

2-[6-アミノ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-9-メチル-9H-8-プリニル]-6-フルオロフェノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.60-1.80 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 4H), 3.66-3.73 (m, 3H), 6.94-7.03 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H)

FAB MS ; 368 ($M^+ + 1$)

実施例 106

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-フェニル-2-プロピン-1-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.77 (s, 3H), 5.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.47 (brs, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H)

FAB MS ; 374 ($M^+ + 1$)

実施例 107

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]

1-エチニル-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.62-1.79 (m, 4H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.13 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.50 (s, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H)

FAB MS ; 366 ($M^+ + 1$)

実施例 108

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-(1,3-チアゾール-2-イル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.61-1.78 (m, 4H), 1.81-1.97 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 7.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H)

FAB MS ; 341 ($M^+ + 1$)

実施例 109

N¹-エチル-(1R,3R)-3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]シクロペンタノン-1-カルボキサミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.64-2.22 (m, 12H), 2.44-2.68 (m, 2H), 3.08 (dq, J = 2.6, 7.2 Hz, 2H), 4.60-4.71 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.83 (t, J = 2.6 Hz, 1H)

実施例 110

1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.76-1.86 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H)

FAB MS ; 356 ($M^+ + 1$)

実施例 111

1-[2-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-

1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.67-0.72 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.84-1.97 (m, 4H), 3.65-3.73 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H)

FAB MS ; 378 (M^{+1})

融点 ; 220-223°C

実施例 1 1 2

8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-2-(3-フェニル-1-プロピニル)-9H-6-プリン
ミン・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H)

FAB MS ; 358 (M^{+1})

実施例 1 1 3

1-[2-[8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-6-(フェネチルアミノ)-9H-2-プ
リニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.60-1.78 (m, 4H), 1.78-1.98 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 8.05-8.12 (m, 1H)

FAB MS ; 474 (M^{+1})

実施例 1 1 4

1-[2-[8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-6-メチルアミノ-9H-2-プ
リニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 1.75-1.94 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 3.25 (brs, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.82 (brs, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H)

実施例 1 1 5

1-[2-[6-(エチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.65-1.81 (m, 4H), 1.84-1.98 (m, 4H), 3.50 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.95 (brs, 1H)

FAB MS ; 380 ($M^+ + 1$)

実施例 1 1 6

1-[2-[8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-6-プロピルアミノ-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.62 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.84-2.00 (m, 4H), 3.43 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 1H)

FAB MS ; 394 ($M^+ + 1$)

実施例 1 1 7

1-[2-[8-(3-フルオロフェニル)-6-イソブチルアミノ-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.68-1.92 (m, 4H), 1.97 (sept, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.02-2.22 (m, 4H), 3.51 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.89 (brs, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H)

FAB MS ; 408 ($M^+ + 1$)

実施例 1 1 8

1-[2-(6-アミノ-9-メチル-8-フェニル-9H-2-プリニル)-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.66-1.83 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.86-7.92 (m, 2H)

FAB MS ; 334 ($M^+ + 1$)

実施例 1 1 9

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-2-プロピン-1-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.79 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H)

実施例 1 2 0

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-2-メトキシ-1-シクロヘキサノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.13-2.00 (m, 8H), 3.07 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.69 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.60-7.75 (m, 3H)

ESI MS ; 396 ($M^+ + 1$)

融点 ; 281-283°C

実施例 1 2 1

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-2-メトキシ-1-シクロヘキサノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.12-1.92 (m, 8H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.60-7.74 (m, 3H)

ESI MS ; 396 ($M^+ + 1$)

融点 ; 195-197°C

実施例 1 2 2

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-2-メトキシ-1-シクロヘキサノール

ル)-2-シクロペンテン-1-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 2.00-2.12 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 5.94-5.98 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.47 (br s, 2H), 7.59-7.74 (m, 3H)

ESI MS ; 350 ($M^+ + 1$)

融点 ; 191-193°C

実施例 1 2 3

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.74-1.88 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H)

FAB MS ; 356 ($M^+ + 1$)

融点 ; 149-152°C

実施例 1 2 4

1-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.61-1.75 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H)

ESI MS ; 372 ($M^+ + 1$)

融点 ; 207-210°C

実施例 1 2 5

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.65-1.82 (m, 4H), 1.83-1.98 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.81-7.90 (m, 1H)

ESI MS ; 388 ($M^+ + 1$)

融点 ; 214-217°C

実施例 1 2 6

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.73-1.86 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.81-7.90 (m, 1H)

ESI MS ; 374 ($M^+ + 1$)

融点 ; 231-234°C

実施例 1 2 7

1-[2-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.73-1.86 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.66-7.74 (m, 1H)

ESI MS ; 356 ($M^+ + 1$)

融点 ; 225-229°C

実施例 1 2 8

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.01 (dd, $J = 17.0$ and 17.0 , 6H), 1.24 (br s, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.73-1.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H)

ESI MS ; 354.1 ($M^+ + 1$)

融点 ; 191-192°C

実施例 1 2 9

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-3,4,4-トリメ

チル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.04 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.58-7.77 (m, 3H)

ESI MS ; 368.1 (M^{+1})

融点 ; 193-194°C

実施例 1 3 0

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-4-フェニル-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.60-2.14 (m, 9H), 2.41-2.49 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 7.16-7.76 (m, 8H)

ESI MS ; 442 (M^{+1})

融点 ; 247-249°C

実施例 1 3 1

1-[2-[6-アミノ-9-メチル-8-(5-メチル-2-フリル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.60-1.80 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.23 (br, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.19 (s, 1H)

ESI MS ; 38 (M^{+1})

融点 ; 184-186°C

実施例 1 3 2

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.58-1.73 (m, 6H), 4.24 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H)

ESI MS ; 382 (M^{+1})

融点 ; 144-147°C

実施例 1 3 3

1-[2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.66-1.82 (m, 4H), 1.86-2.02 (m, 4H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

FAB MS ; 366 ($M^+ + 1$)

融点 ; 188-191°C

実施例 1 3 4

2-[2-[6-アミノ-8-(2-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1,2,3-プロパントリオール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.17 (s, 2H), 3.50 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.61-7.75 (m, 3H)

ESI MS ; 358 ($M^+ + 1$)

融点 ; 233-235°C

実施例 1 3 5

1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフロロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.26 (t, J = 18.0 Hz, 3H), 1.64-1.80 (m, 4H), 1.84-1.98 (m, 4H), 4.29 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H)

ESI MS ; 384.0 ($M^+ + 1$)

融点 ; 217-218°C

実施例 1 3 6

1-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-3-エチル

-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.01 (t, J = 18.0 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 18.0 Hz, 3H), 1.58-1.74 (m, 4H), 4.30 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 7.47-7.60 (m, 3H)

ESI MS ; 386.2 (M^{+1})

融点 ; 204-205°C

実施例 1 3 7

1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.62 (t, J = 18.0 Hz, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 2H), 4.30 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 7.49-7.59 (m, 3H)

ESI MS ; 370.0 (M^{+1})

融点 ; 234-235°C

実施例 1 3 8

4-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.25 (t, J = 17.6 Hz, 3H), 1.48 (s, 6H), 4.29 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H)

ESI MS ; 358.0 (M^{+1})

融点 ; 233-234°C

実施例 1 3 9

1-[2-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.70-0.78 (m, 2H), 1.02-1.11 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 4H), 1.84-1.99 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H),

7.65-7.73 (m, 2H)

ESI MS ; 396.1 (M⁺+1)

融点 ; 265-266°C

実施例 140

1-[2-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.70-0.78 (m, 2H), 1.02-1.11 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H)

ESI MS ; 382.1 (M⁺+1)

融点 ; 228°C

実施例 141

4-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.70-0.77 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 3.66-3.76 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H)

ESI MS ; 370.1 (M⁺+1)

融点 ; 245°C

実施例 142

1-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-プリニル]-3-エチニル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.70-0.75 (m, 2H), 0.97-1.10 (m, 8H), 1.60-1.79 (m, 4H), 3.67-3.73 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H)

FAB MS ; 380 (M⁺+1)

融点 ; 145-148°C

実施例 1 4 3

4-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-プチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.70-0.75 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 2H), 1.49, (s, 6H), 3.67-3.73 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H)

ESI MS ; 352 (M^{+1})

融点 ; 143-145°C

実施例 1 4 4

1-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-3-エチニル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.58-1.75 (m, 6H), 4.27 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H)

ESI MS ; 400 (M^{+1})

融点 ; 183-184°C

実施例 1 4 5

1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.57-1.81 (m, 6H), 1.82-2.00 (m, 4H), 4.23 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H)

ESI MS ; 398 (M^{+1})

融点 ; 210-211°C

実施例 1 4 6

1-[2-[6-アミノ-8-(2-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.72-1.85 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.34-

2.43 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 7.38-7.59 (m, 4H), 7.61-7.74 (m, 2H)

ESI MS ; 338 (M^{+1})

融点 ; 136-138°C

実施例 147

1-[2-[6-アミノ-8-(2-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.65-1.80 (m, 4H), 1.80-1.96 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.64-7.74 (m, 2H)

ESI MS ; 352 (M^{+1})

融点 ; 166-168°C

実施例 148

1-[6-アミノ-9-メチル-8-(5-メチル-2-フリル)-9H-2-プリニル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.64 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.41 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H)

ESI MS ; 340 (M^{+1})

融点 ; 229-230°C

実施例 149

1-[6-アミノ-8-(2-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.58-1.68 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 4H), 7.63-7.71 (m, 2H)

ESI MS ; 354 (M^{+1})

融点 ; 199-201°C

実施例 1 5 0

1-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.72-0.78 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.04-1.12 (m, 2H), 1.58-1.75 (m, 4H), 3.67-3.77 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H)

ESI MS ; 398.2 ($M^+ + 1$)

融点 ; 225°C

実施例 1 5 1

4-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.48 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 7.46-7.66 (m, 3H)

ESI MS ; 344.0 ($M^+ + 1$)

融点 ; 237-238°C

実施例 1 5 2

1-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.01 (t, J = 18 Hz, 6H), 1.60-1.74 (q, J = 18 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 7.53-7.65 (m, 3H)

ESI MS ; 372.2 ($M^+ + 1$)

融点 ; 147-148°C

実施例 1 5 3

4-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.50 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 7.54-7.68 (m, 3

H)

ESI MS ; 344.0 (M^{+1})

融点 ; 177-178°C

実施例 1 5 4

4-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.49 (s, 6H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.41-7.56 (m, 2H), 7.60-7.79 (m, 1H).

ESI MS ; 358 (M^{+1})

融点 ; 213-215°C

実施例 1 5 5

1-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.64 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.69-7.78 (m, 1H)

ESI MS ; 386 (M^{+1})

融点 ; 222-224°C

実施例 1 5 6

4-[6-アミノ-8-(2-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.46 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 4H), 7.64-7.74 (m, 2H)

ESI MS ; 326 (M^{+1})

融点 ; 198-199°C

実施例 1 5 7

1-[2-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 2H), 4.09 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H)

ESI MS ; 370 ($M^+ + 1$)

融点 ; 139-142°C

実施例 158

1-[2-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.85-2.00 (s, 4H), 4.05-4.15 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.69-7.78 (m, 2H)

ESI MS ; 384 ($M^+ + 1$)

融点 ; 138-140°C

実施例 159

4-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.71 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.57-1.68 (m, 2H), 4.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H)

ESI MS ; 372 ($M^+ + 1$)

融点 ; 148-150°C

実施例 160

1-[2-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.74 (bs, 2H), 1.02-1.11 (m, 2H), 1.76-1.90

(m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 2H), 3.69-3.77 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H)

ESI MS ; 364 (M⁺+1)

融点 ; 167-170°C

実施例 1 6 1

1-[2-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.70 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.64 (tq, J= 7.6Hz, 7.6Hz, 2H), 1.67-1.83 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 2H), 4.10 (t, J= 7.6Hz, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H)

ESI MS ; 384 (M⁺+1)

融点 ; 124-127°C

実施例 1 6 2

1-[2-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.69 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.63 (tq, J= 7.6Hz, 7.6Hz, 2H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 4H), 4.07 (t, J= 7.6Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H)

ESI MS ; 398 (M⁺+1)

融点 ; 184-188°C

実施例 1 6 3

4-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.68 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.62 (tq, J= 7.6Hz, 7.6Hz, 2H), 4.07 (t, J= 7.6Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H),

7.51-7.57 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H)

ESI MS ; 372 (M⁺+1)

融点 ; 230-233°C

実施例 1 6 4

1-[6-アミノ-8-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.68 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.01 (t, J= 7.6Hz, 6H), 1.59-1.75 (m, 6H), 4.08 (t, J= 7.6Hz, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H)

ESI MS ; 400 (M⁺+1)

融点 ; 187-188°C

実施例 1 6 5

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-シクロプロピル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.67-0.72 (m, 2H), 0.89-0.97 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H)

ESI MS ; 382 (M⁺+1)

融点 ; 161-164°C

実施例 1 6 6

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-シクロプロピル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 0.66-0.73 (m, 2H), 0.89-0.97 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.83-1.98 (m, 4H), 3.37-3.46 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H)

ESI MS ; 396 (M⁺+1)

融点 ; 230-232°C

実施例 1 6 7

4-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-シクロプロピル-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.65-0.73 (m, 2H), 0.88-0.98 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 3.37-3.46 (m, 1H), 7.40-7.75 (br, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 1H)

