

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2000年12月7日 (07.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 00/73306 A1

(51) 国際特許分類: C07D 473/00, 473/30, 473/34, 473/38, 473/40, A61K 31/52, A61P 25/22, 25/24, 25/08, 25/00, 37/02, 9/10, 9/12

目8番地1-302号 Osaka (JP). 古川 清 (FURUKAWA, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒520-0531 滋賀県滋賀郡志賀町小野水明2丁目12番地4 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03374

(74) 代理人: 青山 稜, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2000年5月26日 (26.05.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/150878 1999年5月31日 (31.05.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

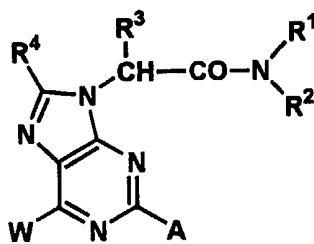
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村田晃哉 (MURATA, Teruya) [JP/JP]; 〒595-0055 大阪府泉大津市なぎさ町3番1-1009号 Osaka (JP). 近藤勝紀 (KONDO, Katsunori) [JP/JP]; 〒564-0002 大阪府吹田市岸部中1丁目6番5-102号 Osaka (JP). 増本 薫 (MASUMOTO, Kaoru) [JP/JP]; 〒572-0002 大阪府寝屋川市成田東が丘3番17号 Osaka (JP). 小早川仁志 (KOHAYAKAWA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒561-0854 大阪府豊中市稲津町2丁

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

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

(54) Title: 2-ARYLPURINE-9-ACETAMIDE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND INTERMEDIATES OF THE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体



(I)

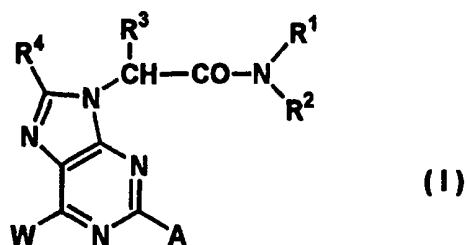
(57) Abstract: 2-Arylpurine-9-acetamide derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, which selectively act on BZω<sub>3</sub> receptor and are useful as therapeutic and preventive drugs for central diseases such as anxiety-related diseases, depression and epilepsy. In said formula (I) R<sup>1</sup> is lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylated lower alkyl, or the like; R<sup>2</sup> is lower alkyl, substituted or unsubstituted phenyl, or the like; R<sup>3</sup> is hydrogen or the like; R<sup>4</sup> is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, halogeno, lower alkoxy, or the like; A is substituted or unsubstituted phenyl or the like; W is hydrogen, lower alkyl, halogeno, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkanoyl, or the like.

WO 00/73306 A1



(57) 要約:

下記式(I)



[式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基等、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基等、R<sup>3</sup>は水素原子等、R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基等、Aは非置換もしくは置換フェニル基等、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基等を意味する]

で表される2-アリールプリン-9-アセトアミド誘導体又はその製薬学的に許容される酸付加塩。該化合物はBZ<sub>ω</sub>受容体を選択的に作用し、不安関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患治療薬および予防薬として有用である。

## 明 細 書

2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体、その製造方法、  
それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体

5

## 技術分野

本発明は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体に選択的に作用する新規な2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体に関する。

## 背景技術

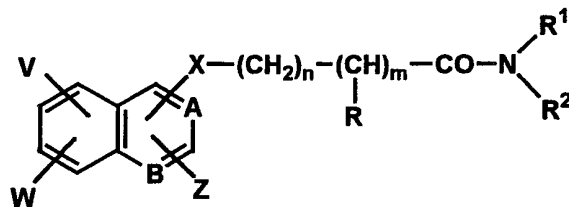
10 ヒトを含む哺乳類の組織には、3つのベンゾジアゼピン(以下、「BZ」と略記することもある)認識部位があり、それぞれ「中枢型( $\omega_1, \omega_2$ )」および「末梢型( $\omega_3$ )」ベンゾジアゼピン受容体と称されている(以下、それぞれ「BZ $\omega_1$ 受容体」、「BZ $\omega_2$ 受容体」および「BZ $\omega_3$ 受容体」と称することもある)。このうち、中枢型BZ受容体は中枢神経の $\gamma$ -アミノ酪酸(以下、「GABA」  
15 と称することもある)<sub>A</sub>-BZ受容体-C1-イオンチャンネル複合体上に存在するBZ系化合物の結合部位であるのに対し、末梢型BZ受容体は、中枢、末梢の組織や器官に広く分布している(脳、腎臓、肝臓、心臓等)。特に、副腎や睾丸等の内分泌系臓器や肥満細胞、リンパ球、マクロファージ、血小板等の生体炎症免疫機構に深く関わる細胞には末梢型BZ受容体が高密度に存在することから、  
20 最近、その生理的役割への関心が高まっている。一方、脳の末梢型BZ受容体はグリア細胞のミトコンドリア膜に多く存在し、コレステロールのミトコンドリア膜内への取り込みに関与し、プレグネノロンを経てニューロステロイドと称されるプロゲステロンやアロプレグナノロン等への生合成経路に影響を与えられている。従って、末梢型BZ受容体を刺激すると、脳内でのニューロステロ  
25 イドの生成が促進され、これらのステロイドがGABA<sub>A</sub>-BZ受容体-C1-イオンチャンネル複合体上に存在するニューロステロイド認識部位(ベンゾジアゼピン受容体とは異なる部位)に結合してC1イオンチャンネル開口過程に影響を与えられている[Romeo, E.ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 971-978 (1992)参照]。

非BZ骨格を有し、末梢型BZ受容体に対して選択的に親和性を示す化合物は、特開昭58-201756号公報(=EP-A-94271)で報告されて以来、特許出願等において相当数報告されているが、医薬品として実用化されている化合物はない。

5 非BZ骨格を有し、末梢型BZ受容体に対して選択的親和性を示す化合物としては、例えば次のものが知られている。

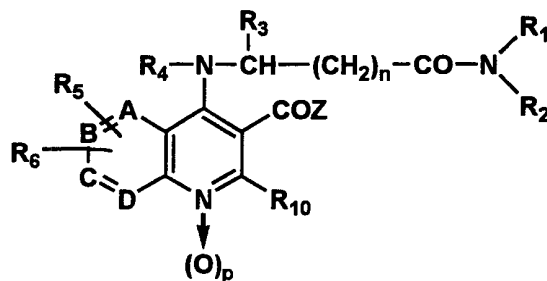
特開昭62-5946号公報[USP-4788199、EP-A-205375(パテントファミリー)]には、下記式で表されるアミド類が末梢型BZ受容体類と結合し、抗不安剤、鎮痙剤および抗狭心症剤、並びに免疫欠損症状の治療薬として有用であると記載されている。

10



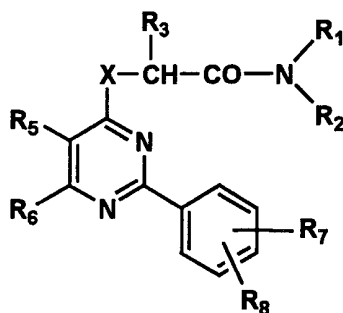
特開平2-32058号公報[=EP-A-346208、USP-5026711(パテントファミリー)]には、下記式で表される4-アミノ-3-カルボキシキノリン類がインビトロおよびインビボで末梢型BZ受容体に対し親和性を有し、ヒトの心臓血管疾患の防止および治療、または抗アレルギー薬として、および感染症状の予防もしくは治療、または不安症状の治療に使用できると記載されている。

15



WO96-32383号公報には、下記式で表される酢酸アミド誘導体がBZ  $\omega_3$ 受容体を選択的に作用すると共に抗不安作用や抗リウマチ作用を有し、不安関連疾患や免疫疾患の治療に使用できると記載されている。

20



[式中、Xは—O—または—NR<sup>4</sup>—を意味し、

R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、

5 R<sub>2</sub>は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基等を意味し、

R<sub>3</sub>は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、

R<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基等を意味し、

10 R<sub>5</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、非置換もしくは置換ベンジルオキシ(低級)アルキル基、アシルオキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アミノ(低級)アルキル基、ニトロ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基を意味し、

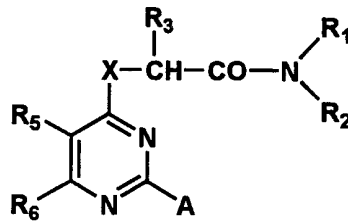
15 R<sub>6</sub>は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基または非置換もしくは置換フェニル基を意味するか、或いはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は一緒になって—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(ここにおいて、nは3、4、5または6を意味する)を形成し、

20 R<sub>7</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、

R<sub>8</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する]

25 WO98-09960号公報には、下記式で表される2,4-ジ置換ピリミジン誘導体が、上記の化合物と同様にBZω<sub>3</sub>受容体を選択的に作用すると記載さ

れている。



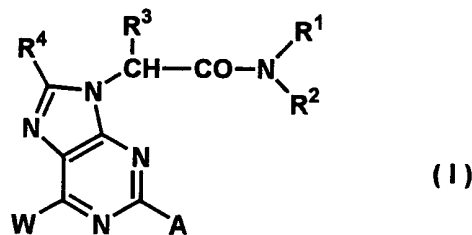
[式中、Aはヘテロアリアル基等を意味する。他の置換基の定義は省略]

発明の開示

5 本発明者らは、 $BZ\omega_3$ 受容体に選択的かつ強力に作用する化合物を得るべく鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表される2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体がこの目的に合致することを見だし、本発明を完成した。

10 本発明は、 $BZ\omega_3$ 受容体に選択的かつ強力に作用する新規な2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体を提供することを目的とする。殊に本発明は、抗不安作用を有する有用な化合物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物の製造方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物を製造するための中間体を提供することを目的とする。これらの目的および他の目的および利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。

15 本発明によれば、下記式(I)で表される2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体、



20 [式中、 $R^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン(低級)アルキル基またはシアノで置換された低級アルキル基を意味し、

$R^2$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味するか、或いは $R^1$ および $R^2$ はそれらが結合する窒素原子と一緒に

なって、1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環、2,3-ジヒドロインドール環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン環または1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン環を形成していてもよく、

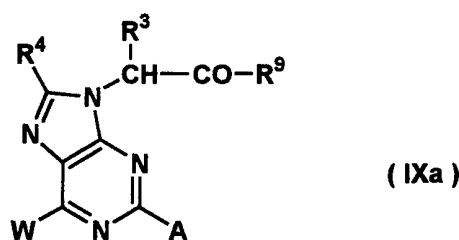
5  $R^3$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、

$R^4$ は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、ハロゲ  
10 ノ(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、ホルミル基、カルボキシル基、保護されたカルボキシル基、カルバモイル基またはモノもしくはジ(低級)アルキルカルバモイル基を意味し、

Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリアル基  
15 を意味し、

Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルアミノ基、ピロリジ  
20 ニル基、ピペリジニル基、ビニル基、低級アルコキシで置換されたビニル基または非置換もしくは置換フェニル基を意味する]

およびその製薬学的に許容される酸付加塩、それを含有する医薬組成物並びに下記式(I X a)



[式中、 $R^9$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基または下記式 [C]

25  $-NH(R^{10})$  [C]

(式中、 $R^{10}$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アル

キル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基またはシアノで置換された低級アルキル基を意味する)

で表される基を意味し、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびWは前掲と同じものを意味する]

5 で表される中間体およびその塩が提供される。

式(I)で表される化合物の製薬学的に許容される酸付加塩とは、酸付加塩を形成し得るに十分な塩基度を有する場合の式(I)の化合物の製薬学的に許容される酸付加塩を意味し、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

10

式(I)で表される化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩は、水和物および/または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物および/または溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

15

式(I X a)で表される化合物の塩とは、酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又は有機塩基との塩を意味する。具体的には、酸付加塩としては、上記「式(I)で表される化合物の製薬学的に許容される酸付加塩」に記載されたものが挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機アルカリ塩が挙げられ、アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられ、また、有機塩基との塩としては、例えば、アンモニア、メチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミンとの塩が挙げられる。

20

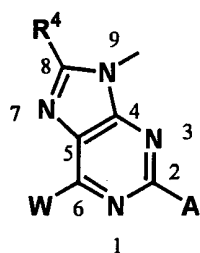
式(I)および式(I X a)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生ずることがある。従って、式(I)の化合物は、場合により2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、光学活性体、その混合物およびラセミ体は本発明の化合物に包含される。

