

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4484928号
(P4484928)

(45) 発行日 平成22年6月16日 (2010. 6. 16)

(24) 登録日 平成22年4月2日 (2010. 4. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/16 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7076 (2006. 01)

A 6 1 K 31/02 (2006. 01)

A 6 1 K 31/136 (2006. 01)

A 6 1 K 31/15 (2006. 01)

C O 7 H 19/16 C S P

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/02

A 6 1 K 31/136

A 6 1 K 31/15

請求項の数 41 (全 126 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-515304 (P2007-515304)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月25日 (2005. 5. 25)
 (65) 公表番号 特表2008-500361 (P2008-500361A)
 (43) 公表日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/018381
 (87) 国際公開番号 W02005/117910
 (87) 国際公開日 平成17年12月15日 (2005. 12. 15)
 審査請求日 平成20年5月14日 (2008. 5. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/574, 805
 (32) 優先日 平成16年5月26日 (2004. 5. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/588, 263
 (32) 優先日 平成16年7月15日 (2004. 7. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504080179
 イノテック ファーマシューティカルズ
 コーポレイション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 1 9 1 5 ビヴァリー カミングス セン
 ター 1 0 0
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳
 (74) 代理人 100149641
 弁理士 池上 美穂

早期審査対象出願

最終頁に続く

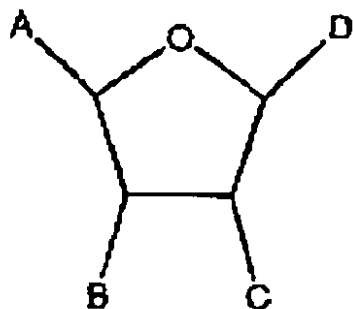
(54) 【発明の名称】 アデノシンA 1 レセプター・アゴニストとしてのプリン誘導体およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式：

【化 1】



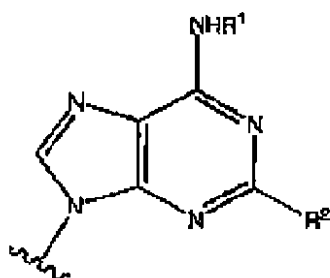
(式中、

A は - C H ₂ O N O ₂ であり；

B および C は - O H であり；

D は

【化 2】



10

であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R¹ は、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、ネオヘプチル、オクチル、イソオクチル、ネオオクチル、ノニル、イソノニル、ネオノニル、デシル、イソデシル、ネオデシル、-アリール、-3~7員単環式複素環、-8~12員二環式複素環、-C₃-C₈単環式シクロアルキル、-C₃-C₈単環式シクロアルケニル、-C₈-C₁₂二環式シクロアルキル、-C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、または-(CH₂)_n-アリールであり；

20

R² は、-H、-ハロ、-CN、-NHR⁴、-NHC(O)R⁴、-NHC(O)OR⁴、-NHC(O)NHR⁴、-NHNHC(O)R⁴、-NHNHC(O)OR⁴、-NHNHC(O)NHR⁴、または-NH-N=C(R⁶)R⁷であり；

R⁴ は、-C₁-C₁₅アルキル、-アリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(8~12員二環式複素環)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、-C-C-(C₁-C₁₀アルキル)または-C-C-アリールであり；

30

R⁶ は、-C₁-C₁₀アルキル、-アリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(8~12員二環式複素環)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-フェニレン-(CH₂)_nCOOH、または-フェニレン-(CH₂)_nCOO-(C₁-C₁₀アルキル)であり；

40

R⁷ は、-H、C₁-C₁₀アルキル、-アリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(8~12員二環式複素環)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、または-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)であり；かつ

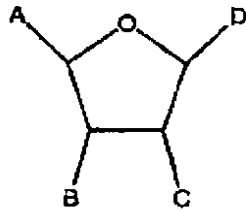
n はそれぞれ独立に 1~5 の整数である)

を有する化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

次式：

【化 3】



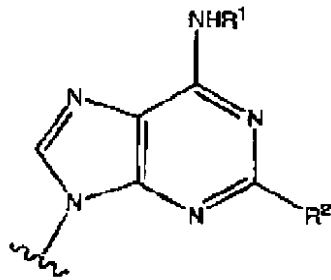
(式中、

A は - R³ であり；

B および C は - OH であり；

D は

【化 4】



であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R¹ は、- H、- C₁ - C₁₀ アルキル、- アリール、- 3 ~ 7 員単環式複素環、- 8 ~ 12 員二環式複素環、- C₃ - C₈ 単環式シクロアルキル、- C₃ - C₈ 単環式シクロアルケニル、- C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルキル、- C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルケニル、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルケニル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、または - (CH₂)_n - アリールであり；

R² は、- H、- ハロ、- CN、- NHR⁴、- OR⁴、- SR⁴、- NHC(O)R⁴、- NHC(O)OR⁴、- NHC(O)NHR⁴、- NHNHC(O)R⁴、- NHNHC(O)NHR⁴、- NHNHC(O)OR⁴、または - NH - N = C(R⁶)R⁷ であり；

R³ は、- CH₂ONO であり；

R⁴ は、- C₁ - C₁₅ アルキル、- アリール、- (CH₂)_n - アリール、- (CH₂)_n - (3 ~ 7 員単環式複素環)、- (CH₂)_n - (8 ~ 12 員二環式複素環)、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルケニル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、- C - C - (C₁ - C₁₀ アルキル)、または - C - C アリールであり；

R⁶ は、- C₁ - C₁₀ アルキル、- アリール、- (CH₂)_n - アリール、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルケニル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、- (CH₂)_n - (3 ~ 7 員単環式複素環)、- (CH₂)_n - (8 ~ 12 員二環式複素環)、- フェニレン - (CH₂)_n COOH、または - フェニレン - (CH₂)_n COO - (C₁ - C₁₀ アルキル) であり

10

20

30

40

50

;

R^7 は、 $-H$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n -$ アリール、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (3 \sim 7$ 員単環式複素環)、または $-(CH_2)_n - (8 \sim 12$ 員二環式複素環) であり; かつ

n はそれぞれ独立に $1 \sim 5$ の整数である)

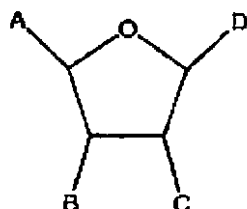
を有する化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 3】

次式:

10

【化 5】



(式中、

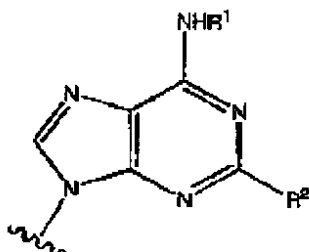
A は $-CH_2ONO_2$ であり;

20

B および C は $-OH$ であり;

D は

【化 6】



30

であり;

A および B は互いにトランス位にあり;

B および C は互いにシス位にあり;

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり;

R^1 は $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルであり; かつ

R^2 は $-H$ または $-$ ハロである)

を有する化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 4】

有効な量の、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

40

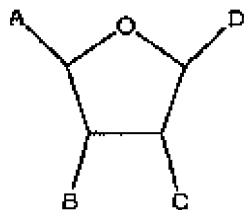
【請求項 5】

有効な量の、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 6】

心筋保護剤と、有効な量の次式を有する化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる心筋保護用医薬組成物。

【化 7】

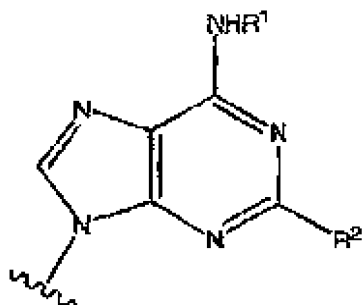


(式中、

A は $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ であり；B および C は $-\text{OH}$ であり；

D は

【化 8】



であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{3} \sim \text{7}$ 員単環式複素環、 $-\text{8} \sim \text{12}$ 員二環式複素環、 $-\text{C}_3 - \text{C}_8$ 単環式シクロアルキル、 $-\text{C}_3 - \text{C}_8$ 単環式シクロアルケニル、 $-\text{C}_8 - \text{C}_{12}$ 二環式シクロアルキル、 $-\text{C}_8 - \text{C}_{12}$ 二環式シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、または $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ であり；

R^2 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、または $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7$ であり；

R^4 は、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、 $-\text{C} - \text{C} - (\text{C}_1 - \text{C}_{10} \text{ アルキル})$ または $-\text{C} - \text{C} - \text{アリール}$ であり；

R^6 は、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-\text{フェニレン} - (\text{CH}_2)_n \text{COOH}$ 、または $-\text{フェニレン} - (\text{CH}_2)_n \text{COO} - (\text{C}_1 - \text{C}_{10} \text{ アルキル})$ であり；

R^7 は、 $-H$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n -$ アリール、 $-(CH_2)_n - (3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(CH_2)_n - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、または $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ であり；かつ

n はそれぞれ独立に $1 \sim 5$ の整数であり、

前記心筋保護剤は、塩化カリウム、プロカイン、リドカイン、ノボカイン、ブピバカイン、ニコランジル、ピナシジル、ハロタン、St. Thomas 溶液、Fremes 溶液、2, 3 - ブタンジオンモノオキシム、またはエスモロールである。）

【請求項 7】

10

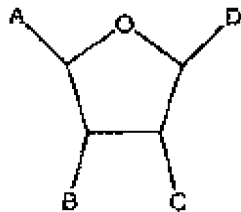
心筋保護剤と、有効な量の、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる心筋保護用組成物であって、前記心筋保護剤は、塩化カリウム、プロカイン、リドカイン、ノボカイン、ブピバカイン、ニコランジル、ピナシジル、ハロタン、St. Thomas 溶液、Fremes 溶液、2, 3 - ブタンジオンモノオキシム、またはエスモロールである心筋保護用医薬組成物。

【請求項 8】

心筋保護剤と、有効な量の次式を有する化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる心筋保護用医薬組成物。

【化 9】

20



(式中、

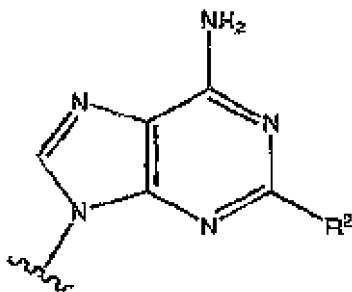
A は $-CH_2ONO_2$ であり；

B および C は $-OH$ であり；

D は

30

【化 10】



40

であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

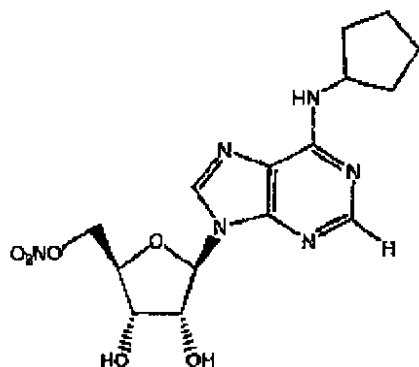
C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^2 は $-H$ である）

【請求項 9】

次式：

【化 1 1】



10

を有するかまたは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩。

【請求項 1 0】

請求項 9 に記載の化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 1】

A および B は互いにトランス位にあり、B および C は互いにシス位にあり、C および D は互いにトランス位にある請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 1 2】

R^1 が $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^1 がシクロペンチルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^2 が $-H$ または $-H$ 口である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

A および B は互いにトランス位にあり、B および C は互いにシス位にあり、C および D は互いにトランス位にある請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^1 が $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルである請求項 2 に記載の化合物。

30

【請求項 1 7】

R^1 がシクロペンチルである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^2 が $-H$ または $-H$ 口である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

A および B は互いにトランス位にあり、B および C は互いにシス位にあり、C および D は互いにトランス位にある請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^1 が $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルである請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 2 1】

R^1 がシクロペンチルである請求項 3 に記載の化合物。

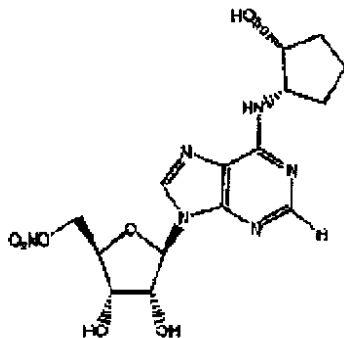
【請求項 2 2】

$-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルが 1 または複数のヒドロキシ置換基で置換されている請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記化合物が

【化 1 2】



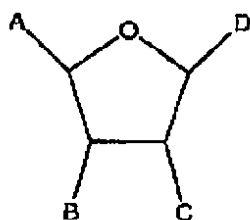
10

である請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

次式：

【化 1 3】



20

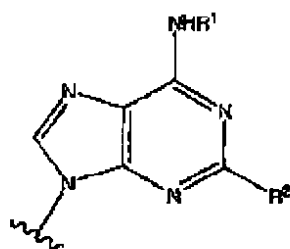
(式中、

A は -CH₂ONO₂ であり；

B および C は -OH であり；

D は

【化 1 4】



30

であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

40

R¹ は、-H、-C₁-C₁₀ アルキル、-アリール、-3~7 員単環式複素環、-8~12 員二環式複素環、-C₃-C₈ 単環式シクロアルキル、-C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル、-C₈-C₁₂ 二環式シクロアルキル、-C₈-C₁₂ 二環式シクロアルケニル、-(CH₂)_n-(C₃-C₈ 単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、または-(CH₂)_n-アリールであり；

R² は、-CN、-NHR⁴、-NHC(O)R⁴、-NHC(O)OR⁴、-NHC(O)NHR⁴、-NHNHC(O)R⁴、-NHNHC(O)OR⁴、-NHNHC(O)NHR⁴、または-NH-N=C(R⁶)R⁷ であり；

50

R^4 は、 $-C_1-C_{15}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ - $(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-C-C-(C_1-C_{10}$ アルキル)または $-C-C$ -アリールであり；

R^6 は、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ - $(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-$ フェニレン- $(CH_2)_n$ COOH、または $-$ フェニレン- $(CH_2)_n$ COO- $(C_1-C_{10}$ アルキル)であり；

R^7 は、 $-H$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ - $(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、または $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)であり；かつ

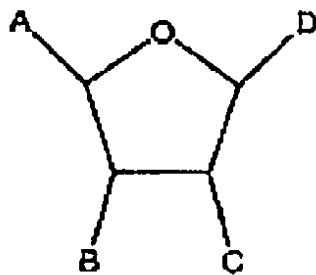
n はそれぞれ独立に $1\sim 5$ の整数である)

を有する化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 25】

次式：

【化 15】



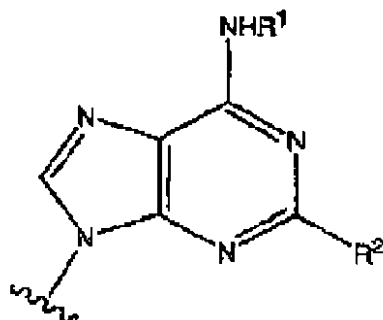
(式中、

A は $-R^3$ であり；

B および C は $-OH$ であり；

D は

【化 16】



であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R¹は、-C₁-C₁₀アルキル、-アリール、-3～7員単環式複素環、-8～12員二環式複素環、-C₃-C₈単環式シクロアルキル、-C₃-C₈単環式シクロアルケニル、-C₈-C₁₂二環式シクロアルキル、-C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、または-(CH₂)_n-アリールであり；

R²は、-H、-ハロ、-CN、-NHR⁴、-OR⁴、-SR⁴、-NHC(O)R⁴、-NHC(O)OR⁴、-NHC(O)NHR⁴、-NHNHC(O)R⁴、-NHNHC(O)NHR⁴、-NHNHC(O)OR⁴、または-NH-N=C(R⁶)R⁷であり；

R³は、-CH₂OSO₃Hであり；

R⁴は、-C₁-C₁₅アルキル、-アリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(8～12員二環式複素環)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、-C-C-(C₁-C₁₀アルキル)、または-C-Cアリールであり；

R⁶は、-C₁-C₁₀アルキル、-アリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(8～12員二環式複素環)、-フェニレン-(CH₂)_nCOOH、または-フェニレン-(CH₂)_nCOO-(C₁-C₁₀アルキル)であり；

R⁷は、-H、C₁-C₁₀アルキル、-アリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、または-(CH₂)_n-(8～12員二環式複素環)であり；かつ

nはそれぞれ独立に1～5の整数である）

を有する化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項26】

有効な量の請求項24に記載の化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項27】

有効な量の請求項25に記載の化合物または薬学的に許容可能な該化合物の塩と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項28】

AおよびBは互いにトランス位にあり、BおよびCは互いにシス位にあり、CおよびDは互いにトランス位にある請求項24に記載の化合物。

【請求項29】

R¹が-C₃-C₈単環式シクロアルキルである請求項24に記載の化合物。

【請求項30】

R¹がシクロペンチルである請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

AおよびBは互いにトランス位にあり、BおよびCは互いにシス位にあり、CおよびDは互いにトランス位にある請求項25に記載の化合物。

【請求項32】

10

20

30

40

50

R^1 が - C_3 - C_8 単環式シクロアルキルである請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R^1 がシクロペンチルである請求項 3 2 に記載の化合物。

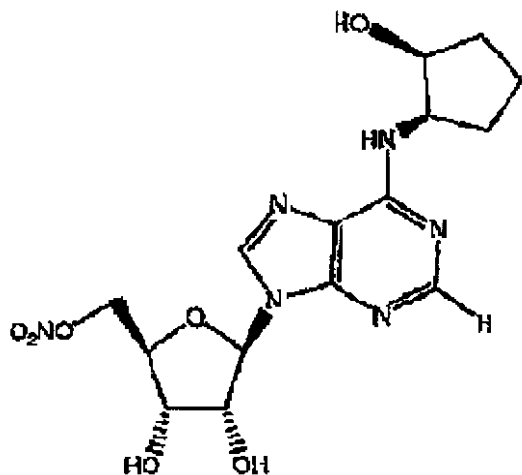
【請求項 3 4】

R^2 が - H または - ハロである請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

前記化合物が

【化 1 7】



10

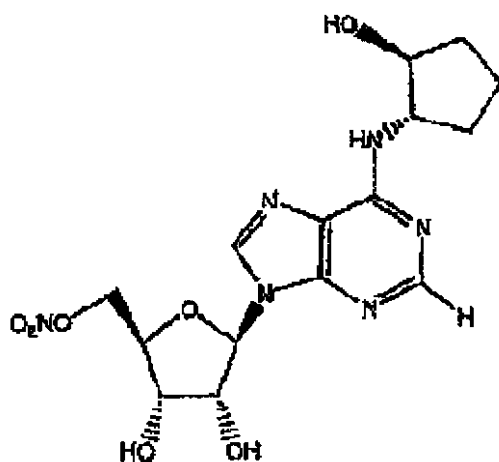
20

である請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

前記化合物が

【化 1 8】



30

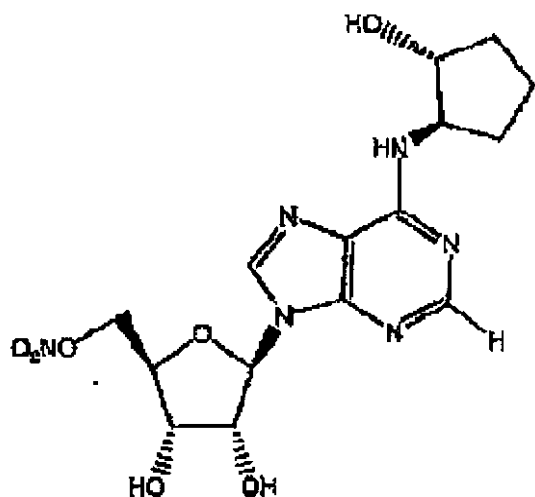
40

である請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

前記化合物が

【化 1 9】



10

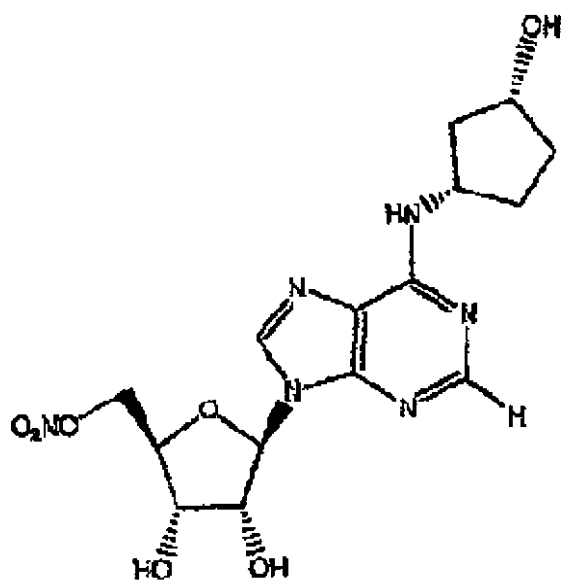
である請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