ESI MS ; 370 ($M^+ + 1$)

融点 ; 196-198°C

実施例 1 6 8

1-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-シクロペンチル-9H-2-プリニル]-3-エチル-1-ペンチル-3-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.66-0.73 (m, 2H), 0.89-0.97 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.60-1.73 (m, 4H), 3.39-3.46 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 1H)

ESI MS ; 398 ($M^+ + 1$)

融点 ; 215-216°C

実施例 1 6 9

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.70-2.22 (m, 10H), 4.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H)

ESI MS ; 380 ($M^+ + 1$)

融点 ; 198-200°C

実施例 1 7 0

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エチ

ニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.79-2.01 (m, 4H),
2.33-2.42 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.62-2.71 (m, 2H), 4.38 (t, J = 7.4
Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H)

ESI MS ; 366 ($M^+ + 1$)

融点 ; 144-146°C

実施例 171

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-2-メチル-
3-ブチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.72 (t, J = 18.0 Hz, 3H), 1.58-1.69 (m, 2H),
4.24 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 3H)

ESI MS ; 354.1 ($M^+ + 1$)

融点 ; 167-168°C

実施例 172

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-
エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55-1.81 (m, 6H),
1.89-1.98 (m, 4H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.59-
7.68 (m, 1H)

ESI MS ; 398.2 ($M^+ + 1$)

融点 ; 232-234°C

実施例 173

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-
エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.56-1.68 (m, 2H),
1.72-1.86 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 4.03 (t, J =

7.2 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H)

ESI MS ; 384.2 (M⁺+1)

融点 ; 225-226°C

実施例 174

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.72-1.87 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H)

ESI MS ; 370 (M⁺+1)

融点 ; 141-143°C

実施例 175

1-[2-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.62-1.82 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 4H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H)

ESI MS ; 384 (M⁺+1)

融点 ; 191-194°C

実施例 176

4-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.48 (s, 6H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H)

ESI MS ; 358 (M⁺+1)

融点 ; 215-218°C

実施例 177

1-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-エチル-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.00 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.58-1.73 (m, 4H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H)

ESI MS ; 386 ($M^+ + 1$)

融点 ; 163-166°C

実施例 178

4-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-プチン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.55-1.68 (m, 2H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 1H)

ESI MS ; 372.1 ($M^+ + 1$)

融点 ; 194-196°C

実施例 179

1-[6-アミノ-8-(2,5-ジフルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.67 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.55-1.74 (m, 6H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H)

ESI MS ; 400.2 ($M^+ + 1$)

融点 ; 164-165°C

実施例 180

2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1

-エチニル]-9H-9-プリニル] 酢酸・塩酸塩

実施例 47 の 2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル] 酢酸エチル 137mg にエタノール 1ml、1N 水酸化ナトリウム水溶液 2ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液濃縮後、残さを水に溶かし 1NHCl 水溶液にて pH を 2 に調整した。生じた結晶をろ過、水、エーテルで洗浄し、標記化合物 231mg を得た。収率 65%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.20-1.30 (m, 1H), 1.41-1.67 (m, 7H), 1.78-1.86 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H)

FAB MS ; 410 ($M^+ + 1$)

それぞれに対応するエステル体を実施例 180 と同様に加水分解し、実施例 181 ~ 184 の化合物を得た。

実施例 181

3-[6-アミノ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9-メチル-9H-8-プリニル] 安息香酸・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.19-1.31 (m, 1H), 1.42-1.68 (m, 7H), 1.80-1.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H)

FAB MS ; 392 ($M^+ + 1$)

実施例 182

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-4-ペンチン酸・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.66-1.82 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H)

FAB MS ; 340 ($M^+ + 1$)

実施例 183

(E)-3-[4-[6-アミノ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9-メチル

ル-9H-8-プリニル|フェニル]-2-プロペン酸・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.21-1.33 (m, 1H), 1.42-1.69 (m, 7H), 1.78-1.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.54 (br s, 1H), 6.66 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.47 (br s, 2H), 7.68 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.84-7.98 (m, 4H), 12.5 (br s, 1H)

FAB MS ; 418 ($M^+ + 1$)

実施例 184

2-[18-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9-メチル-9H-6-プリニル|アミノ]酢酸・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.21-1.32 (m, 1H), 1.41-1.68 (m, 7H), 1.78-1.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 8.09-8.12 (m, 1H)

FAB MS ; 424 ($M^+ + 1$)

実施例 185

2-[3-(ジメチルアミノ)-1-プロピニル]-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-6-プリンアミン・二塩酸塩

6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-メチル-9H-プリン200mgを封管中、70°Cで飽和アンモニアメタノールと30分反応させた。減圧下濃縮後濾過し、8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-メチル-9H-6-プリンアミンを138mg得た。

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 3.84 (s, 3H), 5.76 (br s, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H)

次に、窒素下に先に得た8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-メチル-9H-6-プリンアミン50mg、ジクロロビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(II) 10mg、ヨウ化銅(I) 3mg、1-ジメチルアミノ-2-プロピン22ml、トリエチルアミン28ml、のDMF 2ml溶液を80°Cで20分攪拌した。反応が遅かったため、1-ジメチルアミノ-2-プロピンを66ml追加し、80°Cでさらに1時間攪拌した。減圧下溶媒を留

去し、クロロホルムで希釈した。硫化水素ガスを約20秒吹き込んだ後、飽和EDTA水溶液を加え、炭酸ナトリウムで中和してクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%メタノール/ジクロロメタン）で精製し、常法により塩酸塩とし、標記化合物16mgを得た。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 2.85 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.39-7.96 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 31H)

FAB MS ; 325 ($M^+ + 1$)

同様にして、対応した6-クロロ-2-ヨード体を用い、まず6位のクロロ基をアミノ基に変換後、2位のヨード基を対応するエチニル基に変換して実施例186~201の化合物を得た。

実施例186

1-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-4-メチル-1-ペンチン-3-オン

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 1.18 (d, $J = 6.3$, 6H), 2.66-2.80 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 5.64 (br, 2H), 6.64 (dd, $J = 2.0$ Hz, 0.9Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.68 (m, 1H)

実施例187

3-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-フェニル-2-プロピン-1-オン

NMR (400MHz, δ , $CDCl_3$) ; 4.10 (s, 3H), 5.66 (br, 2H), 6.66 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.7Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.7$, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H)

実施例188

N^1 -イソプロピル-3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-2-プロピンアミド

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.10 (d, J = 6.0Hz, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.58-7.74 (m, 3H), 8.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

FAB MS ; 353 ($M^+ + 1$)

実施例 189

N¹-シクロヘキシル-3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-プロピンアミド

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.02-1.30 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 4H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.58-7.74 (m, 3H), 8.91 (d, J = 8.2Hz, 1H)

実施例 190

N¹-フェニル-3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-プロピンアミド

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.80 (s, 3H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.60-7.74 (m, 5H), 11.10 (s, 1H)

FAB MS ; 387 ($M^+ + 1$)

実施例 191

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-ピペリチノ-2-プロピン-1-オン

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.42-1.64 (m, 6H), 3.50 (br, 2H), 3.72 (br, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.60-7.78 (m, 3H)

FAB MS ; 379 ($M^+ + 1$)

実施例 192

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-モルホリノ-2-プロピン-1-オン

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.66 (t, J = 4.1Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.1Hz,

2H), 3.80 (s, 3H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.60-7.74 (m, 3H)

実施例 193

2-[2-(4-アミノフェニル)-1-エチニル]-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-6-プリンアミン・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 3.10 (s, 3H), 6.69-6.78 (br s, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.60-7.74 (m, 5H)

FAB MS ; 359 ($M^+ + 1$)

実施例 194

N-[3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1,1-ジメチル-2-プロピル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.62 (s, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H)

FAB MS ; 403 ($M^+ + 1$)

実施例 195

エチル-N-[3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1,1-ジメチル-2-プロピル]カルバメート・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H)

FAB MS ; 397 ($M^+ + 1$)

実施例 196

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-フェニル-3-ブチン-2-オール

NMR (400MHz, δ , CDC13) ; 1.93 (s, 3H), 2.86 (brs, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.72 (brs, 2H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.73-7.78 (m, 2H)

実施例 197

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-(2-メトキシフェニル)-2-プロピン-1-オール

NMR (400MHz, δ , CDCl₃) ; 3.48 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.95 (brs, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 1H)

実施例 198

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-(3-ピリジル)-3-ブチン-2-オール

NMR (400MHz, δ , CDCl₃) ; 1.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.20 (br-s, 2H), 7.20-7.37 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 3H), 8.01-8.09 (m, 1H)

ESI MS ; 389 (M⁺+1)

実施例 199

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-(3-メトキシ)-2-プロピン-1-オール

NMR (400MHz, δ , CDCl₃) ; 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.71 (br-s, 1H), 5.92 (br, 2H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 4H), 7.45-7.56 (m, 3H)

実施例 200

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-プロピン-1-オール

NMR (400MHz, δ , CDCl₃) ; 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.68 (br-s, 1H), 6.28 (brs, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.43-7.56 (m, 5H)

実施例 201

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-(4-ピリジニル)-3-ブチン-2-オール

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.48-7.76 (m, 7H), 8.61 (br, 2H)

実施例 202

N¹-エチル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

1) 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ブタン酸

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ブタノール 1.50gにクロロホルム30ml、アセトニトリル30ml、水45ml、四酸化ルテニウム一水和物73mg、過ヨウ素酸ナトリウム4.10gを加え、窒素気流下室温にて5時間激しく攪拌した。2-プロパノールにて反応を停止した後、不溶物を濾去し、クロロホルム-メタノール(1:1)1000mlにて洗浄した。濾液を濃縮し残さを水に懸濁後、1N-塩酸にてpHを2-3に調整し結晶を濾取した。結晶を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物1.41gを得た。収率91%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) : 1.76-1.94 (m, 2H), 2.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36-7.47 (m, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.74 (br s, 2H)

2) 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ブタン酸メチル

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ブタン酸1.41gをメタノール75ml中、窒素気流下0-5℃にて攪拌しているところへ、塩化チオニル1.2mlを15分かけて滴下した。室温まで昇温し45分間攪拌後溶媒を減圧留去した。残さを酢酸エチルに溶かした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて2回、飽和食塩水にて1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、標記化合物1.45gを得た。収率100%。

3) 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタン酸メチル

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-9-プリニル]ブタン酸メチル162mgにN,N-ジメチルホルムアミド8ml、ヨウ化銅(I) 30mg、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 30mg、1-エチニルシクロヘキサノール80mg、トリエチルアミン74 μ lを加え、窒素気流下70 $^{\circ}$ Cにて2.5時間攪拌した。放冷後溶媒を減圧留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、クロロホルム-メタノール(100:0-100:1-50:1))に供し、標記化合物144mgを得た。収率90%。

4) N¹-エチル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタン酸メチル663mgに70%エチルアミン水溶液20mlを加え、封管中で80 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、ジクロロメタン-メタノール(100:0-100:1-50:1-40:1-30:1-20:1))に供し、粗生成物439mgを得た。このものを酢酸エチルにて懸濁後濾取、酢酸エチル、エーテルにて洗浄し目的物のフリー体396mgを得た。このものを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物400mgを得た。収率54%。

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) : 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.40-1.67 (m, 7H), 1.78-1.87 (m, 4H), 1.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.94 (dq, J = 5.5, 7.2 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.72 (t, J = 5.5 Hz, 1H)

FAB MS (m/z) : 465 (M⁺+1)

同様にして実施例69および204の化合物を得た。

実施例203

N¹-エチル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]アセトアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.31 (m, 1H),
1.41-1.67 (m, 7H), 1.78-1.90 (m, 2H), 3.06 (dq, J = 5.5, 7.2 Hz, 2H),
4.84 (s, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 8.40 (t, J = 5.5
Hz, 1H)

FAB MS ; 437 ($M^+ + 1$)

実施例 204

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-
-ethynyl]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.19-1.33 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 9H), 1.79-
1.91 (m, 4H), 1.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.74
(br s, 1H), 7.24 (brs, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H)

FAB MS ; 437 ($M^+ + 1$)

実施例 205

N¹-フェニル-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロ
ヘキシル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]ブタンアミド・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) ; 1.18-1.32 (m, 1H), 1.40-1.68 (m, 7H), 1.79-
1.88 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (t, J
= 7.2 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.3
4-7.41 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.64-7.67
(m, 2H), 9.82 (s, 1H)

FAB MS ; 513 ($M^+ + 1$)

実施例 206

1-[2-[8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シク
ロヘキサノール

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニ
ル]-1-シクロヘキサノール から常法により得られたメタンスルホン酸塩470mg

をテトラヒドロフラン25mlに溶解し、亜硝酸イソアミル0.44mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラムで精製（ジクロロメタン：メタノール=95：5で溶出）した。標記化合物20mgを得た。

NMR (400MHz, δ , CDCl_3) : 1.26-1.39 (m, 1H), 1.50-1.82 (m, 7H), 2.04-2.15 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 9.08 (s, 1H)

FAB MS ; 351 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 207

8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-9-メチル-9H-6-プリノール

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール50mgにアリルアルコール3.0ml、5M NaOH1.0mlを加え、室温下10分間攪拌後THF1.0mlを加え、再び室温下15時間40分攪拌した。減圧下溶媒留去後、酢酸エチルと水(1:1)200mlを加えて抽出操作をおこなった。水層を再び酢酸エチル(100ml)で抽出した後、全有機層を合わせて水、飽和食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残さをp-TLC (CH_2Cl_2 :MeOH=10:1)で精製した後、得られた黄白色結晶をジエチルエーテルに懸濁させた後、その懸濁液を濾過して白色結晶である表題化合物217mgを得た。収率36%。