25

本発明の2-アリールプリン-9-アセトアミド誘導体は、下記式に示すようにプリン環の位置番号が付与され、本明細書においてはこの位置番号に従って命



名する。



(式中、A、WおよびR<sup>4</sup>は前掲と同じものを意味する)

本明細書における用語を以下に説明する。

- 5 低級アルキル基および低級アルキル部分は、特に断らない限り炭素原子数1～6のものを意味し、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられるが、低級アルキル基としては炭素原子数1～4のものが好ましい。「低級アルコキシ
- 10 基」とは炭素原子数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシが挙げられる。
- 「低級アルケニル基」とは、1-2位間以外に二重結合を1個有する炭素原子数3～6のものを意味し、例えば、アリル、2-ブテニルが挙げられる。「シクロアルキル基」とは炭素原子数3～8のものを意味し、具体例としてはシクロプロ
- 15 ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキル(低級)アルキル基」とは、上記「シクロアルキル基」が置換している炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。
- 20 「低級アルキルチオ基」の具体例としては、メチルチオ、エチルチオが挙げられる。「ヒドロキシ(低級)アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルが挙げられる。「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」とは、加水分解または加水素分解により、容易に脱離して「ヒドロキシ(低級)アル
- 25 キル基」に変換される基を意味し、例えば、アセトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-アセトキシエチル、2-ベンジルオキシエチル、4-クロロベンジ

ルオキシメチル、3-ブロモベンジルオキシメチル、4-フルオロベンジルオキシメチル、4-メチルベンジルオキシメチル、4-メトキシベンジルオキシメチルが挙げられる。「低級アルコキシ(低級)アルキル基」とは、上記「低級アルコキシ基」で置換された炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピルが挙げられる。

「低級アルカノイル基」とは、炭素原子数2~6のアルカノイル基を意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルが挙げられる。「低級アルコキシカルボニル基」の具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルが挙げられる。「保護されたカルボキシル基」とは、加水分解または加水素分解により脱離し得る保護基、例えば、 $C_1$ ~ $C_4$ アルキル基またはハロゲン、 $C_1$ ~ $C_3$ アルキルおよび $C_1$ ~ $C_3$ アルコキシから選ばれる1個または2個で置換されていてもよいベンジル基で保護されたカルボキシル基を意味し、具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルカルボニルが挙げられるが、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルが好ましい。「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。「ハロゲノ(低級)アルキル基」とは、ハロゲン原子で置換されている炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えば、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルが挙げられる。「シアノで置換された低級アルキル基」とは、シアノ基で置換されている炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えば、シアノメチル、2-シアノエチルが挙げられる。

「モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基」とは、炭素原子数1~4のアルキル基が1個または2個置換しているアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノが挙げられる。「モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルアミノ基」とは、上記「モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基」で置換された炭素原子数1~4のアルキルアミノ基を意味し、例えば2-

ジメチルアミノエチルアミノが挙げられる。「低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、上記「低級アルコキシカルボニル基」で置換されたアミノ基を意味し、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノが挙げられる。

「モノもしくはジ(低級)アルキルカルバモイル基」の具体例としては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルが挙げられる。

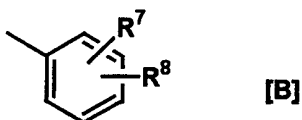
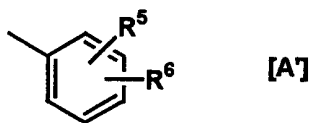
「低級アルコキシで置換されたビニル基」の具体例としては、1-エトキシビニルが挙げられる。

「非置換もしくは置換フェニル基」とは、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ、シアノおよびニトロから選ばれる1~3個で置換されていてもよいフェニル基を意味し、例えば、フェニル；2-、3-または4-クロロフェニル；2-、3-または4-プロモフェニル；2-、3-または4-フルオロフェニル；2,4-ジクロロフェニル；2,4-ジプロモフェニル；2,4-ジフルオロフェニル；2-、3-または4-メチルフェニル；2-、3-または4-メトキシフェニル；3,4-ジメトキシフェニル；3,5-ジメトキシフェニル；2-、3-または4-トリフルオロメチルフェニル；2-、3-または4-ヒドロキシフェニル；2-、3-または4-カルボキシフェニル；2-、3-または4-メトキシカルボニルフェニル；2-、3-または4-アミノフェニル；2-、3-または4-メチルアミノフェニル；2-、3-または4-ジメチルアミノフェニル；2-、3-または4-シアノフェニル；2-、3-または4-ニトロフェニル；3-クロロ-4-フルオロフェニル；4-フルオロ-3-メトキシフェニル；4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル；2,3,4-トリフルオロフェニル；3,4,5-トリフルオロフェニル；3,4,5-トリメトキシフェニル；3,4-ジフルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルが挙げられる。

「非置換もしくは置換フェニル基(低級)アルキル基」とは、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ、シ

アノおよびニトロから選ばれる1～3個で置換されていてもよいフェニル基で置換されている炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、例えば、ベンジル；2-、3-または4-クロロベンジル；2-、3-または4-ブロモベンジル；2-、3-または4-フルオロベンジル；2,4-ジクロロベンジル；2,4-ジブロモベンジル；2,4-ジフルオロベンジル；2-、3-または4-メチルベンジル；2-、3-または4-メトキシベンジル；2-、3-または4-トリフルオロメチルベンジル；2-、3-または4-ヒドロキシベンジル；4-カルボキシベンジル、4-メトキシカルボニルベンジル、2-、3-または4-アミノベンジル；2-、3-または4-メチルアミノベンジル；2-、3-または4-ジメチルアミノベンジル；2-、3-または4-シアノベンジル；2-、3-または4-ニトロベンジル；フェネチル；2-(4-クロロフェニル)エチルが挙げられる。

後記式[A']および[B]：

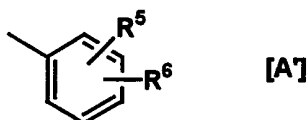


15 で表される基の具体例としては、上記「非置換もしくは置換フェニル基」をそのまま挙げるができるが、好適な具体例としては、フェニル；4-または3-クロロフェニル；4-または3-ブロモフェニル；4-または3-フルオロフェニル；4-メトキシフェニル；4-トリフルオロメチルフェニル；4-ヒドロキシフェニルが挙げられる。

20 「非置換もしくは置換ヘテロアリール基」とは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン原子またはトリフルオロメチルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも1個含む5員環ないし6員環の単環性ヘテロアリール基または5員環ないし6員環の二環性ヘテロアリール基を意味し、例えば2-、3-または4-ピリジル；5-メチル-2-ピリジル；2-または3-チエニ

ル；2-または3-フリル；2-(5-メチル)フリル；2-, 4-または5-ピリミジニル；2-または3-ピラジニル；1-ピラゾリル；2-イミダゾリル；2-チアゾリル；3-イソキサゾリル；5-メチル-3-イソキサゾリル；キノリル；イソキノリルが挙げられる。

- 5 本発明の化合物のうちで好適なものは、式(I)において、Aが下記式[A']

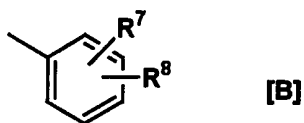


(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノもしくはジ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルアミノ

- 10 基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>6</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)

で表される基またはそれぞれC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、チエニル基もしくはフリル基であり、他の置換基が前掲と同じものである化合物が挙げられる。

- 15 さらに好適な化合物としては、式(I)において、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基または下記式[B]



(式中、R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノもしくはジ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルアミノ

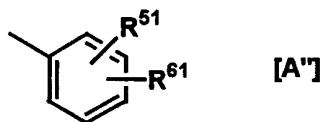
- 20 基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)

で表される基であるか、或いはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ結合する窒素原子と一緒に

- 25 緒になって1個または2個のC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基でそれぞれ置換されてもよい

ピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、他の置換基が上記好適な化合物と同じものである化合物が挙げられる。

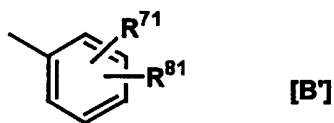
一層好適な化合物としては、式(I)において、Aが下記式[A<sup>7</sup>]



5 (式中、R<sup>51</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>61</sup>は水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基を意味する)

で表される基であり、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>が下記式[B<sup>7</sup>]

10



(式中、R<sup>71</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>81</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基またはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基を意味する)

15

で表される基であり、他の置換基が前掲と同じものである化合物が挙げられる。

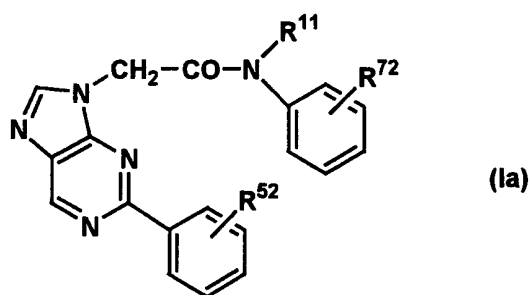
式(I)において、R<sup>4</sup>が水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルチオ基またはハロゲノ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル基である化合物が好ましく、水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基である化合物がさらに好ましく、水素原子である化合物が特に好ましい。

20

式(I)において、Wが水素原子またはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物が特に好ましい。

特に好適な化合物は、下記式(I a)で表される2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

25



(式中、 $R^{11}$ はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基を意味し、

$R^{52}$ は水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、ヒドロキシ基またはトリフルオロメチル基を意味し、

$R^{72}$ は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基またはアミノ基を意味する)

特に好適な化合物の具体例としては、例えば、次の化合物が挙げられる。

N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド  
(実施例1の化合物)、

N-シクロプロピル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例63の化合物)、および

N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例80の化合物)。

本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて表1の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

なお、本明細書の表1および後記参考例および実施例において記載の簡略化のために、次のような略号を用いることもある。

Me : メチル基

Et : エチル基

Pr : n-プロピル基

iPr : イソプロピル基

Bu : n-ブチル基

iBu : イソブチル基

sBu : sec-ブチル基

t B u : tert-ブチル基

c P r : シクロプロピル基

A c : アセチル基

P h : フェニル基

5 B z l : ベンジル基

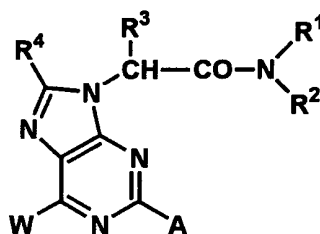
P y : ピリジル基

T h i : チエニル基

従って、例えば3-Cl-Phは3-クロロフェニル基、2-F-Phは2-フルオロフェニル基、2-Thiは2-チエニル基を表す。

10

表 1



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	W	A
Me	Ph	H	H	H	4-Br-Ph
Me	Ph	H	H	H	2-F-Ph
Me	Ph	H	H	H	3-Py
Me	Ph	H	Me	H	2-Thi
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Ph	H	H	H	Ph
CH <sub>2</sub> -cPr	Ph	H	H	H	Ph
Me	Ph	H	COOH	H	Ph
Me	Ph	H	COOEt	H	Ph
Me	Ph	H	CONH <sub>2</sub>	H	Ph
Me	Ph	H	CONMe <sub>2</sub>	H	Ph
Me	Ph	H	H	NH <sub>2</sub>	Ph



Me	Ph	H	H	Ph	Ph
Me	Ph	H	H	1-ピペリジニル	Ph
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	Ph
Me	Ph	CH <sub>2</sub> OH	H	H	4-OMe-Ph

前記式(I X a)において、R<sup>9</sup>がヒドロキシ基または下記式 [C]

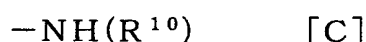


5 [(式中、R<sup>10</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲノ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基またはシアノで置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基を意味する(フェニル基の該置換基は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、

10 アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基またはニトロ基)]

で表される基またはその塩である化合物が中間体として好ましい。

式(I X a)においてR<sup>9</sup>が下記式 [C]



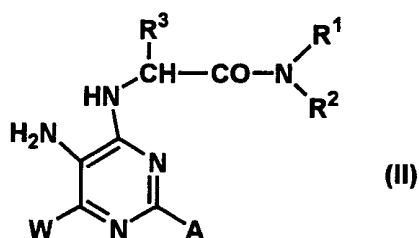
(式中、R<sup>10</sup>は前掲と同じものを意味する)

15 で表される基である化合物は式(I)の化合物の中間体として有用であり、式(I X a)においてR<sup>9</sup>がヒドロキシ基である化合物は式(I)および式(I X a)においてR<sup>9</sup>が式 [C] である化合物の中間体として有用である。