前記化合物が

【化 2 0】

20



30

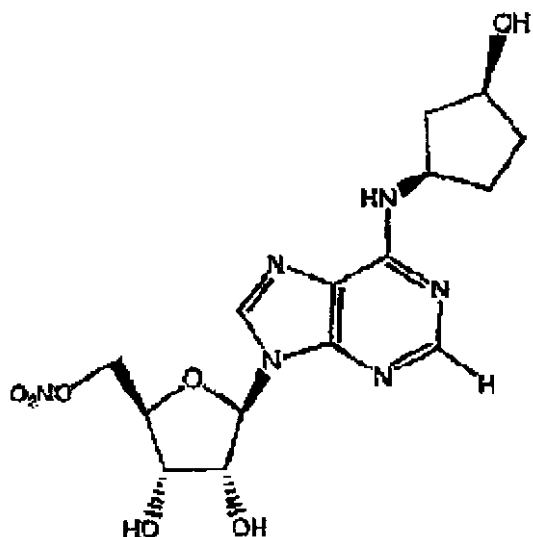
である請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

前記化合物が

40

【化 2 1】



10

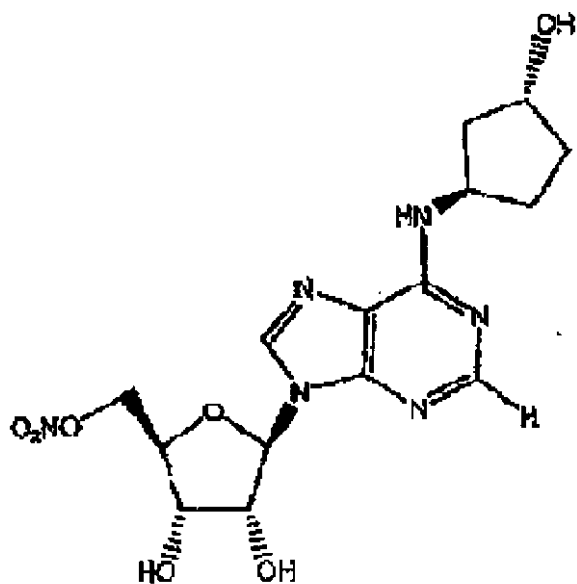
である請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

前記化合物が

【化 2 2】

20



30

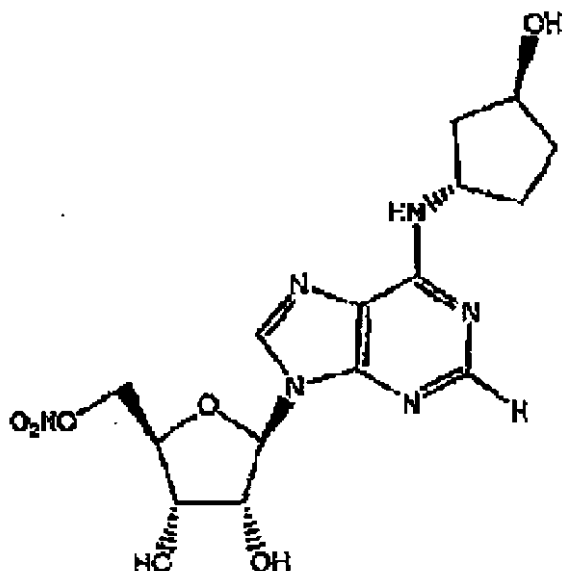
である請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

前記化合物が

40

【化 2 3】



である請求項 2 2 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 発明の分野

本発明は、プリン誘導体；有効な量のプリン誘導体を含む組成物；ならびに、動物の代謝速度を低減させる方法、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法、または、心疾患、神経障害、虚血状態、再灌流傷害、肥満、消耗病もしくは糖尿病を治療または予防する方法であって、有効な量のプリン誘導体を投与の必要のある動物に投与することからなる方法、に関する。

【背景技術】

【0002】

本願は、2004年5月26日に提出された米国仮特許出願第60/574,805号および2004年7月15日に提出された米国仮特許出願第60/588,263号（いずれもその開示全体を参照によって本願に援用する）の利益を要求する。

【0003】

2. 発明の背景

アデノシンは哺乳動物の細胞の種類に関わらず遍在する天然のプリンヌクレオシドである。アデノシンは、細胞表面レセプター A_1 、 A_2 （さらに A_{2A} および A_{2B} として下位分類される）および A_3 との相互作用により、重要な生理的プロセスを調整する生物学的作用を発揮する。

【0004】

レセプターのサブタイプ A_1 および A_{2A} は、アデノシンによる細胞エネルギー供給の調整において相補的役割をすると考えられている。ATPの代謝産物であるアデノシンは細胞から拡散し、局所において酸素要求量を減少させるために A_1 レセプターを活性化するか、または酸素供給量を増加させるために A_{2A} レセプターを活性化することによって、組織内のエネルギーの供給と需要のバランスを回復させる。 A_1 サブタイプおよび A_2 サブタイプのこの共同作用は、組織が利用できる酸素の量を増加させ、短期的な酸素のアンバランスによって引き起こされる損傷から細胞を保護する。内在性アデノシンの重要な機能のうちの1つは、低酸素、虚血状態、低血圧および発作活動のような外傷性損傷の際に組織の損傷を防ぐことである。

【0005】

さらに、 A_1 レセプターの変調は、心臓の房室結節中の伝導速度を低下させ、その結果心房細動および心房粗動の際に上室性頻拍の正常化および心拍数の制御をもたらす。 A_2 レセプターの変調も冠状動脈の拡張を調整する。

【0006】

アデノシンは神経修飾物質でもあり、中枢抑制作用を調節することにより、脳の生理学的機能の様々な側面の基礎となる分子のメカニズムを調整する。神経伝達物質の放出の増加は、低酸素、虚血および発作のような外傷性損傷に続いて起こる。神経伝達物質は最終的には神経の変性および神経の死滅の原因となり、神経の変性および死滅は脳の損傷または脳死を引き起こす場合がある。アデノシンは、興奮性神経および神経発火からのグルタミン酸放出を抑制する内在性の抗痙攣薬であると思われる。したがって、アデノシン・ア

10

【0007】

アデノシンは、心保護薬として重要な役割を果たす。内在性アデノシンのレベルは、虚血および低酸素に反応して増加し、外傷性損傷時およびその後で心臓組織を保護する（プレコンディショニング）。このようにアデノシン・アゴニストは、心保護薬として有用である。

【0008】

多くのアデノシン A_1 レセプター・アゴニストの調製および使用について、報告がなされている（モース（Moos）ら、J. Med. Chem. 第28巻、p. 1383 - 1384（1985）；トムブソン（Thompson）ら、J. Med. Chem. 第34巻、p. 3388 - 3390（1991）；ビッターリ（Vittori）ら、J. Med. Chem. 第43巻、p. 250 - 260（2000）；ローレン（Roelen）ら、J. Med. Chem. 第39巻、p. 1463 - 1471（1996）；ファンデルウェンデン（van der Wenden）ら、J. Med. Chem. 第41巻、p. 102 - 108（1998）；ダルピアツ（Dalpiaz）ら、Pharm. Res. 第18巻、p. 531 - 536（2001）、ピーカーズ（Beakers）ら、J. Med. Chem. 第46巻、p. 1492 - 1503（2003）；ラウ（Lau）らの米国特許第5,589,467号明細書；ラム（Lum）らへの米国特許第5,789,416号明細書；ならびにシー・イー・ミュラー（C. E. Muller）、Current Medicinal Chemistry、2000年、第7巻、p. 1269 - 1288）。

20

30

【0009】

ヌクレオシド5'硝酸エステルは、リヒテンタラー（Lichtenthaler）ら、Synthesis、199 - 201（1974）ならびにドキンスキー（Duchinsky）らの米国特許第3832341号において報告されている。

【0010】

本願の「発明の背景」におけるいずれの参照文献の引用も、該参照文献が本願の先行技術であることを承認するものではない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0011】

本発明の目的は、アデノシン A_1 レセプター・アゴニストとしてのプリン誘導体およびその使用方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

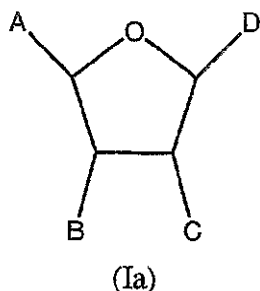
【0012】

3. 発明の要約

1つの実施形態では、本発明は、式（Ia）：

【0013】

【化 1】



10

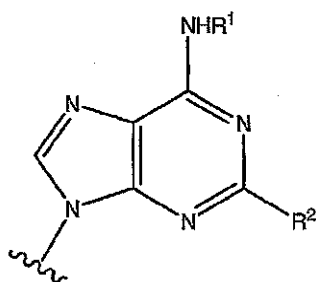
(式中、

Aは $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{NH}_2$ であり；BおよびCは OH であり；

Dは、

【0014】

【化 2】



20

であり；

AおよびBは互いにトランス位にあり；

BおよびCは互いにシス位にあり；

CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 は、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 単環式シクロアルキル、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 単環式シクロアルケニル、
 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 二環式シクロアルキル、または $-\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 二環式シクロアルケニルであり；

30

R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHR}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、
 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、または $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7$ であり；

R^4 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_{15}$ アルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n-(3\sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(8\sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、
 $-\text{C}-\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10} \text{ アルキル})$ または $-\text{C}-\text{C}-\text{アリール}$ であり；

40

R^6 は、 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(3\sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n-(8\sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-\text{フェニレン}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、または $-\text{フェニレン}-(\text{CH}_2)_n\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10} \text{ アルキル})$ であり；

50

R^7 は、 $-H$ 、 $-C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n -$ アリール、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (3 \sim 7$ 員単環式複素環)、または $-(CH_2)_n - (8 \sim 12$ 員二環式複素環) であり；

R^8 は、 $-C_1 - C_{15}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n -$ アリール、 $-(CH_2)_n - (3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n - (8 \sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルケニル)、 $-C - C - (C_1 - C_{10})$ アルキル) または $-C - C -$ アリール であり；かつ

n はそれぞれ独立に $1 \sim 5$ の整数である)

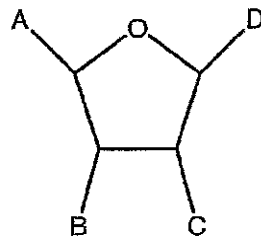
を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0015】

別の実施形態では、本発明は、式 (Ib)：

【0016】

【化3】



(Ib)

(式中、

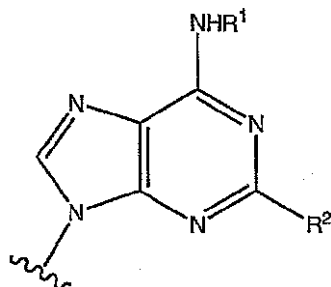
A は $-CH_2ONO_2$ であり；

B および C は $-OH$ であり；

D は

【0017】

【化4】



であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 は、 $-H$ 、 $-C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-3 \sim 7$ 員単環式複素環、 $-8 \sim 12$ 員二環式複素環、 $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル、 $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル、 $-C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル、 $-C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8)$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12})$ 二環式シクロアルケニル) であり；

ル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、または $-(CH_2)_n$ -アリールであり;

R^2 は、 $-CN$ 、 $-NHR^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 、 $-NHNHC(O)R^4$ 、 $-NHNHC(O)OR^4$ 、 $-NHNHC(O)NHR^4$ 、または $-NH-N=C(R^6)R^7$ であり;

R^4 は、 $-C_1-C_{15}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ - $(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-C-C-(C_1-C_{10}$ アルキル)または $-C-C$ -アリールであり;

10

R^6 は、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ - $(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-$ フェニレン- $(CH_2)_nCOOH$ 、または $-$ フェニレン- $(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ アルキル)であり;

R^7 は、 $-H$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ - $(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、または $-(CH_2)_n$ - $(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)であり;かつ

20

n はそれぞれ独立に $1\sim 5$ の整数である)

を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

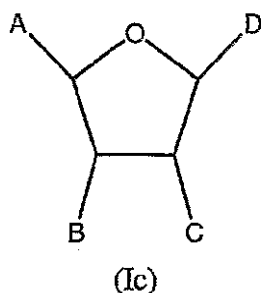
【0018】

さらに別の実施形態では、本発明は、式(Ic):

【0019】

【化5】

30



(式中、

Aは $-CH_2NHR^5$ であり;

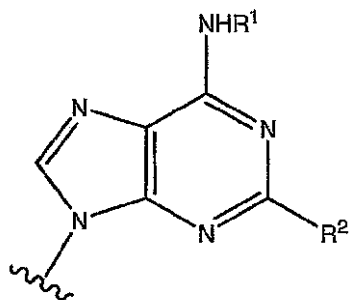
BおよびCは $-OH$ であり;

Dは

40

【0020】

【化 6】



10

であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R¹ は、- H、- C₁ - C₁₀ アルキル、- アリール、- 3 ~ 7 員単環式複素環、- 8 ~ 12 員二環式複素環、- C₃ - C₈ 単環式シクロアルキル、- C₃ - C₈ 単環式シクロアルケニル、- C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルキル、- C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルケニル、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルケニル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、または - (CH₂)_n - アリールであり；

20

R² は、- NHR⁴、- OR⁴、- SR⁴、- NHC(O)R⁴、- NHC(O)OR⁴、- NHC(O)NHR⁴、- NHNHC(O)R⁴、- NHNHC(O)NHR⁴、または - NHNHC(O)OR⁴ であり；

R⁴ は、- C₁ - C₁₅ アルキル、- アリール、- (CH₂)_n - アリール、- (CH₂)_n - (3 ~ 7 員単環式複素環)、- (CH₂)_n - (8 ~ 12 員二環式複素環)、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₃ - C₈ 単環式シクロアルケニル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルキル)、- (CH₂)_n - (C₈ - C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、- C - C - (C₁ - C₁₀ アルキル)、または - C - C - アリールであり；

30

R⁵ は、- C(O)O(C₁ - C₁₀ アルキル)、- C(O)NH(C₁ - C₁₀ アルキル)、- C(O)N(C₁ - C₁₀ アルキル)₂、- C(O)NH - アリール、- CH(NH₂)NH₂、または - CH(NH₂)NH(C₁ - C₁₀ アルキル) であり；かつ n はそれぞれ独立に 1 ~ 5 の整数である)

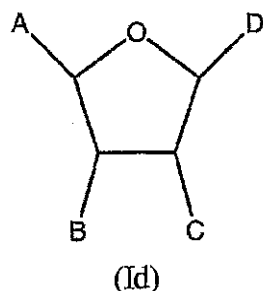
を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0021】

さらなる実施形態では、本発明は、式 (Id)：

【0022】

【化 7】



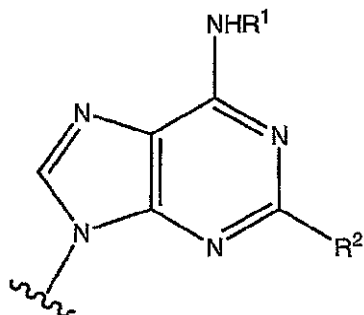
40

(式中、

A は - R³ であり；

50

B および C は -OH であり ;
 D は
 【 0 0 2 3 】
 【 化 8 】



10

であり ;

A および B は互いにトランス位にあり ;

B および C は互いにシス位にあり ;

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり ;

R¹ は、-H、-C₁-C₁₀ アルキル、-アリール、-3~7 員単環式複素環、-8~12 員二環式複素環、-C₃-C₈ 単環式シクロアルキル、-C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル、-C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル、-C₈-C₁₂ 二環式シクロアルキル、
 -C₈-C₁₂ 二環式シクロアルケニル、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、または-(CH₂)ₙ-アリールであり ;

20

R² は、-H、-ハロ、-CN、-NHR⁴、-OR⁴、-SR⁴、-NHC(O)R⁴、-NHC(O)OR⁴、-NHC(O)NHR⁴、-NHNHC(O)R⁴、-NHNHC(O)NHR⁴、-NHNHC(O)OR⁴、または-NH-N=C(R⁶)R⁷ であり ;

R³ は、-CH₂ONO または -CH₂OSO₃H であり ;

R⁴ は、-C₁-C₁₅ アルキル、-アリール、-(CH₂)ₙ-アリール、-(CH₂)ₙ-(3~7 員単環式複素環)、-(CH₂)ₙ-(8~12 員二環式複素環)、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、-C-C-(C₁-C₁₀ アルキル)、または-C-C-アリールであり ;

30

R⁶ は、-C₁-C₁₀ アルキル、-アリール、-(CH₂)ₙ-アリール、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、-(CH₂)ₙ-(3~7 員単環式複素環)、-(CH₂)ₙ-(8~12 員二環式複素環)、-フェニレン-(CH₂)ₙCOOH、または-フェニレン-(CH₂)ₙCOO-(C₁-C₁₀ アルキル) であり ;

40

R⁷ は、-H、C₁-C₁₀ アルキル、-アリール、-(CH₂)ₙ-アリール、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₃-C₈ 単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルキル)、-(CH₂)ₙ-(C₈-C₁₂ 二環式シクロアルケニル)、-(CH₂)ₙ-(3~7 員単環式複素環)、または-(CH₂)ₙ-(8~12 員二環式複素環) であり ; かつ

n はそれぞれ独立に 1~5 の整数である)

を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

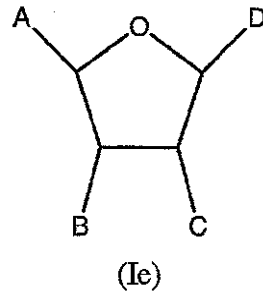
【 0 0 2 4 】

50

さらなる実施形態では、本発明は、式 (Ie) :

【0025】

【化9】



10

(式中、

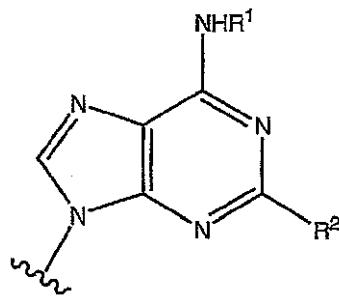
Aは $-\text{CH}_2\text{R}^3$ であり；

BおよびCは $-\text{OH}$ であり；

Dは

【0026】

【化10】



20

であり；

AおよびBは互いにトランス位にあり；

BおよびCは互いにシス位にあり；

30

CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 は、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ 員単環式複素環、 $-\text{C}_8 \sim \text{C}_{12}$ 員二環式複素環、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 単環式シクロアルキル、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 単環式シクロアルケニル、 $-\text{C}_8 \sim \text{C}_{12}$ 二環式シクロアルキル、 $-\text{C}_8 \sim \text{C}_{12}$ 二環式シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 \sim \text{C}_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 \sim \text{C}_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、または $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ であり；

R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHR}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、または $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7$ であり；

40

R^3 は、 $-\text{OSO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10} \text{アルキル})$ 、 $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10} \text{アルキル})_2$ 、または $-\text{OSO}_2\text{NH}-\text{アリール}$ であって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルはそれぞれ独立であり；

R^4 は、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 \sim \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 \sim \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、 $-\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10} \text{アルキル})_2$ 、または $-\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10} \text{アルキル}) - \text{アリール}$ であり；

50

R^6 は、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n-$ アリール、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12})$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12})$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n-(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-$ フェニレン $-(CH_2)_nCOOH$ 、または $-$ フェニレン $-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ アルキル)であり；

R^7 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-(CH_2)_n-$ アリール、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12})$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(3\sim 7$ 員単環式複素環)、または $-(CH_2)_n-(8\sim 12$ 員二環式複素環)であり；かつ

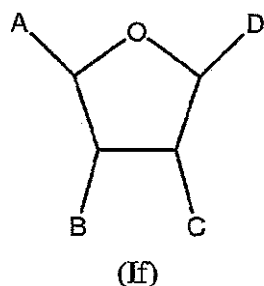
n はそれぞれ独立に $1\sim 5$ の整数である)
を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0027】

別の実施形態では、本発明は、式 (If)：

【0028】

【化11】



(式中、

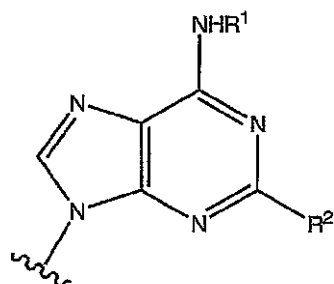
A は $-CH_2ONO_2$ であり；

B および C は $-OH$ であり；

D は

【0029】

【化12】



であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 は $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルキルであり；かつ

R^2 は $-H$ または $-$ ハロである)

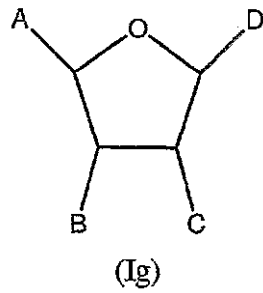
を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0030】

別の実施形態では、本発明は、式 (I g) :

【 0 0 3 1 】

【 化 1 3 】



10

(式中、

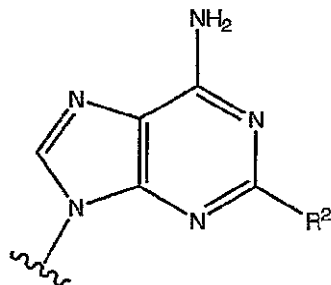
A は - C H ₂ O N O ₂ であり ;

B および C は - O H であり ;

D は

【 0 0 3 2 】

【 化 1 4 】



20

であり ;

A および B は互いにトランス位にあり ;

B および C は互いにシス位にあり ;

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり ;

R ² は - H または - ハロである)

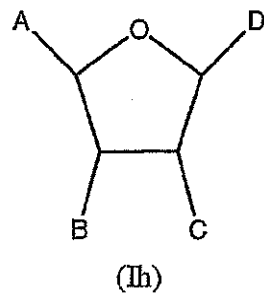
を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、本発明は、式 (I h) :