NMR (400MHz, δ , d_6 -DMSO) : 1.68-1.81 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 12.86 (s, 1H)

実施例 208

1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール500mgのテトラヒドロフラン5mlの溶液を、窒

素雰囲気下<7℃にて水素化リチウムアルミニウム170mgのテトラヒドロフラン10mlの懸濁液に滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、水0.2ml、5N水酸化ナトリウム0.2ml、水0.6mlを滴下し反応を停止した。不溶物を濾去、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:20g, ジクロロメタン-ジクロロメタン:メタノール=40:1-20:1)、次いで(NHシリカゲル:20g, ジクロロメタン-ジクロロメタン:メタノール=150:1-100:1-40:1)に供し、3のフリー体160mgを得た。得られたフリー体をメタノールに溶かし、5N塩酸5dropsを加え濃縮した。残さをエーテルにて懸濁した後、結晶を濾取、エーテルにて洗浄し、標記化合物108mgを得た。収率19%。

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.64-1.92 (m, 8H), 3.90 (s, 3H), 6.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H)

ESI-MS; 354

融点; >290℃

対応する原料を用い、同様にして実施例209~212の化合物を合成した。

実施例209

1-[(E)-2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エテニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d₆-DMSO) ; 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 4H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H)

ESI MS; 354

融点; 178-180℃

実施例210

(E)-4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブテン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.61-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 342

実施例 2 1 1

(E)-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブテン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.32 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H)

ESI MS; 328

融点; >290°C

実施例 2 1 2

(E)-1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-3-エチル-3-ペンテン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.59 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H)

ESI MS; 356

実施例 2 1 3

1-[(E) および (Z) -2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

1) 1-[(E) および (Z) -2-(1,1,1-トリブチルスチル)-1-エチニル]-1-シクロペンタノール

1-エチニル-1-シクロペンタノール10g、トリブチルスズハイドライド30mlおよびアゾビス (イソブチロニトリル) 190mgの混合物を窒素雰囲気下90°Cにて3

時間攪拌した。反応混合物を減圧蒸留し、b. p. 135°C (0.2mmHg) で27gのE体およびZ体の混合物 (E:Z=15:1) を得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ; 0.80-0.98 (m, 9H), 1.25-1.92 (m, 26 H), 5.86 (d, J = 13.2 Hz, =CHSn of Z isomer), 6.14 (s, 2H, HC=CH of E isomer), 6.61 (d, J = 13.2 Hz, =CH of Z isomer)

2) 1-[(E) および (Z)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エテニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

上で得た1-[(E) および (Z)-2-(1,1,1-トリブチルスタニル)-1-エテニル]-1-シクロペンタノールの混合物17.93g、8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-メチル-9H-6-プリンミン11g、塩化テトラブチルアンモニウム8.25gおよび酢酸パラジウム671mgをトルエン165mlに懸濁した後、窒素雰囲気下90°Cにて3.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル165mlにて希釈し飽和塩化アンモニウムおよび飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。

残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:350g、ヘキサン、ヘキサン:酢酸エチル (4:1、1:1、1:2、1:4)、酢酸エチル) 後、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンにて洗浄して粗1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エテニル]-1-シクロペンタノール6.6gを得た。これをメタノール70mlに懸濁し5N塩酸7mlを加え溶かし濃縮した。エーテル/酢酸エチルにて懸濁した後、結晶を濾取、エーテルにて洗浄した。60°Cにて10時間風乾し、実施例208で得たと同じ1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エテニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩5.92g (収率51%) を得た。

NMRおよびMSは前記。

濾液を濃縮後再精製し、1-[(Z)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エテニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩450mg (収率4%) を得た。

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO); 1.62-1.88 (m, 6H), 1.90-2.03 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.35 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H)

ESI MS; 354

同様にして実施例 2 1 4 ~ 2 2 7 の化合物を合成した。

実施例 2 1 4

1-[(E)-2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エテニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO); 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.64-1.90 (m, 8H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H)

ESI MS; 368

実施例 2 1 5

1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エテニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO); 1.73-1.84 (m, 2H), 2.14-2.32 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 6.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H)

ESI MS; 340

融点; 181-184°C

実施例 2 1 6

1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エテニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO); 1.22-1.36 (m, 1H), 1.46-1.74 (m, 9H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H)

ESI MS; 368

融点; 222-225°C

実施例 2 1 7

1-[(E)-2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エ
テニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) : 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.47-1.72 (m, 10H),
4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H),
7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H)

ESI MS : 382

実施例 2 1 8

(E)-1-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-3-エチル
-3-ペンテン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) : 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2
Hz, 3H), 1.58 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.62 (d,
J = 16.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.64-7.
72 (m, 3H)

ESI MS : 370

実施例 2 1 9

(E)-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-フェニル-9H-2-プリニル]-2-メチ
ル-3-ブテン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.26 (s, 6H), 6.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.1
9 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.56-7.6
2 (m, 3H)

ESI MS; 390

実施例 2 2 0

1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-

エテニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.66 (sex, J = 7.2 Hz, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 4H), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H)

ESI MS; 368

実施例 2 2 1

1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エテニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.60-1.93 (m, 10H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 382

実施例 2 2 2

1-[(E)-2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エテニル]-1-シクロヘキサノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.37 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 9H), 1.66 (sex, 2H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 396

実施例 2 2 3

(E)-4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブテン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.66 (sex, J = 7.2 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H).

ESI MS; 356

実施例 2 2 4

(E)-1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-3-エチル-3-ペンテン-3-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.58 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.66 (sex, J = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 384

実施例 2 2 5

1-[(E)-2-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-1-エテニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.77-0.84 (m, 2H), 1.08-1.16 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 2.14-2.32 (m, 4H), 3.78-3.84 (m, 1H), 6.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.81-7.89 (m, 2H)

ESI MS; 366

実施例 2 2 6

1-[(E)-2-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-1-エテニル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.77-0.83 (m, 2H), 1.07-1.14 (m, 2H), 1.65-1.93 (m, 8H), 3.80 (sept, J = 3.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H)

ESI MS; 380

実施例 2 2 7

(E)-4-[6-アミノ-9-シクロプロピル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブテン-2-オール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.77-0.84 (m, 2H), 1.07-1.55 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 3.80 (sept, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H)

ESI MS; 354

実施例 2 2 8

(Z)-4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブテン-2-オール・塩酸塩

4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール200mgのメタノール20ml溶液にキノリン5 μ lおよび10%パラジウム/炭酸バリウム20mgを加え水素雰囲気下室温で10分間攪拌した。パラジウム/炭酸パラジウムを濾去、濾液を濃縮した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:15g, ジクロロメタン-ジクロロメタン/メタノール=60:1-40:1)に供し(Z)-4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-3-ブテン-2-オールを得た。これをメタノールに溶かした後、5N塩酸5dropsを加え濃縮した。残さに酢酸エチル、エーテルを加え結晶を濾取、エーテルにて洗浄し851mgを得た。収率26%。

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 6H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 342

実施例 2 2 9

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール300mgのメタノール20ml溶液に5N塩酸6dropsおよび10%パラジウム/カーボン63mgを加え水素雰囲気下室温で17時間攪拌した。パラジウム/カーボンを濾去、濾液を濃縮した後、残さを酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムに溶かした。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:15g, ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール(40:1、20:1、10:1)に供し1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノールを得た。これをメタノールに溶かした後、5N塩酸5滴を加え濃縮した。残さにエーテルを加え結晶を濾取、エーテルにて洗浄し6209mgを得た。収率69%。

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.45-1.80 (m, 8H), 2.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H)

ESI MS; 356

同様にして実施例230から237の化合物を合成した。

実施例230

1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.45-1.58 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 6.8 and 8.8 Hz, 4H), 2.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H)

ESI MS; 342

実施例231

1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-3-エチル-3-

ペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.42 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 2H)

ESI MS; 358

実施例 2 3 2

1-[2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチル]-1-シクロブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 6.8 and 8.8 Hz, 4H), 2.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 356

実施例 2 3 3

1-[2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチル]-1-シクロペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.81 (m, 8H), 2.03 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 370

実施例 2 3 4

4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-2-メチル-2-ブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.17 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.91 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 344

実施例 2 3 5

1-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-3-エチル-3-
ペンタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 372

実施例 2 3 6

4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-2-メチル-
2-ブタノール・塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.64 (sex, J = 7.2 Hz, 3H), 1.91 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 3H)

ESI MS; 358

実施例 2 3 7

4-[6-アミノ-9-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-
プリンル]-2-メチル-2-ブタノール・二塩酸塩

NMR (400MHz, δ , d6-DMSO) ; 1.12 (s, 6H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.44-7.51 (m, 1H)

ESI MS; 435

以上の実施例化合物の構造式を表 3 に示す。

表 3-1

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

表 3-2

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

表 3-3

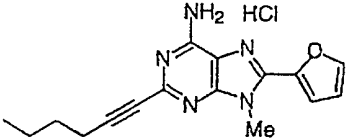
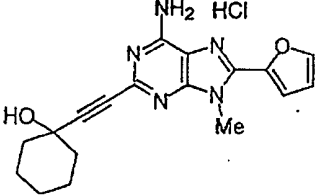
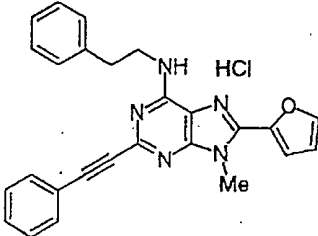
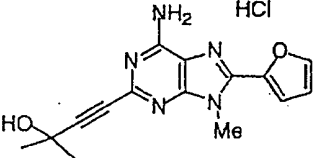
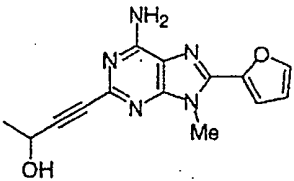
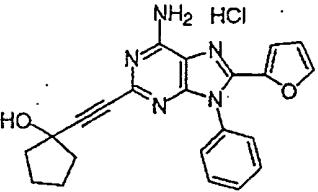
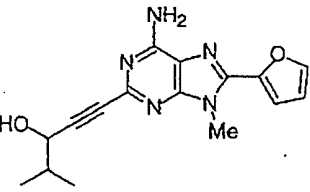
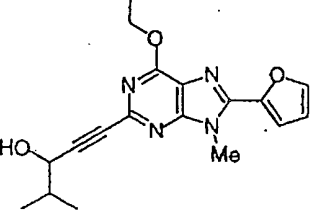
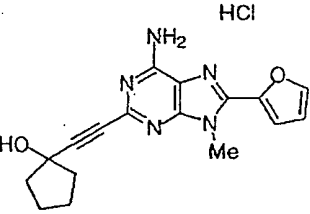
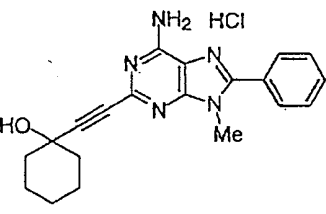
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 1		2 6	
2 2		2 7	
2 3		2 8	
2 4		2 9	
2 5		3 0	

表 3-4

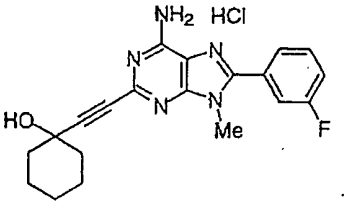
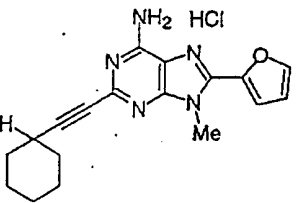
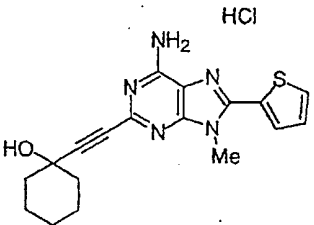
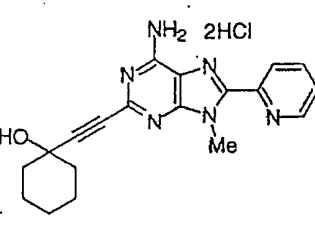
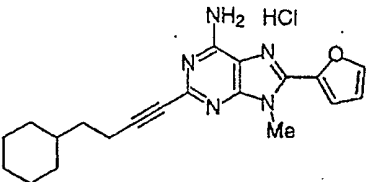
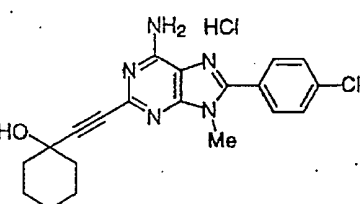
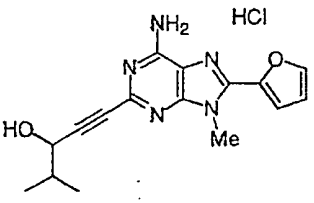
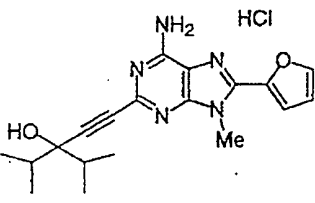
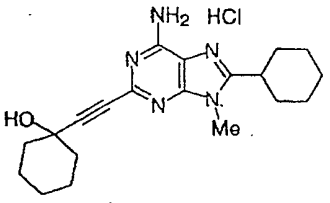
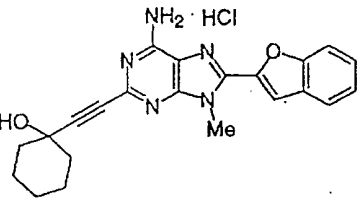
実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
3 1		3 6	
3 2		3 7	
3 3		3 8	
3 4		3 9	
3 5		4 0	