本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

#### 製法(a)

20 式(I)において、R<sup>4</sup>が水素原子である化合物は、下記式(II)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、AおよびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物をギ酸誘導体の存在下に環化させ、必要に応じて脱保護することにより製造することができる。

5 本反応はギ酸誘導体の存在下、通常無溶媒で行われるが、溶媒の存在下に行うこともできる。ギ酸誘導体としては、例えば、ホルムアミド、ギ酸、オルトギ酸エチルなどが挙げられる。使用する溶媒としては、例えば、無水酢酸、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。反応温度は、通常約50℃～約250℃で、好ましくは約100℃～約220℃である。

10 必要に応じて行われる脱保護は通常、下記に示す加水分解または加水素分解により行われる。後記製法(b)～(e)においても同様に下記方法を用いて必要に応じて脱保護することができる。

15 加水分解は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下に水と接触させることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は、通常約20℃～約100℃である。

20 加水素分解は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケル等の触媒の存在下、水素と反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノールのようなアルコール類、水、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフランが用いられる。反応温度は、通常約0℃～約80℃であり、常圧または加圧下に行われる。

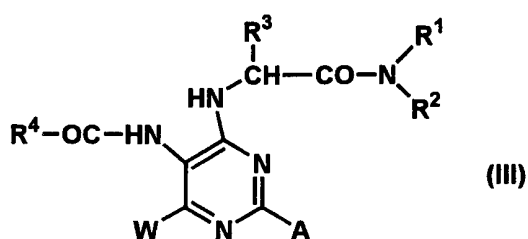
25 従って、式(I)において $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の一つ以上の置換基が保護されたヒドロキシ(低級)アルキルである化合物を上記の方法で適宜脱保護することにより、式(I)において $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ の所望の位置がヒドロキシ(低級)アルキル基である化合物を得ることができる。

一方、式(II)の化合物は、WO96-32383号公報の参考例20および

21並びに実施例121および122に記載の方法に準じた方法で製造することができる。

### 製法(b)

式(I)において、R<sup>4</sup>が低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、ハロゲン(低級)アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、ホルミル基または非置換もしくは置換フェニル基である化合物は、下記式(III)



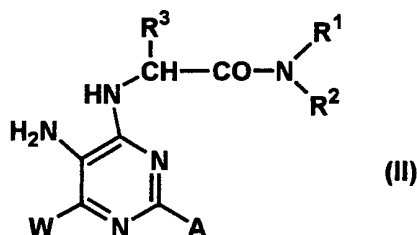
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、AおよびWは前掲と同じものを意味する)

10で表される化合物を加熱して環化させたのち、必要に応じて脱保護することにより製造することができる。

本反応は、通常無溶媒で行われるが、場合により酸触媒の存在下に行われる。酸触媒としては、ポリリン酸、濃塩酸、濃硫酸が挙げられる。反応温度は、通常約180℃～約220℃である。

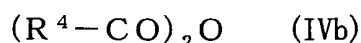
15式(I)においてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の一つ以上の置換基が保護されたヒドロキシ(低級)アルキルである化合物を前記の方法で適宜脱保護することにより、式(I)においてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の所望の位置がヒドロキシ(低級)アルキル基である化合物を得ることができる。以下、製法(c)～(e)においても同様である。

20上記式(III)の化合物は、下記式(IV)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、AおよびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物に下記式(IVa)または(IVb)



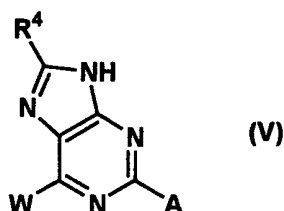
(式中、Xはハロゲン原子を意味し、 $R^4$ は前掲と同じものを意味する)

で表される化合物を塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

- 5 本反応は無溶媒中または溶媒の存在下に行うことができる。溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類が挙げられる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。反応温度は、通常約 $0^{\circ}C$ ～約 $180^{\circ}C$ で、好ましくは約 $20^{\circ}C$ ～約 $130^{\circ}C$ である。

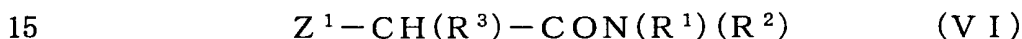
#### 10 製法(c)

式(I)の化合物は、下記式(V)



(式中、A、Wおよび $R^4$ は前掲と同じものを意味する)

で表される化合物と下記式(VI)



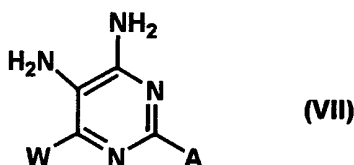
(式中、 $Z^1$ は脱離原子または脱離基を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前掲と同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて脱保護することにより製造することができる。

- 20 式(VI)において $Z^1$ で表される脱離原子または脱離基とは、反応条件下に式(V)の化合物のNH部分の水素原子と共に $HZ^1$ の形で脱離し得る原子または基を意味し、例えば、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲノメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基
- 25 が挙げられる。

式(V)で表される化合物と式(V I)で表される化合物との反応は、塩基の存在下、無溶媒下または適当な溶媒中で常圧または加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジグライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としては水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。反応温度は、通常約-10℃~約150℃で、好ましくは約10℃~約70℃である。

式(V)の化合物は、下記式(V I I)

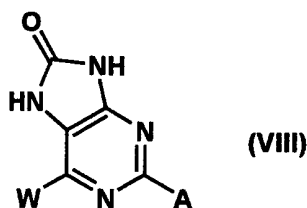


(式中、AおよびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物を前記製法(a)または(b)に記載の方法で環化することにより製造することができる。

式(V I)の化合物は、自体公知の方法、例えば、特開昭62-64号公報記載の方法またはこれらに準じた方法により製造することができる。

式(V)においてR<sup>4</sup>がハロゲン原子である化合物は、下記式(V I I I)

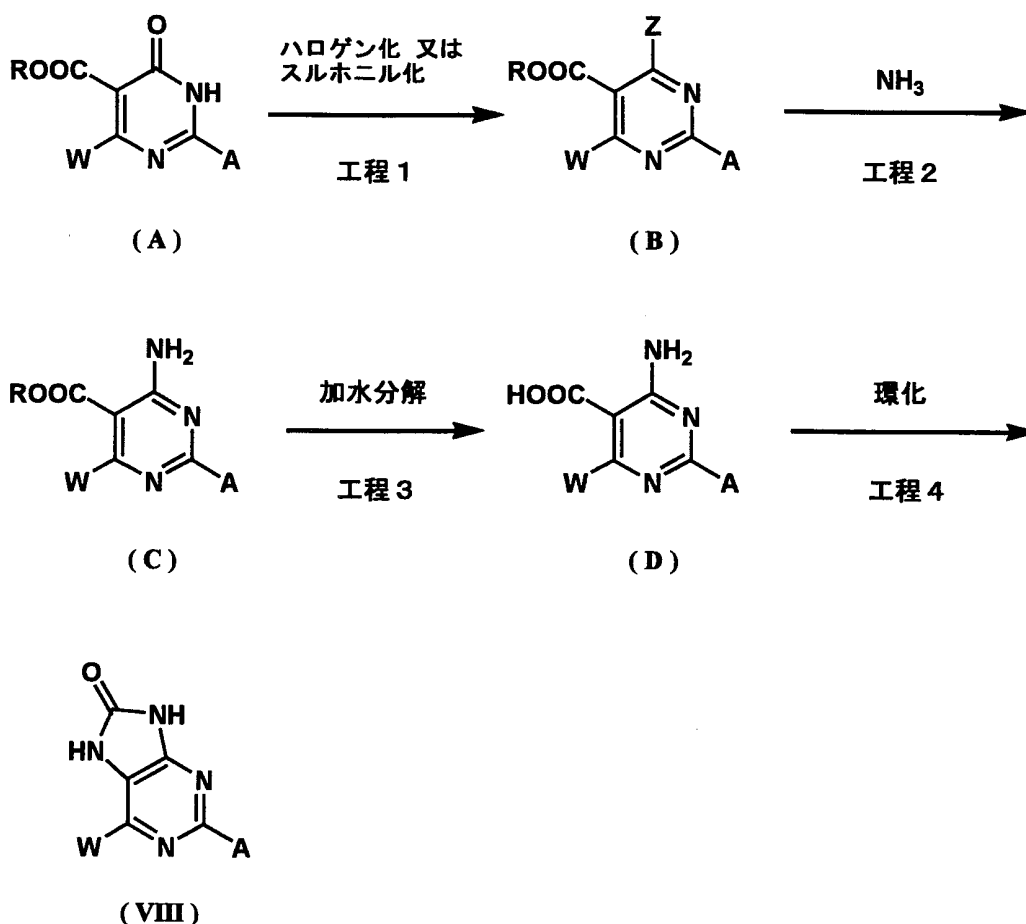


(式中、AおよびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物を、常法に従って、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのハロゲン化剤でハロゲン化することにより製造することができる。

原料化合物(VIII)は、例えば、下記スキーム1で示される方法により製造することができる。

## スキーム 1



(式中、Rは低級アルキル基を意味し、Zはハロゲン原子またはp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基またはアルカンスルホニルオキシ基を意味し、AおよびWは前掲と同じものを意味する)

工程 1 : ハロゲン化またはスルホニル化

ハロゲン化は、例えば、式(A)の化合物とハロゲン化剤(例えば、オキシ塩化リン、三臭化リン)とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えば、式(A)の化合物とスルホニル化剤(例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド)とを反応させることにより行われる。

工程 2 : アミノ化

式(B)の化合物とアンモニアとの反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミンのような第三アミンが挙げられるが、アンモニアの過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約0℃～約200℃で、好ましくは約20℃～約100℃である。

#### 工程3：加水分解

本加水分解は常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は、通常約20℃～約100℃である。

#### 工程4：環化

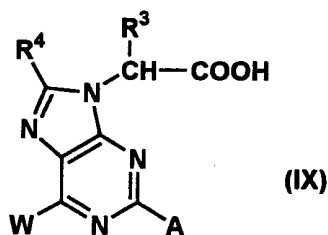
本反応は、式(D)の化合物にアジド化合物を反応させることにより行うことができる。本反応で使用されるアジド化合物としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、ナトリウムアジドが挙げられる。本反応は、通常塩基の存在下、無溶媒下または適当な溶媒中で常圧または加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジグライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としてはトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。反応温度は、通常約10℃～約150℃で、好ましくは約30℃～約120℃である。

出発物質(A)の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法、例えば、  
 J. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952); Chem. Ber., 95, 937 (1962); J. Org.  
 Chem., 29, 2887 (1964); J. Med. Chem., 35, 4751 (1992); J. Org. Chem.,  
58, 4490 (1993); Synthesis, 86 (1985) 並びにWO 9 6 - 3 2 3 8 3 号公報の  
 5 参考例 1 に記載の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

また、式(V)においてWがハロゲン原子である化合物は、N-低級アルカノイ  
 ル-2-シアノグリシンエチルエステルと非置換もしくは置換ベンズアミジン塩  
 酸塩とを塩基の存在下に反応させ、得られた反応生成物をオキシ塩化リンの存在  
 下に環化させることにより製造でき、具体的に後記参考例 6 9 および 7 3 に示す。

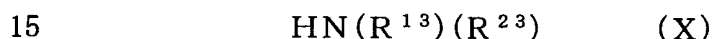
#### 10 製法(d)

式(I)の化合物は、下記式(I X)



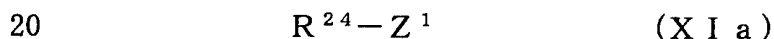
(式中、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物またはその反応性誘導体と下記式(X)



(式中、R<sup>13</sup>およびR<sup>23</sup>は水素原子またはそれぞれ前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で定義した  
 のと同じものを意味する)

で表される化合物を反応させ、R<sup>13</sup>およびR<sup>23</sup>の一方が水素原子である場合に  
 は、さらに下記式(X I a)または(X I b)



(式中、R<sup>24</sup>は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アル  
 キル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、R<sup>14</sup>は  
 低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)  
 アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン(低級)アルキル基またはシ  
 25 アノで置換された低級アルキル基を意味し、Z<sup>1</sup>は前掲と同じものを意味する。



但し、 $R^{13}$ が水素原子の場合には上記式(X I a)の化合物を反応させ、 $R^{23}$ が水素原子の場合には上記式(X I b)の化合物を反応させるものとする)