【 0 0 3 4 】

【 化 1 5 】



40

(式中、

A は - C H ₂ O N O ₂ であり ;

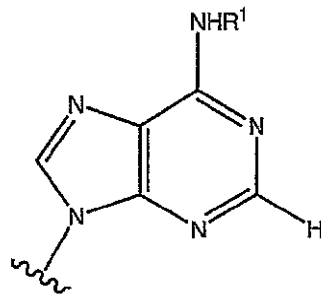
B および C は - O H であり ;

D は

50

【 0 0 3 5 】

【 化 1 6 】



10

であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R¹ は、シクロペンタ - 1 - オール - 2 - イル、あるいはシクロペンタ - 1 - オール - 3 - イルである）

を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

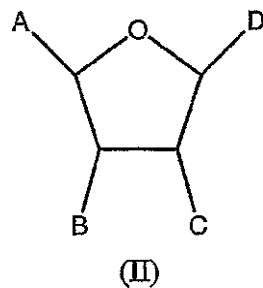
【 0 0 3 6 】

別の実施形態では、本発明は、式 (I I) ；

20

【 0 0 3 7 】

【 化 1 7 】



30

(式中、

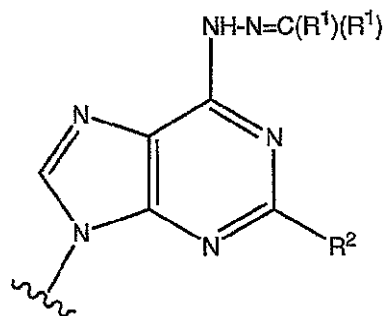
A は - C H₂ O H であり；

B および C は - O H であり；

D は

【 0 0 3 8 】

【 化 1 8 】



40

であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

50

CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_m-(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_m-(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、または $-(CH_2)_m$ -アリーールであるか、あるいは、両方の R^1 基が結合している炭素原子とともに $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル、 $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル、 $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル、または $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニルを形成し；

R^2 は、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-NHNHC(O)R^3$ 、 $-NHNHC(O)NHR^3$ 、 $-NHNHC(O)OR^7$ 、または $-NH-N=C(R^5)R^6$ であり；

10

R^3 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ -アリーール、 $-O-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-O-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-O-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-C-C-(C_1-C_{10}$ アルキル)または $-C-C$ -アリーールであり；

R^4 は、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ -アリーール、または $-C-C$ -アリーールであり；

20

R^5 および R^6 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ -アリーール、 $-フェニレン-(CH_2)_nCOOH$ 、または $-フェニレン-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ アルキル)であるか、あるいは R^5 および R^6 が結合している炭素原子とともに C_3-C_8 単環式シクロアルキルまたは C_8-C_{12} 二環式シクロアルキルを形成し；

30

R^7 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-(3\sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(8\sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ -アリーール、 $-C-C-(C_1-C_{10}$ アルキル)、または $-C-C$ -アリーールであり；

m は0～3の整数であり；

n はそれぞれ独立に0～5の整数である）

を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

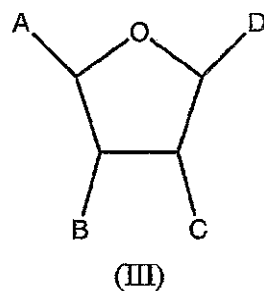
40

【0039】

さらに別の実施形態では、本発明は、式(III)：

【0040】

【化 19】



10

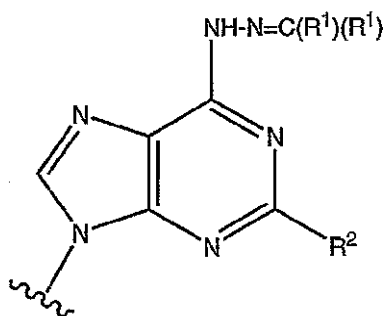
(式中、

Aは $-\text{CH}_2\text{R}^3$ であり；BおよびCは $-\text{OH}$ であり；

Dは

【0041】

【化 20】



20

であり；

AおよびBは互いにトランス位にあり；

BおよびCは互いにシス位にあり；

30

CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 はそれぞれ独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m - (3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、または $-(\text{CH}_2)_m - \text{アリール}$ であるか、あるいは2つの R^1 は、結合している炭素原子とともに、 $-\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル}$ 、 $-\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル}$ 、 $-\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル}$ 、または $-\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル}$ を形成し；

R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、または $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7$ であり；

40

R^3 は、 $-\text{ONO}_2$ 、 $-\text{ONO}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_{10} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NH}-\text{アリール}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ であり；

R^4 はそれぞれ独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - (3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、または $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7$ であり；

50

$8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-C(O)O(C_1 - C_{10}$ アルキル)、 $-C(O)NH(C_1 - C_{10}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 - C_{10}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NH$ -アリール、 $-C(O)N(C_1 - C_{10}$ アルキル) $_2$ 、 $-CH(NH_2)NH_2$ 、または $-CH(NH_2)NH(C_1 - C_{10}$ アルキル)であり；

R^5 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $(3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8 \sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、または $-(CH_2)_n$ -アリールであり；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $(3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(8 \sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n$ - $(C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-フェニレン$ - $(CH_2)_nCOOH$ 、または $-フェニレン$ - $(CH_2)_nCOO$ - $(C_1 - C_{10}$ アルキル)であるか、あるいは R^6 および R^7 は、結合している炭素原子とともに、 $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル、 $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル、または $-C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニルを形成し；

m は $0 \sim 3$ の整数であり；

n はそれぞれ独立に $0 \sim 5$ の整数である)

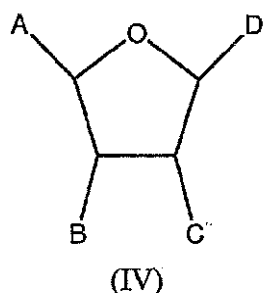
を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0042】

さらなる実施形態では、本発明は、式(IV)：

【0043】

【化21】



(式中、

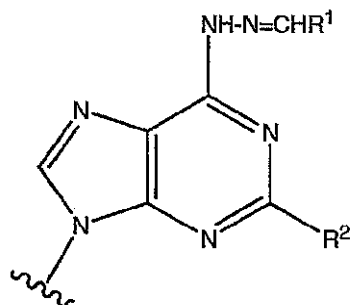
A は $-CH_2OH$ であり；

B および C は $-OH$ であり；

D は

【0044】

【化 2 2】



10

であり；

A および B は互いにトランス位にあり；

B および C は互いにシス位にあり；

C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R^1 は、 $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルまたは $-C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニルであり；

R^2 は、 $-H$ 、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NHNHC(O)R^3$ 、 $-NHNHC(O)NHR^3$ 、 $-NHNHC(O)OR^3$ 、または $-NH-N=C(R^4)R^5$ であり；

20

R^3 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n - (3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n - (8 \sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n -$ アリール、 $-C - C - (C_1 - C_{10}$ アルキル)、または $-C - C -$ アリールであり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n - (3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n - (8 \sim 12$ 員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル)、 $-(CH_2)_n - (C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)、 $-(CH_2)_n -$ アリール、 $-フェニレン - (CH_2)_n COOH$ 、または $-フェニレン - (CH_2)_n COO - (C_1 - C_{10}$ アルキル) であるか、あるいは R^4 および R^5 は、結合している炭素原子とともに、 $C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル、 $-C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル、または $-C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニルを形成し；

30

n はそれぞれ独立に $0 \sim 5$ の整数である)

を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

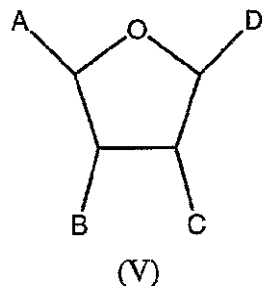
【0045】

別の実施形態では、本発明は、式 (V)：

【0046】

40

【化 2 3】



10

(式中、

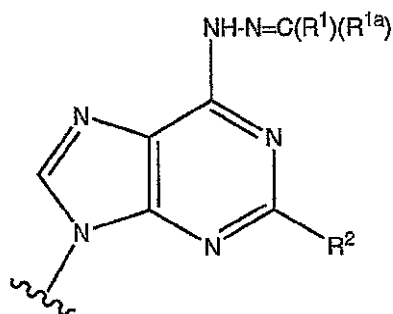
Aは -CH₂OHであり；

BおよびCは -OHであり；

Dは

【0047】

【化 2 4】



20

であり；

AおよびBは互いにトランス位にあり；

BおよびCは互いにシス位にあり；

30

CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にあり；

R¹は、-C₁-C₁₀アルキル、-(CH₂)_m-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_m-(8~12員二環式複素環)、-(CH₂)_m-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_m-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_m-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、または-(CH₂)_m-アリールであるか、あるいはR¹およびR^{1a}が、結合している炭素原子とともに、-C₃-C₈単環式シクロアルキル、-C₃-C₈単環式シクロアルケニル、-C₈-C₁₂二環式シクロアルキル、または-C₈-C₁₂二環式シクロアルケニルを形成し；

R^{1a}は、-C₃-C₈単環式シクロアルキルまたは-C₃-C₈単環式シクロアルケニルであり；

40

R²は、-OR⁴、-SR⁴、-NHNHC(O)R³、-NHNHC(O)NHR³、-NHNHC(O)OR³、または-NH-N=C(R⁵)R⁶であり；

R³は、-H、-C₁-C₁₀アルキル、-(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(8~12員二環式複素環)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルキル)、-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂二環式シクロアルケニル)、-(CH₂)_n-アリール、-C-C-(C₁-C₁₀アルキル)、または-C-C-アリールであり；

R⁴は、-C₁-C₁₀アルキル、-(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-(

50

$\text{CH}_2)_n - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ 、 $-\text{C} - \text{C} - (\text{C}_1 - \text{C}_{10} \text{ アルキル})$ 、または $-\text{C} - \text{C} - \text{アリール}$ であり；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10} \text{ アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (8 \sim 12 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ 、 $-\text{フェニレン} - (\text{CH}_2)_n \text{COOH}$ 、または $-\text{フェニレン} - (\text{CH}_2)_n \text{COO} - (\text{C}_1 - \text{C}_{10} \text{ アルキル})$ であるか、あるいは R^5 および R^6 は、結合している炭素原子とともに、 $\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{ 単環式シクロアルケニル}$ 、 $-\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルキル}$ 、または $-\text{C}_8 - \text{C}_{12} \text{ 二環式シクロアルケニル}$ を形成し；

m は $0 \sim 3$ の整数であり；

n はそれぞれ独立に $0 \sim 5$ の整数である）

を有する化合物および薬学的に許容可能なその塩を提供する。

【0048】

式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(II)、(III)、(IV) または (V) の化合物または薬学的に許容可能なその塩、「プリン誘導体」は、(i) 心疾患、神経障害、虚血状態、再灌流傷害、肥満、消耗病または糖尿病（各々「病態」である）を治療または予防すること；(ii) 動物の代謝速度を低減させること；あるいは、(iii) 心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護すること、のために有用である。

【0049】

本発明は、有効な量のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる組成物も提供する。該組成物は、(i) 病態を治療または予防すること；(ii) 動物の代謝速度を低減させること；あるいは、(iii) 心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護すること、のために有用である。

【0050】

本発明はさらに、(i) 病態を治療または予防する方法；(ii) 動物の代謝速度を低減させる方法；あるいは、(iii) 心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法であって、有効な量のプリン誘導体を投与の必要のある動物に投与することからなる方法、を提供する。

【0051】

本発明の詳細を、以下に添付される記載において説明する。本発明の他の特徴、対象および利点は、該記載および特許請求の範囲から明白になるであろう。本明細書に引用された特許文献、特許出願明細書および出版物はすべて、あらゆる目的について参照により本明細書に組込まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0052】

5. 発明の詳細な説明

5.1 定義

本明細書において使用される用語「 $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル」は、直鎖または分岐鎖の、 $1 \sim 15$ 個の炭素原子を有する飽和炭化水素を指す。代表的な $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル基には、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第二ブチル、第三ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、ネオヘプチル、オクチル、イソオクチル、ネオオクチル、ノニル、イソノニル、ネオノニル、デシル、イソデシル、ネオデシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシルおよびペンタデシルが挙げられる。1つの実施形態では、 $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$ アルキル基は、次の基、すなわち $-\text{H}$ 、 $-\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_{15} \text{ アルキル})$ 、

₆アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')₂、-NHC(O)R'、または-C(O)NHR'（前記の基においてR'はそれぞれ独立に-Hまたは非置換の-C₁-C₆アルキルである）のうち1つ以上の基で置換される。表示のない場合は、C₁-C₁₅アルキルは非置換である。

【0053】

本明細書において使用される用語「C₁-C₁₀」は、直鎖または分岐鎖の1~10個の炭素原子を有する飽和炭化水素を指す。代表的なC₁-C₁₀アルキル基には、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第二ブチル、第三ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、ネオヘプチル、オクチル、イソオクチル、ネオオクチル、ノニル、イソノニル、ネオノニル、デシル、イソデシルおよびネオデシルが挙げられる。1つの実施形態では、C₁-C₁₀アルキル基は、次の基、すなわち-H、-O-(C₁-C₆アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')₂、-NHC(O)R'、または-C(O)NHR'（前記の基においてR'はそれぞれ独立に-Hまたは非置換の-C₁-C₆アルキルである）のうち1つ以上の基で置換される。表示のない場合は、C₁-C₁₀アルキルは非置換である。

【0054】

本明細書において使用される用語「C₁-C₆」は、直鎖または分岐鎖の1~6個の炭素原子を有する飽和炭化水素を指す。代表的なC₁-C₆アルキル基には、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第二ブチル、第三ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルおよびネオヘキシルが挙げられる。表示のない場合、C₁-C₆アルキルは非置換である。

【0055】

本明細書において使用される用語「アリール」は、フェニル基またはナフチル基を指す。1つの実施形態では、アリール基は、次の基、すなわち-H、-O-(C₁-C₆アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')₂、-NHC(O)R'、または-C(O)NHR'（前記の基においてR'はそれぞれ独立に-Hまたは非置換の-C₁-C₆アルキルである）のうち1つ以上の基で置換される。表示のない場合は、アリールは非置換である。

【0056】

本明細書において使用される用語「C₃-C₈単環式シクロアルキル」は、3員、4員、5員、6員、7員または8員の非芳香族単環式飽和シクロアルキル環である。代表的なC₃-C₈単環式シクロアルキル基には、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。1つの実施形態では、C₃-C₈単環式シクロアルキル基は、次の基、すなわち-H、-O-(C₁-C₆アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')₂、-NHC(O)R'、または-C(O)NHR'（前記の基においてR'はそれぞれ独立に-Hまたは非置換の-C₁-C₆アルキルである）のうち1つ以上の基で置換される。表示のない場合は、C₃-C₈単環式シクロアルキルは非置換である。

【0057】

本明細書において使用される用語「C₃-C₈単環式シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環内二重結合を有するが芳香族ではない、3員、4員、5員、6員、7員または8員の非芳香族単環式炭素環である。当然のことであるが、任意の2つの基が、結合している炭素原子と一緒にC₃-C₈単環式シクロアルケニル基を形成する場合、その2つの基が結合している炭素原子は四価のままである。代表的なC₃-C₈単環式シクロアルケニル基には、限定するものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、1,3-シクロブタジエニル、シクロペンテニル、1,3-シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、1,3-シクロヘプタジエニル、1,4-シクロヘプタジエニル、1,3,5-シクロヘプタトリエニル、シクロオク

10

20

30

40

50

テニル、1, 3 - シクロオクタジエニル、1, 4 - シクロオクタジエニル、- 1, 3, 5 - シクロオクタトリエニルが挙げられる。1つの実施形態では、 $C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニル基は、次の基、すなわち - ハロ、- O - ($C_1 - C_6$ アルキル)、- OH、- CN、- COOR'、- OC(O)R'、- N(R')₂、- NHC(O)R'、または - C(O)NHR' (前記の基においてR'はそれぞれ独立に - Hまたは非置換の - $C_1 - C_6$ アルキルである)のうち1つ以上の基で置換される。表示のない場合は、 $C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニルは非置換である。

【0058】

本明細書において使用される用語「 $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル」は、8員、9員、10員、11員または12員の非芳香族二環式飽和シクロアルキル環構造である。代表的な $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル基には、限定するものではないが、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロインデン、デカヒドロベンゾシクロヘプテンおよびドデカヒドロヘプタレンが挙げられる。1つの実施形態では、 $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル基は、次の基、すなわち - ハロ、- O - ($C_1 - C_6$ アルキル)、- OH、- CN、- COOR'、- OC(O)R'、- N(R')₂、- NHC(O)R'、または - C(O)NHR' (前記の基においてR'はそれぞれ独立に - Hまたは非置換の - $C_1 - C_6$ アルキルである)のうち1つ以上の基で置換される。

【0059】

表示のない場合は、 $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキルは非置換である。

本明細書において使用される用語「 $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環内二重結合を有する、8員、9員、10員、11員または12員の非芳香族二環式シクロアルキル環構造である。当然のことであるが、任意の2つの基が、結合している炭素原子と一緒に $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル基を形成する場合、その2つの基が結合している炭素原子は四価のままである。代表的な $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニル基には、限定するものではないが、オクタヒドロナフタレン、ヘキサヒドロナフタレン、ヘキサヒドロインデン、テトラヒドロインデン、オクタヒドロベンゾシクロヘプテン、ヘキサヒドロベンゾシクロヘプテン、テトラヒドロベンゾシクロヘプテン、デカヒドロヘプタレン、オクタヒドロヘプタレン、ヘキサヒドロヘプタレン、およびテトラヒドロヘプタレンが挙げられる。1つの実施形態では、 $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルキル基は、次の基、すなわち - ハロ、- O - ($C_1 - C_6$ アルキル)、- OH、- CN、- COOR'、- OC(O)R'、- N(R')₂、- NHC(O)R'、または - C(O)NHR' (前記の基においてR'はそれぞれ独立に - Hまたは非置換の - $C_1 - C_6$ アルキルである)のうち1つ以上の基で置換される。表示のない場合は、 $C_8 - C_{12}$ 二環式シクロアルケニルは非置換である。

【0060】

本明細書において使用される用語「有効な量」は、(i)病態を治療または予防すること；(ii)動物の代謝速度を低減させること；あるいは(iii)心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護すること、に有効なプリン誘導体の量を指す。

【0061】

本明細書において使用される用語「ハロ」は、- F、- Cl、- Brまたは- Iを指す。

用語「3員～7員単環式複素環」は、(i)3員または4員の非芳香族単環式シクロアルキルであって環の炭素原子のうちの1つがN原子、O原子またはS原子で置換されているもの；あるいは(ii)5員、6員または7員の芳香族または非芳香族単環式シクロアルキルであって環の炭素原子のうちの1～4個が独立にN原子、O原子またはS原子で置換されているものを指す。非芳香族の3員～7員単環式複素環は、環の窒素原子、硫黄原子あるいは炭素原子を介して結合しうる。芳香族の3員～7員単環式複素環は、環の炭素原子を介して結合する。3員～7員単環式複素環基の代表的な例には、限定するものではないが、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、

10

20

30

40

50

オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、チオフェニル、トリアジニル、トリアゾリルが挙げられる。1つの実施形態では、3員～7員単環式複素環基は、次の基、すなわち - ハロ、- O - (C₁ - C₆ アルキル)、- OH、- CN、- COOR'、- OC(O)R'、- N(R')₂、- NHC(O)R'、または - C(O)NHR' (前記の基においてR'はそれぞれ独立に - Hまたは非置換の - C₁ - C₆ アルキルである)のうち1つ以上の基で置換される。表示のない場合は、3員～7員単環式複素環は非置換である。

10

【0062】

用語「8員～12員二環式複素環」は、8員～12員の芳香族または非芳香族の二環式シクロアルキルであって、二環式環構造の環のうち一方または両方が、N原子、O原子あるいはS原子によって独立に置換された1～4個の環内炭素原子を有している。この部類に含まれるのは、ベンゼン環に融合した3員～7員単環式複素環である。8員～12員単環式複素環の非芳香環は、環内の窒素原子、硫黄原子あるいは炭素原子を介して結合する。芳香族の8員～12員単環式複素環は、環内炭素原子を介して結合する。8員～12員二環式複素環の例には、限定するものではないが、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトルゾリル(benzotetrazolyl)、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソインダゾリル、イソインドリル、イソインドリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびキサントニルが挙げられる。1つの実施形態では、8員～12員二環式複素環基のそれぞれの環が、次の基、すなわち - ハロ、- O - (C₁ - C₆ アルキル)、- OH、- CN、- COOR'、- OC(O)R'、- N(R')₂、- NHC(O)R'、または - C(O)NHR' (前記の基においてR'はそれぞれ独立に - Hまたは非置換の - C₁ - C₆ アルキルである)のうち1つ以上の基で置換されていてもよい。表示のない場合は、8員～12員二環式複素環は非置換である。