表 3-5

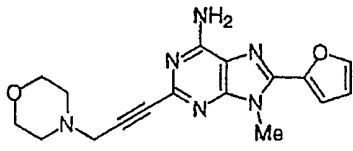
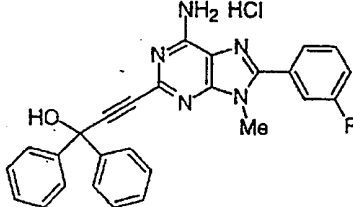
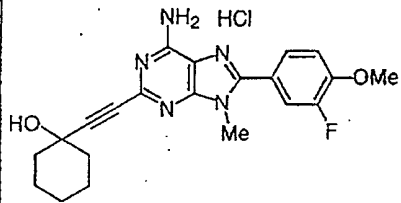
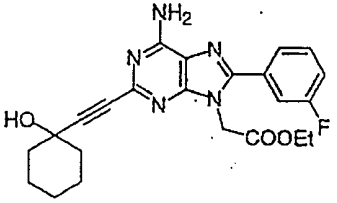
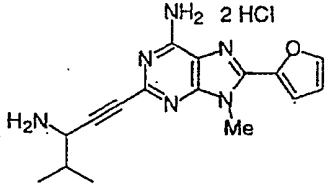
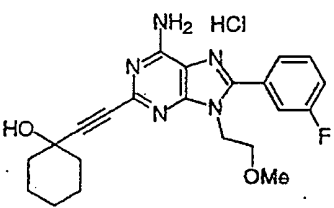
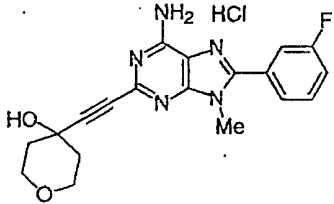
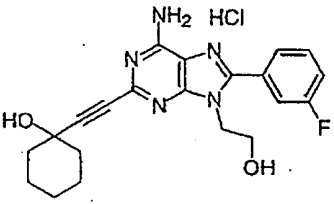
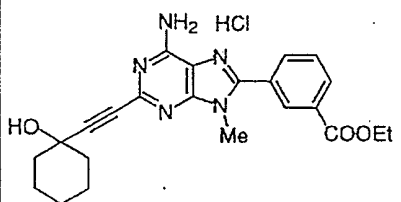
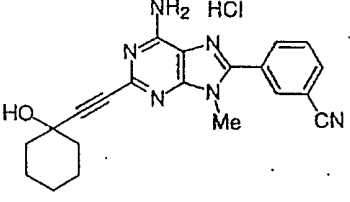
实施例 番 号	构 造 式	实施例 番 号	构 造 式
4 1		4 6	
4 2		4 7	
4 3		4 8	
4 4		4 9	
4 5		5 0	

表 3-6

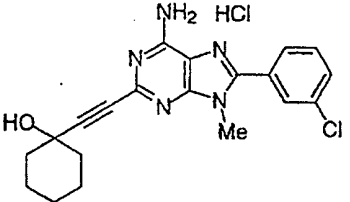
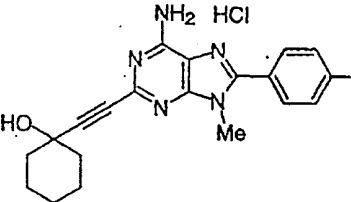
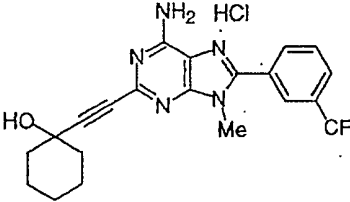
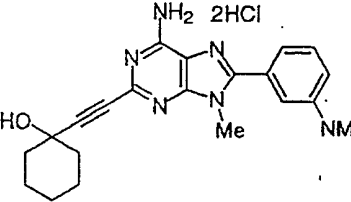
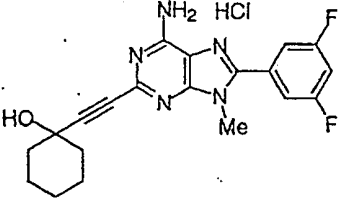
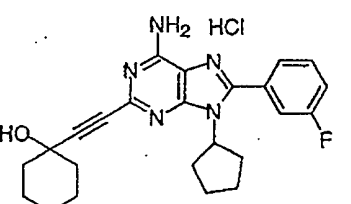
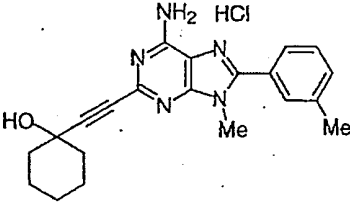
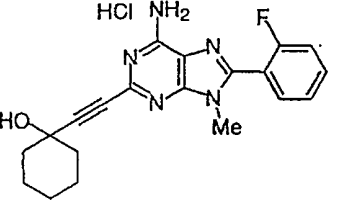
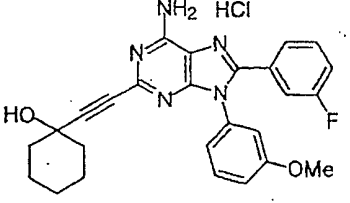
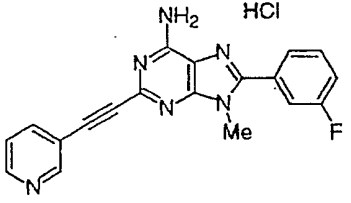
実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
5 1		5 6	
5 2		5 7	
5 3		5 8	
5 4		5 9	
5 5		6 0	

表 3-7

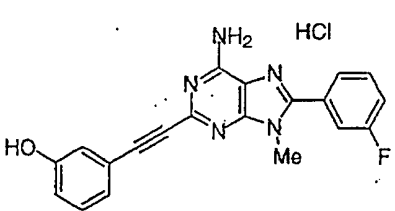
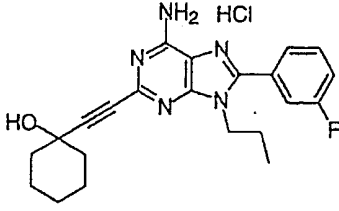
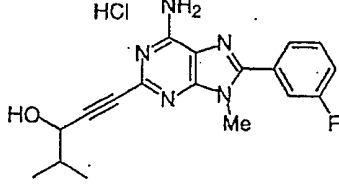
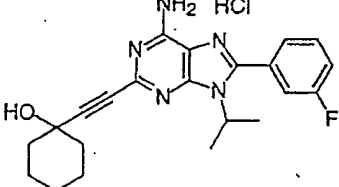
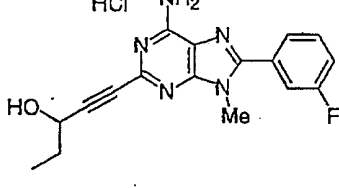
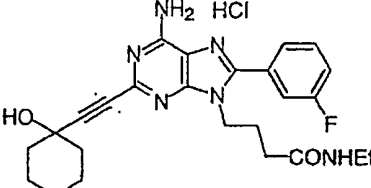
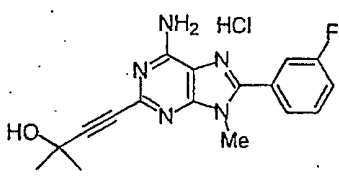
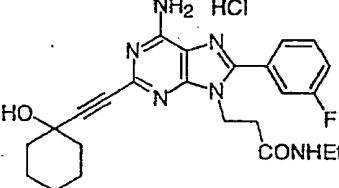
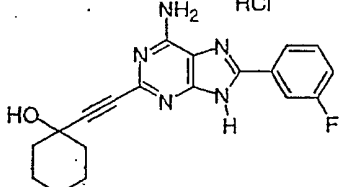
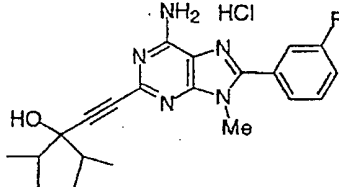
実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
6 1		6 6	
6 2		6 7	
6 3		6 8	
6 4		6 9	
6 5		7 0	

表3-8

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
71		76	
72		77	
73		78	
74		79	
75		80	

表 3-9

実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
8 1		8 6	
8 2		8 7	
8 3		8 8	
8 4		8 9	
8 5		9 0	

表 3-10

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
9 1		9 6	
9 2		9 7	
9 3		9 8	
9 4		9 9	
9 5		1 0 0	

表3-11

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
101		106	
102		107	
103		108	
104		109	
105		110	

表 3-1 2

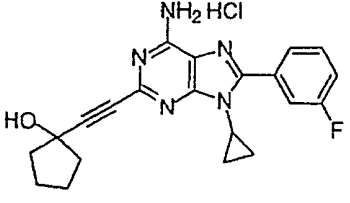
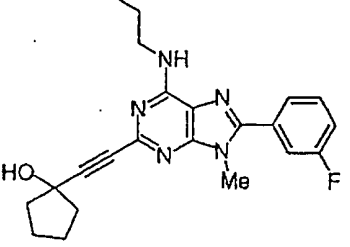
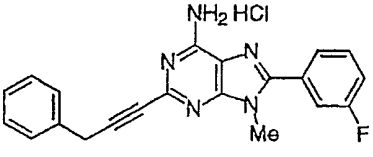
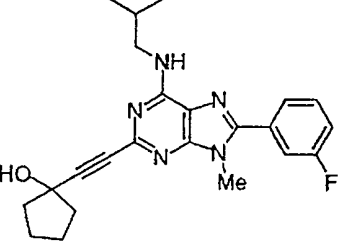
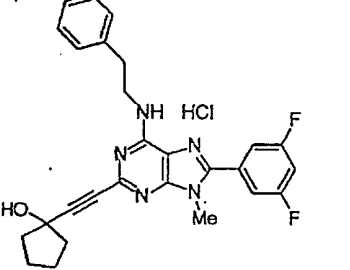
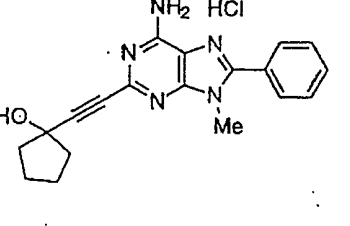
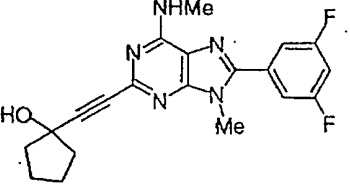
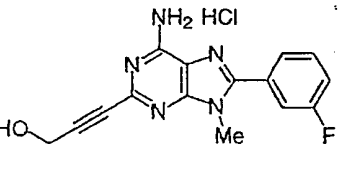
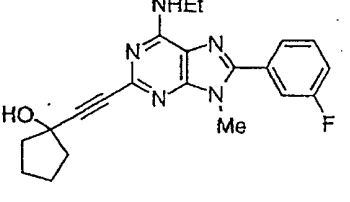
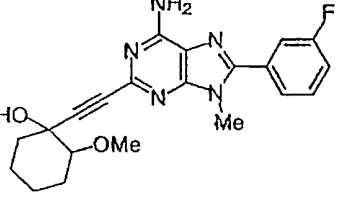
実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
111		116	
112		117	
113		118	
114		119	
115		120	

表3-13

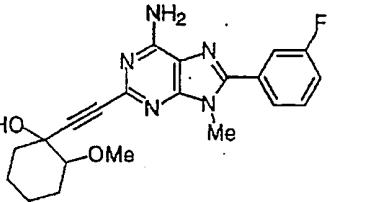
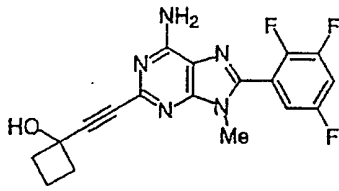
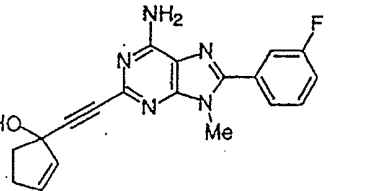
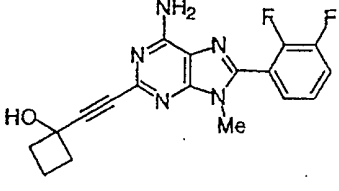
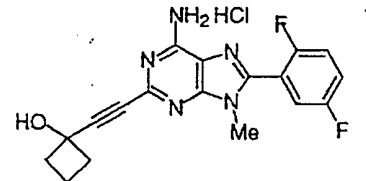
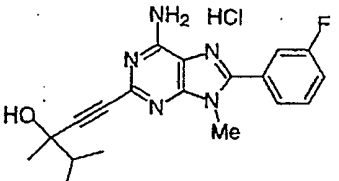
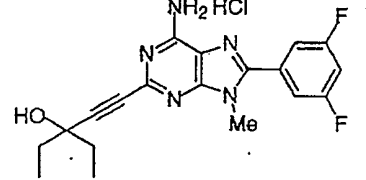
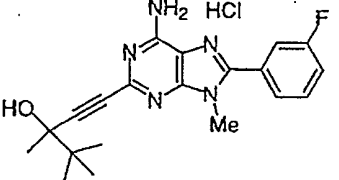
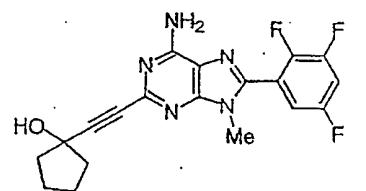
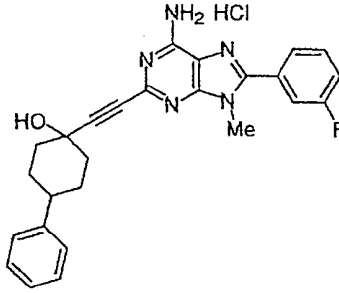
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
121	 <p>one of diastereomers of 120</p>	126	
122		127	
123		128	
124		129	
125		130	