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて脱保護することにより製造することができる。

- 5 式(I X)の化合物の反応性誘導体としては、例えば、低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としてはp-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミド
- 10 エステルが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物または混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。
- 15 式(I X)の化合物自体を用いる場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物、ベンゾトリアゾール-1-イル
- 20 オキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートのような縮合剤の存在下に反応させることができる。

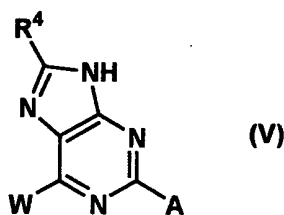
式(I X)の化合物またはその反応性誘導体と式(X)の化合物との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して

25

用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(I X)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常、約-30℃~約200℃、好ましくは約-10℃~約150℃である。

式(I X)の化合物と式(X)の化合物との反応で得られる生成物と、式(X I a)または式(X I b)の化合物との反応は、前記製法(c)で述べた方法で行うことができる。

式(I X)の化合物は、下記式(V)



(式中、A、WおよびR<sup>4</sup>は前掲と同じものを意味する)

15 で表される化合物に下記式(X I I)



(式中、R、R<sup>3</sup>およびZ<sup>1</sup>は前掲と同じものを意味する)

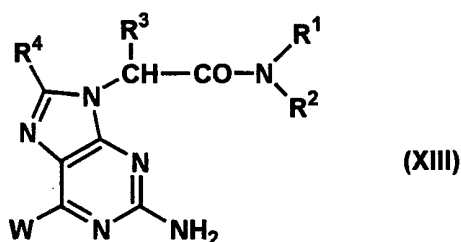
で表される化合物を反応させた後、生成物を常法に従って加水分解することにより製造することができる。

20 本反応には前記製法(c)に記載した方法をそのまま使用することができる。

式(X I a)および式(X I b)の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法により製造することができる。

#### 製法(e)

式(I)の化合物は、下記式(X I I I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物をジアゾ化剤と触媒の存在下、下記式(XIV)



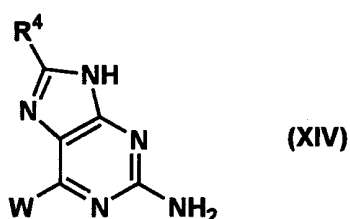
5 (式中、Aは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物を反応させ、必要に応じて脱保護することにより製造することができる。

本反応は、通常上記式(XIV)の化合物が溶媒を兼ねるので無溶媒下に行われるが、適当な溶媒を用いてもよい。本反応に用いられるジアゾ化剤としては、亜硝酸イソアミル、亜硝酸tert-ブチルのような亜硝酸アルキルエステルが挙げら

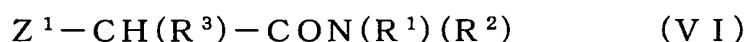
10 れる。本反応に用いられる触媒としては、酸化第一銅が挙げられる。反応温度は、通常約50℃～約200℃で、好ましくは約80℃～約150℃である。

上記式(XIII)の化合物は、下記式(XIV)



15 (式中、 $R^4$ およびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物と下記式(VI)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $Z^1$ は前掲と同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて脱保護することにより製造することが

20 できる。

式(XIV)と式(VI)の反応は、前記製法(c)に記載した方法で行うことができる。

上記式(XIV)の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法で製造する

ことができる。

本発明の化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

5  $R^4$ が低級アルコキシ基である式(I)の化合物は、式(I I)の化合物とテトラメトキシメタンを酢酸ナトリウム存在下に反応させることにより製造することができ、具体的に後記実施例24および25に示す。

10  $R^4$ がモノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または低級アルコキシカルボニルアミノ基である式(I)の化合物は、式(I I)の化合物にイソチオシアネート類を反応させることにより製造することができ、具体的に後記実施例27~30に示す。さらに、 $R^4$ がアミノ基である化合物は、上記 $R^4$ が低級アルコキシカルボニルアミノ基である式(I)の化合物を前記で示した加水分解による方法で脱保護することにより製造することができる。

式(I)において $R^4$ がホルミル基である化合物は、式(I)において $R^4$ がヒドロキシ(低級)アルキル基である化合物を二酸化マンガンなどの酸化剤で酸化することにより製造することができ、具体的に後記実施例59に示す。

15 式(I)において $R^1$ および/またはAがヒドロキシで置換されたフェニル基である化合物は、対応する置換基がメトキシで置換されたフェニル基である化合物を三臭化ホウ素または臭化水素酸で脱メチルすることにより製造することができ、具体的に後記実施例23に示す。

20 式(I)において $R^1$ および/またはAがアミノで置換されたフェニル基である化合物は、対応する置換基がニトロで置換されたフェニル基である化合物を常法で還元することにより製造することができ、具体的に後記実施例71に示す。

25 式(I)においてWがモノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基またはピロリジニル基である化合物は、式(I)においてWがハロゲン原子である化合物にそれぞれモノもしくはジ(低級)アルキルアミンまたはピロリジンを反応させることにより製造することができ、具体的に後記実施例72および110に示す。

式(I)においてWまたは $R^4$ が低級アルコキシ基または低級アルキルチオ基である化合物は、式(I)においてWがハロゲン原子である化合物にそれぞれ対応する金属低級アルコキシドまたは金属チオ低級アルコキシドを反応させることにより製造することができ、具体的に後記実施例74、78および79に示す。

式(I)においてWが低級アルコキシビニル基またはビニル基である化合物は、式(I)においてWがハロゲン原子である化合物にそれぞれトリブチル(低級アルコキシビニル)スズまたはトリブチルビニルスズを反応させることにより製造することができ、具体的に後記実施例112および116に示す。

- 5 式(I)においてWが低級アルカノイル基である化合物は、式(I)においてWが低級アルコキシビニル基である化合物を塩酸で処理することにより製造することができ、具体的に後記実施例114に示す。

前記各製法により得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。酸付加塩を形成するに十分は塩基度を有する場合の式(I)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。また、式(I)の化合物の各種立体異性体は、クロマトグラフィー等の常法に従って分離・精製することができる。

以下に本発明の代表的化合物の試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用の特徴について説明する。

- 15 試験例1：中枢型( $\omega_1$ ,  $\omega_2$ )および末梢型( $\omega_3$ )ベンゾジアゼピン受容体結合試験

BZ  $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Stephens, D. N. らの方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 334-343 (1990)参照]に準拠し、BZ  $\omega_3$ 受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Schoemaker, H. の方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 225, 61-69 (1983)参照]に準拠して行った。

$\omega_1$ 、 $\omega_2$ および $\omega_3$ 受容体膜標品は7~8週令のウィスター系雄性ラットの小脳( $\omega_1$ )、脊髄( $\omega_2$ )または腎臓( $\omega_3$ )からそれぞれ以下の操作により調製した。

小脳または脊髄に20倍容の氷冷した緩衝液(50mMトリス-クエン酸緩衝液、pH7.1)を加えホモジナイズした後、40,000gで15分間遠心した。得られた沈渣を同様の操作により4回洗浄後、-60°Cで24時間凍結保存した。凍結沈渣を融解後、緩衝液で洗浄・遠心して得られた沈渣を結合試験用緩衝液I(120mM塩化ナトリウム、5mM塩化カリウム、2mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウムを含む50mMトリス-塩酸緩衝液、pH7.4)に懸濁(1g組織湿重量/40ml)したものをBZ  $\omega_1$ または $\omega_2$ 受容体膜標品として結合試

験に用いた。一方、腎臓に20倍容の氷冷した結合試験用緩衝液II(100mM塩化ナトリウムを含む50mMリン酸ナトリウム-リン酸カリウム緩衝液、pH 7.4)を加えホモジナイズした後、4重に重ねたガーゼで濾過した濾液を40,000gで20分間遠心した。得られた沈渣を緩衝液IIに懸濁(1g組織湿重量/100ml)したものをBZ $\omega_3$ 受容体膜標品として結合試験に用いた。

標識リガンドおよび非標識リガンドとしては、BZ $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合試験には[<sup>3</sup>H]フルマゼニル：8-フルオロ-5,6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソ-4H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルエステル(Ro15-1788)[最終濃度( $\omega_1$ :0.3nM)( $\omega_2$ :1nM)]とフルニトラゼパム：5-(2-フルオルフェニル)-1,3-ジヒドロ-1-メチル-7-ニトロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(最終濃度10 $\mu$ M)を、BZ $\omega_3$ 受容体結合試験には[<sup>3</sup>H]4'-クロロジアゼパム：7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-クロロフェニル)-2H-1,4-ジアゼピン-2-オン(Ro5-4864)(最終濃度0.5nM)とジアゼパム(最終濃度100 $\mu$ M)をそれぞれ用いた。インキュベーション条件は、BZ $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合試験では37 $^{\circ}$ Cで30分間、BZ $\omega_3$ 受容体結合試験では0 $^{\circ}$ Cで150分間行った。なお、BZ $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合試験はビキュクリン(bicuculline：最終濃度100 $\mu$ M)存在下に行った。

受容体結合試験は以下の操作手順で行った。各試験管に濃度既知の試験化合物、トリチウム標識リガンド、受容体膜標品および結合試験用緩衝液IまたはIIを加えて総量1mlの反応液とし、受容体膜標品の添加により反応を開始した。インキュベーション後、受容体に結合した標識リガンドをセルハーベスター(ブランド社製、米国)を用い、ワットマンGF/Bグラスファイバーフィルター上に吸引濾過することで反応を停止した。直ちに、氷冷した緩衝液[ $\omega_1$ および $\omega_2$ では50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.7)； $\omega_3$ では緩衝液II]5mlで3回洗浄した。放射活性はフィルターをバイアルに移し、液体シンチレーションカクテル(ACS-II、アマシャム社製、米国)10mlを加え、一定時間安置した後、シンチレーションカウンターで測定した。特異的結合量は同時に測定した非標識リガンド存在下における非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求め

た。なお、試験化合物が標識リガンドの特異的結合量を50%抑制する濃度( $IC_{50}$ 値)はロジット法で求めた。 $\omega_3$ 受容体結合についての $IC_{50}$ 値を表2に示す。

5 なお、表2に示した試験化合物の $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合の $IC_{50}$ 値は、いずれも1000 nM以上の値であった。

表2

試験化合物	$\omega_3$ $IC_{50}$ (nM)	試験化合物	$\omega_3$ $IC_{50}$ (nM)
1*	0.88	47	1.6
2	0.68	57	1.4
3	0.70	62	0.45
4	0.72	63	2.0
7	0.74	68	0.23
14	1.0	71	1.6
15	0.88	74	2.9
16	1.7	75	3.1
17	0.97	77	1.7
23	0.54	78	0.55
25	1.7	79	0.71
33	0.94	80	0.49
34	2.0	81	0.71
35	2.0	82	0.48
36	1.8	83	0.36
37	3.7	90	0.58
38	1.8	91	0.39
44	1.9	92	0.35
45	1.8	93	0.78

\*実施例1の化合物を意味する。(以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する)

表 2 に示した本発明の化合物は  $BZ\omega_3$  受容体に強力に結合する。これに対し、これらの化合物の  $BZ\omega_1$  および  $BZ\omega_2$  受容体の  $IC_{50}$  値が  $1000\text{ nM}$  以上であることから、本発明の化合物が  $BZ\omega_3$  受容体に選択的で強力に結合することは明らかである。

5 試験例 2 : 明・暗箱試験 (抗不安作用)

Crawley, J. と Goodwin, F. K. らの明・暗箱試験法 [Pharmacol. Biochem. Behav., 13, 167-170 (1980) 参照] に準拠し、試験化合物の抗不安作用の有無を検討した。

10 この明・暗箱試験は、マウスやラット等のげっ歯類が暗い場所を好む習性を利用し、不快環境である明るい場所での相対的滞留時間の増加を指標として薬物の抗不安作用を評価する有効かつ簡便な行動薬理学的試験方法である。この方法では、コレシストキニン-B 型の拮抗薬やベンゾジアゼピン系の薬物の多くが陽性効果を示す。

15 明・暗箱試験は、白熱電球により照度  $1700$  ルックスに照らされた透明アクリル板製の明箱 ( $20 \times 17 \times 15\text{ cm}$ ) と黒色アクリル板製の暗箱 ( $15 \times 17 \times 15\text{ cm}$ ) が連結し、その境にマウスが自由に移動できる関門 ( $4.4 \times 5.0\text{ cm}$ ) を設けた装置 ( $35 \times 17 \times 15\text{ cm}$ ) を用いて行った。

