

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-502649

(P2010-502649A)

(43) 公表日 平成22年1月28日 (2010.1.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-526935 (P2009-526935)	(71) 出願人	504003226
(86) (22) 出願日	平成19年8月31日 (2007. 8. 31)		シーブイ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月27日 (2009. 2. 27)		CV Therapeutics, Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/077410		アメリカ合衆国94304カリフォルニア州パロ・アルト、ポーター・ドライブ3172番
(87) 国際公開番号	W02008/028140	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成20年3月6日 (2008. 3. 6)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/841, 842	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成18年9月1日 (2006. 9. 1)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 心筋層画像化法中の患者の耐性を増加させるための方法および組成物

(57) 【要約】

本願は、心筋層画像化法中の患者の耐性を増加させるための、方法および組成物を開示する。この方法は、ある用量のカフェインおよび1種以上のアデノシン A_{2A} レセプターアゴニストを、心筋層画像化を受けている哺乳動物に投与する工程を包含する。この組成物は、例えば、少なくとも50mgのカフェイン、少なくとも10μgの少なくとも1種の部分 A_{2A} レセプターアゴニスト、および少なくとも1種の薬学的賦形剤を含有し得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬学的組成物であって、少なくとも 50 mg のカフェイン、少なくとも 10 μ g の少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニスト、および少なくとも 1 種の薬学的賦形剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストの量が、約 10 μ g ~ 約 600 μ g の範囲である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記カフェインの量が、約 50 mg ~ 約 1000 mg の範囲である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。 10

【請求項 4】

前記カフェインの量が、約 100 mg ~ 約 500 mg の範囲である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記カフェインの量が、約 200 mg ~ 約 400 mg の範囲である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、CVT-3033、リガデノソン (Regadenoson)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 に記載の薬学的組成物。 20

【請求項 7】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストがリガデノソンである、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

薬学的組成物であって、約 200 mg ~ 約 400 mg のカフェイン、約 10 μ g ~ 約 600 μ g のリガデノソン、および少なくとも 1 種の薬学的賦形剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 9】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に、患者の耐性を増加させる方法であって、該方法は、治療有効量のカフェイン、および少なくとも 10 μ g の少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項 10】

前記治療有効量のカフェインが、前記少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与の前に投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記治療有効量のカフェインが、前記少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前の 120 分以内に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記治療有効量のカフェインが、前記少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前の 30 分以内に投与される、請求項 10 に記載の方法。 40

【請求項 13】

前記治療有効量のカフェインが、前記少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与と同時に投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記治療有効量のカフェインおよび前記少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、単一の薬学的組成物として投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、約 10 μ g ~ 約 600 μ g の範囲の量で投与 50

される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 16】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、単回用量として投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、静脈内ボラスで投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、約 10 秒未満で投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、約 100 μ g より多い量で投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 20】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、約 500 μ g 以下の量で投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 21】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、約 100 μ g ~ 約 500 μ g の範囲の量で投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 22】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、C V T - 3033、リガデノソン、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 23】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが、リガデノソンである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 24】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 25】

ヒトにおける、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、該方法は、約 50 mg ~ 約 1000 mg のカフェイン、放射性核種、および約 10 μ g ~ 約 600 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、該放射性核種および該部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与後に不十分な血流の領域について心筋層が試験される、方法。

【請求項 26】

前記心筋層の試験が、前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストが投与された時点から約 1 分以内に開始される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与が、冠状血管血流の少なくとも 2 . 5 倍の増加を引き起こす、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記冠状血管血流の少なくとも 2 . 5 倍の増加が、前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与から約 1 分以内に達成される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記放射性核種と前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストとが、別々に投与される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

前記放射性核種と前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストとが、同時に投与される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 31】

前記カフェインと前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストとが、別々に投与される、請求

10

20

30

40

50

項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記カフェインが、前記部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前の 1 2 0 分以内に投与される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

ヒトにおいて、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、該方法は、約 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g のカフェイン、および約 1 0 μ g ~ 約 6 0 0 μ g のリガデノソンを、該ヒトに、単回静脈内ボラスで投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 4】

前記リガデノソンが、約 1 0 0 μ g ~ 約 5 0 0 μ g の範囲の量で投与される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記カフェインが、約 1 0 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲の量で投与される、請求項 3 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、心筋層画像化中に患者の耐性を増加させるための方法および組成物に関し、この方法は、ある用量のカフェインおよび 1 種以上のアデノシン A_{2A} レセプターアゴニストを、心筋層画像化を受けている哺乳動物に投与する工程を包含する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(当該技術の説明)

心筋層灌流画像化 (M P I) は、冠状動脈疾患の検出および特徴付けのために有用な診断技術である。灌流画像化は、放射性核種などの物質を使用して、不十分な血流の領域を同定する。M P I において、血流が安静時に測定され、そしてその結果が、踏み車上での運動 (心筋ストレス試験) 中に測定された血流と比較される。このように力を出すことは、血流に刺激を与えるために必要である。不運なことに、多くの患者は、医学的状态 (例えば、末梢血管疾患、関節炎など) に起因して、十分な血流を提供するために必要なレベルで運動を行うことが不可能である。

【0 0 0 3】

従って、短時間にわたって C B F を増加させる薬理学的薬剤 (特に、末梢血管の拡張を引き起こさないもの) が、非常に有利である。数種の異なる型の血管拡張薬が、灌流画像化における使用について現在公知である。ジピリダモールは、1 つのこのような有効な血管拡張薬であるが、副作用 (例えば、疼痛および悪心) が、この化合物での処置の有用性を制限している。

【0 0 0 4】

現在市販されている別の血管拡張薬は、A d e n o S c a n (登録商標) (A s t e l l a s P h a r m a U S , I n c .) である。これは、天然に存在するアデノシンの処方物である。アデノシン (天然に存在するヌクレオシド) は、亜型 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 、および A_3 として特徴付けられるアデノシンレセプターのファミリーと相互作用することによって、その生物学的効果をもたらす。不運なことに、アデノシンの使用は、副作用 (例えば、潮紅、胸部の不快感、深く呼吸することへの欲望、頭痛、咽喉の疼痛、頸部の疼痛、および顎の疼痛) に起因して、制限されている。アデノシンのこれらの不利な影響は、 A_{2A} に加えて他のアデノシンレセプター亜型の活性化に起因する。これは、アデノシンの血管拡張効果を媒介する。さらに、アデノシンの短い半減期は、手順中に複数の処置を必須にし、その使用をさらに制限する。

【0 0 0 5】

10

20

30

40

50

A_{2A} アデノシンレセプターに対する他の強力かつ選択的なアゴニストが公知である。例えば、MRE-0470 (Medco) は、アデノシンの強力かつ選択的な誘導体である、アデノシン A_{2A} レセプターアゴニストである。WRC-0470 (Medco) は、画像化においてアジュバントとして使用されるアデノシン A_{2A} アゴニストである。これらの化合物は、A_{2A} レセプターに対する高い親和性を有し、その結果、作用の長い持続時間を有し、このことは、画像化において望ましくない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、放射性核種薬剤を用いる心筋層画像化のために有用な迅速かつ最大の冠状血管拡張を、対応する末梢血管の拡張を引き起こさずに哺乳動物において生じさせる方法が、依然として必要とされている。好ましい化合物は、A_{2A} アデノシンレセプターに対して選択的であり、そして作用の短い持続時間（しかし、アデノシンなどの化合物より長い作用）を有し、従って、複数回の投与の必要性を排除する。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

（発明の要旨）

以下は、本発明の局面である：

50mg ~ 1000mg のカフェイン、少なくとも 10μg の少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニスト、および少なくとも 1 種の薬学的賦形剤を含有する、薬学的組成物。

20

【0008】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に、患者の耐性を増加させる方法であって、治療有効量のカフェイン、および少なくとも 10μg の少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストをこの哺乳動物に投与する工程を包含し、このカフェインは、この哺乳動物に、この少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストの前に投与されるか、または同時に投与される。

【0009】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェインおよび約 1000μg の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含する。

30

【0010】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェインおよび約 10μg ~ 約 600μg の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含する。

【0011】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 10μg ~ 約 600μg の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、A_{2A} レセプターは、単回用量として投与される。

40

【0012】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 10μg ~ 約 600μg の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、静脈内ボラスによって投与される。

【0013】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 10μg ~ 約 600μg の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、約 10 秒未満投与される。

50

【 0 0 1 4 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、約 $10\ \mu\text{g}$ より多い量で投与される。

【 0 0 1 5 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、約 $100\ \mu\text{g}$ より多い量で投与される。

10

【 0 0 1 6 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、 $600\ \mu\text{g}$ 以下の量で投与される。

【 0 0 1 7 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、 $500\ \mu\text{g}$ 以下の量で投与される。

20

【 0 0 1 8 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、約 $100\ \mu\text{g}$ ~ 約 $500\ \mu\text{g}$ の範囲の量で投与される。

【 0 0 1 9 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、CVT-3033、リガデノソン (Regadenoson)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

【 0 0 2 0 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、放射性核種および部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与後に不十分な血流の領域について心筋層が試験される。

【 0 0 2 1 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、放射性核種および部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与後に不十分な血流の領域について心筋層が試験され、心筋層の試験が、部分 A_{2A} レセプターアゴニストが投与された時点から約 1 分以内に開始される。

40

【 0 0 2 2 】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10\ \mu\text{g}$ ~ 約 $600\ \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与が、冠状血管血流の少なくとも 2.5 倍の増加を引き起こす。

【 0 0 2 3 】

50

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与が、冠状血管血流の少なくとも 2.5 倍の増加を引き起こし、この増加が、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与から約 1 分以内に達成される。

【0024】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この放射性核種とこの部分 A_{2A} レセプターアゴニストとが、別々に投与される。

10

【0025】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、この放射性核種とこの部分 A_{2A} レセプターアゴニストとが、同時に投与される。

【0026】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与が、約 5 分未満にわたって、冠状血管血流の少なくとも 2.5 倍の増加を引き起こす。

20

【0027】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェイン、放射性核種および約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを投与する工程を包含し、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与が、約 3 分未満にわたって、冠状血管血流の少なくとも 2.5 倍の増加を引き起こす。

【0028】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェインおよび約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲の量のリガデノソンを、単回静脈内ボラスで投与する工程を包含する。

30

【0029】

哺乳動物の、血管拡張薬により誘導される心筋層ストレス灌流画像化中に患者の耐性を増加させる方法であって、カフェインおよび約 $100 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ の範囲の量のリガデノソンを、単回静脈内ボラスで投与する工程を包含する。

【0030】

上記方法の全てにおいて、哺乳動物は、代表的に、ヒトである。

【0031】

上記方法の全てにおいて、用量は、代表的に、単回静脈内ボラスで投与される。

【0032】

上記方法の全てにおいて、少なくとも 1 種の放射性核種は、 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前、投与と同時、または投与後に投与されて、心筋層画像化を容易にする。

40

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図 1】図 1 は、リガデノソン ($5 \mu\text{g} / \text{kg}$, i.v.) の投与 (2 回) 後の冠状動脈血流 (CBF) の時間経過を示す折れ線グラフを図示する (破線は、CBF の 2 倍の増加を示す)。値は、平均 \pm SEM である。

【図 2】図 2 は、リガデノソン ($5 \mu\text{g} / \text{kg}$, i.v.) の投与後の、カフェインの非存在下および存在下での、冠状血管血流 (CBF) の時間経過をプロットする。パネル A、B、C、および D は、カフェインの非存在下、または $1 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $2 \text{mg} / \text{kg}$ 、4

50

mg/kg および 10 mg/kg のカフェインの存在下での、CBF を表す。値は、平均 ± SEM であり、コントロールと比較して # $P < 0.05$ である。

【図 3】図 3 は、IV 投与後の血漿中のリガデノソン（上のパネル）およびカフェイン（下のパネル）の濃度を示す。値は、平均 ± SEM である。

【図 4】図 4 は、リガデノソン（ $5 \mu\text{g/kg}$ 、IV）によって引き起こされた CBF の最大増加の百分率変化および CBF の 2 倍の増加の持続時間を示す折れ線グラフを提示する。カフェインの存在下では、リガデノソンにより引き起こされた CBF の最大増加は有意に変化しなかったが、リガデノソンにより引き起こされた CBF の 2 倍の増加の持続時間は、用量依存様式で減少した。値は、平均 ± SEM であり、コントロールと比較して # $P < 0.05$ である。

【図 5】図 5 は、実施例 2 において議論される耐性質問表の結果である。

【発明を実施するための形態】

【0034】

（発明の説明）

強力な部分 A_{2A} アゴニストは、画像化剤の投与前または画像化剤と同時のいずれかに添加される場合、心臓画像化における添加物として有用である。適切な画像化剤は、 ^{201}Tl タリウムまたは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ テクネチウム - セスタミビ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ テポロキシム、および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (III) である。

【0035】

これらの組成物は、経口投与されても、静脈内投与されても、表皮を通して投与されても、当該分野において公知である、治療剤を投与するための他の任意の手段によって投与されてもよく、ボラス IV 投与が好ましい。

【0036】

CBF を増加させるが末梢血流を有意には増加させない、新規かつ強力な部分 A_{2A} アゴニストが同定された。部分 A_{2A} アゴニスト、特に、リガデノソンおよび CVT-303 は、投与される場合に、迅速な開始および短い持続期間を有する。これらの新規化合物の予測不可能かつ新規な同定された利点は、これらの化合物が、1 回のボラス静脈内注射において非常に少量投与される場合に非常に有用であることである。部分 A_{2A} レセプターアゴニストは、 $10 \mu\text{g}$ 程度に低い量、および $600 \mu\text{g}$ 以上もの高い量で投与され得、依然として有効であり、副作用があったとしてもほとんどない。最適な静脈内用量は、約 $100 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ の少なくとも 1 種の部分 A_{2A} レセプターアゴニストを含む。この量は、代表的に IV によって約 $140 \mu\text{g/kg/分}$ の速度で連続的に投与されるアデノシンと比較される場合、予測不可能なほど小さい。アデノシンとは異なり、同じ投薬量の部分 A_{2A} レセプターアゴニスト、特に、リガデノソンおよび CVT-303 は、患者の体重とは無関係に、ヒト被験体に投与され得る。従って、心筋層画像化のための、iv ボラスによる部分 A_{2A} レセプターアゴニストの 1 回の均一な量の投与は、時間および重量に依存するアデノシンの投与よりも劇的に単純であり、そして誤りを起こしにくい。

【0037】

驚くべきことに、カフェインが、心筋層画像化中に投与される部分 A_{2A} レセプターアゴニストに対する患者の耐性を改善することが発見された。具体的には、患者の耐性は、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前または投与とともにのいずれかで、カフェインが患者に投与される場合に改善される。患者の耐性の改善は、例えば、CBF の減少、および/またはカフェインの投与が部分 A_{2A} レセプターアゴニストであるリガデノソンに対する耐性を改善したことを実証するヒト患者からの報告によって実証される。

【0038】

カフェインは、哺乳動物、および好ましくはヒト患者に、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前に投与され得る。事前投与とは、治療有効量のカフェインが哺乳動物の血中に部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与の時点で残ることを可能にするような、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前の時点での投与をいう。より好ましくは、事前投与と

10

20

30

40

50

は、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与前の約 120 分以内、なおより好ましくは、30 分以内でのカフェインの投与をいう。

【0039】

あるいは、カフェインは、部分 A_{2A} レセプターアゴニストと同時に投与され得る。この目的のために、カフェインは、部分 A_{2A} レセプターアゴニストを含有する薬学的組成物に組み込まれ得るか、または別の薬学的組成物として投与され得る。

【0040】

カフェインは、本発明の方法および組成物に従って、治療有効量で哺乳動物に投与される。治療有効量とは、部分 A_{2A} レセプターアゴニストの投与に対する哺乳動物の耐性の改善を生じるために十分なカフェインの量である。一般に、治療有効量は、約 50 mg ~ 約 1000 mg の範囲のカフェインの用量である。より好ましくは、カフェインの用量は、約 100 mg ~ 約 500 mg の範囲である。最も好ましくは、カフェインの用量は、約 200 mg ~ 約 400 mg の範囲である。

10

【0041】

カフェインは、液体または固体の薬学的投薬形態として哺乳動物に投与され得る。上で議論されたように、カフェインは、部分 A_{2A} レセプターアゴニストと一緒に投与されても別々に投与されてもよい。カフェインが部分 A_{2A} レセプターアゴニストと一緒に投与される場合、この組み合わせが単回 i.v. ボーラスとして投与されることが好ましい。カフェインが独立して（すなわち、部分 A_{2A} レセプターアゴニストとは別に）投与される場合、このカフェインは、任意の公知の様式（固体経口投薬形態（錠剤）による様式、i.v. 注入もしくは i.v. ボーラスによる様式、あるいは液体（例えば、カフェインを加えた液体）による様式、または天然に存在するカフェイン含有液体（例えば、コーヒーもしくは茶）による様式が挙げられる）で投与され得る。