20

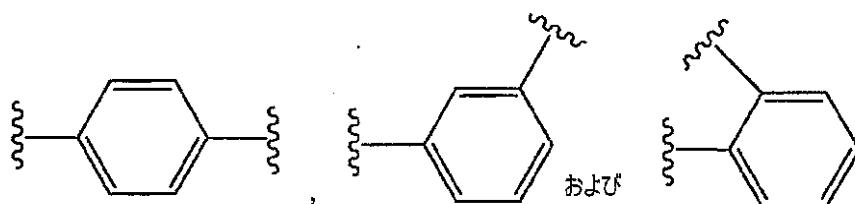
30

【0063】

「フェニレン基」の代表的な例は、以下の：

【0064】

【化25】



40

のように表される。

【0065】

本明細書において使用される語句「薬学的に許容可能な塩」は、プリン誘導体の酸性お

50

よび塩基性の窒素原子の塩である。実例となる塩には、限定するものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸エステル、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち 1, 1' - メチレンビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトアート) が挙げられる。薬学的に許容可能な塩は、カンファスルホン酸塩であってもよい。用語「薬学的に許容可能な塩」はまた、カルボン酸官能基のような酸性官能基および塩基を有するプリン誘導体の塩を指す。適切な塩基には、限定するものではないが、ナトリウム、カリウムおよびリチウムのようなアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛のような他の金属の水酸化物；アンモニア、および有機アミン、たとえば非置換もしくはヒドロキシで置換されたモノアルキルアミン、ジアルキルアミン、またはトリアルキルアミン、ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N - メチル、N - エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ - 、ビス - またはトリス - (2 - OH 低級アルキルアミン)、例えばモノ - 、ビス - 、またはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、2 - ヒドロキシ - 第三ブチルアミン、またはトリス - (ヒドロキシメチル) メチルアミン、N, N - ジ低級アルキル - N - (ヒドロキシル低級アルキル) アミン、例えば N, N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミンまたはトリ - (2 - ヒドロキシエチル) アミン；N - メチル - D - グルカミン；ならびにアルギニン、リジンなどのようなアミノ酸が挙げられる。用語「薬学的に許容可能な塩」は、プリン誘導体の水和物も含む。

【 0 0 6 6 】

「動物」は、哺乳動物、例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、あるいはヒト以外の霊長類、例えばサル、チンパンジー、ヒヒまたはアカゲザルである。1つの実施形態では、動物はヒトである。

【 0 0 6 7 】

本明細書において使用される用語「単離および精製された」とは、反応混合物または天然供給源の他の成分から分離していることを意味する。ある実施形態では、単離物は、該単離物の重量に対して少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 % または少なくとも 98 % のプリン誘導体を含んでいる。1つの実施形態では、単離物は、単離物の重量に対して少なくとも 95 % のプリン誘導体を含んでいる。

【 0 0 6 8 】

本明細書において使用される用語「その相対するエナンチオマーを実質的に含まない」とは、プリン誘導体が、その相対するエナンチオマーを約 10 重量 % 以下しか含んでいないことを意味する。1つの実施形態では、その相対するエナンチオマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その相対するエナンチオマーを約 5 重量 % 以下しか含んでいない。さらなる実施形態では、その相対するエナンチオマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その相対するエナンチオマーを約 1 重量 % 以下しか含んでいない。別の実施形態では、その相対するエナンチオマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その相対するエナンチオマーを約 0.5 重量 % 以下しか含んでいない。さらに別の実施形態では、その相対するエナンチオマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その相対するエナンチオマーを約 0.1 % 以下しか含んでいない。

【 0 0 6 9 】

本明細書において使用される用語「その対応する他のアノマーを実質的に含まない」とは、プリン誘導体がその対応する他のアノマーを約 10 重量 % 以下しか含んでいないこと

10

20

30

40

50

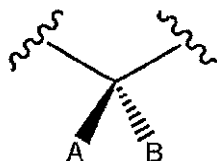
を意味する。1つの実施形態では、その対応する他のアノマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その対応する他のアノマーを約5重量%以下しか含んでいない。さらなる実施形態では、その対応する他のアノマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その対応する他のアノマーを約1重量%以下しか含んでいない。別の実施形態では、その対応する他のアノマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その対応する他のアノマーを約0.5重量%以下しか含んでいない。さらに別の実施形態では、その対応する他のアノマーを実質的に含まないプリン誘導体は、その対応する他のアノマーを約0.1重量%以下しか含んでいない。

【0070】

本明細書内の一部の化学構造は、化学結合を表わすために太線および破線を使用して描かれる。これらの太線および破線は、絶対的立体化学を表す。太線は、炭素原子に結合している置換基が、その炭素原子の面より上方にあることを示し、点線は、炭素原子に結合している置換基が、その炭素原子の面より下方にあることを示す。例えば、以下の例：

【0071】

【化26】



においては、基Aは、基Aが結合している炭素原子の面より上方にあり、基Bは、基Bが結合している炭素原子の面より下方にある。

【0072】

本明細書においては次の略語が使用され、その定義は記載のとおりである。Ac₂Oは無水酢酸である。ATPはアデノシン三リン酸である。CCPAは2-クロロ-N⁶-シクロペンチルアデノシンである。CPAはN⁶-シクロペンチルアデノシンである。CSAはカンファスルホン酸である。CHOはチャイニーズハムスター卵巣である。DMFはN,N-ジメチルホルムアミドである。EGTAはエチレングリコールビス(3-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸である。EtNH₂はエチルアミンである。EtOAcは酢酸エチルである。EtOHはエタノールである。LiHMDSはリチウムヘキサメチルジシラジドである。MeOHはメタノールである。MSは質量分析法である。NECAはアデノシン-5'-(N-エチル)カルボキサミドである。NMRは核磁気共鳴である。R-PIAはN⁶-(2-フェニル-イソプロピル)アデノシン(R異性体)である。TFAはトリフルオロ酢酸である。THFはテトラヒドロフランである。TMSOTfはトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートである。

【0073】

5.2 プリン誘導体

5.2.1 式(Ia)のプリン誘導体

上述のように、本発明は式(Ia)：

【0074】

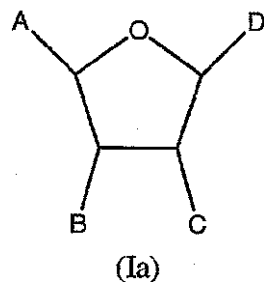
10

20

30

40

【化 27】



10

(式中、A、B、CおよびDは、式(Ia)のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)を有するプリン誘導体を包含する。

【0075】

1つの実施形態では、 R^1 は $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルキルである。

特定の実施形態では、 R^1 はシクロペンチルである。

別の実施形態では、 R^1 は $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニルである。

【0076】

別の実施形態では、 R^1 は、 $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキルあるいは $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニルである。 20

さらに別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル)または $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル)である。

【0077】

1つの実施形態では、 R^2 は $-H$ である。

特定の実施形態では、 R^2 は $-Cl$ である。

別の実施形態では、 R^2 は $-CN$ である。

【0078】

別の実施形態では、 R^2 は $-NHR^8$ 、 $-OR^8$ または $-SR^8$ である。

さらなる実施形態では、 R^2 は $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^8$ 、または $-NHC(O)NHR^8$ である。 30

【0079】

別の実施形態では、 R^2 は $-NHNHC(O)R^4$ 、 $-NHNHC(O)OR^8$ 、または $-NHNHC(O)NHR^8$ である。さらに別の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=C(R^6)R^7$ である。

【0080】

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式(Ia)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。 40

【0081】

本発明は、単離および精製された形態である式(Ia)のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ia)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0082】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ia)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

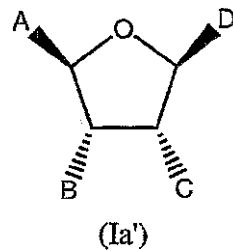
本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ia)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。 50

【 0 0 8 3 】

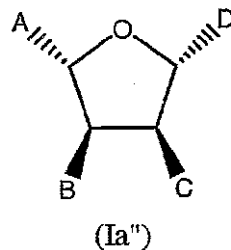
式 (I a) のプリン誘導体は、例えば式 (I a ') または式 (I a '') :

【 0 0 8 4 】

【 化 2 8 】



10



20

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【 0 0 8 5 】

式 (I a ') のプリン誘導体の基 A が式 (I a '') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a ') のプリン誘導体の基 D が式 (I a '') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a ') のプリン誘導体は、式 (I a '') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

30

【 0 0 8 6 】

式 (I a '') のプリン誘導体の基 A が式 (I a ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a '') のプリン誘導体の基 D が式 (I a ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a '') のプリン誘導体は、式 (I a ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 0 8 7 】

1つの実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a ') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【 0 0 8 8 】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a '') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a '') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

40

【 0 0 8 9 】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a ') のプリン誘導体および式 (I a '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a ') のプリン誘導体の量が式 (I a '') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 0 9 0 】

さらなる実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a ') のプリン誘導体および式 (I a '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a '') のプリン誘導体の

50

量が式 (I a') のプリン誘導体の量より多い。

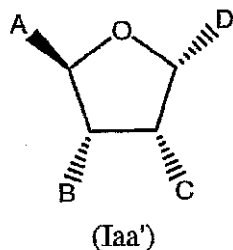
【0091】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a') のプリン誘導体および式 (I a'') のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

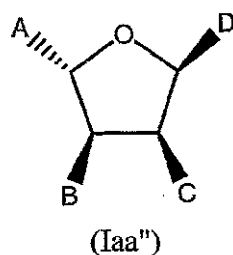
別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、例えば式 (I a a') または式 (I a a'') :

【0092】

【化29】



10



20

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0093】

式 (I a a') のプリン誘導体の基 A が式 (I a a'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a a') のプリン誘導体の基 D が式 (I a a'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a a') のプリン誘導体は、式 (I a a'') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

30

【0094】

式 (I a a'') のプリン誘導体の基 A が式 (I a a') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a a'') のプリン誘導体の基 D が式 (I a a') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a a'') のプリン誘導体は、式 (I a a') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0095】

1つの実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a a') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a a') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

40

【0096】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a a'') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a a'') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0097】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a a') のプリン誘導体および式 (I a a'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a a') のプリン誘導体の量が式 (I a a'') のプリン誘導体の量より多い。

【0098】

50

さらなる実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a a') のプリン誘導体および式 (I a a'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a a'') のプリン誘導体の量が式 (I a a') のプリン誘導体の量より多い。

【0099】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a a') のプリン誘導体および式 (I a a'') のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式 (I a a') のプリン誘導体の基 A が式 (I a') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a a') のプリン誘導体の基 D が式 (I a') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a a') のプリン誘導体は式 (I a') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

10

【0100】

式 (I a') のプリン誘導体の基 A が式 (I a a') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a') のプリン誘導体の基 D が式 (I a a') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a') のプリン誘導体は式 (I a a') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0101】

式 (I a a'') のプリン誘導体の基 A が式 (I a'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a a'') のプリン誘導体の基 D が式 (I a'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a a'') のプリン誘導体は式 (I a'') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【0102】

式 (I a'') のプリン誘導体の基 A が式 (I a a'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I a'') のプリン誘導体の基 D が式 (I a a'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I a'') のプリン誘導体は式 (I a a'') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0103】

1つの実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a a') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a a') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0104】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a a'') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a a'') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

30

【0105】

1つの実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0106】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は上述の式 (I a'') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I a) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I a'') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

40

【0107】

1つの実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a') のプリン誘導体および式 (I a a') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a') のプリン誘導体の量が式 (I a a') のプリン誘導体の量より多い。

【0108】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a') のプリン誘導体および式 (I a a') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a a') のプリン誘導体の量が式 (I a') のプリン誘導体の量より多い。

【0109】

50

さらなる実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a') のプリン誘導体および式 (I a a') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a'') のプリン誘導体および式 (I a a'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a'') のプリン誘導体の量が式 (I a a'') のプリン誘導体の量より多い。

【0110】

別の実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a'') のプリン誘導体および式 (I a a'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I a a'') のプリン誘導体の量が式 (I a'') のプリン誘導体の量より多い。

【0111】

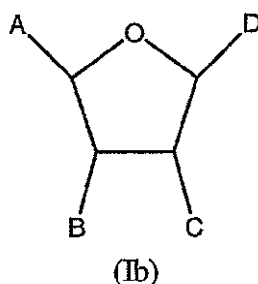
さらなる実施形態では、式 (I a) のプリン誘導体は、式 (I a'') のプリン誘導体および式 (I a a'') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

5.2.2 式 (I b) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I b) :

【0112】

【化30】



(式中、A、B、CおよびDは、式 (I b) のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある) を有するプリン誘導体を包含する。

【0113】

1つの実施形態では、R¹は-Hである。

別の実施形態では、R¹は-C₃-C₈単環式シクロアルキルである。

特定の実施形態では、R¹はシクロペンチルである。

【0114】

別の実施形態では、R¹は-C₃-C₈単環式シクロアルケニルである。

別の実施形態では、R¹は、-C₈-C₁₂二環式シクロアルキルまたは-C₈-C₁₂二環式シクロアルケニルである。

【0115】

さらに別の実施形態では、R¹は-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)または-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)である

別の実施形態では、R²は-CNである。

【0116】

別の実施形態では、R²は-NHR⁴である。

さらなる実施形態では、R²は、-NHC(O)R⁴、-NHC(O)OR⁴、または-NHC(O)NHR⁴である。

【0117】

別の実施形態では、R²は、-NHNHC(O)R⁴、-NHNHC(O)OR⁴、または-NHNHC(O)NHR⁴である。

さらに別の実施形態では、R²は-NH-N=C(R⁶)R⁷である。

【0118】

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式(Ib)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0119】

本発明は、単離および精製された形態である式(Ib)のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ib)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0120】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ib)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

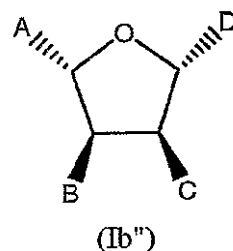
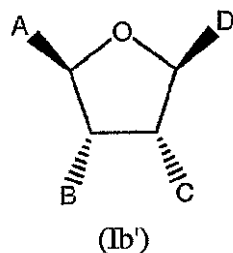
本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ib)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

【0121】

式(Ib)のプリン誘導体は、例えば式(Ib')または式(Ib''):

【0122】

【化31】



(式中、A、B、CおよびDは、式(Ib)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0123】

式(Ib')のプリン誘導体の基Aが式(Ib'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ib')のプリン誘導体の基Dが式(Ib'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ib')のプリン誘導体は、式(Ib'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0124】

式(Ib'')のプリン誘導体の基Aが式(Ib')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ib'')のプリン誘導体の基Dが式(Ib')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ib'')のプリン誘導体は、式(Ib')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0125】

1つの実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は上述の式(Ib')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ib)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I

10

20

30

40

50

b') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー (式 (I b'')) で表される) を実質的に含んでいない。

【0126】

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は上述の式 (I b'') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I b) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I b'') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー (式 (I b')) で表される) を実質的に含んでいない。

【0127】

1つの実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b') のプリン誘導体および式 (I b'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I b') のプリン誘導体の量が式 (I b'') のプリン誘導体の量より多い。

10

【0128】

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b') のプリン誘導体および式 (I b'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I b'') のプリン誘導体の量が式 (I b') のプリン誘導体の量より多い。

【0129】

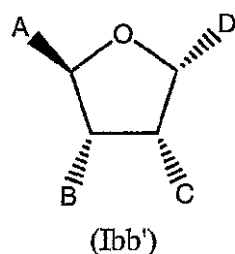
別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b') のプリン誘導体および式 (I b'') のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、例えば式 (I b b') または式 (I b b'') :

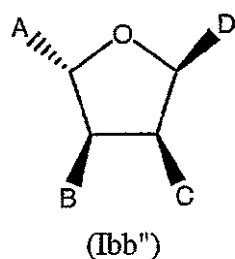
20

【0130】

【化32】



30



(式中、A、B、C および D は、式 (I b) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

40

【0131】

式 (I b b') のプリン誘導体の基 A が式 (I b b'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I b b') のプリン誘導体の基 D が式 (I b b'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I b b') のプリン誘導体は、式 (I b b'') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0132】

式 (I b b'') のプリン誘導体の基 A が式 (I b b') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I b b'') のプリン誘導体の基 D が式 (I b b') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I b b'') のプリン誘導体は、式 (I b b') のプリン誘

50

導体の相対するエナンチオマーである。

【0133】

1つの実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は上述の式(Ibb')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ib)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ibb')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0134】

別の実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は上述の式(Ibb'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ib)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ibb'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0135】

別の実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は、式(Ibb')のプリン誘導体および式(Ibb'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ibb')のプリン誘導体の量が式(Ibb'')のプリン誘導体の量より多い。

【0136】

さらなる実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は、式(Ibb')のプリン誘導体および式(Ibb'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ibb'')のプリン誘導体の量が式(Ibb')のプリン誘導体の量より多い。

【0137】

別の実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は、式(Ibb')のプリン誘導体および式(Ibb'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式(Ibb')のプリン誘導体の基Aが式(Ib')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ibb')のプリン誘導体の基Dが式(Ib')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ibb')のプリン誘導体は式(Ib')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0138】

式(Ib')のプリン誘導体の基Aが式(Ibb')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ib')のプリン誘導体の基Dが式(Ibb')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ib')のプリン誘導体は式(Ibb')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0139】

式(Ibb'')のプリン誘導体の基Aが式(Ib'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ibb'')のプリン誘導体の基Dが式(Ib'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ibb'')のプリン誘導体は式(Ib'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0140】

式(Ib'')のプリン誘導体の基Aが式(Ibb'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ib'')のプリン誘導体の基Dが式(Ibb'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ib'')のプリン誘導体は式(Ibb'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0141】

1つの実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は上述の式(Ibb')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ib)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ibb')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0142】

別の実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は上述の式(Ibb'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ib)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ibb'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0143】

1つの実施形態では、式(Ib)のプリン誘導体は上述の式(Ib')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ib)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I

10

20

30

40

50

b') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 1 4 4 】

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は上述の式 (I b ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I b) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I b ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 1 4 5 】

1つの実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b ') のプリン誘導体および式 (I b b ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I b ') のプリン誘導体の量が式 (I b b ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 4 6 】

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b ') のプリン誘導体および式 (I b b ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I b b ') のプリン誘導体の量が式 (I b ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 4 7 】

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b ') のプリン誘導体および式 (I b b ') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b ") のプリン誘導体および式 (I b b ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I b ") のプリン誘導体の量が式 (I b b ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 4 8 】

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b ") のプリン誘導体および式 (I b b ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I b b ") のプリン誘導体の量が式 (I b ") のプリン誘導体の量より多い。

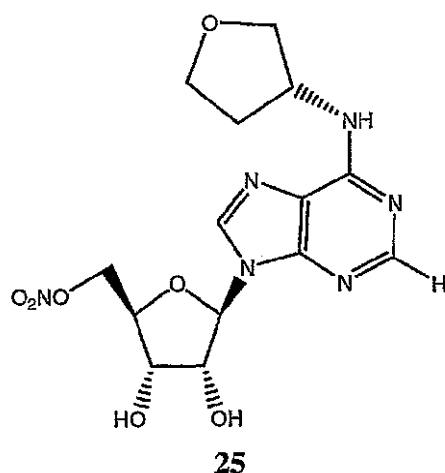
【 0 1 4 9 】

別の実施形態では、式 (I b) のプリン誘導体は、式 (I b ") のプリン誘導体および式 (I b b ") のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式 (I b) のプリン誘導体の例には、以下の化合物：

【 0 1 5 0 】

【 化 3 3 】



が挙げられる。

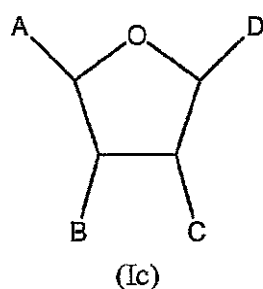
【 0 1 5 1 】

5 . 2 . 3 式 (I c) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I c)：

【 0 1 5 2 】

【化 3 4】



10

(式中、A、B、CおよびDは、式(Ic)のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)を有するプリン誘導体を包含する。

【0153】

1つの実施形態では、 R^1 は-Hである。

別の実施形態では、 R^1 は-C₁-C₁₀アルキルである。

1つの実施形態では、 R^1 は-アリールまたは-(CH₂)_n-アリールである。

【0154】

20

別の実施形態では、 R^1 は-C₃-C₈単環式シクロアルキルである。

特定の実施形態では、 R^1 はシクロペンチルである。

別の実施形態では、 R^1 は-C₃-C₈単環式シクロアルケニルである。

【0155】

別の実施形態では、 R^1 は-C₈-C₁₂二環式シクロアルキルまたは-C₈-C₁₂二環式シクロアルケニルである。

さらに別の実施形態では、 R^1 は-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルキル)または-(CH₂)_n-(C₃-C₈単環式シクロアルケニル)である。

【0156】

別の実施形態では、 R^1 は-3員~7員単環式複素環または-8員~12員二環式複素環である。 30

別の実施形態では、 R^2 は、-NHR⁴、-OR⁴または-SR⁴である。

【0157】

さらなる実施形態では、 R^2 は、-NHC(O)R⁴、-NHC(O)OR⁴、または-NHC(O)NHR⁴である。

別の実施形態では、 R^2 は、-NHNHC(O)R⁴、-NHNHC(O)OR⁴、または-NHNHC(O)NHR⁴である。

【0158】

1つの実施形態では、 R^5 は-C(O)O(C₁-C₁₀アルキル)である。

別の実施形態では、 R^5 は、-C(O)NH(C₁-C₁₀アルキル)、-C(O)N(C₁-C₁₀アルキル)₂または-C(O)NH-アリールである。 40

【0159】

別の実施形態では、 R^5 は、-CH(NH₂)NH₂または-CH(NH₂)NH(C₁-C₁₀アルキル)である。

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

【0160】

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式(Ic)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0161】