表 3-14

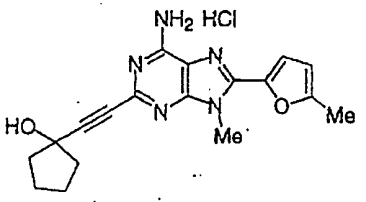
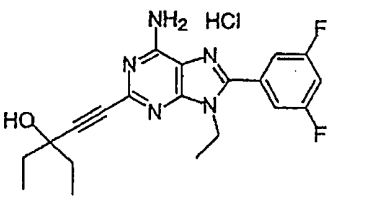
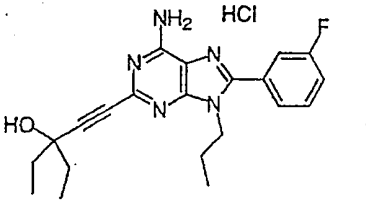
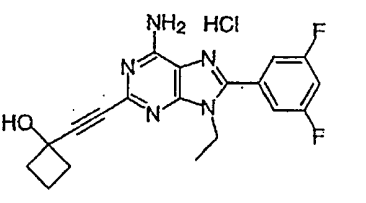
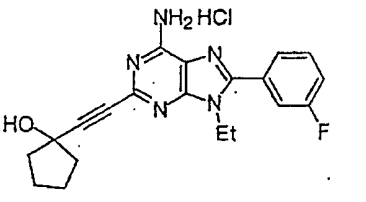
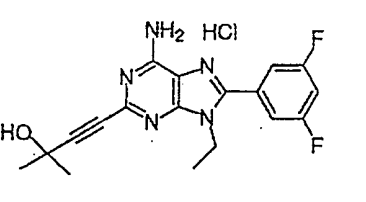
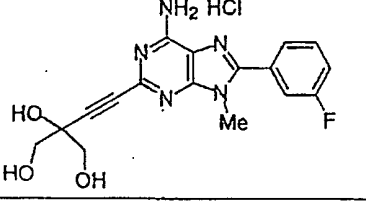
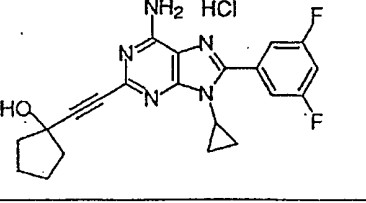
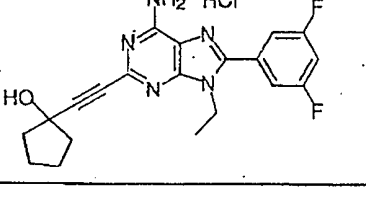
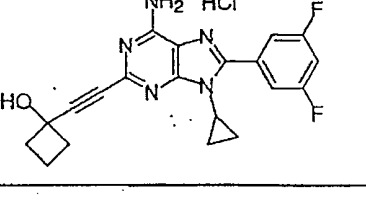
实施例 番号	構造式	实施例 番号	構造式
131		136	
132		137	
133		138	
134		139	
135		140	

表 3-15

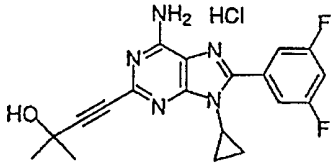
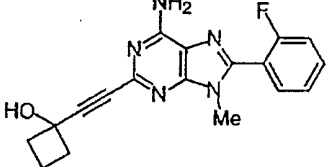
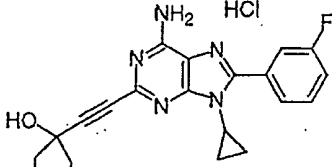
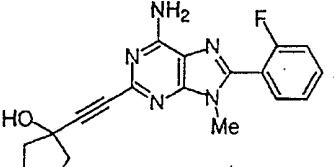
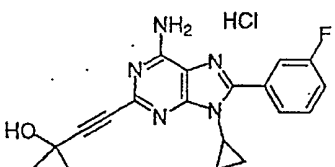
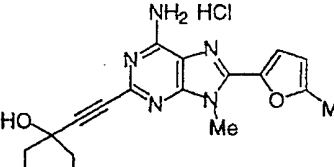
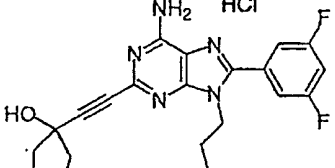
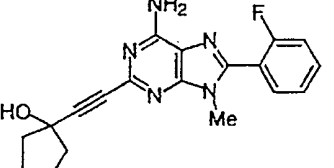
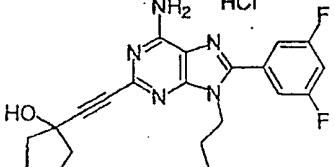
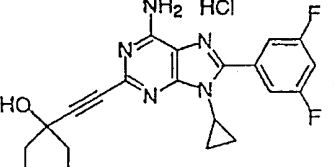
実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
141		146	
142		147	
143		148	
144		149	
145		150	

表 3-1 6

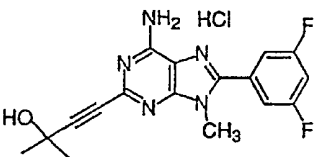
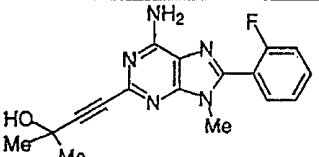
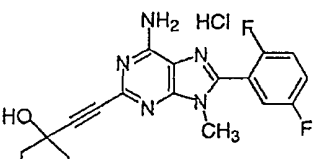
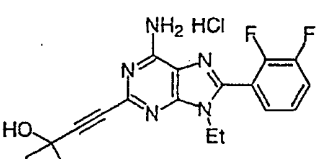
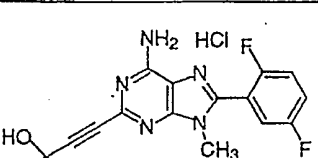
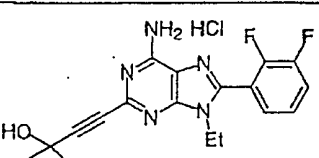
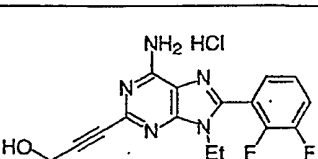
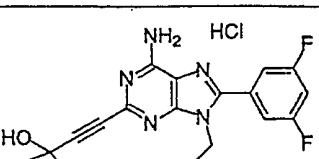
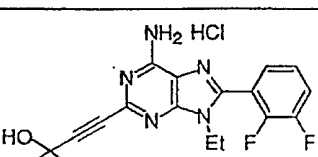
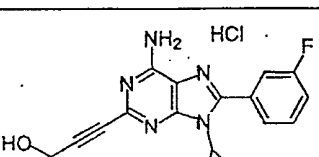
実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
151		156	
152		157	
153		158	
154		159	
155		160	

表 3-17

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
161		166	
162		167	
163		168	
164		169	
165		170	

表 3-18

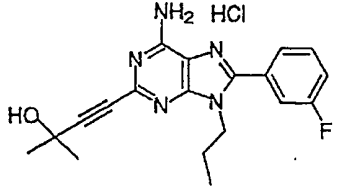
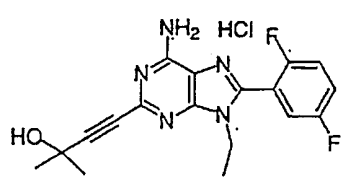
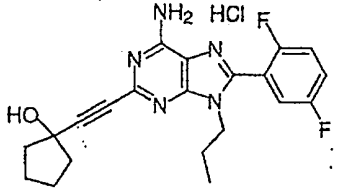
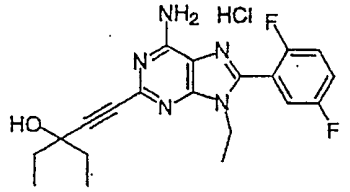
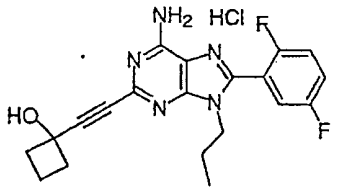
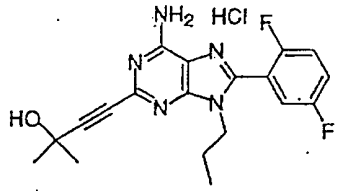
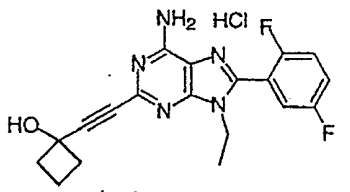
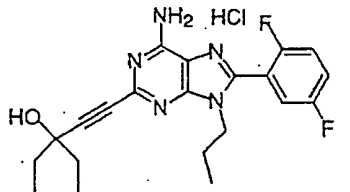
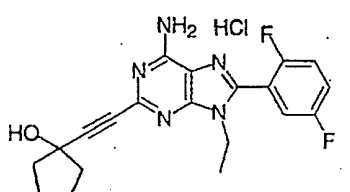
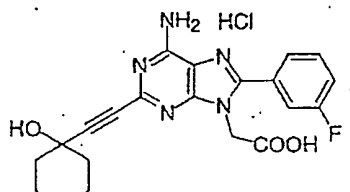
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
171		176	
172		177	
173		178	
174		179	
175		180	

表 3-19

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
181		186	
182		187	
183		188	
184		189	
185		190	

表 3-2 0

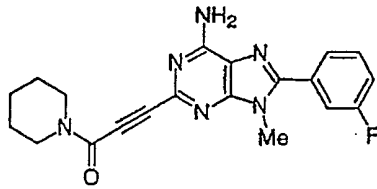
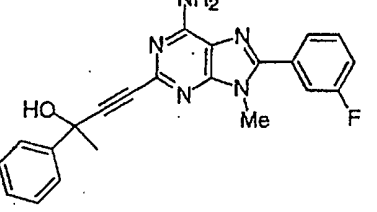
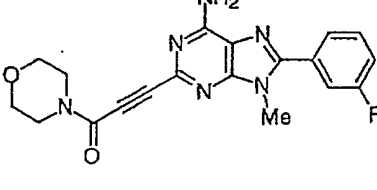
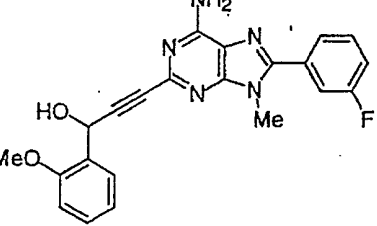
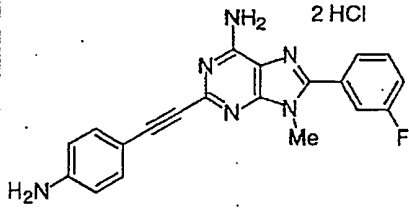
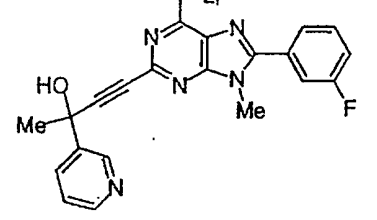
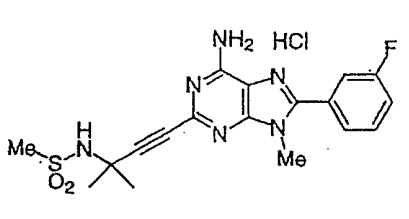
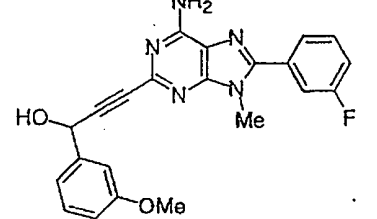
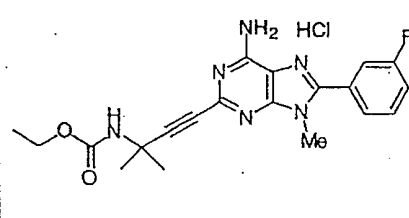
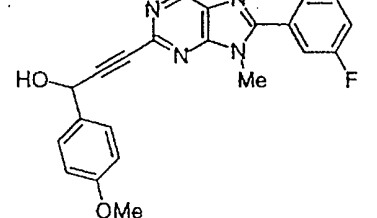
実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
191		196	
192		197	
193		198	
194		199	
195		200	