20 試験には体重  $25 \sim 30\text{ g}$  の Std-ddY 系雄性マウスを 1 群  $10$  匹用いた。試験化合物の経口投与  $30$  分後にマウスを明箱の中央に置き、 $5$  分間の試験時間のうち明箱に留まっていた時間を測定し、全試験時間に対する明箱滞在時間の割合 (明箱滞在率、%) を算出した。

試験化合物の抗不安作用効力は、明箱滞在率を統計的に有意 (ダネット法、 $5\%$  危険率) に増加させる最小有効量 (MED) で表した。結果を表 3 に示す。



表 3

試験化合物	抗不安作用
	最小有効量(mg/kg)
1 *	0.1
63	0.01
80	0.1

\*実施例1の化合物を意味する。(以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する)

5 表3に示した本発明の化合物は、0.1mg/kg以下の投与量で抗不安作用を示した。

上記の薬理試験結果から明らかなように、式(I)の化合物は、in vitro試験で  $BZ\omega_3$ 受容体に対して選択的かつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験において抗不安作用等の優れた薬理作用を示すので、不安関連疾患(神経症、心身症、不安障害、およびその他)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、多発性硬化症  
10 などの免疫性神経疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。

$BZ\omega_3$ 受容体に対して選択的かつ顕著な親和性を示すと共に、強い抗不安作用を示す化合物としては、例えば、以下の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

- 15 (1) N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例1の化合物)
- (2) N-シクロプロピル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例63の化合物)
- 20 (3) N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例80の化合物)

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01~50mg/kg/日、好ましくは0.03~5mg/kg/日である。

本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば、乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、シクロデキストリン、ソルビトール、デンプン、  
5 部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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  
10 セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO)、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、グルタミン酸、ベンジルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、  
15 パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、  
20 注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添  
25 加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

- 5       また、以下の参考例および実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

[再結晶溶媒]

A : エタノール

AN : アセトニトリル

- 10       E : ジエチルエーテル

EA : 酢酸エチル

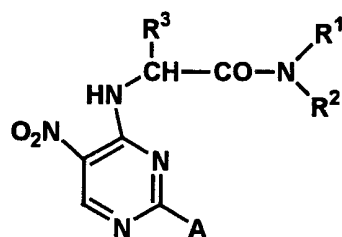
HX : n-ヘキサン

IP : イソプロパノール

参考例 1 ~ 2 1

- 15       WO 96 / 3 2 3 8 3 号公報の実施例 1 2 1 に記載の方法に従い、対応する原料化合物を用いて表 4 で表される化合物を得た。

表 4



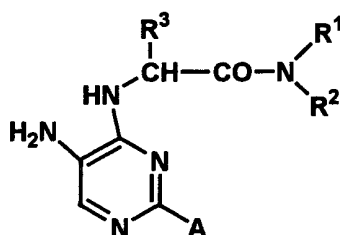
参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A
1	Me	Ph	H	4-F-Ph
2	Me	Ph	H	4-Cl-Ph
3	Me	Ph	H	4-OMe-Ph
4	Me	Ph	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph
5	Me	Ph	H	3-Cl-Ph
6	Me	4-OMe-Ph	H	Ph
7	Me	4-CN-Ph	H	Ph
8	Me	Ph	(S)-Me*	Ph
9	Me	Ph	(R)-Me*	Ph
10	Me	Ph	(S)-iPr*	Ph
11	Me	Ph	(S)-iBu*	Ph
12	Me	Ph	(S)-CH <sub>2</sub> OBzl*	Ph
13	Et	Ph	H	Ph
14	Et	Ph	H	4-F-Ph
15	Et	Ph	H	4-Cl-Ph
16	Et	Ph	H	4-OMe-Ph
17	Me	Bzl	H	Ph
18	Et	Bzl	H	Ph
19	Pr	Pr	H	Ph
20	Pr	Pr	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph
21	Me	Me	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph

\*: SまたはRの光学活性体を意味する。

## 参考例 22～42

WO 96/32383号公報の実施例122に記載の方法に従い、対応する原料化合物を用いて表5で表される化合物を得た。

表5



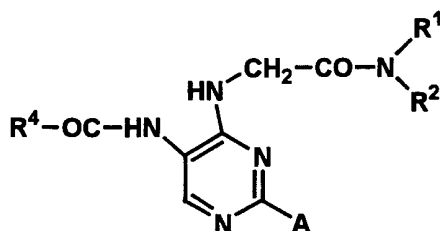
参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A
22	Me	Ph	H	4-F-Ph
23	Me	Ph	H	4-Cl-Ph
24	Me	Ph	H	4-OMe-Ph
25	Me	Ph	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph
26	Me	Ph	H	3-Cl-Ph
27	Me	4-OMe-Ph	H	Ph
28	Me	4-CN-Ph	H	Ph
29	Me	Ph	(S)-Me*	Ph
30	Me	Ph	(R)-Me*	Ph
31	Me	Ph	(S)-iPr*	Ph
32	Me	Ph	(S)-iBu*	Ph
33	Me	Ph	(S)-CH <sub>2</sub> OBzl*	Ph
34	Et	Ph	H	Ph
35	Et	Ph	H	4-F-Ph
36	Et	Ph	H	4-Cl-Ph
37	Et	Ph	H	4-OMe-Ph
38	Me	Bzl	H	Ph
39	Et	Bzl	H	Ph
40	Pr	Pr	H	Ph
41	Pr	Pr	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph
42	Me	Me	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph

\*: SまたはRの光学活性体を意味する。

参考例 4 3 ~ 5 1

WO 9 6 / 3 2 3 8 3 号公報の実施例 1 2 5 に記載の方法に従い、対応する原料化合物を用いて表 6 で表される化合物を得た。

表 6



5

参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A
43	Me	Ph	Me	Ph
44	Me	Ph	Me	4-F-Ph
45	Me	Ph	Me	4-OMe-Ph
46	Me	4-CN-Ph	Me	Ph
47	Me	4-OMe-Ph	Me	Ph
48	Pr	Pr	Me	Ph
49	Me	Ph	CF <sub>3</sub>	Ph
50	Pr	Pr	CF <sub>3</sub>	Ph
51	Me	Me	Me	4-CF <sub>3</sub> -Ph

参考例 5 2

2-(2-フェニル-5-プロピオニルアミノ-4-ピリミジニルアミノ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミドの製造

10

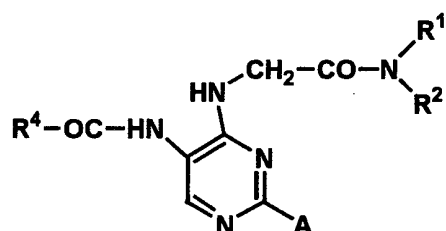
2-(5-アミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 3.0 g およびピリジン 30 ml の混合物に、0°C でプロピオニルクロリド 0.9 g を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、目的物 3.5 g を得た。

15

参考例 5 3～6 6

対応する原料化合物を用い、参考例 5 2 と同様に反応・処理し、表 7 で表される化合物を得た。

表 7



5

参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A
53	Me	Ph	cPr	Ph
54	Me	Ph	CH <sub>2</sub> OAc	Ph
55	Me	Ph	CH <sub>2</sub> OMe	Ph
56	Me	Ph	CH <sub>2</sub> OBzl	Ph
57	Me	Ph	Ph	Ph
58	Me	4-OMe-Ph	Et	Ph
59	Me	4-OMe-Ph	cPr	Ph
60	Et	Ph	Et	Ph
61	Pr	Pr	Et	Ph
62	Pr	Pr	CH <sub>2</sub> OAc	Ph
63	Pr	Pr	Ph	Ph
64	Pr	Pr	4-Cl-Ph	Ph
65	Me	Me	iPr	4-CF <sub>3</sub> -Ph
66	Me	Me	tBu	4-CF <sub>3</sub> -Ph

参考例 6 7

4-アミノ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジンの製造

4-クロロ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジン 40 g、塩化アンモニウム

23 g、トリエチルアミン60 gおよびエタノール400 mlの混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水を加え析出物を濾取し、水洗した後、エタノールから再結晶して目的物36 gを得た。

融点：223～225℃

5 参考例68

4-アミノ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチルの製造

3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル232 g、トリエチルアミン339 gおよびジメチルホルムアミド420 mlの混合物に、p-トルエンスルホニルクロリド200 gのジメチルホルムアミド420 ml溶液を室温で滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応混合物に28%アンモニア水を室温で滴下し、1時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、析出物を濾取し、水洗した後、エタノールから再結晶して目的物180 gを得た。

融点：116～118℃

15 参考例69

5-アセチルアミノ-4-アミノ-6-ヒドロキシ-2-フェニルピリミジンの製造

ナトリウムメトキシド48 gおよび無水エタノール500 mlの混合物に、0～5℃でベンズアミジン塩酸塩69 gを加えた。0℃で30分間攪拌した後、N-アセチル-2-シアノグリシンエチルエステル75 gを同温で加え、6時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物に水を加え、濃塩酸をpH4になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗した後、エタノール洗浄して目的物40 gを得た。

融点：>300℃

25 参考例70

5-アセチルアミノ-4-アミノ-6-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンの製造

参考例69におけるベンズアミジン塩酸塩の代わりに4-トリフルオロメチルベンズアミジン塩酸塩を用い、参考例69と同様に反応・処理し、メタノール洗



浄して目的物を得た。

融点：>300℃

#### 参考例 7 1

4-アミノ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸の製造

- 5 参考例 6 8 で得られた 4-アミノ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル 179 g、水酸化ナトリウム(1 mol/L)水溶液 960 ml およびエタノール 240 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物に水を加え、濃塩酸で酸性にし、析出物を濾取し、水洗した後、エタノール洗浄して目的物 149 g を得た。

- 10 融点：296~298℃

#### 参考例 7 2

2-フェニル-9H-プリン

- 15 参考例 6 7 で得られた 4-アミノ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジン 35 g、10%パラジウム炭素 2 g およびエタノール 500 ml の混合物を、水素雰囲気下、30℃で 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧で濃縮した後、ホルムアミド 50 ml を加え、180℃で 1 時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水中に加え、析出物を濾取し、水洗した後、アセトニトリルで洗浄して目的物 23.5 g を得た。

融点：243~244℃

- 20 参考例 7 3

6-クロロ-8-メチル-2-フェニル-9H-プリン

- 25 参考例 6 9 で得られた 5-アセチルアミノ-4-アミノ-6-ヒドロキシ-2-フェニルピリミジン 20 g およびオキシ塩化リン 66 ml の混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、析出物を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物 17 g を得た。

融点：>300℃

#### 参考例 7 4

6-クロロ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリンの製造

参考例 73 における 5-アセチルアミノ-4-アミノ-6-ヒドロキシ-2-フェニルピリミジンの代わりに、参考例 70 で得られた 5-アセチルアミノ-4-アミノ-6-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンを用い、参考例 73 と同様に反応・処理し、メタノール洗浄して目的物を得た。

5 融点：> 300℃

#### 参考例 75

##### 7, 9-ジヒドロ-2-フェニル-8H-プリン-8-オンの製造

参考例 71 で得られた 4-アミノ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸 15 g、ジフェニルリン酸アジド 20 g およびジメチルホルムアミド 150 ml の混合物に室温でトリエチルアミン 8 g を加え、100℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に加え、析出物を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物 14 g を得た。

融点：> 300℃

#### 参考例 76

##### 8-クロロ-2-フェニル-9H-プリンの製造

参考例 75 で得られた 7, 9-ジヒドロ-2-フェニル-8H-プリン-8-オン 6 g、N, N-ジエチルアニリン 6 ml およびオキシ塩化リン 300 ml の混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物を氷水中に加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物 2.3 g を得た。

融点：> 300℃

#### 参考例 77

##### 2-アミノ-6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

2-アミノ-6-クロロプリン 5 g およびジメチルホルムアミド 50 ml の混合物に、0℃で約 60%水素化ナトリウム(油性) 1.3 g を加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合物を再び氷冷し、2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルア

セトアミド7.4 gを滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取し、水洗した後、エタノールから再結晶して目的物6.9 gを得た。

融点：186～188℃

5 実施例A

2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸エチルの製造

参考例72で得られた2-フェニル-9H-プリン19 gおよびジメチルホルムアミド190 mlの混合物に、0℃で約60%水素化ナトリウム(油性)4.3 gを加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を再び氷冷し、プロモ酢酸エチル17.8 gを滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取し、水洗した後、エタノールから再結晶して目的物15 gを得た。