50

本発明は、単離および精製された形態である式 (I c) のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (I c) のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0162】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (I c) のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

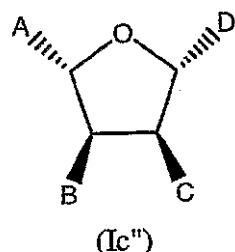
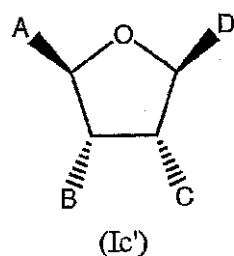
本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (I c) のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

【0163】

式 (I c) のプリン誘導体は、例えば式 (I c') または式 (I c'') :

【0164】

【化35】



(式中、A、B、CおよびDは、式 (I c) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0165】

式 (I c') のプリン誘導体の基 A が式 (I c'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I c') のプリン誘導体の基 D が式 (I c'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I c') のプリン誘導体は、式 (I c'') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0166】

式 (I c'') のプリン誘導体の基 A が式 (I c') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I c'') のプリン誘導体の基 D が式 (I c') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I c'') のプリン誘導体は、式 (I c') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0167】

1つの実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は上述の式 (I c') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I c) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I c') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー (式 (I c'') で表される) を実質的に含んでいない。

【0168】

別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は上述の式 (I c'') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I c) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I c

”) のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー (式 (I c ') で表される) を実質的に含んでいない。

【 0 1 6 9 】

1つの実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ') のプリン誘導体および式 (I c ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I c ') のプリン誘導体の量が式 (I c ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 7 0 】

別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ') のプリン誘導体および式 (I c ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I c ") のプリン誘導体の量が式 (I c ') のプリン誘導体の量より多い。

10

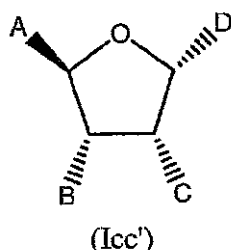
【 0 1 7 1 】

別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ') のプリン誘導体および式 (I c ") のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

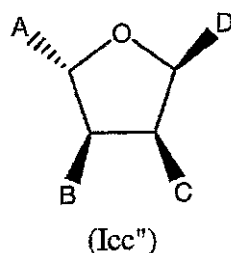
別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、例えば式 (I c c ') または式 (I c c ") :

【 0 1 7 2 】

【 化 3 6 】



20



30

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I c) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【 0 1 7 3 】

式 (I c c ') のプリン誘導体の基 A が式 (I c c ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I c c ') のプリン誘導体の基 D が式 (I c c ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I c c ') のプリン誘導体は、式 (I c c ") のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

40

【 0 1 7 4 】

式 (I c c ") のプリン誘導体の基 A が式 (I c c ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I c c ") のプリン誘導体の基 D が式 (I c c ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I c c ") のプリン誘導体は、式 (I c c ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 1 7 5 】

1つの実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は上述の式 (I c c ') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I c) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I c c ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

50

【0176】

別の実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は上述の式(Icc")を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ic)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Icc")のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0177】

別の実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は、式(Icc')のプリン誘導体および式(Icc")のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Icc')のプリン誘導体の量が式(Icc")のプリン誘導体の量より多い。

【0178】

さらなる実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は、式(Icc')のプリン誘導体および式(Icc")のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Icc")のプリン誘導体の量が式(Icc')のプリン誘導体の量より多い。

【0179】

別の実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は、式(Icc')のプリン誘導体および式(Icc")のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式(Icc')のプリン誘導体の基Aが式(Ic')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Icc')のプリン誘導体の基Dが式(Ic')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Icc')のプリン誘導体は式(Ic')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0180】

式(Ic')のプリン誘導体の基Aが式(Icc')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ic')のプリン誘導体の基Dが式(Icc')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ic')のプリン誘導体は式(Icc')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0181】

式(Icc")のプリン誘導体の基Aが式(Ic")のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Icc")のプリン誘導体の基Dが式(Ic")のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Icc")のプリン誘導体は式(Ic")のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0182】

式(Ic")のプリン誘導体の基Aが式(Icc")のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ic")のプリン誘導体の基Dが式(Icc")のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ic")のプリン誘導体は式(Icc")のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0183】

1つの実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は上述の式(Icc')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ic)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Icc')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0184】

別の実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は上述の式(Icc")を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ic)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Icc")のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0185】

1つの実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は上述の式(Ic')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ic)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ic')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0186】

別の実施形態では、式(Ic)のプリン誘導体は上述の式(Ic")を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ic)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ic")のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 7 】

1つの実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ') のプリン誘導体および式 (I c c ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I c ') のプリン誘導体の量が式 (I c c ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 8 8 】

別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ') のプリン誘導体および式 (I c c ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I c c ') のプリン誘導体の量が式 (I c ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 8 9 】

別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ') のプリン誘導体および式 (I c c ') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

10

1つの実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ") のプリン誘導体および式 (I c c ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I c ") のプリン誘導体の量が式 (I c c ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 9 0 】

別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ") のプリン誘導体および式 (I c c ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I c c ") のプリン誘導体の量が式 (I c ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 1 9 1 】

別の実施形態では、式 (I c) のプリン誘導体は、式 (I c ") のプリン誘導体および式 (I c c ") のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

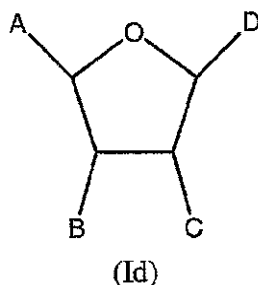
20

5 . 2 . 4 式 (I d) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I d) :

【 0 1 9 2 】

【 化 3 7 】



30

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I d) のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)を有するプリン誘導体を包含する。

【 0 1 9 3 】

1つの実施形態では、 R^1 は - H である。

40

別の実施形態では、 R^1 は - C_1 - C_{10} アルキルである。

1つの実施形態では、 R^1 は - アリールまたは - $(CH_2)_n$ - アリールである。

【 0 1 9 4 】

別の実施形態では、 R^1 は - C_3 - C_8 単環式シクロアルキルである。

特定の実施形態では、 R^1 はシクロペンチルである。

別の実施形態では、 R^1 は - C_3 - C_8 単環式シクロアルケニルである。

【 0 1 9 5 】

別の実施形態では、 R^1 は - C_8 - C_{12} 二環式シクロアルキルまたは - C_8 - C_{12} 二環式シクロアルケニルである。

さらに別の実施形態では、 R^1 は - $(CH_2)_n$ - $(C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキル

50

) または $-(CH_2)_n-(C_3-C_8 \text{ 単環式シクロアルケニル})$ である。

【0196】

別の実施形態では、 R^1 は - 3 員 ~ 7 員単環式複素環または - 8 員 ~ 12 員二環式複素環である。

1 つの実施形態では、 R^2 は - H である。

【0197】

1 つの実施形態では、 R^2 は - H である。

特定の実施形態では、 R^2 は - Cl である。

別の実施形態では、 R^2 は - CN である。

【0198】

別の実施形態では、 R^2 は、 $-NHR^4$ 、 $-OR^4$ または $-SR^4$ である。

さらなる実施形態では、 R^2 は、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、または $-NHC(O)NHR^4$ である。

【0199】

別の実施形態では、 R^2 は $-NHNHC(O)R^4$ 、 $-NHNHC(O)OR^4$ 、または $-NHNHC(O)NHR^4$ である。

さらに別の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=C(R^6)R^7$ である。

【0200】

1 つの実施形態では、 R^3 は $-CH_2ONO$ である。

別の実施形態では、 R^3 は $-CH_2OSO_3H$ である。

1 つの実施形態では、C および D は互いにシス位にある。

【0201】

別の実施形態では、C および D は互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式 (Id) のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0202】

本発明は、単離および精製された形態である式 (Id) のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (Id) のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0203】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (Id) のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (Id) のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

【0204】

式 (Id) のプリン誘導体は、例えば式 (Id') または式 (Id'') :

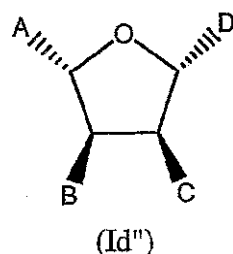
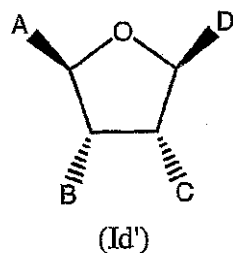
【0205】

10

20

30

【化 3 8】



(式中、A、B、CおよびDは、式(I d)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0206】

式(I d')のプリン誘導体の基Aが式(I d'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I d')のプリン誘導体の基Dが式(I d'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I d')のプリン誘導体は、式(I d'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0207】

式(I d'')のプリン誘導体の基Aが式(I d')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I d'')のプリン誘導体の基Dが式(I d')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I d'')のプリン誘導体は、式(I d')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0208】

1つの実施形態では、式(I d)のプリン誘導体は上述の式(I d')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I d)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I d')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(I d''))で表される)を実質的に含んでいない。

【0209】

別の実施形態では、式(I d)のプリン誘導体は上述の式(I d'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I d)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I d'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(I d'))で表される)を実質的に含んでいない。

【0210】

1つの実施形態では、式(I d)のプリン誘導体は、式(I d')のプリン誘導体および式(I d'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I d')のプリン誘導体の量が式(I d'')のプリン誘導体の量より多い。

【0211】

別の実施形態では、式(I d)のプリン誘導体は、式(I d')のプリン誘導体および式(I d'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I d'')のプリン誘導体の量が式(I d')のプリン誘導体の量より多い。

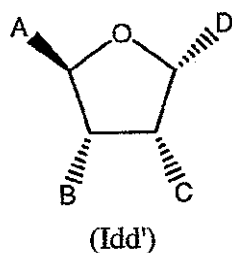
【0212】

別の実施形態では、式(I d)のプリン誘導体は、式(I d')のプリン誘導体および式(I d'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

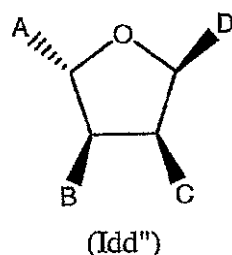
別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、例えば式 (I d d ') または式 (I d d '') :

【 0 2 1 3 】

【 化 3 9 】



10



20

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I d) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【 0 2 1 4 】

式 (I d d ') のプリン誘導体の基 A が式 (I d d '') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I d d ') のプリン誘導体の基 D が式 (I d d '') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I d d ') のプリン誘導体は、式 (I d d '') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 2 1 5 】

式 (I d d '') のプリン誘導体の基 A が式 (I d d ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I d d '') のプリン誘導体の基 D が式 (I d d ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I d d '') のプリン誘導体は、式 (I d d ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

30

【 0 2 1 6 】

1つの実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は上述の式 (I d d ') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I d) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I d d ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【 0 2 1 7 】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は上述の式 (I d d '') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I d) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I d d '') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

40

【 0 2 1 8 】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d d ') のプリン誘導体および式 (I d d '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I d d ') のプリン誘導体の量が式 (I d d '') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 2 1 9 】

さらなる実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d d ') のプリン誘導体および式 (I d d '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I d d '') のプリン誘導体の量が式 (I d d ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 2 2 0 】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d d ') のプリン誘導体およ

50

び式 (I d d ") のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式 (I d d ') のプリン誘導体の基 A が式 (I b ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I d d ') のプリン誘導体の基 D が式 (I d ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I d d ') のプリン誘導体は式 (I d ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0221】

式 (I d ') のプリン誘導体の基 A が式 (I d d ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I d ') のプリン誘導体の基 D が式 (I d d ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I d ') のプリン誘導体は式 (I d d ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

10

【0222】

式 (I d d ") のプリン誘導体の基 A が式 (I d ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I d d ") のプリン誘導体の基 D が式 (I d ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I d d ") のプリン誘導体は式 (I d ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0223】

式 (I d ") のプリン誘導体の基 A が式 (I d d ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I d ") のプリン誘導体の基 D が式 (I d d ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I d ") のプリン誘導体は式 (I d d ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【0224】

1つの実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は上述の式 (I d d ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I d) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I d d ') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0225】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は上述の式 (I d d ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I d) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I d d ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0226】

1つの実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は上述の式 (I d ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I d) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I d ') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

30

【0227】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は上述の式 (I d ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I d) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I d ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0228】

1つの実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d ') のプリン誘導体および式 (I d d ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I d ') のプリン誘導体の量が式 (I d d ') のプリン誘導体の量より多い。

40

【0229】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d ') のプリン誘導体および式 (I d d ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I d d ') のプリン誘導体の量が式 (I d ') のプリン誘導体の量より多い。

【0230】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d ') のプリン誘導体および式 (I d d ') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d ") のプリン誘導体および式 (I d d ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I d ") のプリン誘導体の量が式 (I d d ") のプリン誘導体の量より多い。

50

【 0 2 3 1 】

別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d ") のプリン誘導体および式 (I d d ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I d d ") のプリン誘導体の量が式 (I d ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 2 3 2 】

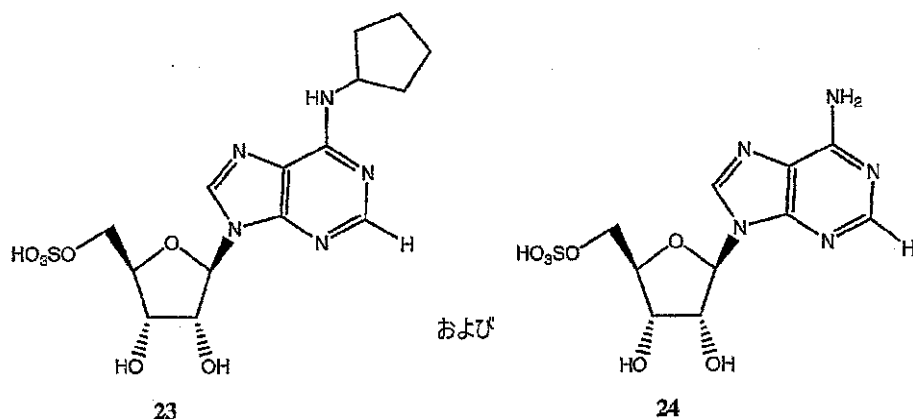
別の実施形態では、式 (I d) のプリン誘導体は、式 (I d ") のプリン誘導体および式 (I d d ") のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式 (I d) のプリン誘導体の实例には、以下の化合物：

【 0 2 3 3 】

【 化 4 0 】

10



20

ならびに薬学的に許容可能なその塩が挙げられる。

【 0 2 3 4 】

1つの実施形態では、化合物 23 はナトリウム塩の形態である。

別の実施形態では、化合物 24 はナトリウム塩の形態である。

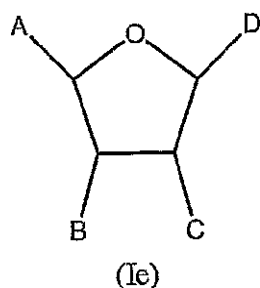
5 . 2 . 5 式 (I e) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I e)：

【 0 2 3 5 】

30

【 化 4 1 】



40

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I e) のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある) を有するプリン誘導体を包含する。

【 0 2 3 6 】

1つの実施形態では、R¹は - (C H₂)_n - アリールである。

別の実施形態では、R¹は - C₃ - C₈ 単環式シクロアルキルである。

特定の実施形態では、R¹はシクロペンチルである。

【 0 2 3 7 】

50

別の実施形態では、 R^1 は - C_3 - C_8 単環式シクロアルケニルである。

別の実施形態では、 R^1 は - C_8 - C_{12} 二環式シクロアルキルまたは - C_8 - C_{12} 二環式シクロアルケニルである。

【0238】

さらに別の実施形態では、 R^1 は - $(CH_2)_n$ - (C_3 - C_8 単環式シクロアルキル) または - $(CH_2)_n$ - (C_3 - C_8 単環式シクロアルケニル) である。

別の実施形態では、 R^1 は - 3員 ~ 7員単環式複素環または - 8員 ~ 12員二環式複素環である。

【0239】

1つの実施形態では、 R^2 は - ハロゲンである。

10

特定の実施形態では、 R^2 は - Cl である。

別の実施形態では、 R^2 は - CN である。

【0240】

別の実施形態では、 R^2 は、- NHR^4 、- OR^4 または - SR^4 である。

さらなる実施形態では、 R^2 は、- $NHC(O)R^4$ 、- $NHC(O)OR^4$ 、または - $NHC(O)NHR^4$ である。

【0241】

別の実施形態では、 R^2 は - $NHNHC(O)R^4$ 、- $NHNHC(O)OR^4$ 、または - $NHNHC(O)NHR^4$ である。

さらに別の実施形態では、 R^2 は - $NH - N = C(R^6)R^7$ である。

20

【0242】

1つの実施形態では、 C および D は互いにシス位にある。

別の実施形態では、 C および D は互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式 (I e) のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0243】

本発明は、単離および精製された形態である式 (I e) のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (I e) のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

30

【0244】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (I e) のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

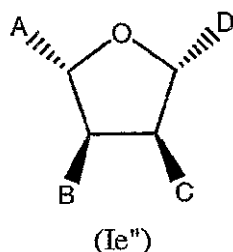
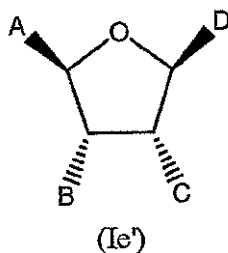
本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式 (I e) のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

【0245】

式 (I e) のプリン誘導体は、例えば式 (I e') または式 (I e'') :

【0246】

【化 4 2】



(式中、A、B、CおよびDは、式(Ie)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0247】

式(Ie')のプリン誘導体の基Aが式(Ie'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ie')のプリン誘導体の基Dが式(Ie'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ie')のプリン誘導体は、式(Ie'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0248】

式(Ie'')のプリン誘導体の基Aが式(Ie')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ie'')のプリン誘導体の基Dが式(Ie')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ie'')のプリン誘導体は、式(Ie')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0249】

1つの実施形態では、式(Ie)のプリン誘導体は上述の式(Ie')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ie)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ie')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(Ie''))で表される)を実質的に含んでいない。

【0250】

別の実施形態では、式(Ie)のプリン誘導体は上述の式(Ie'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ie)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ie'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(Ie'))で表される)を実質的に含んでいない。

【0251】

1つの実施形態では、式(Ie)のプリン誘導体は、式(Ie')のプリン誘導体および式(Ie'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ie')のプリン誘導体の量が式(Ie'')のプリン誘導体の量より多い。

【0252】

別の実施形態では、式(Ie)のプリン誘導体は、式(Ie')のプリン誘導体および式(Ie'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ie'')のプリン誘導体の量が式(Ie')のプリン誘導体の量より多い。

【0253】

別の実施形態では、式(Ie)のプリン誘導体は、式(Ie')のプリン誘導体および

10

20

30

40

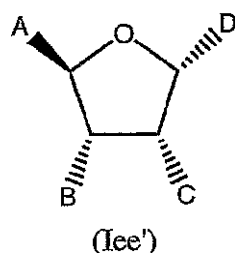
50

式 (I e '') のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

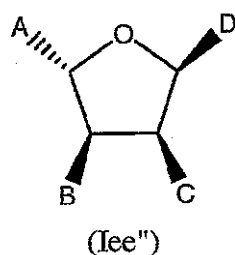
別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は、例えば式 (I e e ') または式 (I e e '') :

【 0 2 5 4 】

【 化 4 3 】



10



20

(式中、 A 、 B 、 C および D は、式 (I e) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【 0 2 5 5 】

式 (I e e ') のプリン誘導体の基 A が式 (I e e '') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I e e ') のプリン誘導体の基 D が式 (I e e '') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I e e ') のプリン誘導体は、式 (I e e '') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

30

【 0 2 5 6 】

式 (I e e '') のプリン誘導体の基 A が式 (I e e ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I e e '') のプリン誘導体の基 D が式 (I e e ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I e e '') のプリン誘導体は、式 (I e e ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 2 5 7 】

1 つの実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は上述の式 (I e e ') を有し、式中、 A 、 B 、 C および D は式 (I e) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I e e ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【 0 2 5 8 】

別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は上述の式 (I e e '') を有し、式中、 A 、 B 、 C および D は式 (I e) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I e e '') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

40

【 0 2 5 9 】

別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は、式 (I e e ') のプリン誘導体および式 (I e e '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I e e ') のプリン誘導体の量が式 (I e e '') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 2 6 0 】

さらなる実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は、式 (I e e ') のプリン誘導体および式 (I e e '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I e e '') のプリン誘

50

導体の量が式 (I e e') のプリン誘導体の量より多い。

【0261】

別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は、式 (I e e') のプリン誘導体および式 (I e e'') のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式 (I e e') のプリン誘導体の基 A が式 (I e') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I e e') のプリン誘導体の基 D が式 (I e') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I e e') のプリン誘導体は式 (I e') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0262】

式 (I e') のプリン誘導体の基 A が式 (I e e') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I e') のプリン誘導体の基 D が式 (I e e') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I e') のプリン誘導体は式 (I e e') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