20

【0042】

本発明の化合物および/またはその誘導体を含有する薬学的組成物は、非経口投与のための溶液または凍結乾燥粉末として処方され得る。粉末は、使用前に、適切な希釈剤または他の薬学的に受容可能なキャリアの添加によって再構成され得る。液体形態で使用される場合、本発明の組成物は、好ましくは、緩衝化された等張性の水溶液に組み込まれる。適切な希釈剤の例としては、通常の等張生理食塩水溶液、標準 5% デキストロース水溶液、および緩衝化酢酸ナトリウム溶液または緩衝化酢酸アンモニウム溶液である。このような液体処方物は、非経口投与のために適切であるが、経口投与のためにもまた使用され得る。ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、または当業者に公知である他の任意の賦形剤などの賦形剤を、本発明の化合物を含有する薬学的組成物に添加することが望ましくあり得る。

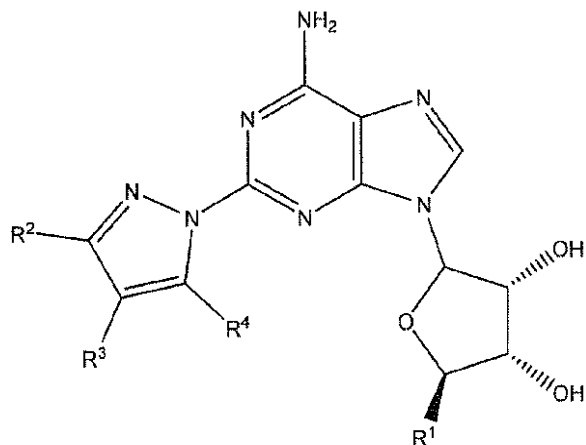
30

【0043】

本発明の方法において有用な A_{2A} アデノシンレセプターに対する強力かつ選択的なアゴニストである第一のクラスの化合物は、式：

【0044】

【化 1】



10

を有する 2 - アデノシン N - ピラゾール化合物である。この式において、

R^1 は、 CH_2OH 、 $-CONR^5R^6$ であり；

R^2 および R^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され、このアルキル置換基およびアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、CN、 CF_3 、 OR^{20} および $N(R^{20})_2$ で置換されており、ただし、 R^2 が水素ではない場合、 R^4 は水素であり、そして R^4 が水素ではない場合、 R^2 は水素であり；

20

R^3 は、独立して、 $C_1 \sim 15$ アルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、CN、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCOR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $C_2 \sim 15$ アルケニル、 $C_2 \sim 15$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され、このアルキル置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、アリール置換基、ヘテロシクリル置換基およびヘテロアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、CN、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCOR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されており、この必要に応じて置換されたヘテロアリール置換基、アリール置換基、およびヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $NCOR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、CN、または OR^{20} で置換されており；

30

40

R^5 および R^6 は、各々独立して、H、および 1 個～2 個の置換基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{15}$ アルキルから選択され、これらの置換基は、独立して、ハロ、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、CN、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 SO_2NR^{20}

50

$\text{COR}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{2,0}\text{CO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{2,0}\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{2,0})_2\text{NR}^{2,0}\text{COR}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{CO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{C}(\text{NR}^{2,0})\text{NHR}^{2,3}$ 、 $\text{COR}^{2,0}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{CONR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{2,0}\text{CO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 OCO
 $\text{NR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2,0}$ 、および
 $\text{OCON}(\text{R}^{2,0})_2$ からなる群より選択され、各必要に応じた置換されたヘテロアリー
 ル置換基、アリール置換基、およびヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、ハロ、 NO
 $_2$ 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミ
 ド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $\text{NCOR}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 C
 $\text{OR}^{2,0}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})$
 $\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{SR}^{2,0}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 SO
 $_2\text{N}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 CN 、および $\text{OR}^{2,0}$ で置換されており；

R^7 および R^8 は、各々独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル
 、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群よ
 り選択され、これらのアルキル置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、アリー
 ル置換基、ヘテロシクリル置換基およびヘテロアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、ア
 ルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 $\text{OR}^{2,0}$
 、 $\text{SR}^{2,0}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2,0})_2$ 、
 $\text{SO}_2\text{NR}^{2,0}\text{COR}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{2,0}\text{CO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{2,0}\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、
 $\text{N}(\text{R}^{2,0})_2\text{NR}^{2,0}\text{COR}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{CO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、
 $\text{NR}^{2,0}\text{C}(\text{NR}^{2,0})\text{NHR}^{2,3}$ 、 $\text{COR}^{2,0}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、
 $\text{CONR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{2,0}\text{CO}_2\text{R}^{2,2}$ 、
 $\text{OCO}\text{NR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2,0}$ 、
 および $\text{OCON}(\text{R}^{2,0})_2$ の群より独立して選択される 1 個～3 個の置換基で
 置換されており、この必要に応じて置換されたヘテロアリール置換基、アリール置換基、
 およびヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミ
 ノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロ
 アリールアミド、 $\text{NCOR}^{2,2}$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{COR}^{2,0}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{2,0}$ 、 C
 $\text{ON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{NR}^{2,0}\text{CON}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2,0})_2$ 、
 $\text{SR}^{2,0}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 CN 、ま
 たは $\text{OR}^{2,0}$ で置換されており；

$\text{R}^{2,0}$ は、 H 、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、
 ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、これらのアル
 キル置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、ヘテロシクリル置換基、アリール置
 換基、およびヘテロアリール置換基は、ハロ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキ
 ルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 NH 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$
 アルキル、 CF_3 、アリール、およびヘテロアリールからなる群より独立して選択され
 る 1 個～3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

$\text{R}^{2,2}$ は、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテ
 ロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、これらのアルキル
 置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、ヘテロシクリル置換基、アリール置換基
 、およびヘテロアリール置換基は、ハロ、アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルア
 ミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 NH 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ア
 ルキル、 CF_3 、アリール、およびヘテロアリールからなる群より独立して選択される 1
 個～3 個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0045】

本発明の化合物の関連する群において、

R^3 は、 C_{1-15} アルキル、ハロ、 CF_3 、 CN 、 $\text{OR}^{2,0}$ 、 $\text{SR}^{2,0}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{2,2}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2,0})_2$ 、 $\text{COR}^{2,0}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{2,0}$ 、 $-\text{CONR}^7$
 R^8 、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、このアルキル置換基、ア

10

20

30

40

50

リール置換基およびヘテロアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アルキル、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 S(O)R^{22} 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} または $\text{CON(R}^{20})_2$ からなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されており、各必要に応じたヘテロアリール置換基およびアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アルキル、 CF_3 、 CN 、および OR^{20} で置換されており；

R^5 および R^6 は、独立して、H、および1個の必要に応じたアリール置換基を有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキルからなる群より選択され、各必要に応じたアリール置換基は、ハロまたは CF_3 で必要に応じて置換されおり；

R^7 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{15}$ アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、これらのアルキル置換基、アルキニル置換基、アリール置換基、およびヘテロアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} からなる群より独立して選択される1個～3個の置換基で置換されており、各必要に応じたヘテロアリール置換基およびアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アルキル、 CF_3 、 CN 、または OR^{20} で置換されており；

R^8 は、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキルからなる群より選択され；

R^{20} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され、これらのアルキル置換基およびアリール置換基は1個のアルキル置換基で必要に応じて置換されており；そして

R^{22} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され、これらのアルキル置換基およびアリール置換基は、各々独立して、1個～3個のアルキル基で必要に応じて置換されている。

【0046】

化合物のなお別の関連するクラスにおいて、

R^1 は、 CH_2OH であり；

R^3 は、 CO_2R^{20} 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ およびアリールからなる群より選択され、このアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 CF_3 および OR^{20} からなる群より独立して選択される1個～2個の置換基で置換されており；

R^7 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され、これらのアルキル置換基およびアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} からなる群より選択される1個の置換基で置換されており、各必要に応じたアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アルキル、 CF_3 、 CN 、および OR^{20} で置換されており；

R^8 は、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルからなる群より選択され；そして

R^{20} は、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルからなる群より選択される。

【0047】

本発明の化合物のなお別の関連するクラスにおいて、

R^1 は、 CH_2OH であり；

R^3 は、 CO_2R^{20} 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ およびアリールからなる群より選択され、このアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルおよび OR^{20} からなる群より選択される1個の置換基で置換されており；

R^7 は、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルからなる群より選択され；

R^8 は、水素であり；そして

R^{20} は、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルからなる群より選択される。

【0048】

この好ましい実施形態において、 R^3 は、最も好ましくは、 $-\text{CO}_2\text{Et}$ および $-\text{CONHEt}$ から選択される。

【0049】

化合物のなお別の関連するクラスにおいて、

R^1 は、 $-\text{CONHEt}$ であり；

10

20

30

40

50

R^3 は、 CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ およびアリールからなる群より選択され、このアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 CF_3 および OR^{20} からなる群より独立して選択される 1 個～2 個の置換基で置換されており；

R^7 は、水素および C_{1-8} アルキルからなる群より選択され、このアルキル置換基は、必要に応じて、ハロ、 CF_3 、 CN または OR^{20} からなる群より選択される 1 個の置換基で置換されており；

R^8 は、水素および C_{1-3} アルキルからなる群より選択され；そして

R^{20} は、水素および C_{1-4} アルキルからなる群より選択される。

【0050】

このより好ましい実施形態において、 R^8 は、好ましくは、水素であり、 R^7 は、好ましくは、水素および C_{1-3} からなる群より選択され、そして R^{20} は、好ましくは、水素および C_{1-4} からなる群より選択される。

【0051】

具体的な有用な化合物は、以下から選択される：

1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル、

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピラゾール] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3 , 4 - ジオール、

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [4 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3 , 4 - ジオール、

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [4 - (4 - メチルフェニル) ピラゾール] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3 , 4 - ジオール、

(1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - メチルカルボキサミド、

1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸、

(1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N , N - ジメチルカルボキサミド、

(1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - エチルカルボキサミド、

1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - (シクロペンチルメチル) カルボキサミド、

(1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - [(4 - クロロフェニル) メチル] カルボキサミド、

2 - [(1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) カルボニルアミノ] 酢酸エチル、

10

20

30

40

50

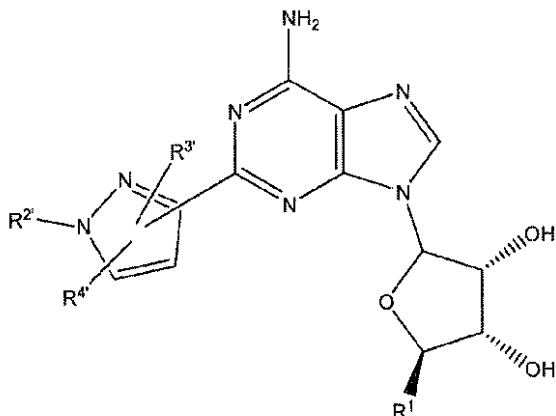
およびこれらの混合物。

【0052】

本発明の方法において有用な A_{2A} アデノシンレセプターに対する強力かつ選択的なアゴニストである第二のクラスの化合物は、以下の式：

【0053】

【化2】



10

を有する 2 - アデノシン C - ピラゾール化合物である。この式において、

R^1 は、先に定義されたとおりであり；

20

$R^{2'}$ は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され、これらのアルキル置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、アリール置換基、ヘテロシクリル置換基、およびヘテロアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される 1 個～3 個の置換基で置換されており、この必要に応じたヘテロアリール置換基、アリール置換基、およびヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 NCO 、 R^{22} 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 CN 、または OR^{20} で置換されており；

30

$R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ からなる群より選択され、これらのアルキル置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、アリール置換基、ヘテロシクリル置換基およびヘテロアリール置換基は、必要に応じて、ハロ、アルキル、

40

50

NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、および $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ の群より独立して選択される1個～3個の置換基で置換されており、この必要に応じたヘテロアリール置換基、アリール置換基、およびヘテロシクリル置換基は、必要に応じて、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 、または OR^{20} で置換されており；そして

10

R^5 、 R^6 、 R^{20} 、および R^{22} もまた、先に定義されたとおりであり、

ただし、 R^1 が CH_2OH である場合、 $\text{R}^{3'}$ はHであり、 $\text{R}^{4'}$ はHであり、そしてピラゾール環は $\text{C}^{4'}$ を介して結合しており、そして $\text{R}^{2'}$ はHではない。

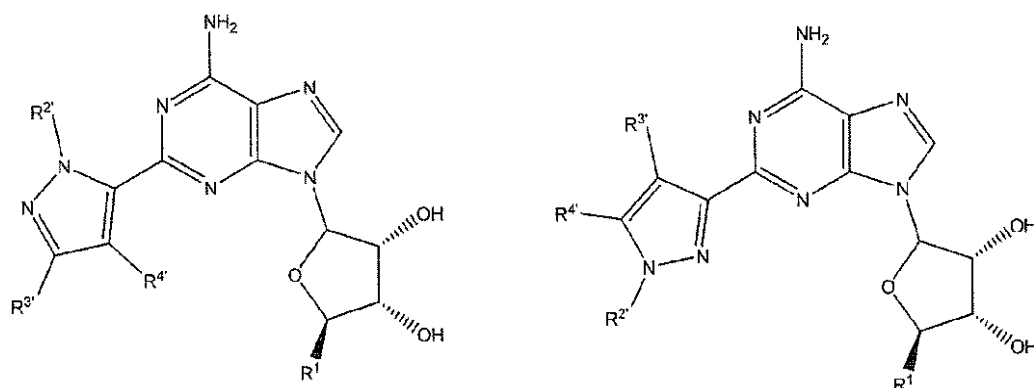
【0054】

上記化合物が以下の式：

20

【0055】

【化3】



30

のうちの1つを有するように選択される場合、好ましくは、 R^1 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり； $\text{R}^{2'}$ は、水素、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルからなる群より選択され、このアルキルは、アリール、 CF_3 、 CN からなる群より独立して選択される1個の置換基で必要に応じて置換されており、そして各必要に応じたアリール置換基は、ハロ、アルキル、 CF_3 または CN で必要に応じて置換されており；そして $\text{R}^{3'}$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々独立して、水素、メチルからなる群より選択され、そしてより好ましくは、 $\text{R}^{3'}$ および $\text{R}^{4'}$ は、各々水素である。

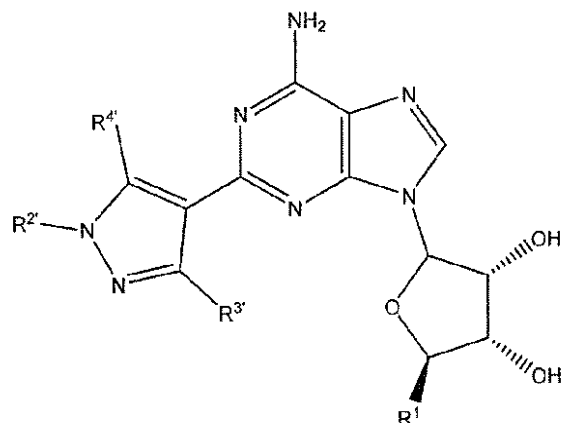
40

【0056】

上記化合物が以下の式：

【0057】

【化 4】



10

を有する場合、好ましくは、 R^1 は $-CH_2OH$ であり； $R^{2'}$ は、水素、および必要に応じてフェニルにより置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択される。より好ましくは、 $R^{2'}$ は、ベンジルおよびフェニルから選択され； $R^{3'}$ は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールからなる群より選択され、これらのアルキル置換基およびアリール置換基は、ハロ、アリール、 CF_3 、 CN からなる群より独立して選択される 1 個～2 個の置換基で必要に応じて置換されており、そして各必要に応じたアリール置換基は、ハロ、アルキル、 CF_3 または CN で必要に応じて置換されており；そして $R^{4'}$ は、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択され、そしてより好ましくは、 $R^{4'}$ は、水素およびメチルから選択される。

20

【0058】

化合物のより具体的なクラスは、からなる群より選択される：

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - ペンチルピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

30

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - メチルピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (メチルエチル)ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (3 - フェニルプロピル)ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (4 - t - ブチルベンジル)ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

40

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - ピラゾール - 4 - イルプリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - ペンタ - 4 - エニルピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - デシルピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (シクロヘキシルメチル)ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン -

50

3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (2 - フェニルエチル)
ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3
, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (3 - シクロヘキシルプロ
ピル) ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソ
ラン - 3, 4 - ジオール、

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (2 - シクロヘキシルエ
チル) ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラ
ン - 3, 4 - ジオール、

10

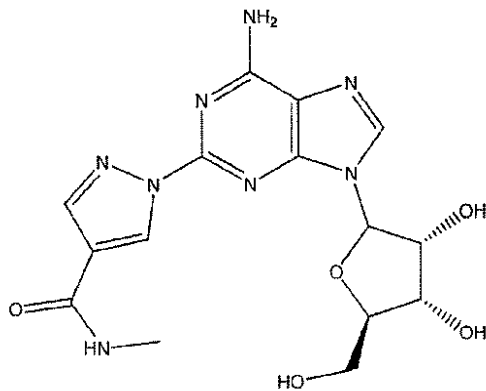
およびこれらの組み合わせ。

【 0 0 5 9 】

A_{2A} アデノシンレセプターに対する非常に有用な強力かつ選択的アゴニストは、リガ
デノソン、すなわち、(1 - { 9 - [(4S, 2R, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピ
ラゾール - 4 - イル) - N - メチルカルボキサミドであり、以下の式：

【 0 0 6 0 】

【 化 5 】



20

を有する。

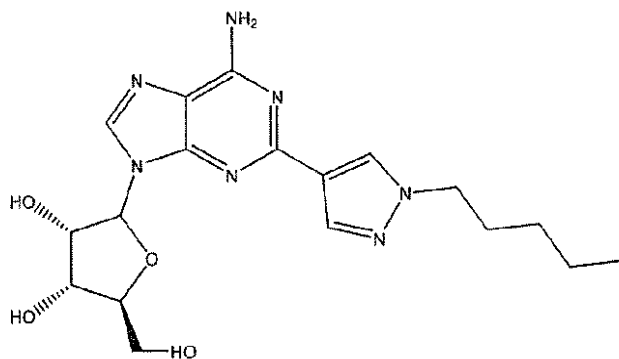
30

【 0 0 6 1 】

作用の短い持続時間を有する選択的な部分 A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストとし
て有用な、別の好ましい化合物は、以下の式：

【 0 0 6 2 】

【 化 6 】



40

CVT-3033

の化合物である。CVT - 3 0 3 3 は、心臓病学的画像化におけるアジュバントとして、
特に有用である。

50

【 0 0 6 3 】

上で同定された、第一のクラスおよび第二のクラスの化合物は、米国特許第 6 , 4 0 3 , 5 6 7 号および同第 6 , 2 1 4 , 8 0 7 号により詳細に記載されており、これらの米国特許の各々の明細書は、本明細書中に参考として援用される。

【 0 0 6 4 】

以下の定義は、本明細書中で使用される場合の用語に適用される。

【 0 0 6 5 】

「ハロ」または「ハロゲン」は、単独または組み合わせで、全てのハロゲン（すなわち、クロロ（C l）、フルオロ（F）、プロモ（B r）、ヨード（I））を意味する。

【 0 0 6 6 】

「ヒドロキシル」とは、基 - O Hをいう。

【 0 0 6 7 】

「チオール」または「メルカプト」とは、基 - S Hをいう。

【 0 0 6 8 】

「アルキル」は、単独または組み合わせで、1 個 ~ 2 0 個、好ましくは、1 個 ~ 1 5 個の炭素原子を（他に特定されない限り）含む、アルカンから誘導される基を意味する。これは、直鎖アルキル、分枝鎖アルキルまたはシクロアルキルである。好ましくは、1 個 ~ 1 5 個、より好ましくは 1 個 ~ 8 個、なおより好ましくは、1 個 ~ 6 個、さらにより好ましくは、1 個 ~ 4 個、そして最も好ましくは 1 個 ~ 2 個の炭素原子を含む、直鎖アルキル基または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチルなどである。用語「低級アルキル」とは、本明細書中で、すぐ上に記載された直鎖アルキル基を記載するために使用される。好ましくは、シクロアルキル基は、1 個の環あたり 3 個 ~ 8 個、より好ましくは 3 個 ~ 6 個の環員の、単環式環系、二環式環系、または三環式環系であり、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどである。アルキルはまた、シクロアルキル部分を含むか、またはシクロアルキル部分が介在する、直鎖アルキル基または分枝鎖アルキル基を包含する。直鎖アルキル基または分枝鎖アルキル基は、安定な化合物を生じるために利用可能な任意の点で結合する。この例としては、4 - (イソプロピル) - シクロヘキシルエチルまたは 2 - メチル - シクロプロピルペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。置換アルキルとは、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アミノ（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基で一置換もしくは二置換されている）、アミジノ、ウレア（必要に応じて、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクリル基で置換されている）、アミノスルホニル（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基で N - 一置換もしくは N , N - 二置換されている）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの、1 個 ~ 3 個の基または置換基で独立して置換された、先に定義された直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基またはシクロアルキル基である。

【 0 0 6 9 】

「アルケニル」とは、単独または組み合わせで、2 個 ~ 2 0 個、好ましくは 2 個 ~ 1 7 個、より好ましくは 2 個 ~ 1 0 個、なおより好ましくは 2 個 ~ 8 個、最も好ましくは 2 個 ~ 4 個の炭素原子、および少なくとも 1 個、好ましくは 1 個 ~ 3 個、より好ましくは 1 個 ~ 2 個、最も好ましくは 1 個の、炭素から炭素への二重結合を含む、直鎖炭化水素、分枝鎖炭化水素、または環状炭化水素を意味する。シクロアルキル基の場合、1 個より多くの、炭素から炭素への二重結合の共役は、その環に芳香族性を与えないようなものである。炭素から炭素への二重結合は、シクロアルキル部分に含まれても（シクロプロピルを除く）、直鎖部分または分枝鎖部分に含まれても、いずれでもよい。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニルアルキルなどが挙げられる。置換アルケニルとは、安定な化合物を生じるために利

10

20

30

40

50

用可能な任意の点で結合した、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル
 スルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロ
 キシ、アミノ（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基で一置
 換もしくは二置換されている）、アミジノ、ウレア（必要に応じて、アルキル基、アリー
 ル基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクリル基で置換されている）、アミノスルホニ
 ル（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基でN - 一置換もし
 くはN, N - 二置換されている）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミ
 ノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニル
 アミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリー
 ルオキシカルボニル、ヘテロアリーロキシカルボニルなどの、1個～3個の基または置
 換基で独立して置換された、先に定義された直鎖アルケニル基、分枝鎖アルケニル基また
 はシクロアルケニル基である。

10

【0070】

「アルキニル」とは、単独または組み合わせで、2個～20個、好ましくは2個～17
 個、より好ましくは2個～10個、なおより好ましくは2個～8個、最も好ましくは2個
 ～4個の炭素原子を含み、少なくとも1個、好ましくは1個の、炭素から炭素への三重結
 合を含む、直鎖炭化水素または分枝鎖炭化水素を意味する。アルキニル基の例としては、
 エチニル、プロピニル、ブチニルなどが挙げられる。置換アルキニルとは、安定な化合物
 を生じるために利用可能な任意の点で結合した、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキ
 ルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリーロキシ、
 ヘテロアリーロキシ、アミノ（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロ
 アリール基で一置換もしくは二置換されている）、アミジノ、ウレア（必要に応じて、ア
 ルキル基、アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクリル基で置換されている）
 、アミノスルホニル（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基
 でN - 一置換もしくはN, N - 二置換されている）、アルキルスルホニルアミノ、アリー
 ルスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ア
 リールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの、1個～3個の基また
 は置換基で独立して置換された、先に定義された直鎖アルキニル基または分枝鎖アルキ
 ニル基である。

20

【0071】

「アルキルアルケニル」とは、基 - $R - CR' = CR''R'''$ をいい、ここでRは、
 低級アルキルまたは置換低級アルキルであり、R'、R''、R'''は、独立して、水素
 、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アシル、アリール、置換アリール、h e t
 アリール、または置換h e tアリール（以下で定義される）であり得る。

30

【0072】

「アルキルアルキニル」とは、基 - $RC \equiv CR'$ をいい、ここでRは、低級アルキルま
 たは置換低級アルキルであり、R'は、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アシル
 、アリール、置換アリール、h e tアリール、または置換h e tアリール（以下で定義さ
 れる）であり得る。

40

【0073】

「アルコキシ」は、基 - ORを表し、ここでRは、低級アルキル、置換低級アルキル、
 アシル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアルキル、ヘテ
 ロアリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ま
 たは置換シクロヘテロアルキル（以下で定義される）である。

【0074】

「アルキルチオ」は、基 - SR、- $S(O)_{n=1-2} - R$ を表し、ここでRは、低級
 アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アラルキルまたは置換アラルキ
 ル（以下で定義される）である。

【0075】

「アシル」は、基 - $C(O)R$ を表し、ここでRは、水素、低級アルキル置換低級アル

50

キル、アリール、置換アリールなど（以下で定義される）である。

【0076】

「アリールオキシ」は、基 - OAr を表し、ここで Ar は、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、または置換ヘテロアリール基（以下で定義される）である。

【0077】

「アミノ」は、基 NRR' を表し、ここで R および R' は、独立して、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、het アリール、または置換 het アリール（以下で定義される）またはアシルであり得る。

【0078】

「アミド」は、基 - C(O)NRR' を表し、ここで R および R' は、独立して、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、het アリール、置換 het アリール（本明細書中に定義される）であり得る。

10

【0079】

「カルボキシル」は、基 - C(O)OR を表し、ここで R は、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、het アリール、および置換 het アリール（本明細書中に定義される）である。

【0080】

「アリール」とは、単独または組み合わせで、フェニルまたはナフチルを意味し、このフェニルまたはナフチルは、必要に応じて、好ましくは 5 個 ~ 7 個、より好ましくは 5 個 ~ 6 個の環員のシクロアルキルと縮合しており、そして / または必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基で一置換もしくは二置換されている）、アミノ、ウレア（必要に応じて、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクリル基で置換されている）、アミノスルホニル（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基で N - 一置換もしくは N, N - 二置換されている）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの、1 個 ~ 3 個の基または置換基で置換されている。

20

【0081】

「置換アリール」とは、1 個以上の官能基（例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、het アリール、置換 het アリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなど）で必要に応じて置換されたアリールをいう。

30

【0082】

「複素環」とは、単一の環（例えば、モルホリノ、ピリジルもしくはフリル）または複数の縮合した環（例えば、ナフトピリジル、キノキサリル、キノリニル、インドリジニルもしくはベンゾ [b] チエニル）を有し、そして少なくとも 1 個のヘテロ原子（例えば、N、O または S）を環内に有する、飽和酸素環式基、不飽和炭素環式基、または芳香族炭素環式基をいい、これらの環式基は、必要に応じて、非置換であっても、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、het アリール、置換 het アリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されていてもよい。

40

【0083】

「ヘテロアリール」とは、単独または組み合わせで、1 個以上、好ましくは 1 個 ~ 4 個、より好ましくは 1 個 ~ 3 個、なおより好ましくは 1 個 ~ 2 個のヘテロ原子（O、S、および N からなる群より独立して選択される）を含み、5 個 ~ 6 個の環原子を含む単環式芳香族環構造、または 8 個 ~ 10 個の原子を含む二環式芳香族基を意味する。この芳香族基は、必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミ

50

ノ（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基で一置換もしくは二置換されている）、アミジノ、ウレア（必要に応じて、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクリル基で置換されている）、アミノスルホニル（必要に応じて、アルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基でN - 一置換もしくはN , N - 二置換されている）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの、1個～3個の基または置換基で独立して置換されている。ヘテロアリールはまた、酸化されたSまたはN（例えば、スルフィニル、スルホニルおよび第三級環窒素のN - オキシド）を含むことを意図される。炭素原子または窒素原子は、安定な芳香族環が得られるような、ヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリルなどである。置換ヘテロアリールは、安定な化合物を生じるように利用可能な炭素または窒素で結合した置換基を含む。

10

【0084】

「ヘテロシクリル」とは、単独または組み合わせで、環内の1個～3個の炭素原子がO、SまたはNのヘテロ原子で置き換えられている、5個～10個の原子を有する非芳香族シクロアルキル基を意味し、この基は、必要に応じて、ベンゾ縮合もしくは5個～6個の環員のヘテロアリールと縮合しており、そして/または必要に応じて、シクロアルキルの場合と同様に置換されている。ヘテロシクリルはまた、酸化されたSまたはN（例えば、スルフィニル、スルホニルおよび第三級環窒素のN - オキシド）を含むことを意図される。結合点は、炭素原子または窒素原子にある。ヘテロシクリル基の例は、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロインドリルなどである。置換ヘテロシクリルは、安定な化合物を生じるように利用可能な炭素または窒素に結合した置換基窒素を含む。

20

【0085】

「置換ヘテロアリール」とは、1個以上の官能基（例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、hetアリール、置換hetアリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなど）で必要に応じて一置換または二置換されている、複素環をいう。

30

【0086】

「アラルキル」とは、基 - R - Arをいい、ここでArは、アリール基であり、そしてRは、低級アルキル基または置換低級アルキル基である。アリール基は、必要に応じて、置換されていなくても、例えば、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、hetアリール、置換hetアリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されていてもよい。

40

【0087】

「ヘテロアルキル」とは、基 - R - Hetをいい、ここでHetは、複素環基であり、そしてRは、低級アルキル基である。ヘテロアルキル基は、必要に応じて、置換されていなくても、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、hetアリール、置換hetアリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されていてもよい。

【0088】

「ヘテロアリールアルキル」とは、基 - R - Het Arをいい、ここでHet Arは、ヘテロアリール基であり、そしてRは、低級アルキルまたは置換低級アルキルである。ヘ

50

テロアリアルアルキル基は、必要に応じて、置換されていなくても、例えば、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリアル、アリアルオキシ、複素環、置換複素環、h e tアリアル、置換h e tアリアル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されていてもよい。

【 0 0 8 9 】

「シクロアルキル」は、3個～15個の炭素原子を含む、二価の環式アルキル基または多環式アルキル基をいう。

【 0 0 9 0 】

「置換シクロアルキル」とは、1個以上の置換基（例えば、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリアル、アリアルオキシ、複素環、置換複素環、h e tアリアル、置換h e tアリアル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなど）を含むシクロアルキル基をいう。

10

【 0 0 9 1 】

「シクロヘテロアルキル」とは、環炭素原子のうちの1つ以上がヘテロ原子（例えば、N、O、SまたはP）で置き換えられている、シクロアルキル基をいう。

【 0 0 9 2 】

「置換シクロヘテロアルキル」とは、1個以上の置換基（例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、複素環、置換複素環、h e tアリアル、置換h e tアリアル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなど）を含む、本明細書中に定義されるようなシクロヘテロアルキル基をいう。

20

【 0 0 9 3 】

「アルキルシクロアルキル」は、基 - R - シクロアルキルを表し、ここでシクロアルキルは、シクロアルキル基であり、そしてRは、低級アルキルまたは置換低級アルキルである。シクロアルキル基は、必要に応じて、置換されていなくても、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、複素環、置換複素環、h e tアリアル、置換h e tアリアル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されていてもよい。

【 0 0 9 4 】

30

「アルキルシクロヘテロアルキル」は、基 - R - シクロヘテロアルキルを表し、ここでRは、低級アルキルまたは置換低級アルキルである。シクロヘテロアルキル基は、必要に応じて、置換されていなくても、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アミド、カルボキシル、アセチレン、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、複素環、置換複素環、h e tアリアル、置換h e tアリアル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されていてもよい。

【 0 0 9 5 】

上で同定された第一のクラスの化合物は、スキーム1～4に概説されるように調製され得る。

【 0 0 9 6 】

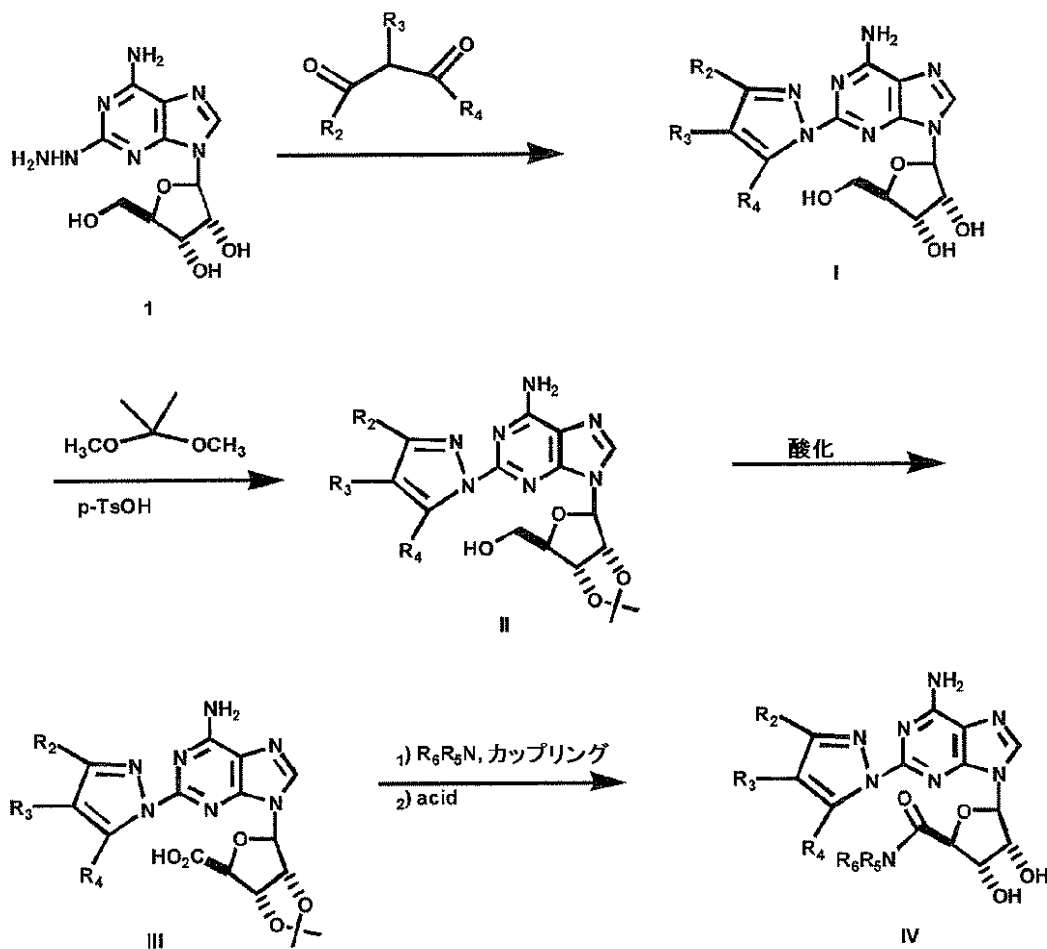
40

一般式I Vを有する化合物は、スキーム1に示されるように調製され得る。

【 0 0 9 7 】

【化 7】

スキーム 1.