表 3-2 1

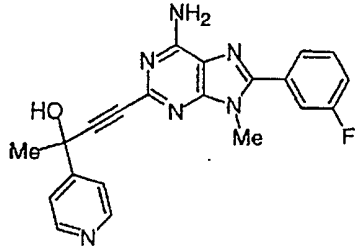
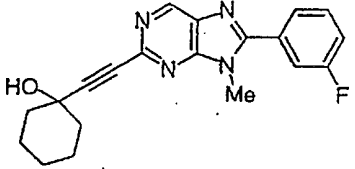
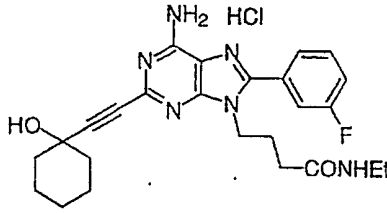
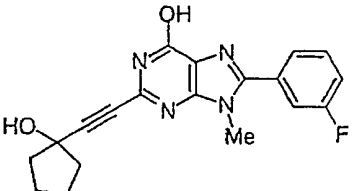
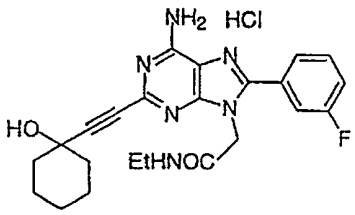
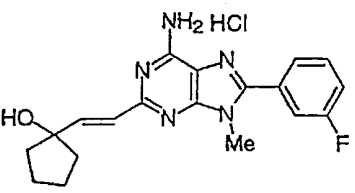
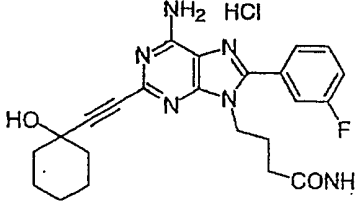
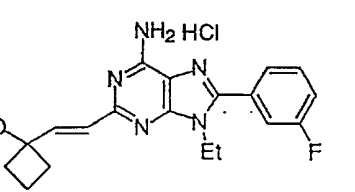
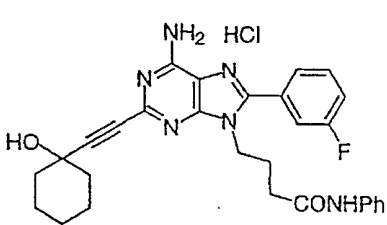
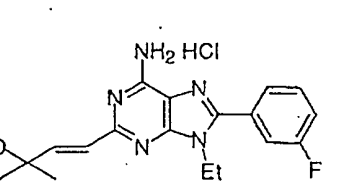
実施例 番 号	構 造 式	実施例 番 号	構 造 式
201		206	
202		207	
203		208	
204		209	
205		210	

表 3-2 2

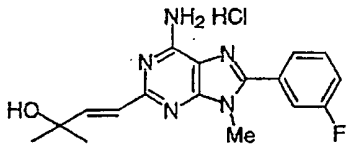
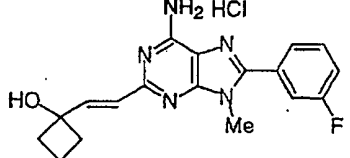
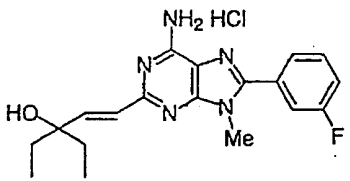
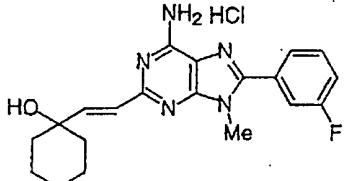
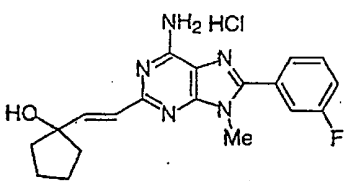
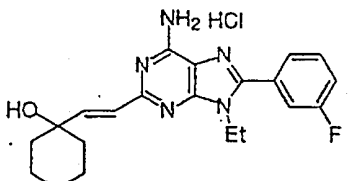
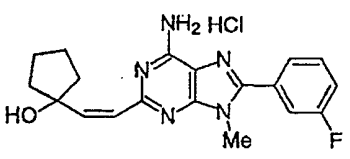
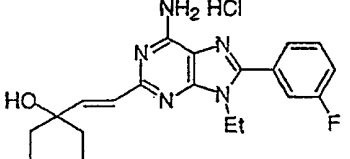
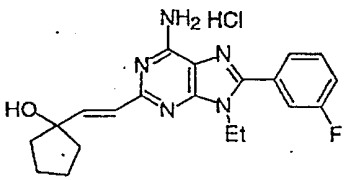
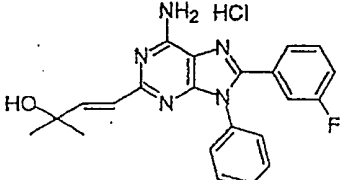
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
211		215	
212		216	
213 -1		217	
213 -2		218	
214		219	

表 3-2 3

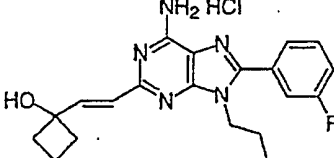
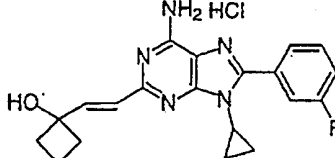
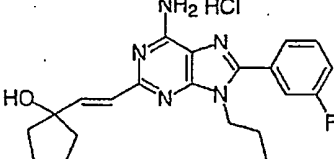
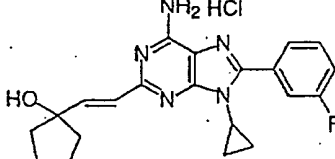
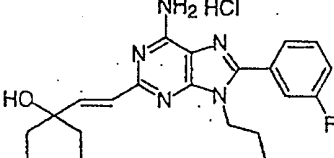
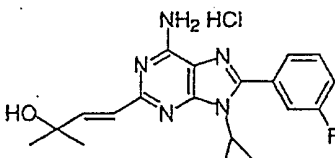
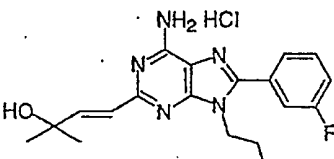
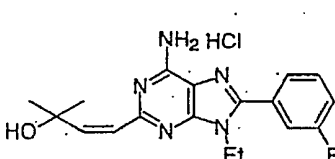
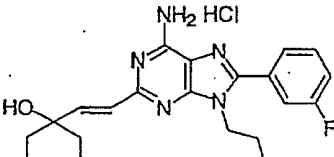
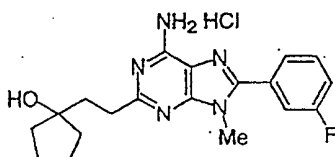
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
2 2 0		2 2 5	
2 2 1		2 2 6	
2 2 2		2 2 7	
2 2 3		2 2 8	
2 2 4		2 2 9	

表 3-2 4

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
230		234	
231		235	
232		236	
233		237	

次にアデノシンA2受容体アンタゴニストが抗糖尿病作用を有することの理解を容易にするために、基本骨格が化学構造上異なるいくつかの例を示す。本発明がこれらによって限定されるものでないことは言うまでもない。

実施例 2 3 8

アデノシンA1受容体結合実験

ヒトアデノシンA1受容体cDNAをCHOK1細胞で過剰発現させ、その膜標本を66.7 μ g/mlの濃度になるようにIncubation buffer (20mM HEPES, 10mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH7.4)を加え、懸濁した。この膜標本0.45mlに、トリチウムで標識したクロロシクロペンチルアデノシン (³H-CCPA: 60nM; 30Ci/mmol) 0.025mlと試験化合物0.025mlを加えた。試験化合物溶液は、まず化合物濃度が、20mMになるようにDMSO溶液で溶解し、Incubation bufferで順次10倍希釈し使用した。この混合液を30℃で120分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス繊維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物のA1の受容体結合 (³H-CCPA) に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、IC₅₀を算出した。

阻害率 (%) = $[1 - \{(薬物存在下での結合量 - 非特異的結合量) / (全結合量 - 非特異的結合量)\}] \times 100$

全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-CCPA結合放射エネルギーである。

非特異的結合は、100 μ M RPIA存在下での³H-CCPA結合放射エネルギーである。

薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-CCPA結合放射エネルギーである。

表中の阻害定数 (K_i値) は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

結果を表4に示した。

実施例 2 3 9

アデノシンA2a受容体結合実験

Receptor Biology Inc. より、アデノシンA2a受容体を過剰発現させた膜標本を購入し、これを用いて、アデノシンA2a受容体結合実験をおこなった。購入した膜標本を22.2 μ g/mlの濃度になるようにIncubation buffer (20mM HEPES, 10mM MgCl₂, 100mM NaCl, pH7.4)を加え、懸濁した。この膜標本0.45mlに、トリチウムで標識した³H-CGS21680 (500nM; 30Ci/mmol) 0.025mlと試験化合物0.025mlを加えた。試験化合物溶液は、まず化合物濃度が、20mMになるようにDMSO溶液で溶解し、Incubation bufferで順次10倍希釈し使用した。この混合液を25℃で90分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス繊維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物のA2aの受容体結合 (³H-CGS21680) に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、IC₅₀を算出した。

阻害率 (%) = $[1 - \{(薬物存在下での結合量 - 非特異的結合量) / (全結合量 - 非特異的結合量)\}] \times 100$

全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-CGS21680結合放射エネルギーである。

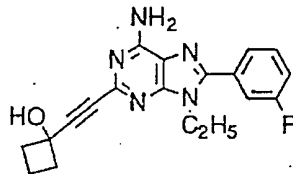
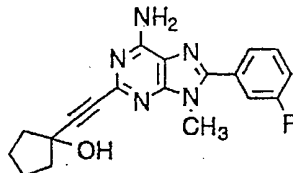
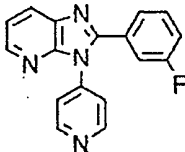
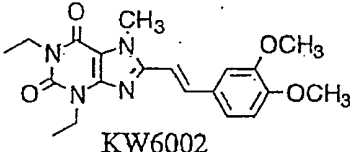
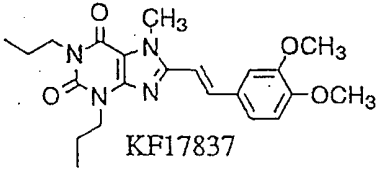
非特異的結合は、100 μ M RPIA存在下での³H-CGS21680A結合放射エネルギーである。

薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-CGS21680結合放射エネルギーである。

表中の阻害定数 (K_i値) は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

結果を表4に示した。

表4：ヒトアデノシンA1、A2a受容体結合試験

被検化合物 / 受容体	A1受容体 Ki (μM)	A2a受容体 Ki (μM)
 化合物A	0.024	0.002
 化合物B	0.019	0.0014
 化合物C	0.054	0.75
 KW6002	10<	0.052
 KF17837	10<	0.047

実施例 240

アデノシンA2b受容体発現細胞における、NECA刺激cAMP産生の抑制を指標とした試験化合物の評価

ヒトアデノシンA2b受容体cDNAをCHOK1細胞で過剰発現させた。この細胞を 1.5×10^5 cells/well で24Wellのプレートに均一にまき、一晚培養後、実験に使用した。アデノシンアゴニストであるNECA (30nM) 刺激によって産生されるcAMP量は、試験化合物共存下では、どの程度抑制されるかを指標として、試験化合物のA2b受容体に対する親和性を評価した。つまり、Incubation buffer (クレブス溶液、pH:7.4) 2ml/wellで2回洗浄後、0.5ml/wellで30分間プレインキュベーション行う。続いて、Ro-20-1724 (phosphodiesterase inhibitor) 600 μ M、NECA (180nM) と反応液中の6倍濃い濃度の試験化合物を含む混合溶液を100 μ l/well で加える。この15分後に、0.1N HCl (300 μ l/well) と反応液を置き換えることにより反応を止める。cAMPの測定は、Amersham cAMP EIA Kitを用いて行った。

NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

阻害率 (%) = $[1 - \{(\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{Incubation bufferのみのcAMP量}) / (\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{Incubation bufferのみのcAMP量})\}] \times 100$
これより、IC₅₀を求めた。

結果を表5に示した。

表5：アデノシンA_{2b}受容体発現細胞における
NECA刺激cAMP産生抑制作用

被検化合物	受容体	A _{2b} 受容体 IC ₅₀ (μM)
化合物A		0.028
化合物B		0.070
化合物C		0.10
KW6002		2.85
KF17837		1.36

実施例 241

自然発症糖尿病マウス (KK-A^y/Ta Jcl) の高血糖に対する作用 (単回投与)

動物：各群5例の雄性KK-A^y/Ta Jclマウス (日本クレアより購入)。

被検化合物の調製および投与：表6に示した用量の被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 ml/Kgの容量で経口投与した。

採血および血糖値の測定：被検化合物の投与直前および投与5時間後に尾静脈より採血し血糖値を測定した。

方法：無麻酔下、マウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液15

μ l を採取し、直ちに 0.6 M 過塩素酸 135 μ l に混合する。遠心分離 (1500 g、10 分、4°C、冷却遠心機 GS-6KR、ベックマン(株)) して得た上清中のグルコースをグルコース CII テストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。

結果は表 6-1 ~ 表 6-4 に実験毎に示した。

結果は投与 5 時間後血糖値の投与前血糖値に対する % 比 \pm 標準誤差で示した。データを一元配置分散分析後 Dunnett 型多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

表 6-1 : 自然発症糖尿病マウス(KK- A^y /TaJcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与 5 時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差 判定
溶媒対照		72.4 \pm 4.4	
化合物A	10	47.8 \pm 4.8	**
化合物B	10	51.8 \pm 2.9	**