融点：129～130℃

実施例B

15 6-クロロ-8-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸メチルの製造

参考例73で得られた6-クロロ-8-メチル-2-フェニル-9H-プリンおよびプロモ酢酸メチルを用い、参考例77と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点：136～137℃

20 実施例C

2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸の製造

実施例Aで得られた2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸エチル12.8 g、水酸化ナトリウム(1 mol/L)水溶液72 mlおよびエタノール72 mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物に水を加え、濃塩酸で酸性にし、析出物を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物11 gを得た。

融点：295～296℃

実施例D

8-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸の製造

- 実施例Bで得られた6-クロロ-8-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸メチル20g、10%パラジウム炭素2g、水酸化ナトリウム(1mol/L)水溶液190mlおよびエタノール160mlの混合物を水素雰囲気下、30℃で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃塩酸で酸性にし、析出物を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物15gを得た。

融点：288～292℃

#### 実施例E

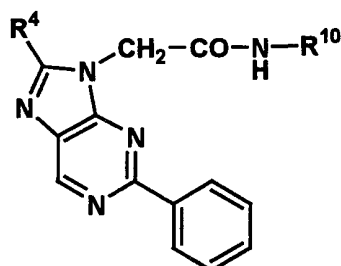
N-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

- 2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸0.8g、2-フルオロアニリン0.6g、N-メチル-4-クロロアニリン0.6g、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(BOP試薬)1.5g、トリエチルアミン0.35gおよびジメチルホルムアミド10mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に加え、析出物を濾取し水洗した後、乾燥して粗製のN-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド0.76gを得た。

#### 実施例F～L

対応する原料化合物を用い、実施例Eと同様に反応・処理し、表Aで表される化合物を得た。

表A



実施例	R <sup>10</sup>	R <sup>4</sup>
F	3-F-Ph	H
G	4-F-Ph	H
H	sBu	Me
J	cPr	Me
K	CH <sub>2</sub> -cPr	Me
L	iBu	Me

実施例 1

- 5 N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

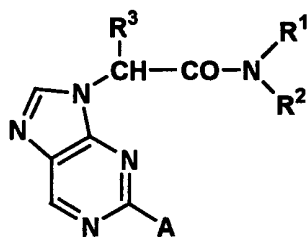
2-(5-アミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 16 g およびホルムアミド 32 ml の混合物を 180°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、析出物を濾取し水洗した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム、続いてクロロホルムとメタノール(比率 100 : 1)の混合溶媒で溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 10 g を得た。

融点 : 130 ~ 132°C

実施例 2 ~ 22

- 15 対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、表 8 で表される化合物を得た。

表 8



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	再結晶溶媒	融点(°C)
2	Me	Ph	H	4-F-Ph	IP	168-170
3	Me	Ph	H	4-Cl-Ph	IP	189-191
4	Me	Ph	H	4-OMe-Ph	IP-AN	177-179
5	Me	Ph	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph	IP-AN	222-224
6	Me	Ph	H	3-Cl-Ph	IP	135-136
7	Me	4-OMe-Ph	H	Ph	IP	166-167
8	Me	4-CN-Ph	H	Ph	IP	205-206
9	Me	Ph	(S)-Me*	Ph	HX-EA	124-127
10	Me	Ph	(R)-Me*	Ph	HX-EA	172-173
11	Me	Ph	(S)-iPr*	Ph	HX-EA	99-102
12	Me	Ph	(S)-iBu*	Ph	HX	48-52
13	Me	Ph	(S)-CH <sub>2</sub> OBzl*	Ph	HX	112-115
14	Et	Ph	H	Ph	IP	143-144
15	Et	Ph	H	4-F-Ph	IP	154-156
16	Et	Ph	H	4-Cl-Ph	IP	192-193
17	Et	Ph	H	4-OMe-Ph	IP-AN	189-191
18	Me	Bzl	H	Ph	IP	170-171
19	Et	Bzl	H	Ph	IP	165-167
20	Pr	Pr	H	Ph	HX-EA	98-99
21	Pr	Pr	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph	IP	159-161
22	Me	Me	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph	A	248-249

\*: SまたはRの光学活性体を意味する。

実施例 2 3

2-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

5 実施例 4 で得られた 2-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド 1.4 g および塩化メチレン 20 ml の混合物に 0°C で 1 M 三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 11.2 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取、水洗した後、メタノールおよびクロロホルムの混液から再結晶して目的物の 1/2 水和物 0.5 g を得た。

10 融点：291～293°C

実施例 2 4

2-(4-クロロフェニル)-8-メトキシ-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

15 2-[5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-4-ピリミジニルアミノ]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 3.0 g、酢酸ナトリウム 0.7 g、テトラメトキシメタン 3.1 g および酢酸 17 ml の混合物を 60°C で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.0 g を得た。

20

融点：185～187°C

実施例 2 5

8-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

25 対応する原料化合物を用い、実施例 2 4 と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点：183～185°C

実施例 2 6

(S)-3-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェニル-2-(2-フェニル-9H

ープリン-9-イル)プロパンアミドの製造

実施例13で得られた(S)-3-ベンジルオキシ-N-メチル-N-フェニル-2-(2-フェニル-9H-プリン-9-イル)プロパンアミド0.34g、10%パラジウム炭素0.1gおよび酢酸3mlの混合物を水素雰囲気下、40℃  
5で8時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し、イソプロパノールおよびアセトニトリルから再結晶して目的物0.1gを得た。

融点：218～220℃

#### 10 実施例27

8-エトキシカルボニルアミノ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

(1)2-(5-アミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド3gおよびアセトニトリル30mlの混合物に、エト  
15キシカルボニルイソチオシアネート1.8gを室温で滴下した。滴下終了後、4時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド2gおよびアセトニトリル30mlを同温で滴下した。滴下終了後、再び4時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で  
20濃縮し、2種類の混合物を得た。

(2)上記混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、極性の低いフラクションを集め、減圧で濃縮し、イソプロパノールおよびアセトニトリルの混液から再結晶して目的物の1/2水和物0.8gを得た。

25 融点：128～130℃

#### 実施例28

8-アミノ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

実施例27の(1)で得られた混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグ



ラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、極性の高いフラクションを集め、減圧で濃縮し、イソプロパノールから再結晶して目的物0.35gを得た。

融点：237～240℃

#### 実施例29

- 5 8-メチルアミノ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

実施例27の(1)におけるエトキシカルボニルイソチオシアネートの代わりにメチルイソチオシアネートを用い、実施例27と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

- 10 融点：200～202℃

#### 実施例30

8-メチルアミノ-N,N-ジプロピル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

- 15 対応する原料化合物を用い、実施例29と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点：181～182℃

#### 実施例31

N,N-ジメチル-8-メチルアミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

- 20 対応する原料化合物を用い、実施例29と同様に反応・処理し、エタノールから再結晶して目的物を得た。

融点：258～261℃

#### 実施例32

N,N-ジメチル-8-ジメチルアミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

- 25 実施例31で得られたN,N-ジメチル-8-メチルアミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミド1.0gおよびN,N-ジメチルホルムアミド10mlの混合物に約60%水素化ナトリウム(油性)0.12gを0～5℃で少しづつ加え、室温で1時間攪拌した後、同温でヨウ化メチ

ル0.41 gを滴下した。滴下終了後、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えて析出物を濾取し水洗した後、エタノールおよびアセトニトリルから再結晶して目的物0.56 gを得た。

融点：262～263℃

5 実施例33

8-メチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

10 (1) 2-(5-アミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド4 g、無水酢酸10 ml およびピリジン7 ml の混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し、粗製の2-(5-アセチルアミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド4.2 gを得た。

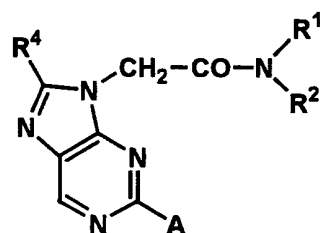
15 (2) 上記生成物1.5 gを200℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却し、水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物1.0 gを得た。

融点：175～176℃

実施例34～56

20 参考例44～66の化合物を用い、実施例33の(2)と同様に反応・処理し、表9で表される化合物を得た。

表 9



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	再結晶溶媒	融点(°C)
34	Me	Ph	Me	4-F-Ph	IP	163-164
35	Me	Ph	Me	4-OMe-Ph	IP	178-179
36	Me	Ph	Et	Ph	IP	141-142
37	Me	Ph	cPr	Ph	IP	140-141
38	Me	Ph	CF <sub>3</sub>	Ph	IP	153-155
39	Me	Ph	CH <sub>2</sub> OAc	Ph	IP	144-146
40	Me	Ph	CH <sub>2</sub> OMe	Ph	IP	150-151
41	Me	Ph	CH <sub>2</sub> OBzl	Ph	IP	149-151
42	Me	Ph	Ph	Ph	IP	166-168
43	Me	4-CN-Ph	Me	Ph	IP	255-256
44	Me	4-OMe-Ph	Me	Ph	IP	168-170
45	Me	4-OMe-Ph	Et	Ph	IP	163-165
46	Me	4-OMe-Ph	cPr	Ph	IP	159-160
47	Et	Ph	Et	Ph	IP	149-152
48	Pr	Pr	Me	Ph	IP	151-153
49	Pr	Pr	Et	Ph	IP	140-142
50	Pr	Pr	CF <sub>3</sub>	Ph	IP	94-96
51	Pr	Pr	CH <sub>2</sub> OAc	Ph	IP	131-132
52	Pr	Pr	Ph	Ph	IP	159-161
53	Pr	Pr	4-Cl-Ph	Ph	A	189-190
54	Me	Me	Me	4-CF <sub>3</sub> -Ph	A	261-262
55	Me	Me	iPr	4-CF <sub>3</sub> -Ph	IP	213-215
56	Me	Me	tBu	4-CF <sub>3</sub> -Ph	IP	220-221

実施例 5 7

2-(4-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

5 実施例 3 5 で得られた 2-(4-メトキシフェニル)-8-メチル-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドを用い、実施例 2 3 と同様に反応・処理し、メタノールおよびクロロホルムの混液から再結晶して目的物を得た。

融点：>300℃

実施例 5 8

10 8-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

15 実施例 3 9 で得られた 8-アセトキシメチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド 7.8 g、炭酸カリウム 3.2 g およびメタノール 80 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し、イソプロパノールおよびアセトニトリルの混液から再結晶して目的物の 1/2 水和物 6.6 g を得た。

融点：182~184℃

実施例 5 9

20 8-ホルミル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

25 実施例 5 8 で得られた 8-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド 6 g、二酸化マンガン 14 g およびクロロホルム 60 ml の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧で濃縮した後、ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルの混液から再結晶して目的物 3 g を得た。

融点：209~211℃

実施例 6 0

8-ヒドロキシメチル-N,N-ジプロピル-2-フェニル-9H-プリン-9

ーアセトアミドの製造

実施例 5 1 で得られた 8-アセトキシメチル-N, N-ジプロピル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドを用い、実施例 5 8 と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

5 融点：145～146℃

実施例 6 1

8-ホルミル-N, N-ジプロピル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

10 実施例 6 0 で得られた 8-ヒドロキシメチル-N, N-ジプロピル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドを用い、実施例 5 9 と同様に反応・処理し、n-ヘキサンおよび酢酸エチルの混液から再結晶して目的物を得た。

融点：109～110℃

実施例 6 2

15 N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

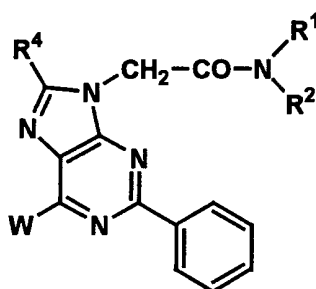
2-フェニル-9H-プリン 2.3 g およびジメチルホルムアミド 20 ml の混合物に約 60% 水素化ナトリウム (油性) 0.5 g を 0～5℃ で少しづつ加え、室温で 1 時間攪拌した後、同温で 2-ブロモ-N-エチル-N-(4-ニトロフェニル)アセトアミド 3.4 g およびジメチルホルムアミド 10 ml を滴下した。  
20 滴下終了後、室温で 3 時間、次いで 70℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールおよびアセトニトリルの混液から再結晶して目的物 2.6 g を得た。