10

20

30

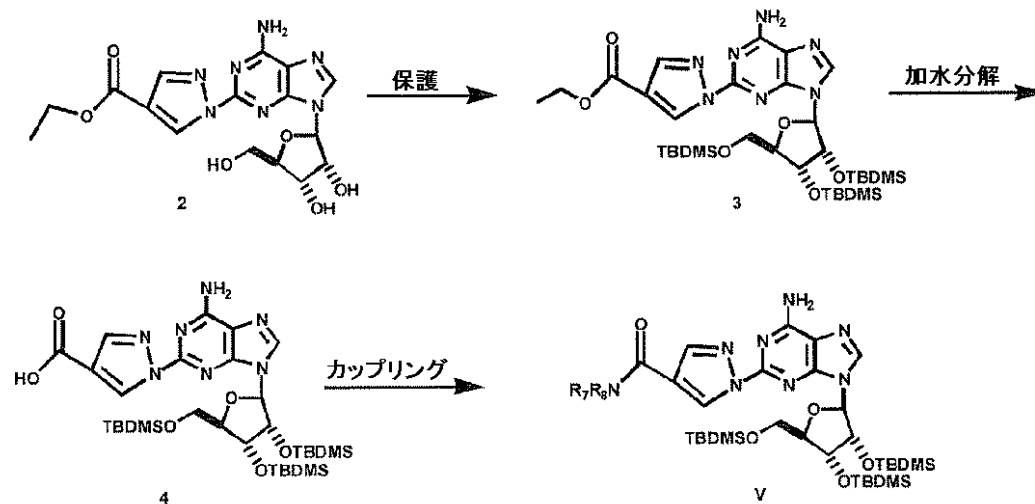
40

化合物 I は、化合物 1 を、適切に置換された 1, 3 - ジカルボニルと、AcOH と MeOH との混合物中で、80 で反応させることにより調製され得る (Holzer ら、J. Heterocycl. Chem. (1993) 30, 865)。化合物 II (これは、化合物 I を、2, 2 - ジメトキシプロパンと、酸の存在下で反応させることにより得られ得る) を、構造が類似の化合物に基づいて、過マンガン酸カリウムまたはクロクロム酸ピリジニウムを使用して酸化して、カルボン酸 III にし得る (M. Hudlicky, (1990) Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monographs, American Chemical Society, Washington D.C.)。式 HNR^6R^7 を有する第一級アミンまたは第二級アミンと、化合物 III との、DCC カップリング条件 (M. Fujino ら、Chem. Pharm. Bull. (1974), 22, 1857)、PyBOP カップリング条件 (J. Martinez ら、J. Med. Chem. (1988) 28, 1874) または PyBrop カップリング条件 (J. Casteira, Tetrahedron, (1991), 32, 1967) を使用する反応は、化合物 IV を与え得る。

【0098】

【化 8】

スキーム 2.



10

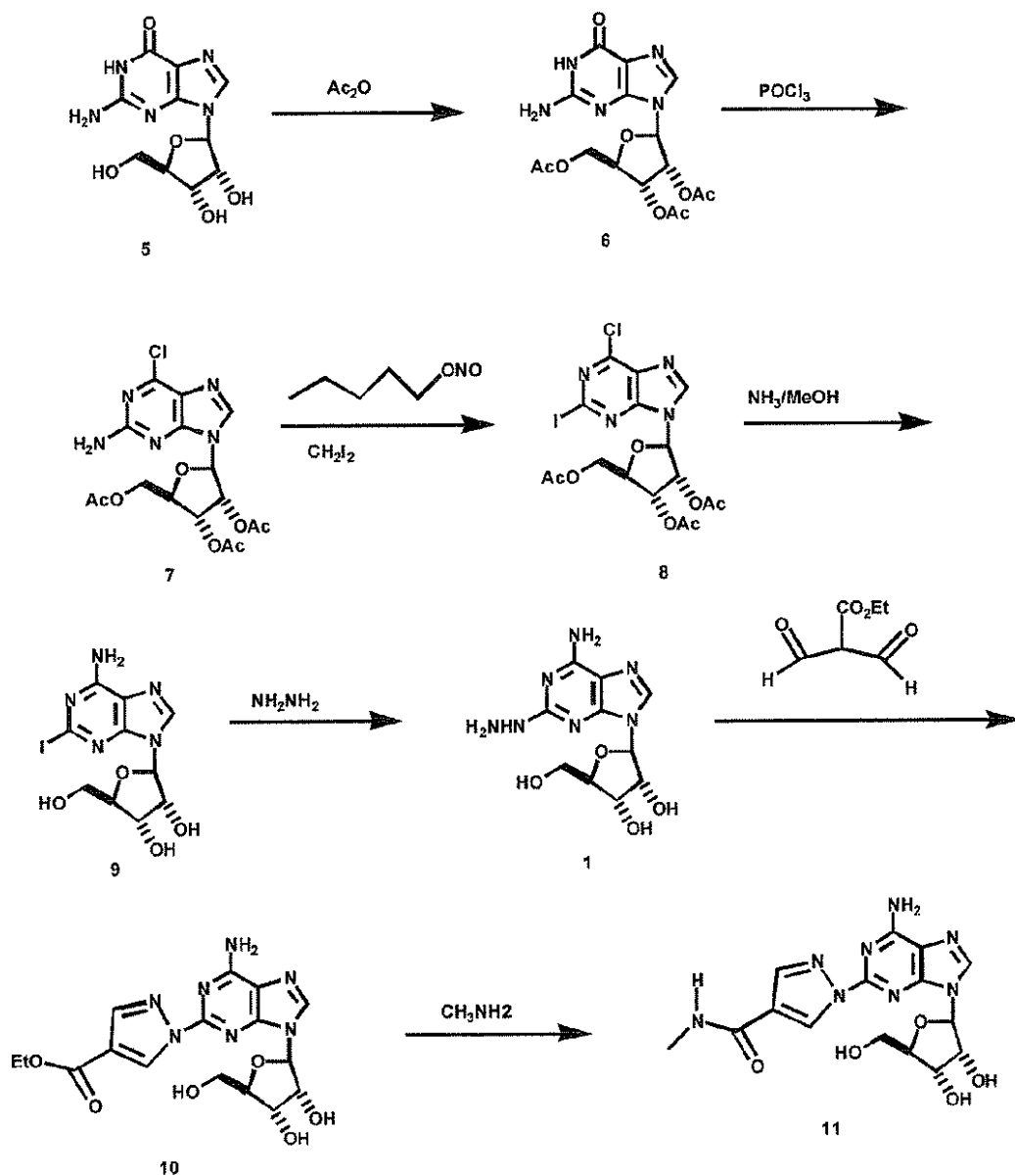
20

化合物Vは、スキーム2に示されるように調製され得る。トリTBDMS誘導体4は、化合物2をTBDMSClおよびイミダゾールで、DMF中で処理し、続いてNaOHを使用してエチルエステルを加水分解することにより得られ得る。式HNR⁶R⁷を有する第一級アミンまたは第二級アミンと、化合物4との、DCCカップリング条件(M. Fujinoら、Chem. Pharm. Bull. (1974), 22, 1857)、PyBOPカップリング条件(J. Martinezら、J. Med. Chem. (1988) 28, 1874)またはPyBropカップリング条件(J. Casteら、Tetrahedron, (1991), 32, 1967)を使用する反応は、化合物Vを与え得る。

【0099】

【化 9】

スキーム 3



10

20

30

40

化合物 11 の具体的な合成が、スキーム 3 に示されている。市販のグアノシン 5 を、以前に記載されたように、三酢酸 6 に変換した (M. J. Robins および B. Uznanski, Can. J. Chem. (1981), 59, 2601 - 2607)。化合物 7 (Cerster らの文献 (J. F. Cerster, A. F. Lewis, および R. K. Robins, Org. Synthesis, 242 - 243) の手順に従って調製した) を、以前に記載されたように、2 工程で化合物 9 に変換した (V. Nair ら、J. Org. Chem., (1988), 53, 3051 - 3057)。ヒドラジン水和物を化合物 9 とエタノール中で 80 で反応させることにより、化合物 1 を得た。化合物 1 とエトキシカルボニルマロンジアルデヒドとの、AcOH と MeOH との混合物中で 80 での縮合は、化合物 10 を生成した。過剰のメチルアミン中で化合物 10 を加熱すると、化合物 11 が得られた。

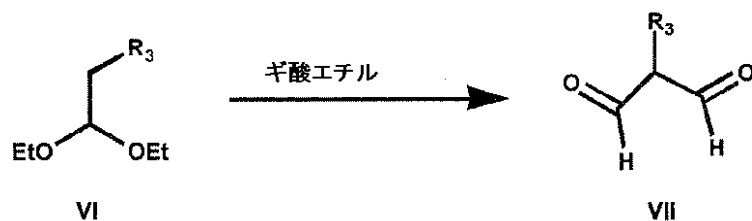
【0100】

1, 3 - ジアルデヒド VII の合成は、スキーム 4 に記載されている。

【0101】

【化 1 0】

スキーム 4



10

3, 3 - ジエトキシプロピオネートまたは 3, 3 - ジエトキシプロピオニトリルまたは 1, 1 - ジエトキシ - 2 - ニトロエタン VI ($R_3 = CO_2R$, CN または NO_2) の、ギ酸エチルまたはギ酸メチルとの、 NaH の存在下での反応は、ジアルデヒド VII を与え得る (Y. Yamamoto ら、J. Org. Chem. (1989) 54, 4734)。

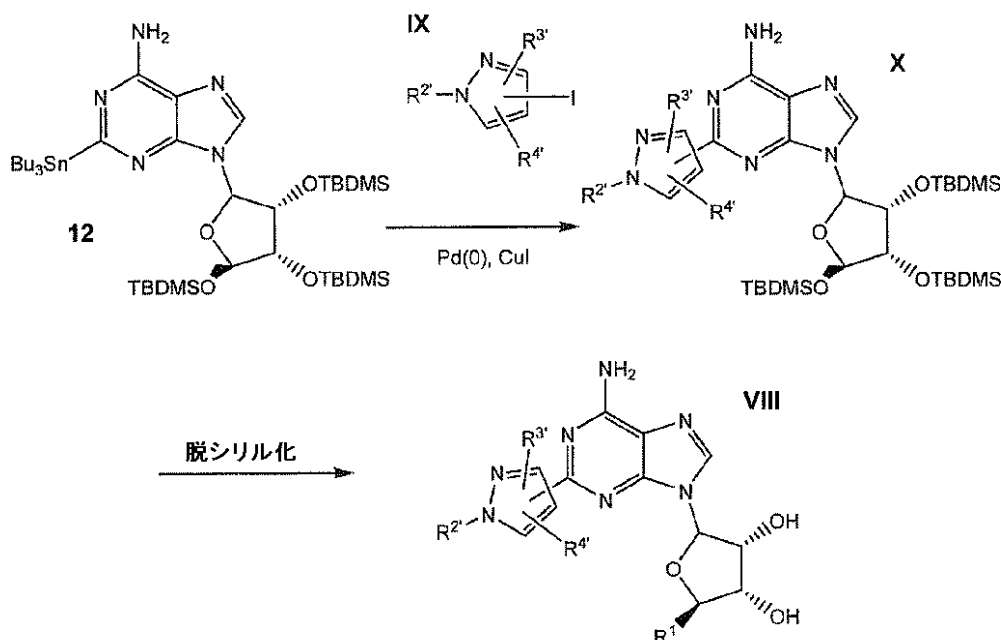
【0102】

上記第二のクラスの化合物は、スキーム 5 ~ 9 に概説されるように調製され得る。

【0103】

【化 1 1】

スキーム 5



20

30

スキーム 5 に示されるように、化合物 12 と式 IX により表されるハロピラゾール (合成はスキーム 8 に示されている) との、銅塩の存在下または非存在下での、パラジウムにより媒介されるカップリング (K, Kato ら、J. Org. Chem. 1997, 62, 6833 - 6841; Palladium Reagents and Catalysis - Innovations in Organic Synthesis, Tsuji, John Wiley and Sons, 1995)、引き続いて TBAF または NH_4F のいずれかを用いる脱保護 (Markiewicz ら、Tetrahedron Lett. (1988), 29, 1561) によって、一般式 VII I を有する化合物を調製した。化合物 12 の調製は、以前に記載されており (K, Kato ら、J. Org. Chem. 1997, 62, 6833 - 6841)、スキーム 11 に概説されている。

40

【0104】

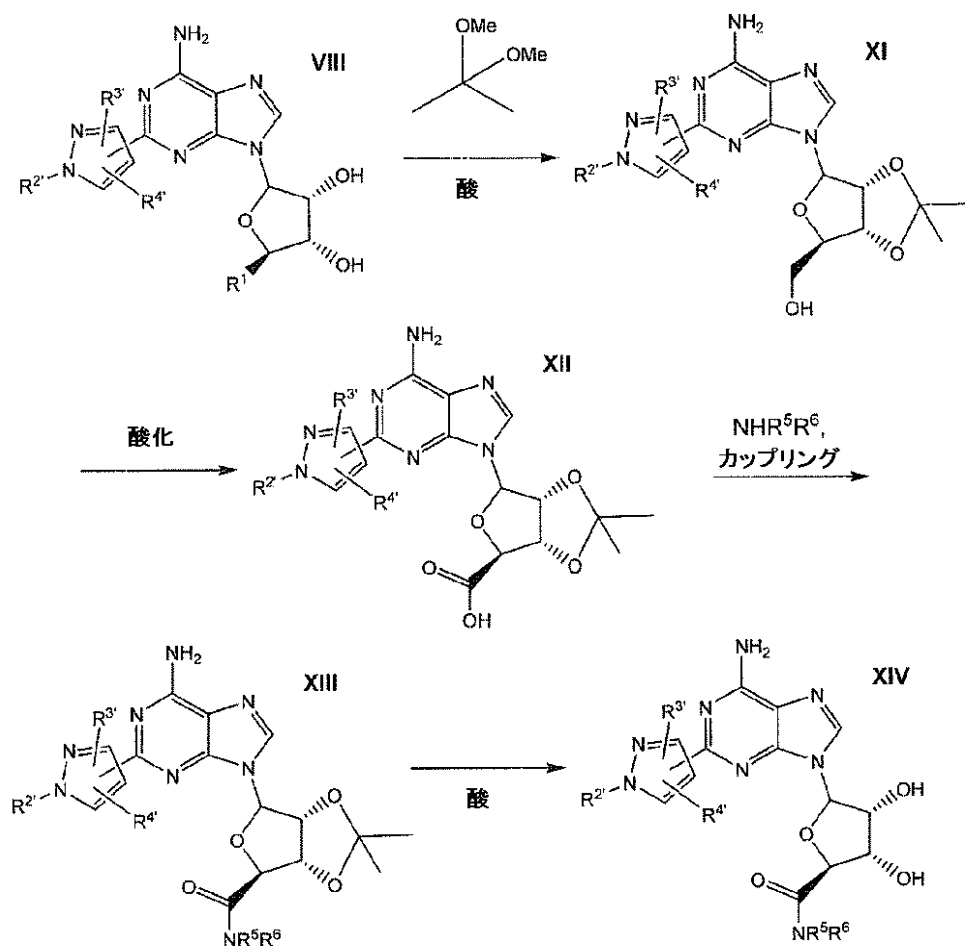
一般式 XIV を有する化合物は、スキーム 6 に示されるように調製され得る。

50

【 0 1 0 5 】

【 化 1 2 】

スキーム 6



10

20

30

40

50

化合物XI（これは、VIIを2, 2 - ジメトキシプロパンと酸の存在下で反応させることにより得られ得る）を、構造が類似の化合物に基づいて、過マンガン酸カリウムまたはクロクロム酸ピリジニウムなどを使用して酸化して、カルボン酸XIIにし得る（Jonesら、J. Am. Chem. Soc. (1949), 71, 3994; Hudlicky, Oxidations in organic chemistry, American Chemical Society, Washington D.C., 1990）。