10

【0263】

式 (I e e'') のプリン誘導体の基 A が式 (I e'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I e e'') のプリン誘導体の基 D が式 (I e'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I e e'') のプリン誘導体は式 (I e'') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0264】

式 (I e'') のプリン誘導体の基 A が式 (I e e'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I e'') のプリン誘導体の基 D が式 (I e e'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I e'') のプリン誘導体は式 (I e e'') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【0265】

1つの実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は上述の式 (I e e') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I e) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I e e') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0266】

別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は上述の式 (I e e'') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I e) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I e e'') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

30

【0267】

1つの実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は上述の式 (I e') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I e) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I e') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0268】

別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は上述の式 (I e'') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I e) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I e'') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

40

【0269】

1つの実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は、式 (I e') のプリン誘導体および式 (I e e') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I e') のプリン誘導体の量が式 (I e e') のプリン誘導体の量より多い。

【0270】

別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は、式 (I e') のプリン誘導体および式 (I e e') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I e e') のプリン誘導体の量が式 (I e') のプリン誘導体の量より多い。

【0271】

別の実施形態では、式 (I e) のプリン誘導体は、式 (I e') のプリン誘導体および式 (I e e') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

50

1つの実施形態では、式(I e)のプリン誘導体は、式(I e")のプリン誘導体および式(I e e")のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I e")のプリン誘導体の量が式(I e e")のプリン誘導体の量より多い。

【0272】

別の実施形態では、式(I e)のプリン誘導体は、式(I e")のプリン誘導体および式(I e e")のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I e e")のプリン誘導体の量が式(I e")のプリン誘導体の量より多い。

【0273】

別の実施形態では、式(I e)のプリン誘導体は、式(I e")のプリン誘導体および式(I e e")のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

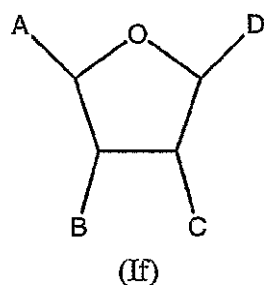
10

5.2.6 式(I f)のプリン誘導体

上述のように、本発明は式(I f)：

【0274】

【化44】



20

(式中、A、B、CおよびDは、式(I f)のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)を有するプリン誘導体を包含する。

【0275】

1つの実施形態では、R¹は-C₅-C₆単環式シクロアルキルである。

別の実施形態では、R¹はシクロペンチルである。

30

1つの実施形態では、R²は-Hである。

【0276】

別の実施形態では、R²は-ハロである。

別の実施形態では、R²は-C₁である。

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

【0277】

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式(I f)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0278】

本発明は、単離および精製された形態である式(I f)のプリン誘導体をさらに提供する。

40

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(I f)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0279】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(I f)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(I f)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

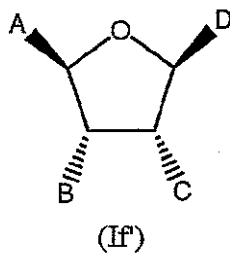
【0280】

50

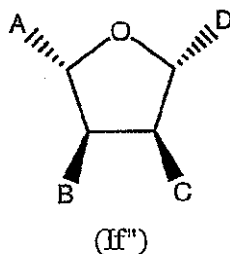
式 (I f) のプリン誘導体は、例えば式 (I f ') または式 (I f '') :

【 0 2 8 1 】

【 化 4 5 】



10



(式中、A、B、CおよびDは、式 (I f) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

20

【 0 2 8 2 】

式 (I f ') のプリン誘導体の基 A が式 (I f '') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I f ') のプリン誘導体の基 D が式 (I f '') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I f ') のプリン誘導体は、式 (I f '') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 2 8 3 】

式 (I f '') のプリン誘導体の基 A が式 (I f ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I f '') のプリン誘導体の基 D が式 (I f ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I f '') のプリン誘導体は、式 (I f ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

30

【 0 2 8 4 】

1つの実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は上述の式 (I f ') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I f) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I f ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー (式 (I f '') で表される) を実質的に含んでいない。

【 0 2 8 5 】

別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は上述の式 (I f '') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I f) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I f '') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー (式 (I f ') で表される) を実質的に含んでいない。

40

【 0 2 8 6 】

1つの実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、式 (I f ') のプリン誘導体および式 (I f '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I f ') のプリン誘導体の量が式 (I f '') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 2 8 7 】

別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、式 (I f ') のプリン誘導体および式 (I f '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I f '') のプリン誘導体の量が式 (I f ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 2 8 8 】

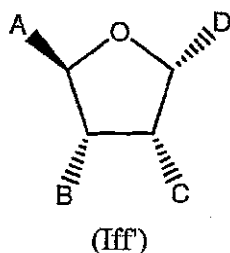
50

別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、式 (I f ') のプリン誘導体および式 (I f '') のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

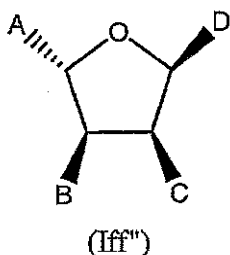
別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、例えば式 (I f f ') または式 (I f f '') :

【 0 2 8 9 】

【 化 4 6 】



10



20

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I f) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【 0 2 9 0 】

式 (I f f ') のプリン誘導体の基 A が式 (I f f '') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I f f ') のプリン誘導体の基 D が式 (I f f '') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I f f ') のプリン誘導体は、式 (I f f '') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 2 9 1 】

30

式 (I f f '') のプリン誘導体の基 A が式 (I f f ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I f f '') のプリン誘導体の基 D が式 (I f f ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I f f '') のプリン誘導体は、式 (I f f ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 2 9 2 】

1つの実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は上述の式 (I f f ') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I f) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I f f ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【 0 2 9 3 】

別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は上述の式 (I f f '') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I f) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I f f '') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

40

【 0 2 9 4 】

別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、式 (I f f ') のプリン誘導体および式 (I f f '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I f f ') のプリン誘導体の量が式 (I f f '') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 2 9 5 】

さらなる実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、式 (I f f ') のプリン誘導体および式 (I f f '') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I f f '') のプリン誘導体の量が式 (I f f ') のプリン誘導体の量より多い。

50

【0296】

別の実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は、式(I f f')のプリン誘導体および式(I f f'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式(I f f')のプリン誘導体の基Aが式(I f')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I f f')のプリン誘導体の基Dが式(I f')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I f f')のプリン誘導体は式(I f')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0297】

式(I f')のプリン誘導体の基Aが式(I f f')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I f')のプリン誘導体の基Dが式(I f f')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I f')のプリン誘導体は式(I f f')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

10

【0298】

式(I f f'')のプリン誘導体の基Aが式(I f'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I f f'')のプリン誘導体の基Dが式(I f'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I f f'')のプリン誘導体は式(I f'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0299】

式(I f'')のプリン誘導体の基Aが式(I f f'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I f'')のプリン誘導体の基Dが式(I f f'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I f'')のプリン誘導体は式(I f f'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【0300】

1つの実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は上述の式(I f f')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I f)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I f f')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0301】

別の実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は上述の式(I f f'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I f)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I f f'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

30

【0302】

1つの実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は上述の式(I f')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I f)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I f')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0303】

別の実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は上述の式(I f'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I f)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I f'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0304】

1つの実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は、式(I f')のプリン誘導体および式(I f f')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I f')のプリン誘導体の量が式(I f f')のプリン誘導体の量より多い。

40

【0305】

別の実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は、式(I f')のプリン誘導体および式(I f f')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I f f')のプリン誘導体の量が式(I f')のプリン誘導体の量より多い。

【0306】

別の実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は、式(I f')のプリン誘導体および式(I f f')のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式(I f)のプリン誘導体は、式(I f'')のプリン誘導体およ

50

び式 (I f f ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I f ") のプリン誘導体の量が式 (I f f ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 3 0 7 】

別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、式 (I f ") のプリン誘導体および式 (I f f ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I f f ") のプリン誘導体の量が式 (I f ") のプリン誘導体の量より多い。

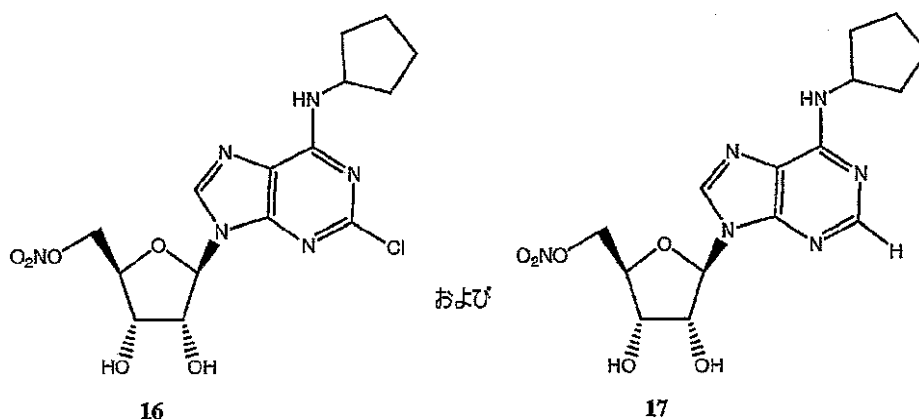
【 0 3 0 8 】

別の実施形態では、式 (I f) のプリン誘導体は、式 (I f ") のプリン誘導体および式 (I f f ") のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式 (I f) のプリン誘導体の例には、以下の化合物：

【 0 3 0 9 】

【 化 4 7 】



ならびに薬学的に許容可能なその塩が挙げられる。

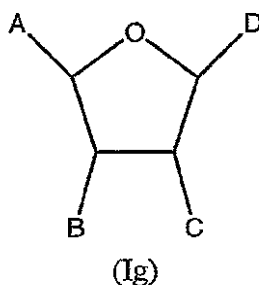
【 0 3 1 0 】

5 . 2 . 7 式 (I g) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I g)：

【 0 3 1 1 】

【 化 4 8 】



(式中、A、B、CおよびDは、式 (I g) のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある) を有するプリン誘導体を包含する。

【 0 3 1 2 】

1つの実施形態では、 R^2 は - H である。

別の実施形態では、 R^2 は - ハロである。

特定の実施形態では、 R^2 は - Cl である。

【 0 3 1 3 】

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式(Ig)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0314】

本発明は、単離および精製された形態である式(Ig)のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ig)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0315】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ig)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

10

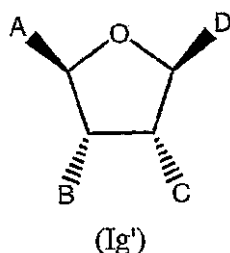
本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ig)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

【0316】

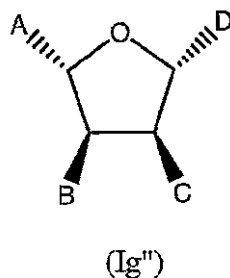
式(Ig)のプリン誘導体は、例えば式(Ig')または式(Ig''):

【0317】

【化49】



20



30

(式中、A、B、CおよびDは、式(Ig)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0318】

式(Ig')のプリン誘導体の基Aが式(Ig'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ig')のプリン誘導体の基Dが式(Ig'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ig')のプリン誘導体は、式(Ig'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

40

【0319】

式(Ig'')のプリン誘導体の基Aが式(Ig')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ig'')のプリン誘導体の基Dが式(Ig')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ig'')のプリン誘導体は、式(Ig')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0320】

1つの実施形態では、式(Ig)のプリン誘導体は上述の式(Ig')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ig)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ig')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(Ig''))で表される)を実質

50

的に含んでいない。

【0321】

別の実施形態では、式(Ig)のプリン誘導体は上述の式(Ig'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ig)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ig'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(Ig'))で表される)を実質的に含んでいない。

【0322】

1つの実施形態では、式(Ig)のプリン誘導体は、式(Ig')のプリン誘導体および式(Ig'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ig')のプリン誘導体の量が式(Ig'')のプリン誘導体の量より多い。

10

【0323】

別の実施形態では、式(Ig)のプリン誘導体は、式(Ig')のプリン誘導体および式(Ig'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ig'')のプリン誘導体の量が式(Ig')のプリン誘導体の量より多い。

【0324】

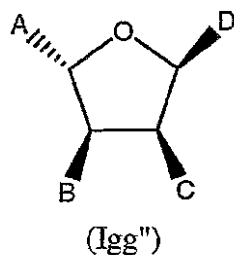
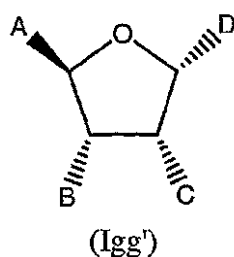
別の実施形態では、式(Ig)のプリン誘導体は、式(Ig')のプリン誘導体および式(Ig'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

別の実施形態では、式(Ig)のプリン誘導体は、例えば式(Igg')または式(Igg''):

【0325】

20

【化50】



30

(式中、A、B、CおよびDは、式(Ig)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0326】

40

式(Igg')のプリン誘導体の基Aが式(Igg'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Igg')のプリン誘導体の基Dが式(Igg'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Igg')のプリン誘導体は、式(Igg'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0327】

式(Igg'')のプリン誘導体の基Aが式(Igg')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Igg'')のプリン誘導体の基Dが式(Igg')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Igg'')のプリン誘導体は、式(Igg')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0328】

50

1つの実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は上述の式(I g g')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I g)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I g g')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0329】

別の実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は上述の式(I g g'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I g)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I g g'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0330】

別の実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は、式(I g g')のプリン誘導体および式(I g g'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I g g')のプリン誘導体の量が式(I g g'')のプリン誘導体の量より多い。

10

【0331】

さらなる実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は、式(I g g')のプリン誘導体および式(I g g'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I g g'')のプリン誘導体の量が式(I g g')のプリン誘導体の量より多い。

【0332】

別の実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は、式(I g g')のプリン誘導体および式(I g g'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式(I g g')のプリン誘導体の基Aが式(I g')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I g g')のプリン誘導体の基Dが式(I g')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I g g')のプリン誘導体は式(I g')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【0333】

式(I g')のプリン誘導体の基Aが式(I g g')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I g')のプリン誘導体の基Dが式(I g g')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I g')のプリン誘導体は式(I g g')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0334】

式(I g g'')のプリン誘導体の基Aが式(I g'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I g g'')のプリン誘導体の基Dが式(I g'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I g g'')のプリン誘導体は式(I g'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

30

【0335】

式(I g'')のプリン誘導体の基Aが式(I g g'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(I g'')のプリン誘導体の基Dが式(I g g'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(I g'')のプリン誘導体は式(I g g'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0336】

1つの実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は上述の式(I g g')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I g)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I g g')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

40

【0337】

別の実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は上述の式(I g g'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I g)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I g g'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0338】

1つの実施形態では、式(I g)のプリン誘導体は上述の式(I g')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I g)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I g')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0339】

50

別の実施形態では、式 (I g) のプリン誘導体は上述の式 (I g ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I g) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I g ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0340】

1つの実施形態では、式 (I g) のプリン誘導体は、式 (I g ') のプリン誘導体および式 (I g g ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I g ') のプリン誘導体の量が式 (I g g ') のプリン誘導体の量より多い。

【0341】

別の実施形態では、式 (I g) のプリン誘導体は、式 (I g ') のプリン誘導体および式 (I g g ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I g g ') のプリン誘導体の量が式 (I g ') のプリン誘導体の量より多い。

10

【0342】

別の実施形態では、式 (I g) のプリン誘導体は、式 (I g ') のプリン誘導体および式 (I g g ') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式 (I g) のプリン誘導体は、式 (I g ") のプリン誘導体および式 (I g g ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I g ") のプリン誘導体の量が式 (I g g ") のプリン誘導体の量より多い。

【0343】

別の実施形態では、式 (I g) のプリン誘導体は、式 (I g ") のプリン誘導体および式 (I g g ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I g g ") のプリン誘導体の量が式 (I g ") のプリン誘導体の量より多い。

20

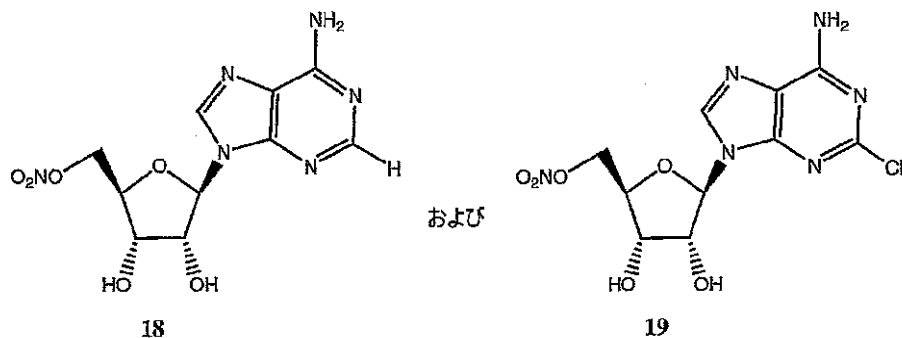
【0344】

別の実施形態では、式 (I g) のプリン誘導体は、式 (I g ") のプリン誘導体および式 (I g g ") のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式 (I g) のプリン誘導体の实例には、以下の化合物：

【0345】

【化51】



30

ならびに薬学的に許容可能なその塩が挙げられる。

【0346】

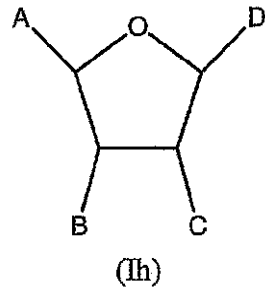
40

5.2.8 式 (I h) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I h)：

【0347】

【化 5 2】



10

(式中、A、B、CおよびDは、式(Ih)のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)を有するプリン誘導体を包含する。

【0348】

1つの実施形態では、R¹はシクロペンタ-1-オール-2-イルである。

別の実施形態では、R¹はシクロペンタ-1-オール-3-イルである。

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

【0349】

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

20

本発明はさらに、有効な量の式(Ih)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0350】

本発明は、単離および精製された形態である式(Ih)のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ih)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0351】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ih)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

30

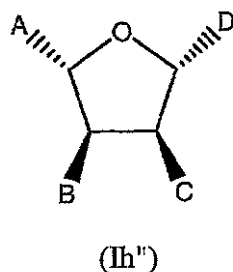
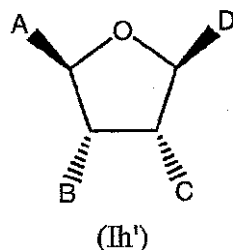
本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(Ih)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

【0352】

式(Ih)のプリン誘導体は、例えば式(Ih')または式(Ih''):

【0353】

【化 5 3】



10

(式中、A、B、CおよびDは、式(Ih)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

20

【0354】

式(Ih')のプリン誘導体の基Aが式(Ih'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ih')のプリン誘導体の基Dが式(Ih'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ih')のプリン誘導体は、式(Ih'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0355】

式(Ih'')のプリン誘導体の基Aが式(Ih')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ih'')のプリン誘導体の基Dが式(Ih')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ih'')のプリン誘導体は、式(Ih')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

30

【0356】

1つの実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は上述の式(Ih')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ih)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ih')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(Ih''))で表される)を実質的に含んでいない。

【0357】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は上述の式(Ih'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ih)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ih'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(Ih'))で表される)を実質的に含んでいない。

40

【0358】

1つの実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ih')のプリン誘導体および式(Ih'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ih')のプリン誘導体の量が式(Ih'')のプリン誘導体の量より多い。

【0359】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ih')のプリン誘導体および式(Ih'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ih'')のプリン誘導体の量が式(Ih')のプリン誘導体の量より多い。

【0360】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ih')のプリン誘導体および

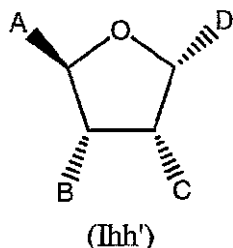
50

式 (I h ") のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

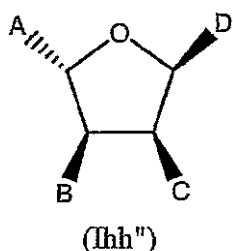
別の実施形態では、式 (I h) のプリン誘導体は、例えば式 (I h h ') または式 (I h h ") :

【 0 3 6 1 】

【 化 5 4 】



10



20

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I h) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【 0 3 6 2 】

式 (I h h ') のプリン誘導体の基 A が式 (I h h ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I h h ') のプリン誘導体の基 D が式 (I h h ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I h h ') のプリン誘導体は、式 (I h h ") のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 3 6 3 】

30

式 (I h h ") のプリン誘導体の基 A が式 (I h h ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I h h ") のプリン誘導体の基 D が式 (I h h ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I h h ") のプリン誘導体は、式 (I h h ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 3 6 4 】

1つの実施形態では、式 (I h) のプリン誘導体は上述の式 (I h h ') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I h) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I h h ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【 0 3 6 5 】

別の実施形態では、式 (I h) のプリン誘導体は上述の式 (I h h ") を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (I h) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I h h ") のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

40

【 0 3 6 6 】

別の実施形態では、式 (I h) のプリン誘導体は、式 (I h h ') のプリン誘導体および式 (I h h ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I h h ') のプリン誘導体の量が式 (I h h ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 3 6 7 】