25 融点：188～190℃

実施例 6 3～6 9

対応する原料化合物を用い、実施例 6 2 と同様に反応・処理し、表 10 で表される化合物を得た。

表 10



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	W	再結晶溶媒	融点(°C)
63	cPr	Ph	H	H	IP	155-157
64	iPr	Ph	H	H	IP	160-162
65	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Ph	H	H	IP	163-165
66	Me	Ph	Me	Cl	IP	209-210
67	Et	Ph	Me	Cl	IP	196-198
68	Me	Ph	Cl	H	IP	132-134
69	Pr	Pr	Cl	H	IP	116-118

### 実施例 70

- 5 6-クロロ-N,N-ジメチル-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

対応する原料化合物を用い、実施例62と同様に反応・処理し、アセトニトリルから再結晶して目的物を得た。

融点：228～230°C

### 10 実施例 71

N-(4-アミノフェニル)-N-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

- 15 実施例62で得られたN-メチル-N-(4-ニトロフェニル)-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド0.3g、ラネーニッケル-エタノール懸濁液10mlおよびエタノール5mlの混合物を水素雰囲気下、40°Cで5時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧

で濃縮し、イソプロパノールから再結晶して目的物0.1 gを得た。

融点：212～214℃

#### 実施例72

5

6-ジエチルアミノ-8-メチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

10

実施例66で得られた6-クロロ-8-メチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド1.3 g、ジエチルアミン0.3 g、トリエチルアミン0.4 gおよびイソプロパノール20 mlの混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物0.4 gを得た。

融点：164～166℃

#### 実施例73

15

6-[2-(N',N'-ジメチルアミノ)エチルアミノ]-8-メチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

実施例72におけるジエチルアミンの代わりにN,N-ジメチルエチレンジアミンを用い、実施例72と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

20

融点：169～171℃

#### 実施例74

N-エチル-6-メトキシ-8-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

25

実施例67で得られた6-クロロ-N-エチル-8-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド1.7 g、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液1.0 gおよびメタノール20 mlの混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精

製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.2 g を得た。

融点：144～145℃

#### 実施例 7 5

5 N-エチル-8-メチル-6-ジメチルアミノ-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

実施例 6 7 で得られた 6-クロロ-N-エチル-8-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドおよびジメチルアミンを用い、実施例 7 2 と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

10 融点：168～170℃

#### 実施例 7 6

N,N-ジメチル-8-メチル-6-ジメチルアミノ-2-(トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

15 実施例 7 0 で得られた 6-クロロ-N,N-ジメチル-8-メチル-N-フェニル-2-(トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドおよびジメチルアミンを用い、実施例 7 2 と同様に反応・処理し、アセトニトリルから再結晶して目的物を得た。

融点：154～156℃

#### 実施例 7 7

20 N-エチル-8-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

25 実施例 6 7 で得られた 6-クロロ-N-エチル-8-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド 2.0 g、5%パラジウム炭素 0.5 g、1 N 水酸化ナトリウム 5 ml およびエタノール 20 ml の混合物を、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.4 g を得た。

融点：156～158℃



実施例 7 8

8-メトキシ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

5 実施例 6 8 で得られた 8-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドを用い、実施例 7 4 と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点：187～189℃

実施例 7 9

10 N-メチル-8-メチルチオ-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

実施例 7 8 におけるナトリウムメトキシドの代わりにナトリウムチオメトキシドを用い、実施例 7 8 と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点：127～129℃

実施例 8 0

15 N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

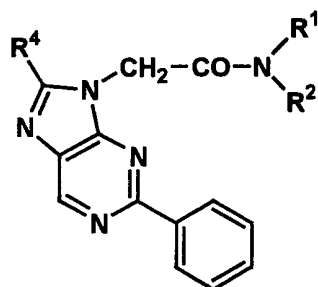
20 2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸 0.8 g、N-メチル-4-クロロアニリン 0.6 g、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(BOP試薬) 1.5 g、トリエチルアミン 0.35 g およびジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製  
25 し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.1 g を得た。

融点：183～185℃

実施例 8 1～8 6

対応する原料化合物を用い、実施例 8 0 と同様に反応・処理し、表 1 1 で表される化合物を得た。

表 1 1



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	再結晶溶媒	融点(°C)
81	Me	3-Cl-Ph	H	IP	169-170
82	Me	4-OH-Ph	H	IP-AN	237-238
83	Me	4-Me-Ph	H	IP	138-140
84	Me	4-CO <sub>2</sub> Me-Ph	H	IP	164-165
85	Et	Pr	Me	HX-EA	130-132
86	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	cPr	Me	IP	201-203

### 実施例 87～89

- 5 対応する原料化合物を用い、実施例 80 と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

(実施例 87)――

1-(2-フェニル-9H-プリン-9-イル)アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール; 融点: 217～218°C (エタノールおよびアセトニトリルの混液から再結晶)

10

(実施例 88)――

1-(2-フェニル-9H-プリン-9-イル)アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン; 融点: 157～159°C (イソプロパノールから再結晶)

(実施例 89)――

15

2-(2-フェニル-9H-プリン-9-イル)アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン; 融点: 210～212°C (エタノールおよびアセトニトリルの混液から再結晶)

実施例 90

N-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

5 (1) 2-フェニル-9H-プリン-9-酢酸 0.8 g、2-フルオロアニリン 0.6 g、BOP 試薬 1.5 g、トリエチルアミン 0.35 g およびジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、析出物を濾取し水洗した後、乾燥して粗製の N-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド 0.76 g を得た。

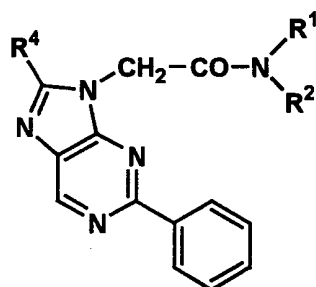
10 (2) 約 60% 水素化ナトリウム (油性) 0.1 g およびジメチルホルムアミド 10 ml の混合物に上記生成物 0.7 g を 0~5°C で少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌した後、0°C でヨウ化メチル 0.3 g を滴下した。滴下終了後、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再  
15 結晶して目的物 0.5 g を得た。

融点：164~166°C

実施例 91~104

対応する原料化合物を用い、実施例 90 と同様に反応・処理し、表 12 で表される化合物を得た。

表 1 2



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	再結晶溶媒	融点(°C)
91	Me	3-F-Ph	H	IP	158-159
92	Me	4-F-Ph	H	IP	181-182
93	Et	4-F-Ph	H	IP	195-196
94	Me	sBu	Me	HX-EA	123-126
95	Et	sBu	Me	HX-EA	109-111
96	Me	cPr	Me	EA	156-158
97	Et	cPr	Me	EA	144-146
98	Pr	cPr	Me	EA	148-150
99	Me	CH <sub>2</sub> -cPr	Me	HX-EA	124-126
100	Et	CH <sub>2</sub> -cPr	Me	HX-EA	122-123
101	Pr	CH <sub>2</sub> -cPr	Me	HX-EA	135-137
102	Me	iBu	Me	HX-EA	123-125
103	Et	iBu	Me	HX-EA	137-139
104	Pr	iBu	Me	HX-EA	143-144

### 実施例 105

5 6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

2-アミノ-6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド 3 g、酸化第一銅 1.4 g、亜硝酸イソアミル 5.3 ml およびベンゼン 200 ml の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧で濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホ

10

ルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.0 g を得た。

融点：173～175℃

#### 実施例 106

5 6-クロロ-N-メチル-2-(5-メチル-2-フリル)-N-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

実施例 105 におけるベンゼンの代わりに 2-メチルフランを用い、実施例 105 と同様に反応・処理し、イソプロパノールおよびアセトニトリルの混液から再結晶して目的物を得た。

融点：179～182℃

#### 10 実施例 107

6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-(2-チエニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

15 実施例 105 におけるベンゼンの代わりにチオフェンを用い、実施例 105 と同様に反応・処理し、イソプロパノールおよびアセトニトリルの混液から再結晶して目的物を得た。

融点：191～193℃

#### 実施例 108

6-メトキシ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

20 実施例 105 で得られた 6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドを用い、実施例 74 と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物の 1/2 水和物を得た。

融点：90～93℃

#### 実施例 109

25 N-メチル-6-ジメチルアミノ-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

実施例 105 で得られた 6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドおよび実施例 72 におけるジエチルアミンの代わりにジメチルアミンを用い、実施例 72 と同様に反応・処理し、イソプロ

パノールから再結晶して目的物を得た。

融点：178～181℃

#### 実施例110

5 N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-6-(1-ピロリジニル)-9H-  
プリン-9-アセトアミドの製造

実施例105で得られた6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドおよび実施例72におけるジエチルアミンの代わりにピロリジンを用い、実施例72と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

10 融点：162～165℃

#### 実施例111

N-メチル-6-メチルチオ-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

15 実施例105で得られた6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドをおよび実施例74におけるナトリウムメトキシドの代わりにナトリウムチオメトキシド用い、実施例74と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点：172～173℃

#### 実施例112

20 6-(1-エトキシビニル)-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-  
プリン-9-アセトアミドの製造

25 実施例105で得られた6-クロロ-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド1.5g、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)0.1g、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ1.9gおよびジメチルホルムアミド24mlの混合物をアルゴンガス雰囲気下、100℃で7時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧で濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物1.0gを得た。

融点：157～158℃

実施例 1 1 3

6-(1-エトキシビニル)-N,N-ジメチル-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

5 実施例 70 で得られた 6-クロロ-N,N-ジメチル-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドを用い、実施例 1 1 2 と同様に反応・処理し、アセトニトリルおよびエタノールから再結晶して目的物を得た。

融点：198～200℃

実施例 1 1 4

10 6-アセチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

15 実施例 1 1 2 で得られた 6-(1-エトキシビニル)-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド 0.7 g、5%塩酸 1 ml およびエタノール 10 ml の混合物を 50℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 0.4 g を得た。

融点：179～181℃

実施例 1 1 5

20 6-アセチル-N,N-ジメチル-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

25 実施例 1 1 3 で得られた 6-(1-エトキシビニル)-N,N-ジメチル-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドを用い、実施例 1 1 4 と同様に反応・処理し、アセトニトリルおよびエタノールから再結晶して目的物を得た。

融点：227～228℃

実施例 1 1 6

N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-6-ビニル-9H-プリン-9-ア

## セトアミドの製造

実施例 1 1 2 におけるトリブチル(1-エトキシビニル)スズの代わりにトリブチルビニルスズを用い、実施例 1 1 2 同様に反応・処理し、目的物を得た。

実施例 1 1 7

- 5 6-エチル-N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

10 実施例 1 1 6 で得られたN-メチル-N-フェニル-2-フェニル-6-ビニル-9H-プリン-9-アセトアミド 0.5 g、10%パラジウム炭素 0.1 g およびエタノール 10 ml の混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、イソプロパノールから再結晶して目的物 0.2 g を得た。

融点：145～147℃

製剤例 1：錠剤の製造

- |    |                                      |      |
|----|--------------------------------------|------|
| 15 | ・N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド | 1 g  |
|    | ・乳糖                                  | 84 g |
|    | ・トウモロコシデンプン                          | 30 g |
|    | ・結晶セルロース                             | 25 g |
|    | ・ヒドロキシプロピルセルロース                      | 3 g  |

- 20 上記成分を常法により混和造粒後、軽質無水ケイ酸(0.7 g)およびステアリン酸マグネシウム(1.3 g)を加えた後、1錠あたり145mgで打錠し、1000錠を製する。

製剤例 2：カプセル剤の製造

- |    |                                      |       |
|----|--------------------------------------|-------|
| 25 | ・N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド | 2 g   |
|    | ・乳糖                                  | 165 g |
|    | ・トウモロコシデンプン                          | 25 g  |
|    | ・ヒドロキシプロピルセルロース                      | 3.5 g |
|    | ・軽質無水ケイ酸                             | 1.8 g |



- ・ステアリン酸マグネシウム・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2.7g  
 常法により、上記成分を混合造粒し、顆粒200mgをカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

### 製剤例3：散剤の製造

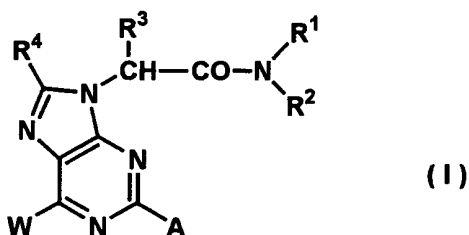
- 5    ・N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-  
       プリン-9-アセトアミド・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10g  
       ・乳糖・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 960g  
       ・ヒドロキシプロピルセルロース・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25g  
       ・軽質無水ケイ酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5g  
 10    常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