化合物A,Bは硫酸塩で投与。

(** ; $p < 0.01$ vs. 溶媒対照)

表 6-2 : 自然発症糖尿病マウス(KK- A^y /TaJcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与 5 時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差 判定
溶媒対照		69.8 \pm 2.3	
化合物C	30	48.5 \pm 3.4	**

(** ; $p < 0.01$ vs. 溶媒対照)

表 6-3 : 自然発症糖尿病マウス(KK-AY/Ta Jcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与 5 時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差 判定
溶媒対照		76.6±3.9	
KW6002	100	57.6±5.6	*

(* ; p<0.05 vs. 溶媒対照)

表 6-4 : 自然発症糖尿病マウス(KK-AY/Ta Jcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与 5 時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差 判定
溶媒対照		80.7±2.3	
KF17837	100	62.0±2.8	*

(* ; p<0.05 vs. 溶媒対照)

以上のようにアデノシン A2 受容体アンタゴニストは自然発症糖尿病モデルで明確な血糖降下作用を示した。

肝細胞での NECA 刺激糖産生に対する実験では、アデノシン A2a 受容体に特異的なアンタゴニストは糖産生抑制作用を示さず、A2b 受容体に対し強い抑制作用を示す化合物のみが糖産生抑制作用を示した。また、末梢組織における糖利用の指標となる糖負荷試験の耐糖能改善作用は、アデノシン A2a に特異的なアンタゴニストも A2b 受容体に対し強いアンタゴニスト作用を有する化合物においても共に認められた。

一方、アデノシンA1受容体の特異的アンタゴニストとして知られているFK453 (European Journal of Pharmacology, 1995年, 279巻, 217-225頁) は本糖尿病モデルにおいて100mg/kg投与でも血糖降下作用は認められなかった。また糖負荷試験においても耐糖能改善作用は認められなかった。

以上から本糖尿病モデルでの効果はアデノシンA2 (A2a and/or A2b) 受容体アンタゴニスト作用に基づくことは明らかである。

参考例

2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン・塩酸塩の合成 (化合物C)

N²-(4-ピリジル)-2,3-ピリジンジアミンをメタノール20mlに溶解し、酢酸1mlと3-フルオロベンズアルデヒド745mgを加え、室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで3回共沸した。濃縮残さをエタノール30mlに懸濁し、無水塩化鉄1.5gを加え、5時間加熱環流した。反応液を室温に戻し、濃縮乾固し、100mlの酢酸エチルで希釈し、50mlの水、20mlの飽和食塩水で洗った。有機層を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトで精製し (酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1で溶出) フリー体0.36gを得た。このフリー体をメタノール20mlに溶解し、1規定塩酸を6.5ml加え、濃縮乾固した。残さにエタノールを加え共沸させた後、酢酸エチル10mlを加えて懸濁し、濾取して標記化合物0.45gを得た。通算収率46%。

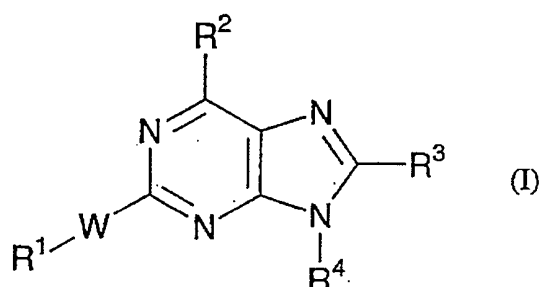
NMR (400MHz, δ , DMSO-d₆):

7.35-7.55 (m, 5H), 7.88 (d, J = 6.4Hz, 2H), 8.33 (dd, J = 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 1.6Hz, 4.8Hz, 1H), 8.94 (d, J = 6.4Hz, 2H)

本発明化合物であるプリン誘導体およびアデノシンA2受容体アンタゴニストは自然発症糖尿病モデルで明確な血糖降下作用を示し、また耐糖能障害改善作用も有することから糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤として有用である。

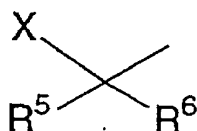
請求の範囲

1. 一般式 (I) で表されるプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。



式中、R¹は、

1) 式



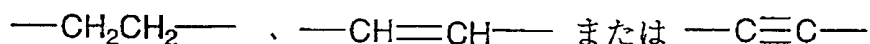
(式中、Xは水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を意味する。

R⁵およびR⁶は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい飽和または不飽和のC 3～C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 8シクロアルキル-C 2～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、または置換基を有していてもよい少なくとも1つのヘテロ原子を有する4～6員環を意味する。または、R⁵およびR⁶は一緒になって酸素原子または硫黄原子を意味す

るか、あるいは結合している炭素原子と一緒に形成される、ヘテロ原子を有していてもよい環を意味する。この環は置換基を有していてもよい。)、または

2) 置換基およびヘテロ原子を有していてもよい5または6員式芳香環を意味する。

Wは、式



を意味する。

R²は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、水酸基、または、式-NR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸は同一または相異なって水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいC 3～C 8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。または、R⁷およびR⁸は結合している窒素原子と一緒に形成される飽和な環を意味する。この環はさらにヘテロ原子を有していてもよく、置換基を有していてもよい。) を意味する。

R³は、水素原子、置換基を有していてもよいC 3～C 8のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、または置換基を有していてもよいC 2～C 6のアルケニル基を意味する。

R⁴は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 8のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC 2～C 6のアルケニル基、置換基を有していてもよいC 2～C 6のアルキニル基、または置換基を有していてもよい環状エーテルを意味する。

但し、(1) Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ で、Xが水素原子およびアルキル基の場合、または(2) Wが $-\text{C}\equiv\text{C}-$ で、 R^3 が水素原子、 R^4 が置換基を有していてもよい環状エーテルの場合を除く。

2. Wが式



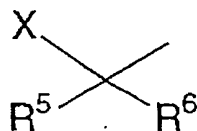
である請求項1に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

3. R^2 が式 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 は前記を意味する。) である請求項1または2に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

4. R^3 が置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である請求項1～3のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

5. R^4 が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である請求項1～4のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

6. R^1 が式

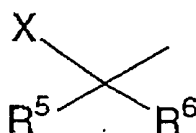


(式中、Xは水酸基、アシルオキシ基または置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。 R^5 および R^6 は同一または相異なって置換基を有していてもよい低級アルキル基、または結合している炭素原子と一緒に形成されるヘテロ原子を有していてもよい環を意味する。この環は置換基を有していても

よい。)

である請求項 1～5 のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

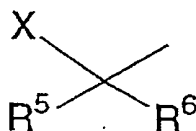
7. R^1 が式



(式中、Xは水酸基または低級脂肪族アシルオキシ基を意味する。 R^5 および R^6 は同一または相異なって置換基を有していてもよい低級アルキル基、または結合している炭素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよいC 3～C 8のシクロアルキル基を意味する。) で、

R^2 が式 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または相異なって水素原子、低級アルキル基またはアシル基を意味する。) である請求項 1～6 のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

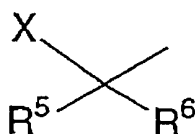
8. R^1 が式



(式中、Xは水酸基または低級脂肪族アシルオキシ基を意味する。 R^5 および R^6 は同一または相異なって置換基を有していてもよい低級アルキル基、または結合している炭素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよいC 3～C 8のシクロアルキル基を意味する。) で、

R^2 が式 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はともに水素原子を意味する。) である請求項 1～7 のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

9. R^1 が式

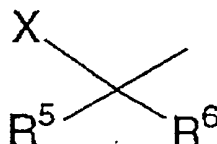


(式中、Xは水酸基または低級脂肪族アシルオキシ基を意味する。R⁵およびR⁶は同一または相異なって直鎖または分枝低級アルキル基、または結合している炭素原子と一緒に形成されるシクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基を意味する。これらの環は水酸基、低級脂肪族アシルオキシ基、直鎖または分枝低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。) で、

R²が式-NR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸はともに水素原子を意味する。) で、R³が水酸基・ハロゲン原子・直鎖または分枝低級アルキル基・低級アルコキシ基・アシル基・アミノ基・モノまたはジ低級アルキルアミノ基・またはシアノ基で置換基されていてもよいフェニル基で、

R⁴が水酸基・ハロゲン原子・シアノ基・アミノ基・モノまたはジ低級アルキルアミノ基・低級アルコキシ基・カルバモイル基・モノまたはジ置換カルバモイル基・カルボキシル基・または低級アルキルオキシカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基である請求項1～8のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

10. R¹が式



(式中、Xは水酸基を意味する。R⁵およびR⁶は同一または相異なって低級アルキル基、または結合している炭素原子と一緒に形成されるシクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基を意味する。) で、

R²が式-NR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸はともに水素原子を意味する。) で、

R³がハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、
R⁴が低級アルキル基である請求項1～9のいずれか一項に記載のプリン誘導体
または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

11. 以下の群から選ばれる請求項1に記載のプリン誘導体または薬理的に
許容される塩あるいはそれらの水和物。

1) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エ
チニル]-1-シクロペンタノール

2) 1-[2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-1-エ
チニル]-1-シクロペンタノール

3) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-1-
エチニル]-1-シクロペンタノール

4) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エ
チニル]-1-シクロブタノール

5) 1-[2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-1-エ
チニル]-1-シクロブタノール

6) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-1-
エチニル]-1-シクロブタノール

7) 1-[2-[6-アミノ-9-ジメチルアミノフェニル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-
2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロヘキサノール

8) 1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-
1-エチニル]-1-シクロペンタノール

9) 1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-3-エチ
ル-1-ペンチン-3-オール

10) 4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-2-メチ
ル-3-ブチン-2-オール

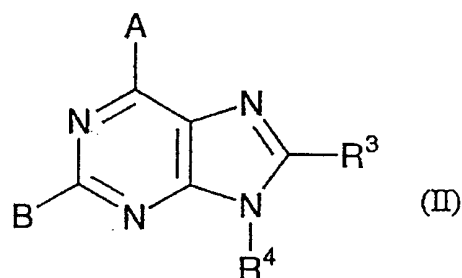
11) 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-2-メ

チル-3-ブチン-2-オール

1 2) 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール

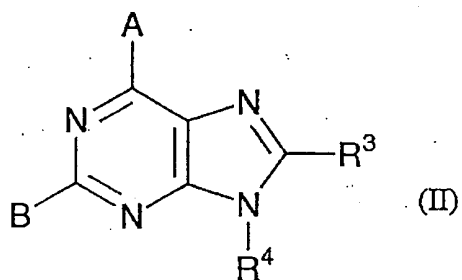
1 3) 1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

1 2. 式



(式中、AおよびBはハロゲン原子を、 R^3 は置換基を有していてもよいC 3～C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を、 R^4 は置換基を有していてもよい直鎖または分枝低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。) で表される2,6-ジハロゲン置換プリン誘導体。

1 3. 一般式 (II)



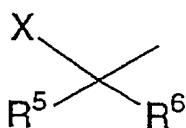
(式中、AおよびBはハロゲン原子を、 R^3 は置換基を有していてもよいC 3～C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を、 R^4 は直鎖または分枝低級アルキル基、

置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。) で表される2,6-ジハロゲン置換プリン誘導体と一般式 (III)



式中、R¹は、

1) 式

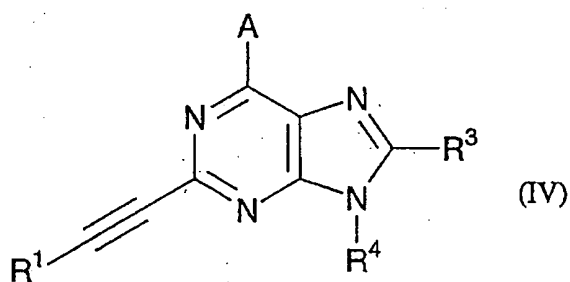


(式中、Xは水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を意味する。

R⁵およびR⁶は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、または置換基を有していてもよい、少なくとも1つのヘテロ原子を有する4～6員環を意味する。または、R⁵およびR⁶は一緒になって酸素原子または硫黄原子を意味するか、あるいは結合している炭素原子と一緒に形成される、ヘテロ原子を有していてもよい環を意味する。この環は置換基を有していてもよい。)、または

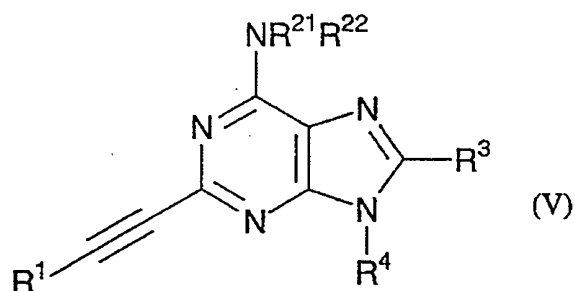
2) 置換基およびヘテロ原子を有していてもよい5または6員式芳香環を意味する。

で表されるエチニレン誘導体とを反応させて一般式 (IV)



(式中、A、R¹、R³およびR⁴は前記を意味する。)

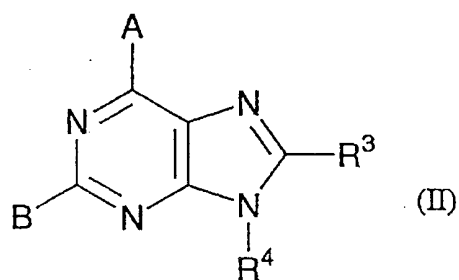
で表される2-エチニレン-6-ハロゲノプリン誘導体とし、これとアンモニアまたは1級あるいは2級アミンとを反応させて一般式 (V)