さらなる実施形態では、式 (I h) のプリン誘導体は、式 (I h h ') のプリン誘導体および式 (I h h ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I h h ") のプリン誘導体の量が式 (I h h ') のプリン誘導体の量より多い。

50

【0368】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ihh')のプリン誘導体および式(Ihh'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式(Ihh')のプリン誘導体の基Aが式(Ih')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ihh')のプリン誘導体の基Dが式(Ih')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ihh')のプリン誘導体は式(Ih')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0369】

式(Ih')のプリン誘導体の基Aが式(Ihh')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ih')のプリン誘導体の基Dが式(Ihh')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ih')のプリン誘導体は式(Ihh')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

10

【0370】

式(Ihh'')のプリン誘導体の基Aが式(Ih'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ihh'')のプリン誘導体の基Dが式(Ih'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ihh'')のプリン誘導体は式(Ih'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0371】

式(Ih'')のプリン誘導体の基Aが式(Ihh'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Ih'')のプリン誘導体の基Dが式(Ihh'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Ih'')のプリン誘導体は式(Ihh'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【0372】

1つの実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は上述の式(Ihh')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ih)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ihh')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0373】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は上述の式(Ihh'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ih)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ihh'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

30

【0374】

1つの実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は上述の式(Ih')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ih)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ih')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0375】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は上述の式(Ih'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(Ih)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Ih'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0376】

1つの実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ih')のプリン誘導体および式(Ihh')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ih')のプリン誘導体の量が式(Ihh')のプリン誘導体の量より多い。

40

【0377】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ih')のプリン誘導体および式(Ihh')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Ihh')のプリン誘導体の量が式(Ih')のプリン誘導体の量より多い。

【0378】

別の実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ih')のプリン誘導体および式(Ihh')のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式(Ih)のプリン誘導体は、式(Ih'')のプリン誘導体およ

50

び式 (I h h ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I h ") のプリン誘導体の量が式 (I h h ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 3 7 9 】

別の実施形態では、式 (I h) のプリン誘導体は、式 (I h ") のプリン誘導体および式 (I h h ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I h h ") のプリン誘導体の量が式 (I h ") のプリン誘導体の量より多い。

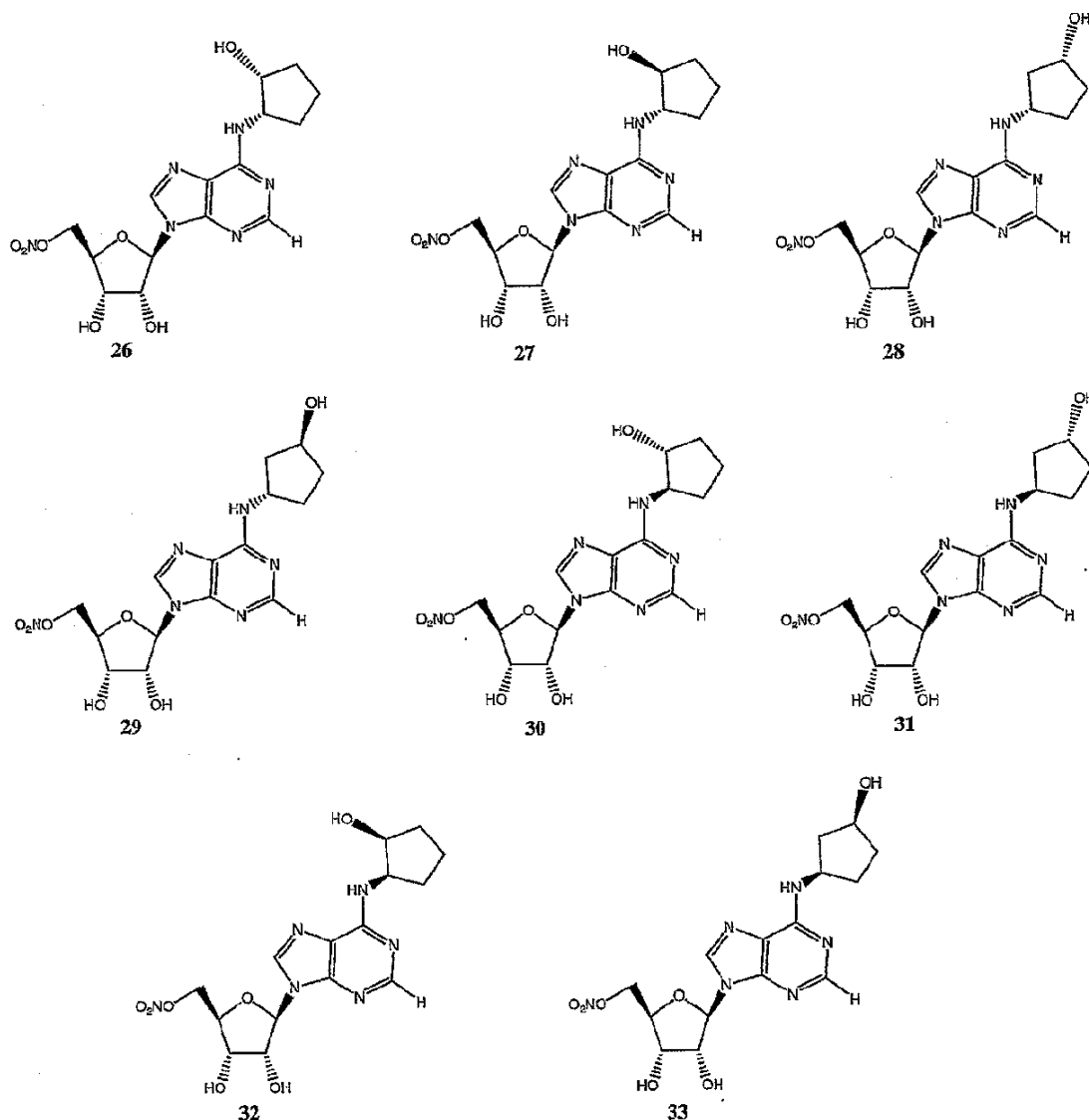
【 0 3 8 0 】

別の実施形態では、式 (I h) のプリン誘導体は、式 (I h ") のプリン誘導体および式 (I h h ") のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式 (I h) のプリン誘導体の実例には、以下の化合物：

【 0 3 8 1 】

【 化 5 5 】



ならびに薬学的に許容可能なその塩が挙げられる。

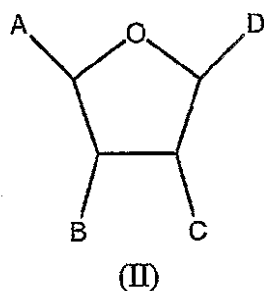
【 0 3 8 2 】

5 . 2 . 9 式 (I I) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I I)：

【 0 3 8 3 】

【化 5 6】



10

(式中、A、B、CおよびDは、式(II)のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)を有するプリン誘導体を包含する。

【0384】

1つの実施形態では、 R^1 は-Hである。

別の実施形態では、 R^1 は $-C_{11}-C_{10}$ アルキルである。

さらに別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル)または $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニル)である。

20

【0385】

別の実施形態では、 R^2 は $-OR^4$ または $-SR^4$ である。

別の実施形態では、 R^2 は、 $-NHNHC(O)R^3$ 、 $-NHNHC(O)OR^7$ 、または $-NHNHC(O)NHR^3$ である。

【0386】

さらに別の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=C(R^5)R^6$ である。

特定の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=CH$ -シクロプロピルである。

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

【0387】

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

30

本発明はさらに、有効な量の式(II)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【0388】

本発明は、単離および精製された形態である式(II)のプリン誘導体をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(II)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0389】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(II)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

40

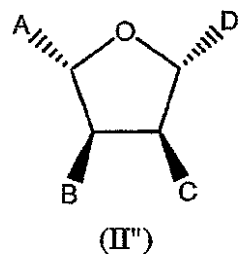
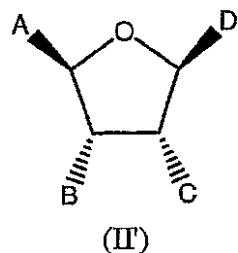
本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(II)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

【0390】

式(II)のプリン誘導体は、例えば式(II')または式(II'')：

【0391】

【化 5 7】



(式中、A、B、CおよびDは、式(II)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0392】

式(II')のプリン誘導体の基Aが式(II'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(II')のプリン誘導体の基Dが式(II'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(II')のプリン誘導体は、式(II'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0393】

式(II'')のプリン誘導体の基Aが式(II')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(II'')のプリン誘導体の基Dが式(II')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(II'')のプリン誘導体は、式(II')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0394】

1つの実施形態では、式(II)のプリン誘導体は上述の式(II')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(II)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(II')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(II''))で表される)を実質的に含んでいない。

【0395】

別の実施形態では、式(II)のプリン誘導体は上述の式(II'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(II)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(II'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(II'))で表される)を実質的に含んでいない。

【0396】

1つの実施形態では、式(II)のプリン誘導体は、式(II')のプリン誘導体および式(II'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(II')のプリン誘導体の量が式(II'')のプリン誘導体の量より多い。

【0397】

別の実施形態では、式(II)のプリン誘導体は、式(II')のプリン誘導体および式(II'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(II'')のプリン誘導体の量が式(II')のプリン誘導体の量より多い。

【0398】

別の実施形態では、式(II)のプリン誘導体は、式(II')のプリン誘導体および式(II'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

10

20

30

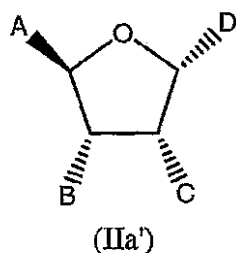
40

50

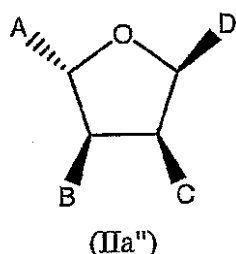
別の実施形態では、式 (II) のプリン誘導体は、例えば式 (IIa') または式 (IIa'') :

【0399】

【化58】



10



20

(式中、A、B、CおよびDは、式 (II) のプリン誘導体に関して上記に定義される) のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0400】

式 (IIa') のプリン誘導体の基 A が式 (IIa'') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (IIa') のプリン誘導体の基 D が式 (IIa'') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (IIa') のプリン誘導体は、式 (IIa'') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0401】

式 (IIa'') のプリン誘導体の基 A が式 (IIa') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (IIa'') のプリン誘導体の基 D が式 (IIa') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (IIa'') のプリン誘導体は、式 (IIa') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

30

【0402】

1つの実施形態では、式 (II) のプリン誘導体は上述の式 (IIa') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (II) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (IIa') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0403】

別の実施形態では、式 (II) のプリン誘導体は上述の式 (IIa'') を有し、式中、A、B、CおよびDは式 (II) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (IIa'') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

40

【0404】

別の実施形態では、式 (II) のプリン誘導体は、式 (IIa') のプリン誘導体および式 (IIa'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (IIa') のプリン誘導体の量が式 (IIa'') のプリン誘導体の量より多い。

【0405】

さらなる実施形態では、式 (II) のプリン誘導体は、式 (IIa') のプリン誘導体および式 (IIa'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (IIa'') のプリン誘導体の量が式 (IIa') のプリン誘導体の量より多い。

【0406】

別の実施形態では、式 (II) のプリン誘導体は、式 (IIa') のプリン誘導体およ

50

び式 (I I a ") のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式 (I I a ') のプリン誘導体の基 A が式 (I I ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I a ') のプリン誘導体の基 D が式 (I I ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I a ') のプリン誘導体は式 (I I ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 0 7 】

式 (I I ') のプリン誘導体の基 A が式 (I I a ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I ') のプリン誘導体の基 D が式 (I I a ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I ') のプリン誘導体は式 (I I a ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

10

【 0 4 0 8 】

式 (I I a ") のプリン誘導体の基 A が式 (I I ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I a ") のプリン誘導体の基 D が式 (I I ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I a ") のプリン誘導体は式 (I I ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 0 9 】

式 (I I ") のプリン誘導体の基 A が式 (I I a ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I ") のプリン誘導体の基 D が式 (I I a ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I ") のプリン誘導体は式 (I I a ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【 0 4 1 0 】

1 つの実施形態では、式 (I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I a ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I a ') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 1 1 】

別の実施形態では、式 (I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I a ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I a ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 1 2 】

1 つの実施形態では、式 (I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I ') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

30

【 0 4 1 3 】

別の実施形態では、式 (I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 1 4 】

1 つの実施形態では、式 (I I) のプリン誘導体は、式 (I I ') のプリン誘導体および式 (I I a ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I ') のプリン誘導体の量が式 (I I a ') のプリン誘導体の量より多い。

40

【 0 4 1 5 】

別の実施形態では、式 (I I) のプリン誘導体は、式 (I I ') のプリン誘導体および式 (I I a ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I a ') のプリン誘導体の量が式 (I I ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 1 6 】

別の実施形態では、式 (I I a) のプリン誘導体は、式 (I I ') のプリン誘導体および式 (I I a ') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1 つの実施形態では、式 (I I a) のプリン誘導体は、式 (I I ") のプリン誘導体および式 (I I a ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I ") のプリン誘導体の量が式 (I I a ") のプリン誘導体の量より多い。

50

【0417】

別の実施形態では、式(IIa)のプリン誘導体は、式(II")のプリン誘導体および式(IIa")のプリン誘導体の混合物として存在し、式(IIa")のプリン誘導体の量が式(II")のプリン誘導体の量より多い。

【0418】

別の実施形態では、式(IIa)のプリン誘導体は、式(II")のプリン誘導体および式(IIa")のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式(II)のプリン誘導体の第1のサブクラスは、 R^1 の1つが-Hのものである。

【0419】

式(II)のプリン誘導体の第2のサブクラスは、両方の R^1 基が結合している炭素原子とともに、 $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルキルを形成するものである。

式(II)のプリン誘導体の第3のサブクラスは、 R^2 が $-NH-N=C(R^5)R^6$ のものである。

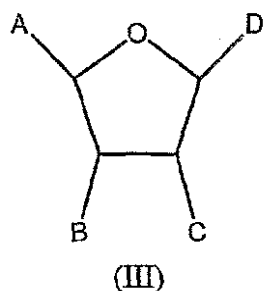
【0420】

5.2.10 式(III)のプリン誘導体

上述のように、本発明は式(III)：

【0421】

【化59】



(式中、A、B、CおよびDは、式(III)のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)を有するプリン誘導体を包含する。

【0422】

1つの実施形態では、 R^1 は-Hである。

別の実施形態では、 R^1 は $-C_1-C_{10}$ アルキルである。

別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m-(3員\sim 7員\text{単環式複素環})$ または $-(CH_2)_m-(8員\sim 12員\text{二環式複素環})$ である。

【0423】

さらに別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m-(C_3-C_8\text{単環式シクロアルキル})$ または $-(CH_2)_m-(C_3-C_8\text{単環式シクロアルケニル})$ である。

さらなる実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}\text{二環式シクロアルキル})$ または $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}\text{二環式シクロアルケニル})$ である。

【0424】

別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m$ -アリールである。

さらに別の実施形態では、2つの R^1 基が、結合している炭素原子とともに、 $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル、 $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル、 $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル、または $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニルを形成する。

【0425】

特定の実施形態では、 R^1 はシクロペンチルである。

1つの実施形態では、mは0である。

別の実施形態では、 m は1である。

【0426】

別の実施形態では、 m は2である。

さらに別の実施形態では、 m は3である。

1つの実施形態では、 R^2 は-ハロゲンである。

【0427】

特定の実施形態では、 R^2 は-Clである。

1つの実施形態では、 R^2 は-Hである。

別の実施形態では、 R^2 は-CNである。

【0428】

別の実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ または $-SR^4$ である。

さらなる実施形態では、 R^2 は、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、または
 $-NHC(O)NHR^4$ である。

【0429】

別の実施形態では、 R^2 は、 $-NHNHC(O)R^4$ 、 $-NHNHC(O)OR^4$ 、ま
 たは $-NHNHC(O)NHR^4$ である。

さらに別の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=C(R^6)R^7$ である。

【0430】

特定の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=CH$ -シクロプロピルである。

1つの実施形態では、 R^3 は $-ONO_2$ または $-ONO$ である。

別の実施形態では、 R^3 は、 $-OSO_3H$ 、 $-OSO_2NH_2$ 、 $-OSO_2NH(C_1$
 $-C_{10}$ アルキル)、 $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ アルキル) $_2$ 、または $-OSO_2NH$
 $-$ アリールである。

【0431】

別の実施形態では、 R^3 は $-N(R^5)_2$ である。

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

【0432】

本発明はさらに、有効な量の式(III)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担
 体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

本発明は、単離および精製された形態である式(III)のプリン誘導体をさらに提供
 する。

【0433】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(III)のプリン誘導体を投与する
 ことからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(III)のプリン誘導体を投与する
 ことからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

【0434】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(III)のプリン誘導体を投与する
 ことからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する
 。

【0435】

式(III)のプリン誘導体は、例えば式(III')または式(III'')：

【0436】

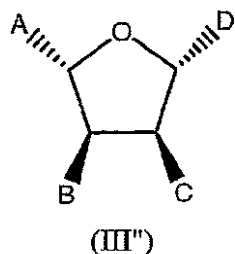
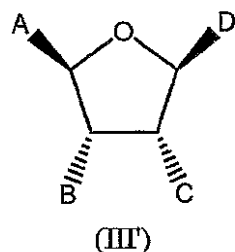
10

20

30

40

【化 6 0】



(式中、A、B、CおよびDは、式(III)のプリン誘導体に関して上記に定義される)

のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0437】

式(III')のプリン誘導体の基Aが式(III'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(III')のプリン誘導体の基Dが式(III'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(III')のプリン誘導体は、式(III'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0438】

式(III'')のプリン誘導体の基Aが式(III')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(III'')のプリン誘導体の基Dが式(III')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(III'')のプリン誘導体は、式(III')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0439】

1つの実施形態では、式(III)のプリン誘導体は上述の式(III')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(III)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(III')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(III''))で表される)を実質的に含んでいない。

【0440】

別の実施形態では、式(III)のプリン誘導体は上述の式(III'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(III)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(III'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(III'))で表される)を実質的に含んでいない。

【0441】

1つの実施形態では、式(III)のプリン誘導体は、式(III')のプリン誘導体および式(III'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(III')のプリン誘導体の量が式(III'')のプリン誘導体の量より多い。

【0442】

別の実施形態では、式(III)のプリン誘導体は、式(III')のプリン誘導体および式(III'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(III'')のプリン誘導体の量が式(III')のプリン誘導体の量より多い。

【0443】

別の実施形態では、式(III)のプリン誘導体は、式(III')のプリン誘導体お

10

20

30

40

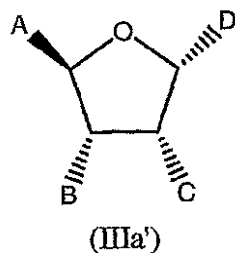
50

よび式(III')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

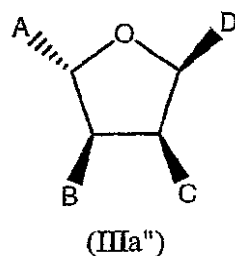
別の実施形態では、式(III)のプリン誘導体は、例えば式(IIIa')または式(IIIa''):

【0444】

【化61】



10



20

(式中、A、B、CおよびDは、式(III)のプリン誘導体に関して上記に定義される)

のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0445】

式(IIIa')のプリン誘導体の基Aが式(IIIa'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(IIIa')のプリン誘導体の基Dが式(IIIa'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(IIIa')のプリン誘導体は、式(IIIa'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0446】

式(IIIa'')のプリン誘導体の基Aが式(IIIa')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(IIIa'')のプリン誘導体の基Dが式(IIIa')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(IIIa'')のプリン誘導体は、式(IIIa')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0447】

1つの実施形態では、式(III)のプリン誘導体は上述の式(IIIa')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(III)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(IIIa')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0448】

別の実施形態では、式(III)のプリン誘導体は上述の式(IIIa'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(III)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(IIIa'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0449】

別の実施形態では、式(III)のプリン誘導体は、式(IIIa')のプリン誘導体および式(IIIa'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(IIIa')のプリン誘導体の量が式(IIIa'')のプリン誘導体の量より多い。

【0450】

さらなる実施形態では、式(III)のプリン誘導体は、式(IIIa')のプリン誘

30

40

50

導体および式 (I I I a ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I I a ") のプリン誘導体の量が式 (I I I a ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 5 1 】

別の実施形態では、式 (I I I) のプリン誘導体は、式 (I I I a ') のプリン誘導体および式 (I I I a ") のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式 (I I I a ') のプリン誘導体の基 A が式 (I I I ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I I a ') のプリン誘導体の基 D が式 (I I I ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I I a ') のプリン誘導体は式 (I I I ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 5 2 】

式 (I I I ') のプリン誘導体の基 A が式 (I I I a ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I I ') のプリン誘導体の基 D が式 (I I I a ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I I ') のプリン誘導体は式 (I I I a ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 5 3 】

式 (I I I a ") のプリン誘導体の基 A が式 (I I I ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I I a ") のプリン誘導体の基 D が式 (I I I ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I I a ") のプリン誘導体は式 (I I I ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 5 4 】

式 (I I I ") のプリン誘導体の基 A が式 (I I I a ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I I I ") のプリン誘導体の基 D が式 (I I I a ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I I I ") のプリン誘導体は式 (I I I a ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 5 5 】