【 0 1 0 6 】

式HNR⁶R⁷を有する第一級アミンまたは第二級アミンと、化合物XIIとの、DCCカップリング条件（M. Fujinoら、Chem. Pharm. Bull. (1974), 22, 1857）、PyBOPカップリング条件（J. Martinezら、J. Med. Chem. (1988) 28, 1874）またはPyBropカップリング条件（J. Castleら、Tetrahedron, (1991), 32, 1967）を使用する反応は、化合物XIIIを与え得る。

【 0 1 0 7 】

化合物XIIIの脱保護を、80%酢酸水溶液（T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts, (1991), Protective Groups in Organic Synthesis, A, Wiley - Interscience出版）または無水HCl（4N）と共に加熱することにより実施し、一般式XIIIの化合物が得られる。

【 0 1 0 8 】

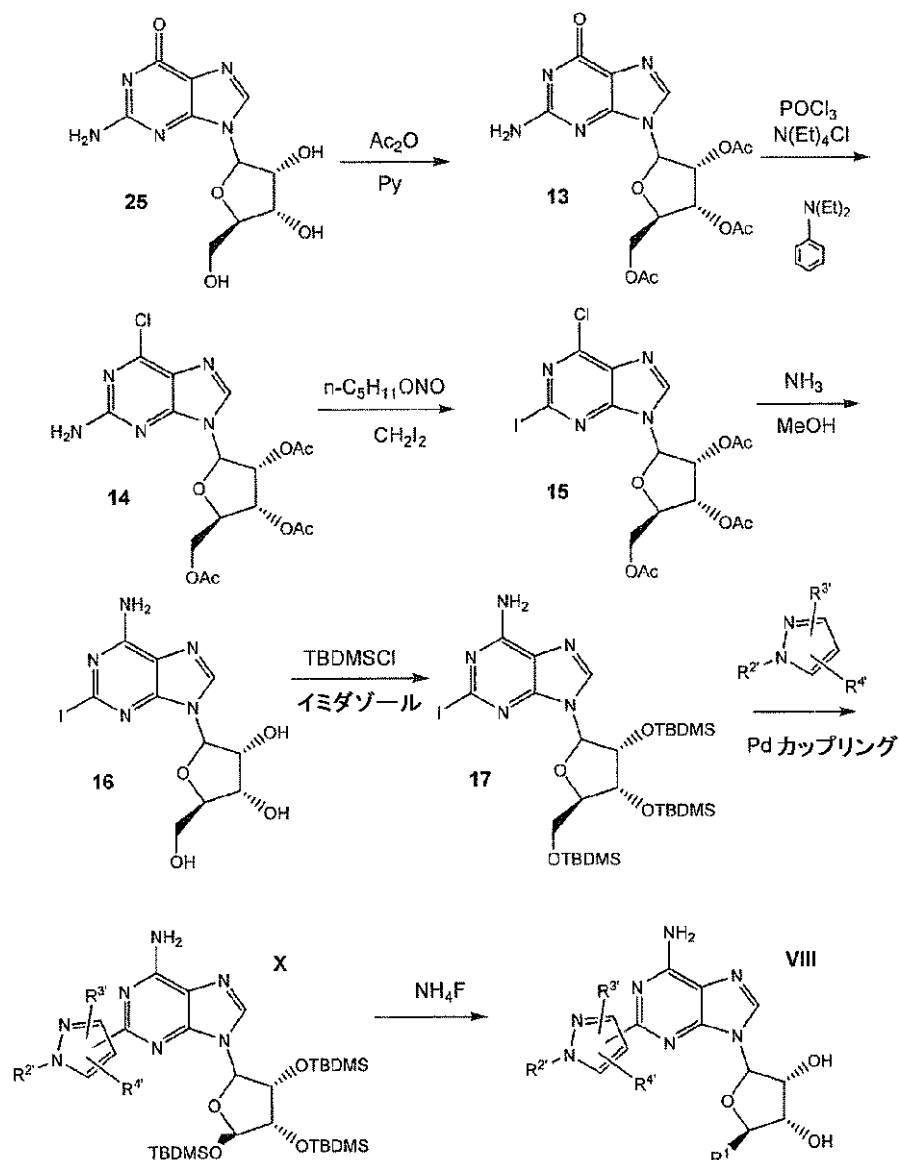
あるいは、一般式VIIを有する化合物はまた、スキーム7に示されるように、Su

z u k i 型カップリングによって調製され得る。

【 0 1 0 9 】

【 化 1 3 】

スキーム 7



10

20

30

40

2 - ヨードアデノシン 16 を、グアノシン 25 から出発し、文献の手順 (M. J. Robins ら、Can. J. Chem. (1981), 59, 2601 - 2607; J. F. Cerster ら、Org. Synthesis - 242 - 243; V. Nair ら、J. Org. Chem., (1988), 53, 3051 - 3057) に従って、4 工程で調製し得る。16 と適切に置換されたピラゾールボロン酸との、塩基の存在下でのパラジウムにより媒介される Suzuki カップリングは、一般式 VII I を有する最終化合物を提供し得る (A. Suzuki, Acc. Chem. Res., (1982), 15, 178)。必要であれば、Suzuki カップリングの前に、16 の 2' 位、3' 位、5' 位のヒドロキシルを TBDMS エーテルとして保護し得る。

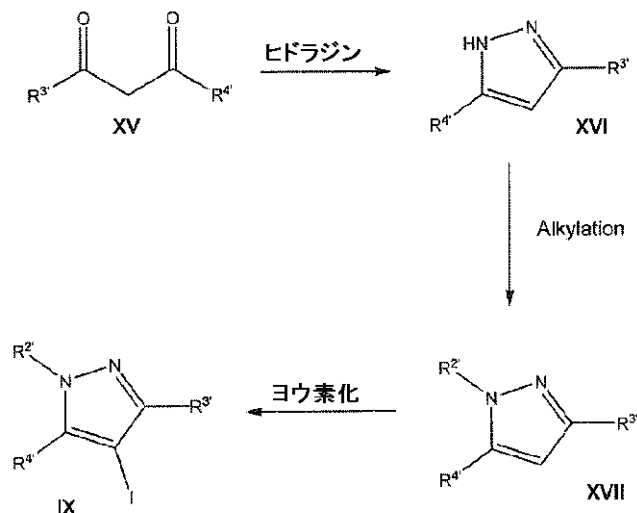
【 0 1 1 0 】

一般式 I X を有する化合物は、市販されているか、またはスキーム 8 に示される工程に従って調製されるかの、いずれかであり得る。

【 0 1 1 1 】

【化 1 4】

スキーム 8



10

20

式 X V の 1 , 3 - ジケト化合物とヒドラジンとの、適切な溶媒中での縮合は、一般式 X V I を有するピラゾールを与え得る (R . H . W i l e y ら、 O r g . S y n t h e s i s , C o l l . 第 I V 巻 (1 9 6 3)、3 5 1)。これらのピラゾールを、種々のハロゲン化アルキルで N - アルキル化して、式 X V I I の化合物を与え得、これらの化合物は、ヨウ素化すると、一般式 I X を有する 4 - ヨード誘導体を与える (R . H u t t e l ら、 J u s t u s L i e b i g s A n n . C h e m . (1 9 5 5)、5 9 3、2 0 0)。

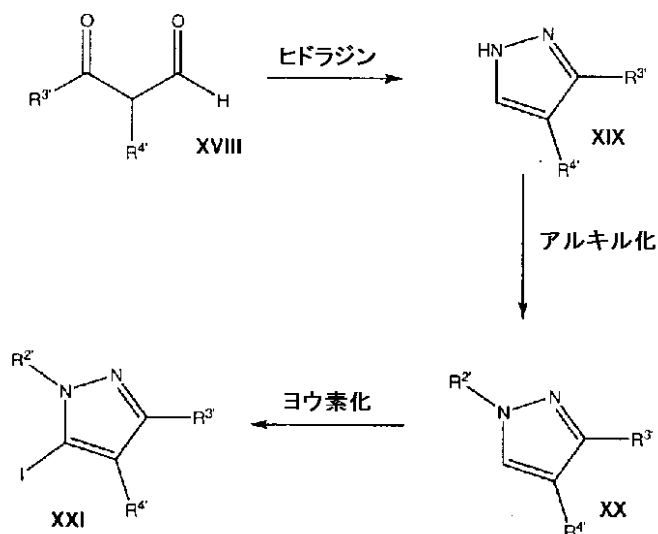
【 0 1 1 2】

一般式 X X I を有する 5 - ヨードピラゾールは、スキーム 9 に概説される工程に従って調製され得る。

【 0 1 1 3】

【化 1 5】

スキーム 9



30

40

式 X V I I I の 1 , 3 - ジケト化合物とヒドラジンとの、適切な溶媒中での縮合は、一般式 X I X を有するピラゾールを与え得る。これらのピラゾールは、種々のハロゲン化アルキルで N - アルキル化されて、式 X X の化合物を与え得る。強塩基での 5 - H の引抜き、引き続くヨウ化物でのクエンチにより、一般式 X X I を有する 5 - ヨード誘導体が得られ得る (F . E f f e n b e r g e r ら、 J . O r g . C h e m . (1 9 8 4)、4 9、

50

4 6 8 7)。

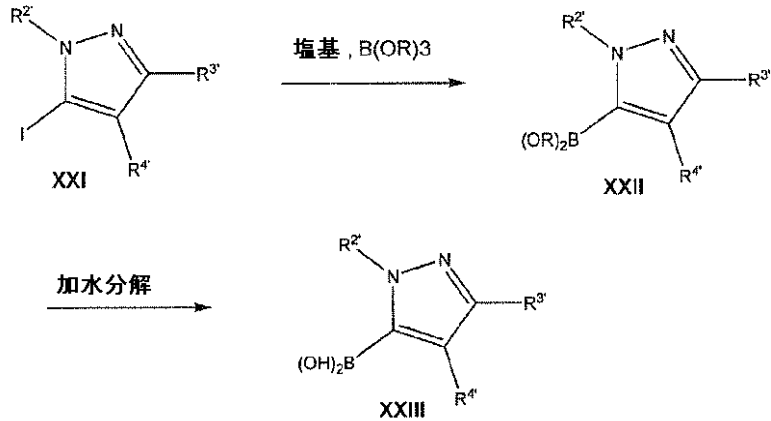
【 0 1 1 4 】

4 - ヨードピラゾールまたは 5 - ヨードピラゾールは、スキーム 1 0 に示されるように、対応するボロン酸に転換され得る。

【 0 1 1 5 】

【 化 1 6 】

スキーム 10



10

20

n - B u L i との金属交換反応、引き続くトリメチルボレートでの処理は、一般式 X X I I を有する化合物を与え得、この化合物は、加水分解すると、一般式 X X I I I を有するボロン酸を提供し得る (F . C . F i s c h e r ら、R E C U E I L (1 9 6 5)、8 4、4 3 9)。

【 0 1 1 6 】

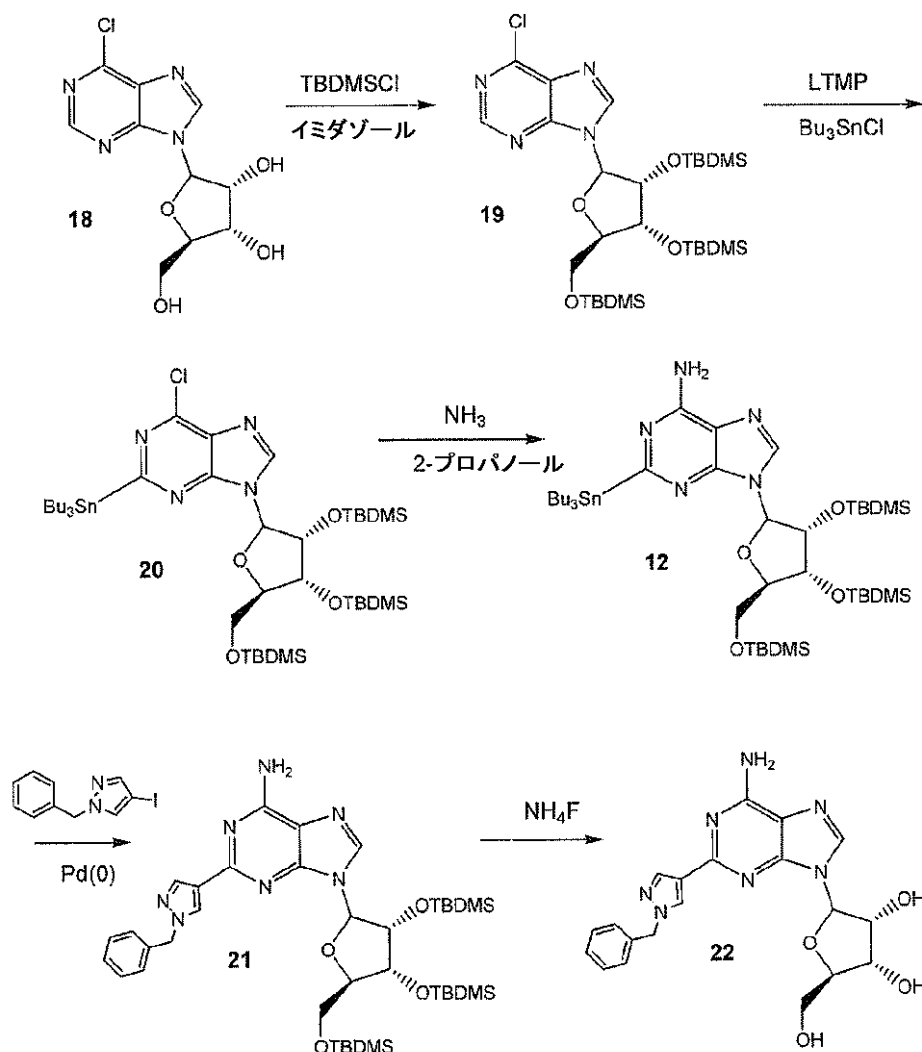
以下のスキーム 1 1 に示されるように、2 - スタンニルアデノシン 1 2 を、市販の 6 - クロロプリンリボシドから、文献の手順 (K . K a t o ら、J . O r g , C h e m . (1 9 9 7)、6 2、6 8 3 3 - 6 8 4 1) に従って、3 工程で調製した。

【 0 1 1 7 】

30

【化 17】

スキーム 11



10

20

30

トリ TBDMS 誘導体を、18 を TBDMSCl およびイミダゾールで DMF 中で処理することにより得た。LTMP でのリチウム化、引き続く塩化トリ n - ブチルスズでのクエンチにより、2 - スタンニル誘導体 20 のみを得た。2 - プロパノール中でのアンモノリシスにより、2 - スタンニルアデノシン 12 を得た。12 と 1 - ベンジル - 4 - ヨードピラゾールとの、Pd (P Ph ₃)₄ および CuI の存在下での Stille カップリングは、21 を生じた (K . Kato ら、J . Org . Chem . (1997) , 62 , 6833 - 6841) 。メタノール中 0 . 5 M のフッ化アンモニウムでの、2' 位、3' 位および 5' 位のヒドロキシル上のシリル基の脱保護は、22 を良好な収率で与えた。