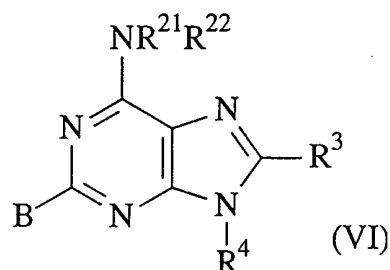
(式中、R²¹およびR²²は同一または相異なり、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、または結合する窒素原子と一緒に形成される飽和の3～8員環を意味する。この環はさらにヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい。R¹、R³およびR⁴は前記を意味する。)

で表される6-アミノ-2-エチニレン誘導体を製造する方法。

14. 一般式 (II)



(式中、A、B、R³およびR⁴は前記を意味する。) で表される2,6-ジハロゲン置換プリン誘導体とアンモニアまたは1級あるいは2級アミンとを反応させ一般式 (VI)

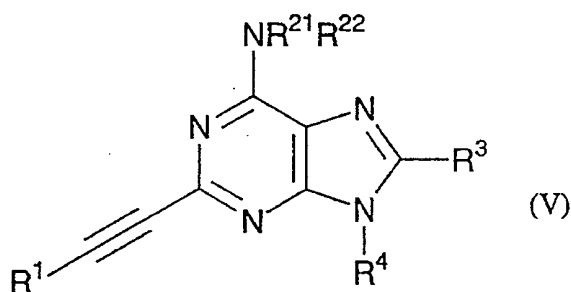


(式中、B、R³、R⁴、R²¹およびR²²は前記を意味する。)

で表される6-アミノ-2-ハロゲノプリン誘導体とし、これに一般式 (III)



(式中、R¹は前記を意味する。) で表されるエチニレン誘導体とを反応させて一般式 (V)



(式中、R¹、R³、R⁴、R²¹およびR²²は前記を意味する。)

で表される6-アミノ-2-エチニレン誘導体を製造する方法。

15. 請求項1～11のいずれか1項に記載のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤。

16. 請求項1～11のいずれか1項に記載のプリン誘導体またはその薬理学

的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤。

17. 請求項1～11のいずれか1項に記載のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物が予防・治療に有効な疾病の予防・治療剤。

18. アデノシンA2受容体アンタゴニストまたは薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤。

19. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2aおよびA2b受容体アンタゴニストである請求項18に記載の糖尿病の予防・治療剤。

20. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2aまたはA2b受容体アンタゴニストである請求項18に記載の糖尿病の予防・治療剤。

21. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2a受容体アンタゴニストである請求項18に記載の糖尿病の予防・治療剤。

22. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2b受容体アンタゴニストである請求項18に記載の糖尿病の予防・治療剤。

23. アデノシンA2受容体アンタゴニストを有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤。

24. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2aおよびA2b受容体アンタゴニストである請求項23に記載の糖尿病性合併症の予防・治療剤。

25. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2aまたはA2b受容体アンタゴニストである請求項23に記載の糖尿病性合併症の予防・治療剤。

26. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2a受容体アンタゴニストである請求項23に記載の糖尿病性合併症の予防・治療剤。

27. アデノシンA2受容体アンタゴニストがアデノシンA2b受容体アンタゴニストである請求項23に記載の糖尿病性合併症の予防・治療剤。

28. アデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩

あるいはそれらの水和物を有効成分とする血糖降下剤。

29. アデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする耐糖能障害改善剤。

30. アデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とするインスリン感受性増強剤。

31. アデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする肥満症の予防または治療剤。

32. 下記の化合物群から選ばれるアデノシンA2受容体アンタゴニストまたはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする請求項18、23、31のいずれか一項に記載の疾病の予防・治療剤、または請求項28に記載の血糖降下剤、または請求項29に記載の耐糖能改善剤、あるいは請求項30に記載のインスリン感受性増強剤。

1) 1-(2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロペンタノール

2) 1-(2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロペンタノール

3) 1-(2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロペンタノール

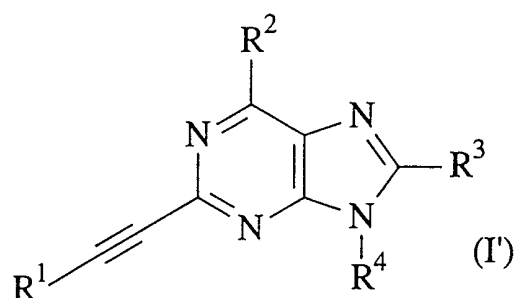
4) 1-(2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロブタノール

5) 1-(2-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロブタノール

6) 1-(2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロブタノール

7) 1-(2-[6-アミノ-9-ジメチルアミノフェニル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル)-1-シクロヘキサノール

- 8) 1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロペンタノール
- 9) 1-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-3-エチル-1-ペンチン-3-オール
- 10) 4-[6-アミノ-9-エチル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール
- 11) 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-プロピル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール
- 12) 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール
- 13) 1-[2-[6-アミノ-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-メチル-9H-2-プリンル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール
- 14) 2-(2-フリル)-5-[2-(モルホリノ)エチルアミノ [1,2,4]トリアゾロ [1,5-a] [1,3,5]トリアジン-7-アミン
- 15) 4-[2-[7-アミノ-2-(2-フリル) [1,2,4]トリアゾロ [1,5-a] [1,3,5]トリアジン-5-イル]アミノ]エチル]フェノール
- 16) 8-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エテニル]-1,3-ジエチル-7-メチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-2,6-プリンジオン
- 17) 8-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エテニル]-1,3-ジエチル-7-メチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-2,6-プリンジオン
- 18) 8-(4-フルオロベンジル)-2-(2-フリル)-8H-ピラゾロ [4,3-e] [1,2,4]トリアゾロ [1,5-c]ピリミジン-5-アミン
- 19) 2-(2-フリル)-7-フェネチル-7H-ピラゾロ [4,3-e] [1,2,4]トリアゾロ [1,5-c]ピリミジン-5-アミン
- 20) 2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジル)-3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン
- 3.3. プリン誘導体が、一般式 (I')



で表されるエチニレンプリン誘導体である請求項 1 に記載のプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物、但し、R³が水素原子で、R⁴が置換基を有していてもよい環状エーテルは除く。

34. 請求項 1 に記載のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする血糖降下剤。

35. 請求項 1 に記載のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする耐糖能障害改善剤。

36. 請求項 1 に記載のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とするインスリン感受性増強剤。

37. 請求項 1 に記載のプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする肥満症の予防または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05870

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D473/00, C07D473/04, C07D473/30, C07D473/34, C07D473/40, C07D487/04, C07D487/14, A61K31/505, A61K31/52, A61K31/645, 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) Int.Cl ⁶ C07D473/00-473/40, C07D487/04, C07D487/14, A61K31/505, A61K31/52, A61K31/645, A61K45/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Caplus (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	LEGRAVEREND M. et al., "SYNTHESIS OF C2 ALKYNLATED PURINES, A NEW FAMILY OF POTENT INHIBITORS OF CYCLIN-DEPENDENT KINASES", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 8, No. 7 (7 April 1998) p.793-798	1-3, 5-8, 33
PX	CAMAIONI E. et al., "New Substituted 9-Alkylpurines as Adenosine Receptor Ligands", Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol. 6, No. 5 (May 1998) p.523-533	1-3, 5, 33
X/ A	WO, 97/46560, A1 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 11 December, 1997 (11. 12. 97) & AU, 9729778, A	1, 3, 5, 17/ 2, 4, 6-16, 33-37
<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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 March, 1999 (26. 03. 99)		Date of mailing of the international search report 6 April, 1999 (06. 04. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05870

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ A	JP, 9-124648, A (Bayer AG.), 13 May, 1997 (13. 05. 97) & EP, 771799, A1 & DE, 19541264, A1 & AU, 9670532, A & NO, 9604667, A & CA, 2189401, A & HU, 9603071, A2 & MX, 9605371, A1 & KR, 97027082, A & BR, 9605434, A & NZ, 299683, A & US, 5861396, A	1, 5, 17/ 2-4, 6-16, 33-37
X/ A	TANJI K. et al., "Purines. VII. Hydration and Methoxylation of Alkynyl-9-H-Purines", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Vol. 36, No. 6 (June 1988) p.1935-1941	1, 2, 5, 33/ 3, 4, 6-17, 34-37
A	US, 5256398, A (Whitby Research, Inc.), 26 October, 1993 (26. 10. 93) (Family: none)	1, 3, 5, 17
A	ZIELENKIEWICZ W. et al., "EVALUATION OF THERMODYNAMIC FUNCTIONS RELATIVE TO CAVITY FORMATION IN AQUEOUS SOLUTIONS: Comparison of the results calculated from Scaled Particle Theory and Sinanoglu's theory for 2-alkyl-9-methyladenines", Journal of Thermal Analysis, Vol. 45 (1995) p.775-779	1, 3, 5
A	WO, 97/01551, A1 (PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 January, 1997 (16. 01. 97) (Family: none)	18-32
A	WO, 92/06976, A1 (Kyuseki Kogyo Co., Ltd.), 30 April, 1992 (30. 04. 92) & EP, 559893, A1 & CA, 2094270, C & US, 5756735, A	18-32
A	JP, 5-222045, A (Imperial Chemical Industries PLC.), 31 August, 1993 (31. 08. 93) & EP, 544443, A1 & CA, 2082462, A & US, 5380714, A	18-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05870

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05870

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions as set forth in claims 1 to 17 and 33 to 37 relate to compounds represented by the general formula (I) and intermediates thereof, processes for producing the same and uses of the same. Such being the case, these inventions are considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

The inventions as set forth in claims 18 to 32 relate to novel medicinal uses of known compounds. Such being the case, these inventions are considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

However, these two groups of inventions do not have relevancy to each

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05870

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

other and are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Such being the case, it is recognized that the present international application involves two groups of inventions.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁶ C07D473/00, C07D473/04, C07D473/30, C07D473/34, C07D473/40, C07D487/04, C07D487/14, A61K31/505, A61K31/52, A61K31/645, A61K45/00		
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 ⁶ C07D473/00-473/40, C07D487/04, C07D487/14, A61K31/505, A61K31/52, A61K31/645, A61K45/00		
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		
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), MEDLINE (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
P X	LEGRAVEREND M. et al., "SYNTHESIS OF C2 ALKYNLATED PURINES, A NEW FAMILY OF POTENT INHIBITORS OF CYCLIN-DEPENDENT KINASES", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 8, No. 7 (7 April 1998) p. 793-798	1-3, 5-8, 33
P X	CAMAIONI E. et al., "New Substituted 9-Alkylpurines as Adenosine Receptor Ligands", Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol. 1, No. 5 (May 1998) p. 523-533	1-3, 5, 33
X/ A	WO, 97/46560, A1 (大塚製薬工場) 11. 12月. 1997(11. 12. 97) &AU, 9729778, A	1, 3, 5, 17/ 2, 4, 6-16, 33-37
<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 26. 03. 99	国際調査報告の発送日 06.04.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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	4C 9282 印
		電話番号 03-3581-1101 内線 6604

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
X/ A	JP, 9-124648, A (ハイエル・アチエンゲゼルシャフト) 13. 5月. 1997 (13. 05. 97) &EP, 771799, A1 &DE, 19541264, A1 &AU, 9670532, A &NO, 9604667, A &CA, 2189401, A &HU, 9603071, A2 &MX, 9605371, A1 &KR, 97027082, A &BR, 9605434, A &NZ, 299683, A &US, 5861396, A	1, 5, 17/ 2-4, 6-16, 33-37
X/ A	TANJI K. et al., "Purines. VII. Hydration and Methoxylation of Alkynyl-9- <i>H</i> -Purines", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, V ol. 36, No. 6 (June 1988) p. 1935-1941	1, 2, 5, 33/ 3, 4, 6-17, 34-37
A	US, 5256398, A (Whitby Research, Inc.) 26. 10月. 1993 (26. 10. 93) (ファミリーなし)	1, 3, 5, 17
A	ZIELENKIEWICZ W. et al., "EVALUATION OF THERMODYNAMIC FUNCTIO NS RELATIVE TO CAVITY FORMATION IN AQUEOUS SOLUTIONS: Compari son of the results calculated from Scaled Particle Theory and Sinanoglu's theory for 2-alkyl-9-methyladenines", Journal o f Thermal Analysis, Vol. 45 (1995) p. 775-779	1, 3, 5
A	WO, 97/01551, A1 (PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16. 1月. 1997 (16. 01. 9 7) (ファミリーなし)	18-32
A	WO, 92/06976, A1 (協和醸酵工業株式会社) 30. 4月. 1992 (30. 04. 92) &EP, 559893, A1 &CA, 2094270, C &US, 5756735, A	18-32
A	JP, 5-222045, A (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー) 31. 8月. 19 93 (31. 08. 93) &EP, 544443, A1 &CA, 2082462, A &US, 5380714, A	18-32

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-17 及び 33-37 は一般式 (I) で表される化合物とその中間体、その製造方法及びその用途に係る発明からなり、これらは単一の一般的発明概念を形成する発明群である。

請求の範囲 18-32 は公知化合物の新規な医薬用途に係る発明からなり、これらは単一の一般的発明概念を形成する発明群である。

しかしながら、上記二つの発明群は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められないため、この国際出願には二つの発明があると認める。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。