### 産業上の利用可能性

- 15    以上で説明したように、式(I)で表される本発明の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩は、末梢型BZ $\omega$ <sub>3</sub>受容体に対して選択的かつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験でも抗不安作用等の優れた薬理作用を有するので、不安関連疾患(神経症、心身症、不安障害、およびその他)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。また、式(IXa)で表される本発明の化合物は、式(I)で表される化合物の中間体として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記式(I)で表される2-アリールプリン-9-アセトアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。



5

[式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基またはシアノで置換された低級アルキル基を意味し、

10

R<sup>2</sup>は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味するか、或いはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環、2,3-ジヒドロインドール環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン環または1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン環を形成していてもよく、

15

R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、

20

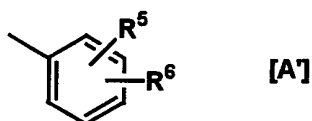
R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、ホルミル基、カルボキシル基、保護されたカルボキシル基、カルバモイル基またはモノもしくはジ(低級)アルキルカルバモイル基を意味し、

25

Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味し、

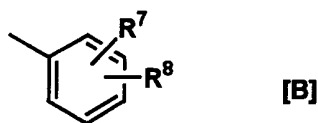
Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルアミノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ビニル基、低級アルコキシで置換されたビニル基または非置換もしくは置換フェニル基を意味する]

2. Aが下記式[A']



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノもしくはジ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>6</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)で表される基またはそれぞれC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、チエニル基もしくはフリル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

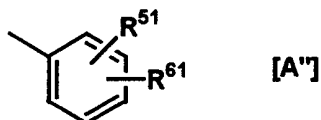
3. R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基または下記式[B]



(式中、R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノもしくはジ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)で表される基であるか、或いはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ結合する窒素原子と一緒にあって1個または2個のC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成している

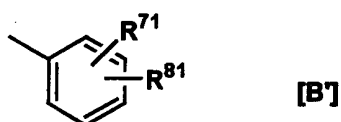
もよい請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物。

4. Aが下記式[A']



5 (式中、R<sup>51</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>61</sup>は水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基を意味する)

で表される基であり、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基またはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>が下記式[B']



10

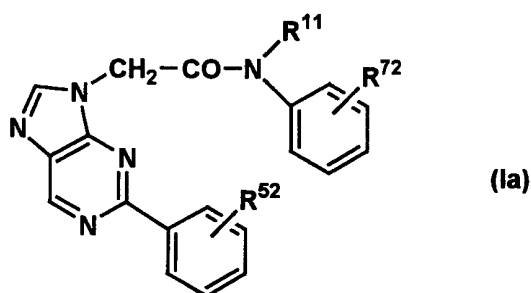
(式中、R<sup>71</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>81</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基を意味する)

15 で表される基である請求の範囲第1項記載の化合物。

5. R<sup>4</sup>が水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルチオ基またはハロゲノ(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル基である請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物。

20 6. Wが水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基である請求の範囲第5項記載の化合物。

7. 下記式(I a)で表される2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。



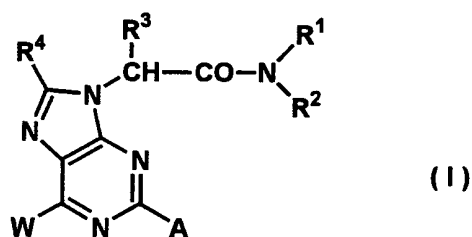
(式中、 $R^{11}$ はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基を意味し、

$R^{52}$ は水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、ヒドロキシ基またはトリフルオロメチル基を意味し、

$R^{72}$ は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基またはアミノ基を意味する)

8. N-メチル-N-フェニル-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド、またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

9. 後記(a)、(b)、(c)、(d)または(e)で示される方法により、下記式(I)



(式中、 $R^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基またはシアノで置換された低級アルキル基を意味し、

$R^2$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味するか、或いは $R^1$ および $R^2$ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環、2,3-ジヒドロインドール環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン環または1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン環を形成していてもよく、

R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、

R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、ホルミル基、カルボキシル基、保護されたカルボキシル基、カルバモイル基またはモノもしくはジ(低級)アルキルカルバモイル基を意味し、

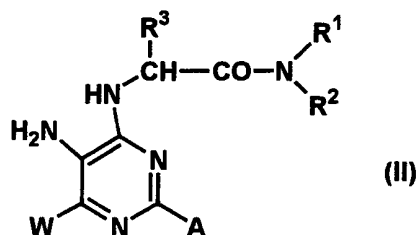
5 Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリアル基を意味し、

Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルアミノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ビニル基、低級アルコキシで置換されたビニル基または非置換もしくは置換フェニル基を意味する]

15

で表される2-アリアルプリン-9-アセトアミド誘導体、またはその製薬学的に許容される酸付加塩を製造する方法:

(a)式(I)において、R<sup>4</sup>が水素原子である化合物は、下記式(II)



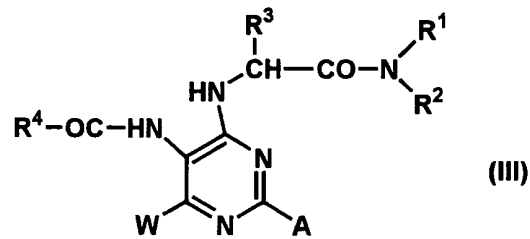
20

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、AおよびWは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物をギ酸誘導体の存在下に環化させ、

(b)式(I)において、R<sup>4</sup>が低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、ホルミル基または非置換もしくは置換フェニル基である化合物は、下記式(III)

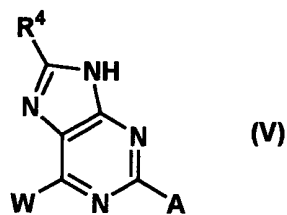
25



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ および $W$ は前掲と同じものを意味する)

で表される化合物を加熱して環化させ、

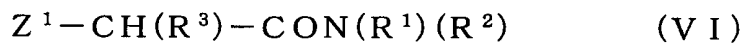
(c)式(I)の化合物は、下記式(V)



5

(式中、 $A$ 、 $W$ および $R^4$ は前掲と同じものを意味する)

で表される化合物と下記式(V I)

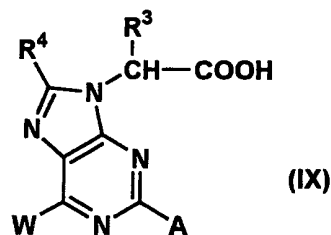


(式中、 $Z^1$ は脱離原子または脱離基を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前掲と同じものを意味する)

10

で表される化合物とを反応させ、

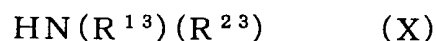
(d)式(I)の化合物は、下記式(IX)



(式中、 $A$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $W$ は前掲と同じものを意味する)

15

で表される化合物またはその反応性誘導体と下記式(X)



(式中、 $R^{13}$ および $R^{23}$ は水素原子またはそれぞれ前記 $R^1$ および $R^2$ で定義したものと同一ものを意味する)

で表される化合物を反応させ、 $R^{13}$ および $R^{23}$ の一方が水素原子である場合には、さらに下記式(X I a)または(X I b)

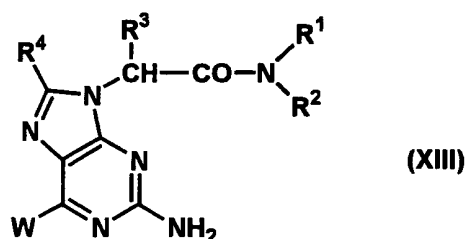
20



(式中、 $R^{24}$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、 $R^{14}$ は

5 低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン(低級)アルキル基またはシアノで置換された低級アルキル基を意味し、 $Z^1$ は前掲と同じものを意味する。但し、 $R^{13}$ が水素原子の場合には上記式(X I a)の化合物を反応させ、 $R^{23}$ が水素原子の場合には上記式(X I b)の化合物を反応させるものとする)

10 で表される化合物とを反応させ、或いは  
(e)式(I)の化合物は、下記式(X I I I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびWは前掲と同じものを意味する)  
で表される化合物をジアゾ化剤と触媒の存在下、下記式(X I V)



(式中、Aは前掲と同じものを意味する)

で表される化合物を反応させ、

必要に応じて脱保護し、さらに必要に応じてその製薬学的に許容される酸付加塩に変換する。

20 10. 請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

11. 請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とする不安関連疾患治療薬。

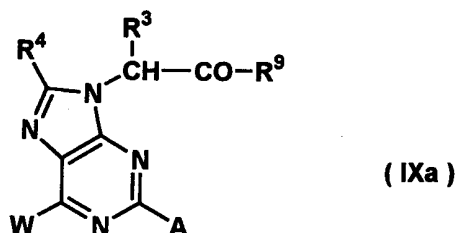
25 12. 請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項に記載の化合物の有効量を神経症、心身症、不安障害などの不安関連疾患の患者に投与する不安関連疾患の治療方法。



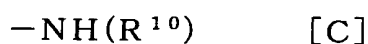
1 3. 神経症、心身症、不安障害などの不安関連疾患の患者の治療への請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項に記載の化合物の使用。

1 4. 請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とする抗不安薬。

5 1 5. 下記式 (IXa) で表される中間体またはその塩。



[式中、R<sup>9</sup>はヒドロキシ基、低級アルコキシ基または下記式 [C]



(式中、R<sup>10</sup>は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基またはシアノで置換された低級アルキル基を意味する)

で表される基を意味し、

R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、

R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、ハロゲノ(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、ホルミル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、カルバモイル基またはモノもしくはジ(低級)アルキルカルバモイル基を意味し、

Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリアル基を意味し、

Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミ

ノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルアミノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ビニル基、低級アルコキシで置換されたビニル基または非置換もしくは置換フェニル基を意味する]

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/03374

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D473/00, C07D473/30, C07D473/34 361, C07D473/38, C07D473/40, A61K31/52, A61P25/22, 25/24, 25/08, 25/00, 37/02, 9/10 103, 9/12

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<sup>7</sup> C07D473/00-40, A61K31/52-522, A61P25/22, 25/24, 25/08, 25/00, 37/02, 9/10 103, 9/12

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)

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZA, 9810490, A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 May, 1999 (20.05.99) & WO, 99/28320, A1 (10.06.99) & AU, 9912604, A1 (16.06.99)	1-11, 14, 15
A	JAMES L. KELLEY, et al., "Benzodiazepine Receptor Binding Activity of 9-(1-Phenylethyl) purines", J. Med. Chem., Vol.33, No.7 (1990), p.1910-1914	1-11, 14, 15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier 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  
 01 August, 2000 (01.08.00)

Date of mailing of the international search report  
 15 August, 2000 (15.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03374

## 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.: 12,13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 12 and 13 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
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:

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.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                  Int. Cl<sup>7</sup> C07D473/00, C07D473/30, C07D473/34 361, C07D473/38, C07D473/40, A61K31/52, A61P25/22, 25/24, 25/08, 25/00, 37/02, 9/10 103, 9/12</p>		
<p>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<sup>7</sup> C07D473/00-40, A61K31/52-522, A61P25/22, 25/24, 25/08, 25/00, 37/02, 9/10 103, 9/12</p>		
<p>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</p>		
<p>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)                  CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
<p>引用文献の                  カテゴリー*</p>	<p>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</p>	<p>関連する                  請求の範囲の番号</p>
<p>A</p>	<p>ZA, 9810490, A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20.5月.1999 (20.05.99)                  &amp;WO, 99/28320, A1(10.06.99) &amp;AU, 9912604, A1(16.06.99)</p>	<p>1-11, 14, 15</p>
<p>A</p>	<p>JAMES L. KELLEY, et al., "Benzodiazepine Receptor Binding Activity of 9-(1-Phenylethyl)purines", J. Med. Chem., Vol. 33, No. 7 (1990) p. 1910-1914</p>	<p>1-11, 14, 15</p>
<p><input 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。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p>		
<p>「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</p>	<p>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                  「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>	
<p>国際調査を完了した日                  01.08.00</p>	<p>国際調査報告の発送日                  15.08.00</p>	
<p>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</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)                  中木 亜希</p>	<p>4P 9282</p>
<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>		

## 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 12, 13 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、請求の範囲12及び13に記載された発明は、人の治療による処置方法の発明に該当する。
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ろの国際調査機関は認めた。

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。