40

【0118】

本発明の化合物を調製するために使用される方法は、上に記載された方法に限定されない。さらなる方法は、以下の情報源に見出され得、そして本明細書中に参考として援用される (J . March , Advanced Organic Chemistry ; Reaction Mechanisms and Studies (1992) , A Wiley Interscience Publications ; および Tsuji , Palladium reagents and catalysis - Innovations in organic synthesis , John Wiley and Sons , 1995) 。

【0119】

本発明の最終化合物が塩基性機を含む場合、酸付加塩が調製され得る。これらの化合物

50

の酸付加塩は、標準的な様式で、適切な溶媒中で、親化合物および過剰の酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸、またはメタンスルホン酸）から調製される。塩酸塩形態が、特に有用である。最終化合物が酸性基を含む場合、陽イオン性塩が調製され得る。代表的に、親化合物は、適切な陽イオンを含む過剰のアルカリ試薬（例えば、水酸化物、炭酸塩またはアルコキシド）で処理される。 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} および NH_4^+ などの陽イオンは、薬学的に受容可能な塩に存在する陽イオンの例である。内部塩または双性イオンから得られる特定の化合物もまた、認容可能であり得る。

【0120】

本発明が、ここで十分に記載された。多くの変更および改変が、本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく本発明に対してなされ得ることが、当業者に明らかである。

【実施例】

【0121】

（実施例1）

リガデノソン（ $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 IV ）による冠状血管拡張および血行力学に対するカフェイン（ $1 \text{mg}/\text{kg} \sim 10 \text{mg}/\text{kg}$ ）の影響を、意識のあるイヌにおいて決定した。リガデノソンによる、冠状血管拡張の持続時間は、カフェインの用量に依存して減衰したが、冠状血管の充血のピークの増加は減衰しなかった。カフェイン（ $4 \text{mg}/\text{kg}$ および $10 \text{mg}/\text{kg}$ ）は、平均動脈圧および心拍数に対するリガデノソンの影響を有意に低下させた。これらの結果は、 A_2A アデノシンレセプターアゴニストを用いる薬理学的ストレス試験の直前のカフェインの消費が、この薬物により引き起こされる冠状血管拡張の持続時間を短縮し得ることを示唆する。

【0122】

略語のリスト：

C B F：冠状血管血流

M A P：平均動脈圧

H R：心拍数

L V S P：左心室の収縮期血圧。

【0123】

（方法）

慢性的に器具を装着した16匹の雄性雑種犬（体重 $22 \text{kg} \sim 30 \text{kg}$ ）を、この研究において使用した。動物のプロトコルは、Institutional Animal Care and Use Committee of New York Medical Collegeによって認可されており、そしてGuide for the Care and Use of Laboratory Animal by the United States National Institutes of Healthに適合する。

【0124】

（外科手術手順）

イヌをアセプロマジン（ $0.3 \text{mg}/\text{kg}$ 、 IM ）で鎮静させ、そしてペントバルビタールナトリウム（ $25 \text{mg}/\text{kg}$ 、 IV ）で麻酔した。挿管後、イヌを室内の空気で人工的に換気した。開胸を、第五肋間隙に、滅菌技術を使用して作製した。Tygonカテーテル（Cardiovascular Instruments, Wakefield, MA）を下行胸大動脈に挿入し、そして別のカテーテルを左心房に挿入した。9匹のイヌにおいて、超音波流れ変換機（Transonic Systems, Ithaca, NY）を、左旋回冠状動脈の周囲に配置した。固相圧力ゲージ（P6.5, Konisberg Instruments, Pasadena, CA）を、尖を通して左心室内に配置した。胸部を層で閉じた。カテーテルおよびワイヤを皮下に通し、そしてイヌの頸部の後ろで皮膚を通して体外に出した。イヌを外科手術から回復させ、その後、実験を実施し、そして台の上に寝そべるように訓練した。

【0125】

(冠状血管血流および血行力学的測定)

大動脈カテーテルをひずみゲージ変換機 (P23ID, LDS Test and Measurement, Valley View, OH) に接続することにより、段階ごとの動脈圧を測定した。左心室圧を固体圧力ゲージにより測定した。CBF (mL/分) を、超音波流れ変換機から、Transonic 流量計 (T206, Transonic Systems, Ithaca, NY) を使用して測定した。2つの指標 (1) CBF の最大増加および (2) CBF の2倍の増加の持続時間 (CBF がベースライン CBF の2倍以上のレベルまで上昇する期間) を使用して、リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張を説明した。全ての圧力データおよび流量データを、Ponemah System (Version 3.30 または 4.20, LDS Test and Measurement, Valley View, OH) を使用して獲得および分析した。MAP および HR を、段階ごとの血圧から計算し、そして $LV\ dp/dt_{max}$ を、左心室の収縮期血圧から計算した。

10

【0126】

(実験プロトコル)

実験の日に、イヌを台に乗せ、この台の上で、イヌは実験中おとなしく横たわっていた。イヌを騒がせずに薬物を投与するために、カテーテルを脚の末梢静脈に挿入し、そして注入ラインに取り付けた。MAP、HR および CBF が安定した後に、実験を開始した。

20

【0127】

(MAP および HR に対するカフェイン単独の影響、ならびに血漿中カフェイン濃度の決定 (パート I))

3つの実験を、群内の各イヌに対して実施した。各実験において、イヌにカフェインの (1分~3分にわたる) IV 注射を、2 mg/kg、4 mg/kg または 10 mg/kg の用量で与えた。各イヌに、ランダムな様式で、3用量までのカフェインを (異なる日に) 与えた。MAP および HR を 120 分間連続的に記録し、そして血漿中カフェイン濃度の測定のために、3 mL の血液を、大動脈カテーテルから、カフェインの投与の 2.5 分後、5 分後、15 分後、30 分後、60 分後、90 分後および 120 分後に採取した。

【0128】

(リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張および血行力学の変化に対するカフェインの影響 (パート II))

30

各イヌに、5 μ g/kg のリガデノソンの IV 注射を与えた。45 分後、1 mg/kg のカフェイン (IV) を投与した。カフェインの注射の約 45 分後、リガデノソンの2回目の注射を与えた。LVSP、 $LV\ dp/dt_{max}$ 、MAP、HR および CBF を連続的に記録した。血液サンプルを、リガデノソンの注射の1分後、3分後、5分後、15分後、30分後、45分後、および60分後に左心房カテーテルから採取した。

【0129】

その後の日に、プロトコルおよび血液サンプリングを、異なるカフェイン用量 (2 mg/kg、4 mg/kg または 10 mg/kg) で同じイヌにおいて繰り返した。

【0130】

40

4匹のイヌにおいて、2用量のリガデノソン (5 μ g/kg、IV) を90分の間隔を空けて (血液サンプリングなしで) 与え、リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張のタキフィラキシーが存在するか否かを決定した。

【0131】

(薬物)

リガデノソンは、滅菌ストック溶液として CV Therapeutics, Inc. により供給され (ロット番号 803604、0.08 mg/mL)、これを、注射前に 15% プロピレングリコール (pH 7) を使用して作製し、そして通常の生理食塩水で希釈した。カフェインを、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) から購入し、そして通常の生理食塩水に溶解した (10 mg/mL)。

50

【 0 1 3 2 】

(統計学的分析)

ベースラインにおけるパラメータの値と、薬物投与後の示される時点におけるパラメータの値との間の差の統計学的有意性を、One - Way Repeated Measures ANOVAを使用して、Tukey 試験に従って決定した。カフェインの非存在下でのリガデノソンに対する応答と、カフェインの存在下でのリガデノソンに対する応答との間の差の統計学的有意性を、Two - Way Repeated Measures ANOVAを使用して、Tukey 試験に従って決定した。p < 0 . 0 5である結果を有意とみなした。コンピュータベースのソフトウェアパッケージ (SigmaStat 2 . 0 3) を、統計学的分析のために使用した。全てのデータは、平均 ± SEMとして与えられる。

10

【 0 1 3 3 】

(結果)

(MAPおよびHRに対するカフェイン単独での影響、ならびに血漿中カフェイン濃度)

カフェインの2 mg / kgでのIV注射は、MAPおよびHRに有意な変化をもたらさなかった。4 mg / kgのカフェインは、注射の2 . 5分後と5分後との両方において、MAPの約12 mm Hgの有意な増加をもたらし、HRには有意な変化がなかった。10 mg / kgのカフェインは、MAPの有意な増加 (2 . 5分、5分および15分において5 mm Hg ~ 9 mm Hg、p > 0 . 0 5) をもたらししたが、注射の30分後 ~ 120分後に、HRを16回 / 分 ~ 24回 / 分だけ減少させた。血漿中カフェイン濃度は、カフェイン注射の30分後 ~ 120分後の範囲で、比較的狭い範囲内のままであった (表1)。これらの結果に基づいて、カフェイン投与の45分後が、リガデノソンにより誘導されるCBFおよび血行力学の変化に対するカフェインの影響を決定するために最適であることが結論付けられた。

20

【 0 1 3 4 】

【表 1】

表 1 意識のあるイヌにおける、MAPおよびHRに対するカフェイン(IV)の影響、ならびに血漿中カフェイン濃度

	ベースライン	2.5 分	5 分	15 分	30 分	60 分	90 分	120 分
MAP (mm Hg)								
2 mg/kg	107±4	110±5	108±3	106±4	104±4	112±5	111±7	109±6
4 mg/kg	97±3	109±6*	108±6*	99±4	103±4	104±2	108±4*	104±4
10 mg/kg	99±4	109±5	107±3	105±4	101±3	107±4	104±6	102±2
HR (回/分)								
2 mg/kg	95±6	95±5	91±5	85±6	81±7	90±9	87±5	88±6
4 mg/kg	100±8	104±5	102±4	88±6	90±7	85±7*	90±7	86±5
10 mg/kg	103±5	100±4	101±4	93±5	87±5*	83±2*	80±5*	80±4*
カフェインレベル (μM)								
2 mg/kg	—	19±0.98	15±0.29	12±0.19	11±0.10	9.9±0.11	9.1±0.11	8.7±0.18
4 mg/kg	—	35±0.93	28±1.28	22±0.89	20±0.74	17±1.07	17±0.64	16±0.98
10 mg/kg	—	76±3.00	67±2.19	52±1.37	47±2.14	45±1.22	41±1.78	37±1.78

MAP: 平均動脈圧。

HR: 心拍数。

平均 ± SEM, n = 5 (カフェインレベルについては n = 6)。

ベースラインは、カフェインの注射前の値である。

* ベースラインと比較して p < 0.05。

(リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張に対するカフェインの影響)
(時間コントロール群)

4匹のイヌにおいて、リガデノソン(5 μg/kg)のIV注射は、CBFの有意な増加をもたらした。最大CBFは、ベースライン値である37 ± 1 mL/分から、178 ± 17 mL/分まで増加し、そしてCBFの2倍の増加の持続時間は、401 ± 45秒であった。リガデノソンの2回目の注射は、90分後に同じ冠状血管拡張を生じた(図1)。最大CBFは、ベースライン値である35 ± 1 mL/分から、176 ± 6 mL/分まで増加し、そしてCBFの2倍の増加の持続時間は、395 ± 43秒であった。リガデノソン

10

20

30

40

50

の2回の注射により引き起こされるベースラインのC B F、最大C B F、またはC B Fの2倍の増加の持続時間のいずれにも、統計学的に有意な差はなかった(図1)。

【0135】

(リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張に対するカフェインの影響)

カフェインの非存在下では、リガデノソン(5 μ g/kg)のIV注射は、C B Fを、ベースライン値である 34 ± 2 mL/分から、ピークである 191 ± 7 mL/分まで増加させ、そしてリガデノソンにより引き起こされるC B Fの2倍の増加の持続時間は、 515 ± 71 秒であった($n = 8$)。

【0136】

C B Fのベースライン値は、カフェイン処置の前後で有意には異ならなかった(1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg、および10 mg/kgの投与の45分後)(図2、時刻0)。1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgおよび10 mg/kgのカフェインの存在下では、リガデノソンにより引き起こされるC B Fの最大増加は、コントロール(カフェインの非存在下)から有意には低下しなかった。リガデノソンにより誘導されるC B Fの最大増加は、1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgおよび10 mg/kgのカフェインの存在下で、それぞれ $2 \pm 3\%$ 、 $-0.7 \pm 3\%$ 、 $-16 \pm 5\%$ および $-13 \pm 8\%$ 変化したのみであった(全て $p > 0.05$ 、図2)。対照的に、リガデノソンにより引き起こされるC B Fの2倍の増加の持続時間は、試験した全てのカフェイン投薬量において、有意に減少した。C B Fの2倍の増加の持続時間の減少は、1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgおよび10 mg/kgのカフェインの存在下で、コントロールからそれぞれ $17 \pm 4\%$ 、 $48 \pm 8\%$ 、 $62 \pm 5\%$ および $82 \pm 5\%$ であった(全て $p < 0.05$)(図4)。しかし、リガデノソンにより増加したC B Fは、1 mg/kg、2 mg/kgおよび4 mg/kgのカフェインの存在下で、3分間以上、ベースラインレベルの2倍以上のままであった(図2)。

【0137】

(リガデノソンおよびカフェインの血漿中濃度)

カフェインの非存在下で、リガデノソン(5 μ g/kg)のIV注射は、血漿中リガデノソン濃度の、持続時間の短い増加を引き起こし、この濃度は、約1分でピークに達し、そして急激に低下した。リガデノソンの薬理学的プロファイルは、1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgまたは10 mg/kgのカフェインによって変化しなかった(図3)。

【0138】

血漿中カフェイン濃度は、1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgおよび10 mg/kgでのカフェインの投与後45分であってリガデノソンの2回目の注射前(図21の下のパネルにおける時刻0)において、それぞれ 5 ± 0.2 μ M、 10 ± 0.6 μ M、 18 ± 0.8 μ Mおよび 52 ± 1.8 μ Mであった。血漿中カフェイン濃度は、注射前の時点(時刻0)からリガデノソンの2回目の注射の30分後まで、比較的一定のレベルに維持された(図3、下のパネル)。

【0139】

(リガデノソンにより誘導される血行力学の変化に対するカフェインの影響)

表2は、カフェインの非存在下または1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgおよび10 mg/kgのカフェインの存在下のいずれかでの、リガデノソンの投与後の様々な時点における、MAPおよびHRの値を示す(ピーク応答を含まない)。表2に示されるように、1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgまたは10 mg/kgのカフェインは、カフェインの投与の45分後に、血行力学を有意には変更しなかった(コントロールならびに1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kgおよび10 mg/kgのカフェインについてのベースライン値)。

【0140】

10

20

30

40

【 2 】

表 2 意識のあるイヌにおける、リガデノソン (5 µg/kg, IV) により誘導される MAP および HR の変化に対するカフェインの影響

MAP (mm Hg)	ベースライン	0.5 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	10 分	15 分	20 分
コントロール	104±3	97±2	93±3*	92±4*	92±3*	94±3*	96±3*	97±4	96±4	96±3
カフェイン (1 mg/kg)	109±5	105±3	100±4	102±4	101±5	105±4	104±3	104±4	106±4†	102±4
コントロール	97±3	89±5	89±5	91±5	91±3	93±4	90±3	91±2	96±3	97±3
カフェイン (2 mg/kg)	110±6†	106±7†	102±7†	104±7†	106±5†	105±7†	103±6†	106±5†	107±7†	111±8†
コントロール	110±3	107±6	95±5*	99±4*	98±4*	100±2	100±2	100±2	101±4	102±4
カフェイン (4 mg/kg)	112±3	109±5†	107±5†	107±4†	109±3†	112±3†	111±5†	109±3†	107±3	103±1
コントロール	99±3	93±3	86±4*	89±4*	89±4*	92±4	92±4	95±4	93±6	98±5
カフェイン (10 mg/kg)	106±3	116±7†	115±4†	112±5†	111±4†	112±6†	111±4†	110±4†	113±5†	111±5†
HR (bpm)										
コントロール	84±6	138±10*	144±13*	142±9*	131±9*	125±8*	121±8*	100±7	94±7	89±7
カフェイン (1 mg/kg)	74±5	126±7*	135±9*	131±12*	119±9*	110±4*†	106±7*†	89±7	87±7	81±8
コントロール	83±7	160±13*	145±7*	150±4*	137±5*	127±4*	129±6*	104±5	104±6	93±7
カフェイン (2 mg/kg)	75±5	121±10*†	125±10*†	122±5*†	110±3*†	106±4*†	97±3†	84±5†	85±6†	84±5
コントロール	89±7	166±18*	163±8*	158±6*	141±4*	131±6*	128±7*	113±5	102±6	101±6
カフェイン (4 mg/kg)	81±9	126±12*†	114±11*†	106±12*†	102±7†	94±8†	94±7†	85±8†	85±8	87±7†
コントロール	76±4	149±15*	144±7*	148±5*	135±4*	130±5*	127±6*	105±4	98±3	99±7
カフェイン (10 mg/kg)	78±6	115±12*†	102±6*†	106±11*†	96±7†	94±8†	93±5†	88±7†	88±6	86±4

MAP: 平均動脈圧。 HR: 心拍数。 平均 ± SEM, n = 6 (カフェイン 1 mg/kg n = 7, カフェイン 2 mg/kg MAP については n = 5)。

ベースラインは、リガデノソンの注射前の値である。1, 2, 4 および 10 mg/kg のカフェインについてのベースラインは、カフェインの注射の 45 分後の値であった。* ベースラインと比較して p < 0.05。† コントロールと比較して p < 0.05。

注: 2 mg/kg のカフェインの存在下では、全ての時点における MAP の値は、コントロールより有意に高かったが、リガデノソンの IV 注射後の MAP の変化率は、コントロールにおける変化率から統計学的に異ならなかった。

リガデノソン (5 µg / kg) の IV 注射は、MAP の穏やかな低下をもたらした。リガデノソンは、MAP (ピーク) を、カフェインの非存在下でのベースライン値である 102 ± 2 mm Hg から 15 ± 2 % だけ低下させた (n = 9)。1 mg / kg および 2 mg / kg のカフェインの存在下では、リガデノソンにより引き起こされる MAP のピーク減少は変化しなかった (それぞれ、ベースラインから 13 ± 2 % 対 13 ± 1 %)。しかし、4 mg / kg のカフェインの存在下では、リガデノソンは、ピーク MAP をベースラインから 2 ± 5 % のみ低下させた。10 mg / kg のカフェインの存在下では、リガデノソンは、MAP を増加させたが、有意ではなく、ベースラインから 9 ± 6 % であった。

10

20

30

40

50

【0141】

リガデノソン (5 μ g / kg) の I V 注射は、8 分間 ~ 9 分間続く H R の増加をもたらした。リガデノソンは、H R (ピーク) を、ベースライン値である 80 ± 4 回 / 分から 114 ± 14 % だけ増加させた ($n = 9$)。1 mg / kg のカフェインは、リガデノソンにより引き起こされる心頻拍を顕著には変化させなかった。ピーク H R は、ベースラインから 124 ± 12 % だけ増加した。2 mg / kg、4 mg / kg または 10 mg / kg のカフェインは、リガデノソンにより誘導される心頻拍を、用量依存様式で有意に変化させた。ピーク H R は、ベースラインからそれぞれ 109 ± 21 %、 79 ± 20 %、および 74 ± 16 % だけ増加した (全て、コントロールと比較して $p < 0.05$)。

【0142】

リガデノソンは、L V S P (ピーク) を、ベースライン値である 139 ± 5 mm Hg から 9 ± 1 % だけ低下させた ($n = 8$)。1 mg / kg および 2 mg / kg のカフェインの存在下では、リガデノソンは、L V S P を、ベースラインからそれぞれ 9 ± 3 % および 6 ± 2 % だけ、さらに有意に低下させた。4 mg / kg のカフェインの存在下では、リガデノソンは、L V S P の有意な低下をもたらさず (コントロールから 1 ± 5 % の低下、 $p > 0.05$)、一方で、10 mg / kg のカフェインの存在下では、リガデノソンは、L V S P を有意に増加させた (コントロールから 11 ± 7 % の増加)。

【0143】

5 μ g / kg のリガデノソンの I V 注射は、L V d P / d t _{max} の増加をもたらした。リガデノソンは、L V d P / d t _{max} (ピーク) を、ベースライン値である 3240 ± 196 mm Hg / s から 65 ± 7 % だけ増加させた。リガデノソンにより誘導される L V d P / d t _{max} の増加に対するカフェインの影響は、一貫しなかった。リガデノソンにより引き起こされる L V d P / d t _{max} の増加は、1 mg / kg のカフェインの存在下でわずかに大きかった。2 mg / kg および 4 mg / kg のカフェインの存在下では、リガデノソンにより誘導される L V d P / d t _{max} の増加は、わずかに小さかった。リガデノソンにより誘導される L V d P / d t _{max} の増加は、10 mg / kg のカフェインの存在下では、変化しなかった。

【0144】

C B F の増加の大きさと、冠状血管拡張の持続時間との両方が、心筋層灌流画像化における正確な診断のために重要である。この研究の最も重要な知見は、カフェインが、リガデノソンに応答しての冠状血管拡張の持続時間を減衰させるが、C B F のピーク増加を減衰させないことである。従って、A_{2A} レセプターにより媒介される冠状血管拡張の持続時間は、カフェインによる拮抗作用に対して、ピーク C B F よりも感受性が高い。

【0145】

カフェインは、全てのアデノシンレセプター亜型の、非特異的かつ非選択的なアゴニストである。ヒトアデノシン A₁、A_{2A}、A_{2B} および A₃ レセプターに対するカフェインの親和性 (K_i) は、それぞれ 12 μ M、2.4 μ M、13 μ M および 80 μ M である (Fredholm ら (1999) . Pharmacol Rev, 51: 83 - 133)。多数の研究が、ヒトおよびイヌにおいて、アデノシン (Smitz ら (1990) Clin Pharmacol Ther, 48: 410 - 8; Kubo ら (2004) J Nucl Med, 45: 730 - 8; Lapeyre ら (2004) J Nucl Cardiol, 11: 506 - 44)、ジピリダモール (Smitz ら (1991) J Nucl Med, 32: 1538 - 41; Kubo ら (2004) J Nucl Med, 45: 730 - 8; Lapeyre ら (2004) J Nucl Cardiol, 11: 506 - 11) および A_{2A} レセプターアゴニストである ATL - 146e (Riou ら (2002) J Am Coll Cardiol, 40: 1687 - 94) により誘導される冠状血管拡張をカフェインが減衰させ得ることを示している。従って、カフェインの作用は、これらのストレス剤を使用する研究において、偽陰性の心筋層灌流画像化を生じ得る (Smitz ら (1991) J Nucl Med, 32: 1538 - 41)。しかし、1 つの報告は、カフェインが、冠状動脈疾患を有する患者において、分画

10

20

30

40

50

流れ余量により測定される、アデノシンにより誘導される冠状血管充血を変化させないことを示した (Aqelら (2004) *Am J Cardiol*, 93:343-6)。

【0146】

本実施例の結果は、リガデノソンにより誘導される冠状血管充血をカフェインが独特のパターンで減衰させる (すなわち、リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張の持続時間をカフェインが用量依存様式で選択的に減衰する) が、CBFの最大増加を顕著には変化させないことを、初めて明らかにする。1mg/kg ~ 10mg/kgの用量のカフェインは、血漿中リガデノソンのピーク濃度を低下させず、リガデノソンの薬理学的プロファイルも変化させなかった。A_{2A} レセプターの異なる親和性、ならびにリガデノソンおよびカフェインの薬理学的プロファイルは、カフェインの存在下でリガデノソンにより引き起こされる冠状血管充血の減衰の独特なパターンを説明し得る。注射の直後に、リガデノソン分子は、冠状血管循環におけるA_{2A} レセプターのほとんどと結合し得、これによって、全ての用量のカフェインの存在下で、CBFの類似の最大増加をもたらす。注射の短時間後に、血漿中リガデノソン濃度は急激に低下したが、血漿中カフェイン濃度は、比較的一定なままであった。従って、カフェイン分子がより多くのA_{2A} レセプターを占有するので、リガデノソンに対するピーク応答後のCBFの増加は、カフェインの存在下ではより急激に低下し、これによって、リガデノソンによりもたらされる冠状血管拡張の持続時間が短縮する。これらの結果は、カフェインが、意識のあるイヌにおいて、リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張の持続時間の用量依存的な減衰をもたらしたが、リガデノソンにより増加したCBFは、1mg/kg、2mg/kgおよび4mg/kgのカフェイン (1杯 ~ 2杯のコーヒーの消費と等価) の存在下で、3分間以上にわたってベースラインの2倍以上に維持されたことを示す。より最近では、アデノシン投与の1時間前に摂取される1杯の8オンスカップのコーヒーが、シングルフォトンエミッションコンピュータ連動断層撮影によって研究される可逆的欠損の、存在も重篤度も妨害しなかったことが報告された (Zoghbiら (2006) *J Am Coll Cardiol*, 47:2296-302)。

【0147】

A_{2A} レセプターの脱感作が、細胞ベースの実験モデルにおいて報告されている (Anand-Srivastavaら (1989) *Mol Cell Endocrinol*, 62:273-9、Ramkumarら (1991) *Mol Pharmacol*, 40:639-47)。しかし、関連する研究は、1.0μg/kgのリガデノソンの3つの連続した投与 (5分 ~ 10分の間隔を空ける) が、意識のあるイヌにおいて、CBFの類似のピーク増加をもたらすことを実証した (Trochuら (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41:132-9)。さらに、本研究において、時間コントロール実験を意識のある4匹のイヌに対して実施し、リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張のタキフィラキシーが存在するか否かを決定した。これらの結果は、リガデノソンの2回の注射により誘導される、CBFの最大増加またはCBFの2倍の増加の持続時間のいずれにも、有意な差がないことを示した (図1)。従って、カフェインの存在下でリガデノソンにより誘導される減衰した冠状血管の充血は、主として、カフェインによるA_{2A} レセプターの競合的な拮抗作用に起因するようである。

【0148】

本研究はまた、リガデノソンのIV注射が、意識のあるイヌにおいて、MAP (表2) およびLVSPの穏やかな低下、ならびにHR (表2) およびLV dP/dt_{max}のわずかな増加をもたらすことを示した。本研究における、MAPおよびHRのリガデノソンにより誘導される変化は、関連する研究 (Trochuら (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41:132-9、Zhaoら (2003) *J Pharmacol Exp Ther*, 307:182-9) と一致した。これらの関連する研究は、リガデノソンにより誘導されるMAPの穏やかな低下が、末梢血管の拡張に起因することを示した。このことは、リガデノソンによる、全末梢血管抵抗 (TPR) の低下および下半身の血管の拡張により証明された (Zhaoら (2003) *J Pharm*

acol Exp Ther, 307:182-9)。

【0149】

カフェインは、ヒトにおいて、ジピリダモールにより誘導される血圧の増加を、用量依存様式で減衰させることが示されている (Smittsら (1991) Clin Pharmacol Ther, 50:529-37)。本研究は、意識のあるイヌにおいて、リガデノソン (新しいアデノシン A_{2A} レセプターアゴニスト) により誘導される低血圧症の減衰を、カフェインが用量依存的にもたらすことをさらに確認した。アデノシンは、ヒトにおいて、交感神経の活性を増加させ得、これによって心頻拍をもたらすことが報告された (Biaggioniら (1991) Circulation, 83:1668-75)。本実施例の結果は、リガデノソンの IV 注射が、意識のあるイヌにおいて、かなり10の心頻拍をもたらすことを示した。このことは、関連する研究と一致する (Trochuら (2003) J Cardiovasc Pharmacol, 41:132-9、Zhaoら (2003) J Pharmacol Exp Ther, 307:182-9)。より重要なことには、1つの最近の研究は、目覚めたラットにおけるリガデノソンにより誘導される心頻拍が、交感神経の興奮により直接媒介されることを示した (Dhall10aら (2006) J Pharmacol Exp Ther, 316:695-702)。この研究において、リガデノソンにより誘導される心頻拍は、ヘキサメトニウム (神経節遮断薬) により除かれた。本実施例の研究は、カフェインが、意識のあるイヌにおいて、リガデノソンにより誘導される心頻拍を用量依存様式で減衰させることを実証した。しかし、リガデノソンにより誘導される心頻拍の、カフェインによる低下についての機構は、未決定である。20

【0150】

要約すると、上記実施例の結果は、1 mg/kg ~ 10 mg/kg のカフェインの IV 用量が、

(1) カフェインの血漿中濃度が $52 \pm 2 \mu\text{M}$ 程度に高い場合、45分においてベースライン CBF および血行力学を変化させなかったこと；

(2) リガデノソンにより誘導される CBF のピーク増加を有意には低くさせなかったこと；

(3) リガデノソンにより誘導される冠状血管拡張の持続時間の用量依存的な減少をもたらしたこと；ならびに

(4) リガデノソンにより誘導される洞性頻拍および低血圧症を弱めたことを示す。30

【0151】

(実施例2)

(目的)

一次的な目的は、200 mg の経口用量のカフェインの、リガデノソンにより誘導された心筋層血流 (MBF) (カフェイン摂取の約2時間後に測定された) に対する影響を評価することであった。二次的な目的は、以下のものを含んだ：

- ・事前のカフェインありおよびなしでの、リガデノソンにより誘導される心拍数 (HR) の応答を評価すること

40

- ・リガデノソンにより誘導される、MBF の増加と HR の変化との間の関係、および経口カフェインにより変化するか否かを評価すること

- ・事前のカフェインありおよびなしでの、リガデノソンにより誘導される血圧 (BP) の応答を評価すること

- ・事前のカフェインありおよびなしでの、リガデノソンの安全性および許容性を評価すること

- ・リガデノソンに対する MBF 応答に対する、事前のカフェインの影響が、男性志願者と女性志願者との間で異なるか否かを評価すること。

【0152】

(方法)

10

20

30

40

50

この試験は、カフェインありおよびなしでの、正常な被験体におけるリガデノソンの、無作為化された二重マスクの交差研究であった。安静時およびストレス時の陽電子断層撮影（PET）走査を、リガデノソン投与（1回の400 μ gの静脈内（IV）用量、10秒間にわたって投与、続いて5 mLの生理食塩水でフラッシュ）後、およびカフェイン200 mgまたはプラシーボを2日の試験日の各々に投与した後に実施した。150水を、PET走査における放射性核種として使用した。投与日と投与日との間に1日～14日の洗い出し期間が存在した。血液サンプルおよび安全性の測定値を、薬物投与の120分後まで収集した。

【0153】

（被験体の数（計画および分析））

40人の被験体が評価可能なデータを伴う研究を完了するように、研究を、52人の被験体（各交代の順序に26人）を登録するように設計した。45人の被験体が登録されて無作為化され、そして43人の被験体にリガデノソンを投与し、このうちの41人の被験体がこの研究を完了し、40人の被験体が効力について評価可能であり、そして2人の被験体が尚早に終了した。

10

【0154】

（診断および包含の主要な基準）

文書によるインフォームドコンセントを提供し、そして非喫煙者でありかつ定期的にコーヒーを飲む（1日あたり少なくとも1杯）、健康な成人の男性または女性（18歳以上）を、この研究に含まれる被験体とみなした。登録される被験体は、臨床的に関連する身体的知見も、ベースラインにおける心電図（ECG）の知見も有さないべきであった。これらの被験体にはまた、各試験日前の24時間にわたって、カフェインまたは他のメチルキサンチンの摂取を控えるように、そしてベースライン評価の4時間前から最後の血液サンプルが採取されるまで（ストレスPET走査の5分後）、全ての食料および水以外の飲料を控えるように要求した。妊娠の可能性のある女性被験体は、陰性のベースライン妊娠試験を有さなければならず、そして投与前の3ヶ月および試験後の1週間にわたって、認容可能な出産制御方法を使用しなければならなかった。

20

【0155】

被験体が絶えず処置を必要とする何らかの疾患を有する場合、これらの被験体は、この研究への登録に適格ではなかった。アルコールの乱用または薬物嗜癖の経歴、あるいは既知もしくは疑われる気管支収縮疾患および気管支痙攣疾患の病歴、あるいはテオフィリンもしくはアミノフィリンに対する既知のアレルギーを有する被験体は、登録を許可されなかった。

30

【0156】

（試験製品、用量および投与様式、バッチ番号）

オープンラベルの研究用薬物を、各々が5 mLのリガデノソン（0.08 mg/mL）を含む単回使用バイアル中に滅菌ストック溶液として供給した。リガデノソン400 μ gを、ivカテーテルを通して約10秒間にわたり急激なボラスとして投与し、その直後に、5 mLの生理食塩水でフラッシュした。リガデノソン（試験用薬物）は、以下のCVTロット番号を有した：803604。

40

【0157】

（処置の持続時間）

2日の試験日の各々に、被験体に、単回用量のリガデノソンを与え、5 mLの急激な（10秒間の）ボラスとして静脈内に投与し、続いて5 mLの生理食塩水でフラッシュした。投与と投与との間に1日～14日の洗い出し期間が存在した。

【0158】

（参照治療、用量および投与の様式、バッチ番号）

カフェイン（200 mg po）またはプラシーボカプセルを、リガデノソンの約105分前に投与した。カフェインカプセルについてのCVT追跡番号は、1341（Leg 3）であった。これらのカプセルは、Bristol-Myers Squibb製の力

50

フェイン錠剤 (NoDorz (登録商標)) を含み、ロット番号 405542 を有した。プラシーボカプセルについての CVT 追跡番号は、1341 (Leg 2) であった。

【0159】

(評価基準)

(効力)

主要な効力の測定値は、冠状血管血流余量 (CFR) の対数であり、これは、リガデノソン投与後のストレス MBF 対安静時 MBF の比である。血漿中のカフェイン、テオフィリン、およびリガデノソンの濃度を測定し、そして診査分析において使用した。

【0160】

(安全性)

安全性の測定値は、有害事象 (AE)、重篤な有害事象、生命兆候 (HR および BP)、ECG、共同投薬、ならびに耐性質問表を含んだ。リガデノソンの単回用量を受けた被験体からの全ての入手可能なデータが、統計学的要約に含まれた。

【0161】

主要な効力分析は、リガデノソン投与後の CFR をカフェインが少なくとも 10% 低下させるか否かを、順序、順序内の被験体、期間および処置についての項を用いて、分散の分析 (ANOVA) を使用して試験することであった。処置の平均値の差 (カフェイン - プラシーボ; 対数スケール) についての 95% および 90% の信頼区間 (CI) の限界を指数にして、生データスケール (raw scale) の中央値の比についての CI を得た。この後者の 90% CI の下限が 0.9 を超える場合、事前のカフェイン投与が CFR を 10% 未満低下させることの 95% の信頼を有するといえる。これらのデータをまた、Wilcoxon 順位 - 合計試験を使用して分析した。

【0162】

カフェインの影響を、男性被験体と女性被験体とで比較した。診査の薬理学的分析は、HR および BP に対するカフェインの影響、ならびに MBF と HR / BP との間の関係に対するカフェインの影響、ならびに CFR と血漿中カフェイン濃度との間の相関を含んだ。リガデノソンの投与後に発生または悪化する AE を、重篤度、研究用薬物との関係、および事前のカフェインの状態によって要約した。生命兆候 (HR、心収縮期および拡張期の BP、ならびに計算した平均動脈圧) を、個々の時点で要約し、そしてベースライン値からの変化を計算した。平均値の差 (カフェイン - プラシーボ) についての CI を決定した。

【0163】

カフェインとテオフィリンとの血漿中濃度の間の関係、および HR および BP との間の関係を調査した。ECG 間隔、および ECG 間隔のベースライン値からの変化を、律動または伝導の異常の発生と同様に提供した。共同投薬利用を要約した。

【0164】

耐性質問表への回答を、Wilcoxon 順序合計試験 (「どのように感じたか」との質問) および完全 Cochran - Mantel - Haenszel 試験 (2 日目のみの質問「今回の試験が 1 回目の試験と比較して同であったか」) を使用して分析した。

【0165】

(効力の結果)

プラシーボ群 ($n = 40$) についての $\log \text{ CFR} \pm \text{SE}$ は、 1.03 ± 0.06 であり、そしてカフェイン群 ($n = 40$) についての $\log \text{ CFR}$ は、 0.95 ± 0.06 であった。CFR (ストレス / 安静) は、プラシーボ群については 2.97 ± 0.16 であり、そしてカフェイン群については 2.75 ± 0.16 であった。

【0166】

この研究において検出された CFR には変化がなかったが、この研究は、 $\log \text{ CFR}$ に対するリガデノソンとカフェインとの間の有意な相互作用を除外するものでも確立するものでもない。 $\log \text{ CFR}$ についての 95% および 90% の信頼区間の指数化された上限および下限 (カフェイン対プラシーボの差) は、それぞれ 1.08 および 0.78

10

20

30

40

50

、ならびに 1.06 および 0.80 である。

【0167】

この下限は 0.9 未満であるが上限が 1 より大きいので、この研究は、相互作用を確立も除外もし得ない。しかし、CFR の変化が 20 % 以上ではないことの 95 % の信頼がある。

【0168】

CFR に対するカフェインとリガデノソンとの性別による有意な相互作用は、存在しなかった。

【0169】

(安全性の結果)

AE は、以下の分類において任意の時点に起こった (被験体の百分率による) : 心臓の障害 25 / 43 (58 %)、呼吸、胸郭および縦郭の障害 25 / 43 (58 %)、神経系の障害 18 / 43 (42 %)、脈管の疾患 13 / 43 (30 %)、筋骨格および結合組織の障害 12 / 43 (28 %)、一般的な障害および投与部位の状態 11 / 43 (26 %)、胃腸の障害 2 / 43 (5 %)、ならびに耳および半規管の障害 1 / 43 (2 %)。

【0170】

最も頻繁に起こる AE は、呼吸困難 24 / 43 (56 %)、動悸 21 / 43 (49 %)、潮紅 13 / 43 (30 %)、頭痛 12 / 43 (28 %)、無気力の感覚 12 / 27 (28 %)、および感覚異常症 8 / 43 (19 %) であった。

【0171】

40 % (17 / 43) の被験体が、最大重篤度を有する少なくとも 1 つの AE を穏やかに有し、49 % (21 / 43) が中程度に、そして 9 % (4 / 43) が重篤に有した。95 % の被験体 (41 / 43) が、おそらく関連するとみなされた少なくとも 1 つの AE を有し、そして 2 % (1 / 43) の患者が、リガデノソン処置におそらく関連するとみなされた少なくとも 1 つの AE を有した。

【0172】

リガデノソンにより誘導される頭痛の重篤度は、カフェインを用いると低下した ($p = 0.012$)。死または SAE についての報告はなかった。

【0173】

カフェインは、リガデノソンにより引き起こされる HR 増加を減衰させた ($p < 0.001$)。リガデノソンの存在下で、心収縮期および拡張期の血圧に対するカフェインの影響はなかった。

【0174】

リガデノソンの投与後、ECG により決定される場合、1 人の被験体は、1 度の AV ブロックを発症し、そして 1 人の被験体は、QTc 持効 (500 ミリ秒より長く、60 ミリ秒より長い変化) を有したようであった。これらは、AE として報告されなかった。

【0175】

耐性質問表によれば、被験体は、カフェインを用いた試験中により快適に感じ ($p < 0.001$)、そしてブラシーボ試験後よりもカフェイン試験後に良くなったと感じた ($p < 0.001$)。図 5。

【0176】

この研究において検出された CFR には変化がなかったが、この研究は、log CFR に対するリガデノソンとカフェインとの間の有意な相互作用を除外するものでも確立するものでもない。log CFR についての 95 % および 90 % の信頼区間の指数化された上限および下限 (カフェイン対ブラシーボの差) は、それぞれ 1.08 および 0.78、ならびに 1.06 および 0.80 である。

【0177】

この下限は 0.9 未満であるが上限が 1 より大きいので、この研究は、相互作用を確立も除外もし得ない。しかし、CFR の変化が 20 % 以上ではないことの 95 % の信頼がある。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 8 】

C F R に対するカフェインとリガデノソンとの性別による有意な相互作用は、存在しなかった。

【 0 1 7 9 】

プラシーボ群とカフェイン群との間に、A E の全体的な発生数の差はなかった。しかし、カフェインは、A E の重篤度を減衰させた。リガデノソンにより誘導される頭痛の重篤度は、カフェインを用いて低下した。

【 図 1 】

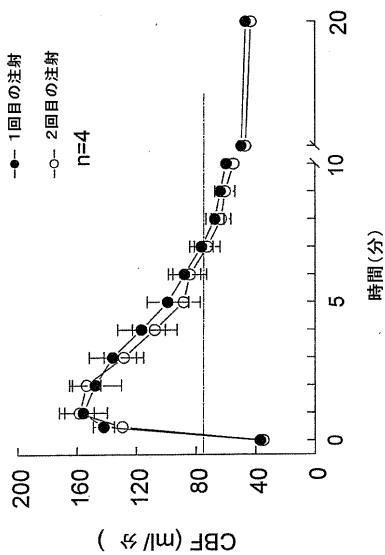


Figure 1

【 図 2 】

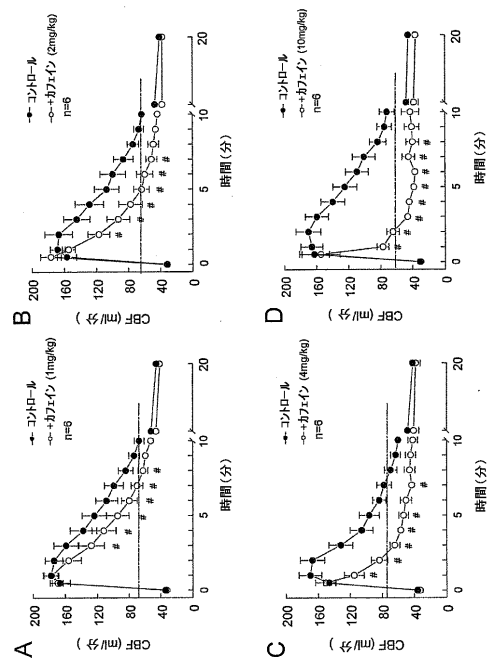


Figure 2

【図 3】

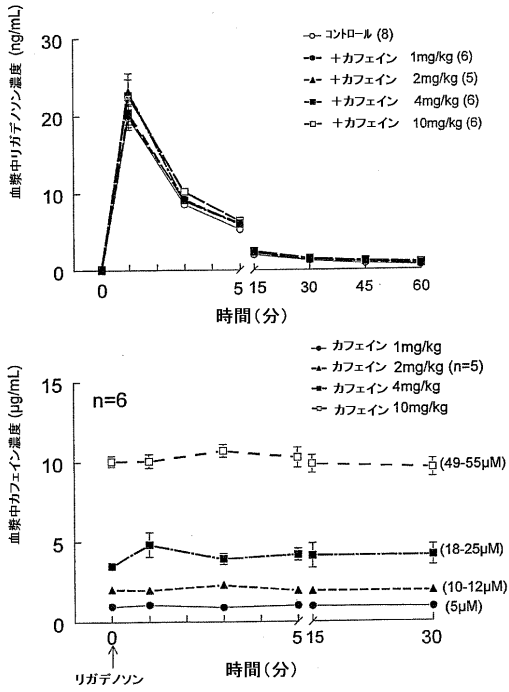


Figure 3

【図 4】

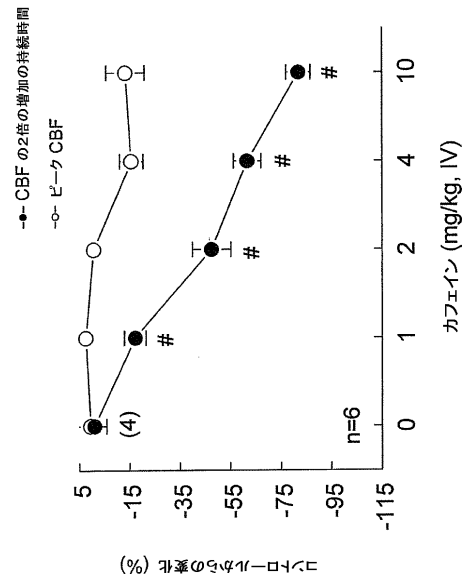


Figure 4

【図 5】

質問表への回答：1回目の試験と比較してどうであったか？

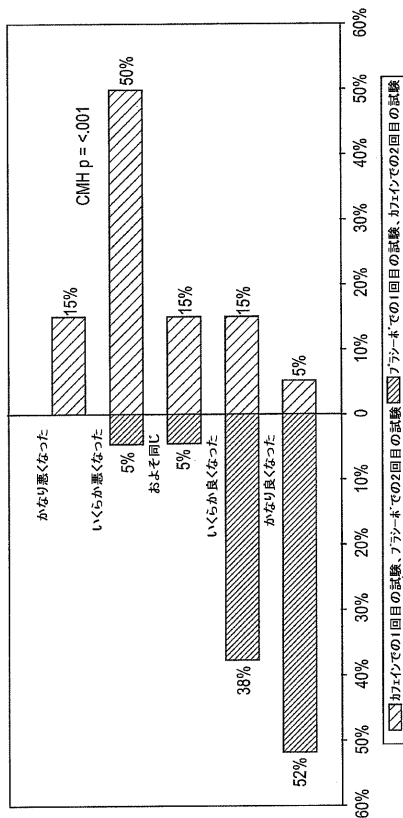


Figure 5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/077410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/52 A61K31/7076 A61K49/00		
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) A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,A	<p>HENDEL ET AL: "Initial Clinical Experience With Regadenoson, a Novel Selective A2A Agonist for Pharmacologic Stress Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 46, no. 11, 6 December 2005 (2005-12-06), pages 2069-2075, XP005191495 ISSN: 0735-1097 abstract</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 24 January 2008		Date of mailing of the International search report 11/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Peris Antoli, Berta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/077410

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,A	GAO Z ET AL: "NOVEL SHORT-ACTING A2A ADENOSINE RECEPTOR AGONISTS FOR CORONARY VASODILATION: INVERSE RELATIONSHIP BETWEEN AFFINITY AND DURATION OF ACTION OF A2A AGONISTS" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 298, no. 1, 2001, pages 209-218, XP001021027 ISSN: 0022-3565 abstract	1-35
Y,A	WO 01/62979 A (CV THERAPEUTICS INC [US]; BELARDINELLI LUIZ [US]; BLACKBURN BRENT [US]) 30 August 2001 (2001-08-30) claims 1,12 page 1, lines 9-13 page 9, line 29 - page 10, line 12	1-35
A	RIOU LAURENT M ET AL: "Influence of propranolol, enalaprilat, verapamil, and caffeine on adenosine A(2A)-receptor-mediated coronary vasodilation" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 40, no. 9, 6 November 2002 (2002-11-06), pages 1687-1694, XP009094876 ISSN: 0735-1097 cited in the application abstract page 1693, column 1, paragraph 2	1-35
X,Y	ZHAO G ET AL: "Effects of caffeine on coronary vasodilation and sinus tachycardia induced by Regadenoson, a novel adenosine A2A receptor agonist, in conscious dogs" EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 27, no. Suppl. 1, August 2006 (2006-08), page 424, XP009094877 & WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY; BARCELONA, SPAIN; SEPTEMBER 02 -06, 2006 ISSN: 0195-668X abstract	1-35

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/077410

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	KOEPFLI P ET AL: "Interaction of caffeine with regadenoson-induced hyperemic myocardial blood flow as measured by PET" EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 27, no. Suppl. 1, August 2006 (2006-08), page 175, XP009094936 & WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY; BARCELONA, SPAIN; SEPTEMBER 02 -06, 2006 ISSN: 0195-668X abstract	1-35
Y,A	US 2004/064039 A1 (BELARDINELLI LUIZ [US]) 1 April 2004 (2004-04-01) claims 1-16	1-35
A	MARTIN PAULINE L ET AL: "Pharmacology of 2-cyclohexylmethylidenhydrazinoadenosine (WRC-0470), a novel, short-acting adenosine A-2A receptor agonist that produces selective coronary vasodilation" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 40, no. 4, 1997, pages 313-324, XP002466020 ISSN: 0272-4391 abstract	1-35
P,X, Y	ZHAO GONG ET AL: "Caffeine attenuates the duration of coronary vasodilation and changes in hemodynamics induced by regadenoson (CVT-3146), a novel adenosine A2A receptor agonist" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 49, no. 6, June 2007 (2007-06), pages 369-375, XP009094871 ISSN: 0160-2446 whole document	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/077410

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162979	A	30-08-2001	AU CA	03-09-2001 30-08-2001
US 2004064039	A1	01-04-2004	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/14 (2006.01) A 6 1 K 9/14

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リュウ, シャオ ディー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 0, パーリングゲーム, ヘール ドライブ 2 4 1
 5

(72)発明者 ブラックバーン, プレント
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロス アルトス, アーモンド アベニュー
 6 3 3

(72)発明者 ベラルディネッリ, ルイス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 6, パロ アルト, マンザニタ アベニュー 2
 0 5

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA29 CC11 DD60 FF67 GG06
 4C085 HH17 JJ02 KA36 LL07
 4C086 AA02 EA18 MA02 MA05 MA17 MA44 NA06 ZA40