1 つの実施形態では、式 (I I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I I a ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I I a ') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 5 6 】

別の実施形態では、式 (I I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I I a ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I I a ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 5 7 】

1 つの実施形態では、式 (I I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I I ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I I ') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 5 8 】

別の実施形態では、式 (I I I) のプリン誘導体は上述の式 (I I I ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I I I) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I I I ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 5 9 】

1 つの実施形態では、式 (I I I) のプリン誘導体は、式 (I I I ') のプリン誘導体および式 (I I I a ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I I ') のプリン誘導体の量が式 (I I I a ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 6 0 】

別の実施形態では、式 (I I I) のプリン誘導体は、式 (I I I ') のプリン誘導体および式 (I I I a ') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I I a ') のプリン誘導体の量が式 (I I I ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 6 1 】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、式 (I I I a) のプリン誘導体は、式 (I I I ') のプリン誘導体および式 (I I I a ') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式 (I I I a) のプリン誘導体は、式 (I I I ") のプリン誘導体および式 (I I I a ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I I ") のプリン誘導体の量が式 (I I I a ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 6 2 】

別の実施形態では、式 (I I I a) のプリン誘導体は、式 (I I I ") のプリン誘導体および式 (I I I a ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I I I a ") のプリン誘導体の量が式 (I I I ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 6 3 】

別の実施形態では、式 (I I I a) のプリン誘導体は、式 (I I I ") のプリン誘導体および式 (I I I a ") のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式 (I I I) のプリン誘導体の第 1 のサブクラスは、 R^1 の 1 つが - H のものである。

【 0 4 6 4 】

式 (I I I) のプリン誘導体の第 2 のサブクラスは、 R^1 の一方が - H であり、他方の R^1 が - $C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルのものである。

式 (I I I) のプリン誘導体の第 3 のサブクラスは、 R^2 が - $NH - N = C (R^5) R^6$ のものである。

【 0 4 6 5 】

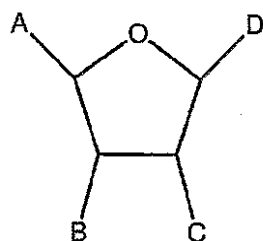
式 (I I I) のプリン誘導体の第 4 のサブクラスは、 R^3 が - ONO_2 のものである。

5 . 2 . 1 1 式 (I V) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (I V) :

【 0 4 6 6 】

【 化 6 2 】



(IV)

(式中、A、B、CおよびDは、式 (I V) のプリン誘導体について上記に定義され、かつAおよびBは互いにトランス位にあり；BおよびCは互いにシス位にあり；CおよびDは互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)

を有するプリン誘導体を包含する。

【 0 4 6 7 】

1つの実施形態では、 R^1 は - $C_3 - C_8$ 単環式シクロアルキルである。

別の実施形態では、 R^1 は - $C_3 - C_8$ 単環式シクロアルケニルである。

特定の実施形態では、 R^1 はシクロペンチルである。

【 0 4 6 8 】

1つの実施形態では、 R^2 は - H である。

別の実施形態では、 R^2 は - ハロである。

特定の実施形態では、 R^2 は - Cl である。

【 0 4 6 9 】

別の実施形態では、 R^2 は - CN である。

別の実施形態では、 R^2 は、- $N (R^3)_2$ 、- OR^3 または - SR^3 である。

別の実施形態では、 R^2 は、- $NHNHC (O) R^3$ 、- $NHNHC (O) OR^3$ 、または - $NHNHC (O) NHR^3$ である。

【 0 4 7 0 】

さらに別の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=C(R^4)R^5$ である。

特定の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=CH$ -シクロプロピルである。

1つの実施形態では、CおよびDは互いにシス位にある。

【 0 4 7 1 】

別の実施形態では、CおよびDは互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式(IV)のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【 0 4 7 2 】

本発明は、単離および精製された形態である式(IV)のプリン誘導体をさらに提供する。

10

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(IV)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【 0 4 7 3 】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(IV)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(IV)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

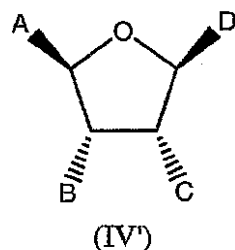
【 0 4 7 4 】

式(IV)のプリン誘導体は、例えば式(IV')または式(IV''):

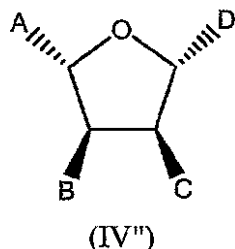
20

【 0 4 7 5 】

【 化 6 3 】



30



(式中、A、B、CおよびDは、式(IV)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

40

【 0 4 7 6 】

式(IV')のプリン誘導体の基Aが式(IV'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(IV')のプリン誘導体の基Dが式(IV'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(IV')のプリン誘導体は、式(IV'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 4 7 7 】

式(IV'')のプリン誘導体の基Aが式(IV')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(IV'')のプリン誘導体の基Dが式(IV')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(IV'')のプリン誘導体は、式(IV')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

50

【0478】

1つの実施形態では、式(IV)のプリン誘導体は上述の式(IV')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(IV)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(IV')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(IV''))で表される)を実質的に含んでいない。

【0479】

別の実施形態では、式(IV)のプリン誘導体は上述の式(IV'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(IV)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(IV'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(IV'))で表される)を実質的に含んでいない。

10

【0480】

1つの実施形態では、式(IV)のプリン誘導体は、式(IV')のプリン誘導体および式(IV'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(IV')のプリン誘導体の量が式(IV'')のプリン誘導体の量より多い。

【0481】

別の実施形態では、式(IV)のプリン誘導体は、式(IV')のプリン誘導体および式(IV'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(IV'')のプリン誘導体の量が式(IV')のプリン誘導体の量より多い。

【0482】

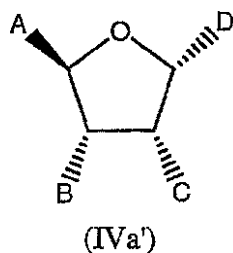
別の実施形態では、式(IV)のプリン誘導体は、式(IV')のプリン誘導体および式(IV'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

20

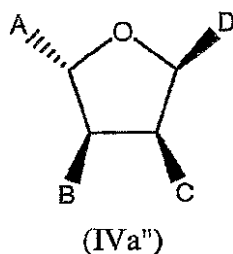
別の実施形態では、式(IV)のプリン誘導体は、例えば式(IVa')または式(IVa''):

【0483】

【化64】



30



40

(式中、A、B、CおよびDは、式(IV)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0484】

式(IVa')のプリン誘導体の基Aが式(IVa'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(IVa')のプリン誘導体の基Dが式(IVa'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(IVa')のプリン誘導体は、式(IVa'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0485】

式(IVa'')のプリン誘導体の基Aが式(IVa')のプリン誘導体の基Aと同じで

50

ある場合、および式 (I V a ") のプリン誘導体の基 D が式 (I V a ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I V a ") のプリン誘導体は、式 (I V a ') のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【 0 4 8 6 】

1 つの実施形態では、式 (I V) のプリン誘導体は上述の式 (I V a ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I V) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I V a ') のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 8 7 】

別の実施形態では、式 (I V) のプリン誘導体は上述の式 (I V a ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I V) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I V a ") のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

10

【 0 4 8 8 】

別の実施形態では、式 (I V) のプリン誘導体は、式 (I V a ') のプリン誘導体および式 (I V a ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I V a ') のプリン誘導体の量が式 (I V a ") のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 8 9 】

さらなる実施形態では、式 (I V) のプリン誘導体は、式 (I V a ') のプリン誘導体および式 (I V a ") のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (I V a ") のプリン誘導体の量が式 (I V a ') のプリン誘導体の量より多い。

【 0 4 9 0 】

20

別の実施形態では、式 (I V) のプリン誘導体は、式 (I V a ') のプリン誘導体および式 (I V a ") のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式 (I V a ') のプリン誘導体の基 A が式 (I V ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I V a ') のプリン誘導体の基 D が式 (I V ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I V a ') のプリン誘導体は式 (I V ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 9 1 】

式 (I V ') のプリン誘導体の基 A が式 (I V a ') のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I V ') のプリン誘導体の基 D が式 (I V a ') のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I V ') のプリン誘導体は式 (I V a ') のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

30

【 0 4 9 2 】

式 (I V a ") のプリン誘導体の基 A が式 (I V ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I V a ") のプリン誘導体の基 D が式 (I V ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I V a ") のプリン誘導体は式 (I V ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【 0 4 9 3 】

式 (I V ") のプリン誘導体の基 A が式 (I V a ") のプリン誘導体の基 A と同じである場合、および式 (I V ") のプリン誘導体の基 D が式 (I V a ") のプリン誘導体の基 D と同じである場合、式 (I V ") のプリン誘導体は式 (I V a ") のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

40

【 0 4 9 4 】

1 つの実施形態では、式 (I V) のプリン誘導体は上述の式 (I V a ') を有し、式中、A、B、C および D は式 (I V) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I V a ') のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 9 5 】

別の実施形態では、式 (I V) のプリン誘導体は上述の式 (I V a ") を有し、式中、A、B、C および D は式 (I V) のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式 (I V a ") のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【 0 4 9 6 】

50

1つの実施形態では、式(I V)のプリン誘導体は上述の式(I V')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I V')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0497】

別の実施形態では、式(I V)のプリン誘導体は上述の式(I V'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(I V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(I V'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0498】

1つの実施形態では、式(I V)のプリン誘導体は、式(I V')のプリン誘導体および式(I V a')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I V')のプリン誘導体の量が式(I V a')のプリン誘導体の量より多い。

10

【0499】

別の実施形態では、式(I V)のプリン誘導体は、式(I V')のプリン誘導体および式(I V a')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I V a')のプリン誘導体の量が式(I V')のプリン誘導体の量より多い。

【0500】

別の実施形態では、式(I V a)のプリン誘導体は、式(I V')のプリン誘導体および式(I V a')のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式(I V a)のプリン誘導体は、式(I V'')のプリン誘導体および式(I V a'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I V'')のプリン誘導体の量が式(I V a'')のプリン誘導体の量より多い。

20

【0501】

別の実施形態では、式(I V a)のプリン誘導体は、式(I V'')のプリン誘導体および式(I V a'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(I V a'')のプリン誘導体の量が式(I V'')のプリン誘導体の量より多い。

【0502】

別の実施形態では、式(I V a)のプリン誘導体は、式(I V'')のプリン誘導体および式(I V a'')のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

式(I V)のプリン誘導体の第1のサブクラスは、R¹が-シクロペンチルのものである。

30

【0503】

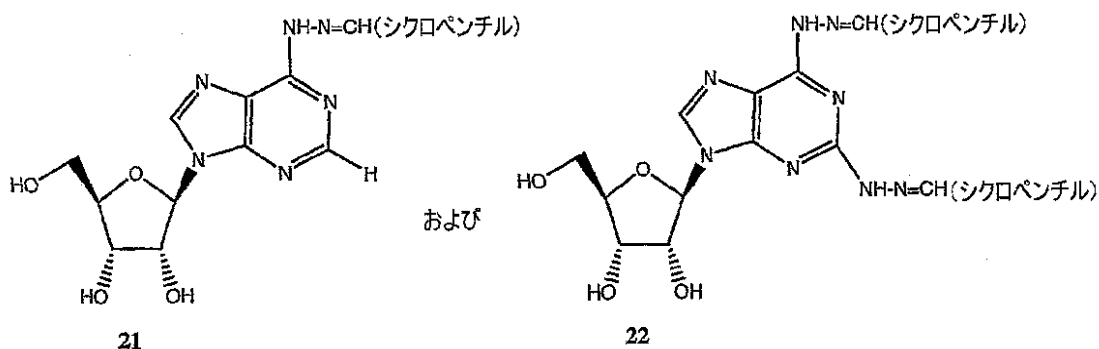
式(I V)のプリン誘導体の第2のサブクラスは、R²が-Hのものである。

式(I V)のプリン誘導体の第3のサブクラスは、R²が-Clのものである。

式(I V)のプリン誘導体の实例には、以下の化合物：

【0504】

【化65】



40

ならびに薬学的に許容可能なその塩が挙げられる。

50

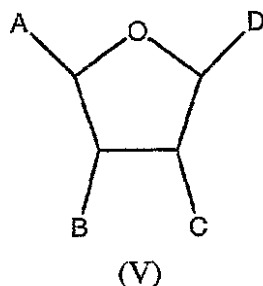
【 0 5 0 5 】

5 . 2 . 1 2 式 (V) のプリン誘導体

上述のように、本発明は式 (V) :

【 0 5 0 6 】

【 化 6 6 】



10

(式中、A、B、CおよびDは、式 (V) のプリン誘導体について上記に定義され、かつ A および B は互いにトランス位にあり ; B および C は互いにシス位にあり ; C および D は互いにシス位にあるか、または互いにトランス位にある)

を有するプリン誘導体を包含する。

【 0 5 0 7 】

1 つの実施形態では、 R^1 は $-C_1-C_{10}$ アルキルである。

20

別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m-(3\text{員} \sim 7\text{員単環式複素環})$ または $-(CH_2)_m-(8\text{員} \sim 12\text{員二環式複素環})$ である。

【 0 5 0 8 】

別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}\text{二環式シクロアルキル})$ または $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}\text{二環式シクロアルケニル})$ である。

さらに別の実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m-(C_3-C_8\text{単環式シクロアルキル})$ または $-(CH_2)_m-(C_3-C_8\text{単環式シクロアルケニル})$ である。

【 0 5 0 9 】

さらなる実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_m$ - アリールである。

1 つの実施形態では、 R^{1a} は $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルキルである。

30

別の実施形態では、 R^{1a} は $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニルである。

【 0 5 1 0 】

特定の実施形態では、 R^{1a} はシクロペンチルである。

別の実施形態では、 R^1 および R^{1a} は、結合している炭素原子とともに、 $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルキル、 $-C_3-C_8$ 単環式シクロアルケニル、 $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルキル、または $-C_8-C_{12}$ 二環式シクロアルケニルである。

【 0 5 1 1 】

1 つの実施形態では、 R^2 は $-OR^4$ または $-SR^4$ である。

別の実施形態では、 R^2 は、 $-NHNHC(O)R^3$ 、 $-NHNHC(O)OR^3$ 、または $-NHNHC(O)NHR^3$ である。

40

【 0 5 1 2 】

さらに別の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=C(R^5)R^6$ である。

特定の実施形態では、 R^2 は $-NH-N=CH$ - シクロプロピルである。

1 つの実施形態では、C および D は互いにシス位にある。

【 0 5 1 3 】

別の実施形態では、C および D は互いにトランス位にある。

本発明はさらに、有効な量の式 (V) のプリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。

【 0 5 1 4 】

本発明は、単離および精製された形態である式 (V) のプリン誘導体をさらに提供する

50

。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(V)のプリン誘導体を投与することからなる、病態を治療または予防する方法をさらに提供する。

【0515】

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(V)のプリン誘導体を投与することからなる、動物の代謝速度を低減させる方法をさらに提供する。

本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の式(V)のプリン誘導体を投与することからなる、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法をさらに提供する。

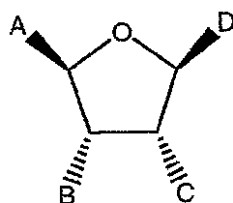
【0516】

式(V)のプリン誘導体は、例えば式(V')または式(V''):

10

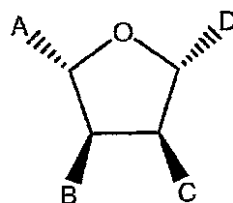
【0517】

【化67】



(V')

20



(V'')

(式中、A、B、CおよびDは、式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

30

【0518】

式(V')のプリン誘導体の基Aが式(V'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(V')のプリン誘導体の基Dが式(V'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(V')のプリン誘導体は、式(V'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0519】

式(V'')のプリン誘導体の基Aが式(V')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(V'')のプリン誘導体の基Dが式(V')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(V'')のプリン誘導体は、式(V')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

40

【0520】

1つの実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(V')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(V')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(V''))で表される)を実質的に含んでいない。

【0521】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(V'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(V'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマー(式(V'))で表される)を実質的に含んでい

50

ない。

【0522】

1つの実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、式(V')のプリン誘導体および式(V'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(V')のプリン誘導体の量が式(V'')のプリン誘導体の量より多い。

【0523】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、式(V')のプリン誘導体および式(V'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(V'')のプリン誘導体の量が式(V')のプリン誘導体の量より多い。

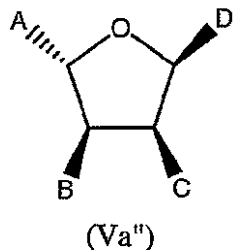
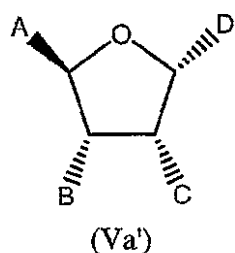
【0524】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、式(V')のプリン誘導体および式(V'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、例えば式(Va')または式(Va''):

【0525】

【化68】



(式中、A、B、CおよびDは、式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義される)のいずれかによって表される単一のエナンチオマーの形態で存在することが可能である。

【0526】

式(Va')のプリン誘導体の基Aが式(Va'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Va')のプリン誘導体の基Dが式(Va'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Va')のプリン誘導体は、式(Va'')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0527】

式(Va'')のプリン誘導体の基Aが式(Va')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Va'')のプリン誘導体の基Dが式(Va')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Va'')のプリン誘導体は、式(Va')のプリン誘導体の相対するエナンチオマーである。

【0528】

1つの実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(Va')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Va')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0529】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(Va'')を有し、式中、A、

10

20

30

40

50

B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Va'')のプリン誘導体はその相対するエナンチオマーを実質的に含んでいない。

【0530】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、式(Va')のプリン誘導体および式(Va'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Va')のプリン誘導体の量が式(Va'')のプリン誘導体の量より多い。

【0531】

さらなる実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、式(Va')のプリン誘導体および式(Va'')のプリン誘導体の混合物として存在し、式(Va'')のプリン誘導体の量が式(Va')のプリン誘導体の量より多い。

10

【0532】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、式(Va')のプリン誘導体および式(Va'')のプリン誘導体のラセミ混合物として存在する。

式(Va')のプリン誘導体の基Aが式(V')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Va')のプリン誘導体の基Dが式(V')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Va')のプリン誘導体は式(V')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0533】

式(V')のプリン誘導体の基Aが式(Va')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(V')のプリン誘導体の基Dが式(Va')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(V')のプリン誘導体は式(Va')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

20

【0534】

式(Va'')のプリン誘導体の基Aが式(V'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(Va'')のプリン誘導体の基Dが式(V'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(Va'')のプリン誘導体は式(V'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

【0535】

式(V'')のプリン誘導体の基Aが式(Va'')のプリン誘導体の基Aと同じである場合、および式(V'')のプリン誘導体の基Dが式(Va'')のプリン誘導体の基Dと同じである場合、式(V'')のプリン誘導体は式(Va'')のプリン誘導体の対応する別のアノマーである。

30

【0536】

1つの実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(Va')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Va')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0537】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(Va'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(Va'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

40

【0538】

1つの実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(V')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(V')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0539】

別の実施形態では、式(V)のプリン誘導体は上述の式(V'')を有し、式中、A、B、CおよびDは式(V)のプリン誘導体に関して上記に定義され、かつ、式(V'')のプリン誘導体はその対応する別のアノマーを実質的に含んでいない。

【0540】

1つの実施形態では、式(V)のプリン誘導体は、式(V')のプリン誘導体および式

50

(V a') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (V') のプリン誘導体の量が式 (V a') のプリン誘導体の量より多い。

【0541】

別の実施形態では、式 (V) のプリン誘導体は、式 (V') のプリン誘導体および式 (V a') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (V a') のプリン誘導体の量が式 (V') のプリン誘導体の量より多い。

【0542】

別の実施形態では、式 (V a) のプリン誘導体は、式 (V') のプリン誘導体および式 (V a') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

1つの実施形態では、式 (V a) のプリン誘導体は、式 (V'') のプリン誘導体および式 (V a'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (V'') のプリン誘導体の量が式 (V a'') のプリン誘導体の量より多い。

【0543】

別の実施形態では、式 (V a) のプリン誘導体は、式 (V'') のプリン誘導体および式 (V a'') のプリン誘導体の混合物として存在し、式 (V a'') のプリン誘導体の量が式 (V'') のプリン誘導体の量より多い。

【0544】

別の実施形態では、式 (V a) のプリン誘導体は、式 (V'') のプリン誘導体および式 (V a'') のプリン誘導体の均等混合物として存在する。

5.3 プリン誘導体を製造する方法

本発明のプリン誘導体は、公表された方法 (クリスタリ (Crystalli) ら、J. Med. Chem. 第35巻、p. 2363 - 2369、1992年; クリスタリ (Crystalli) ら、J. Med. Chem. 第37巻、p. 1720 - 1726、1994年; クリスタリ (Crystalli) ら、J. Med. Chem. 第38巻、p. 1462 - 1472、1995年; およびカマイオニ (Camaioni) ら、Bioorg. Med. Chem. 第5巻、p. 2267 - 2275、1997年を参照) に従って、あるいは以降にスキーム1 - 12に概要を示した合成法を用いることにより、製造することが可能である。

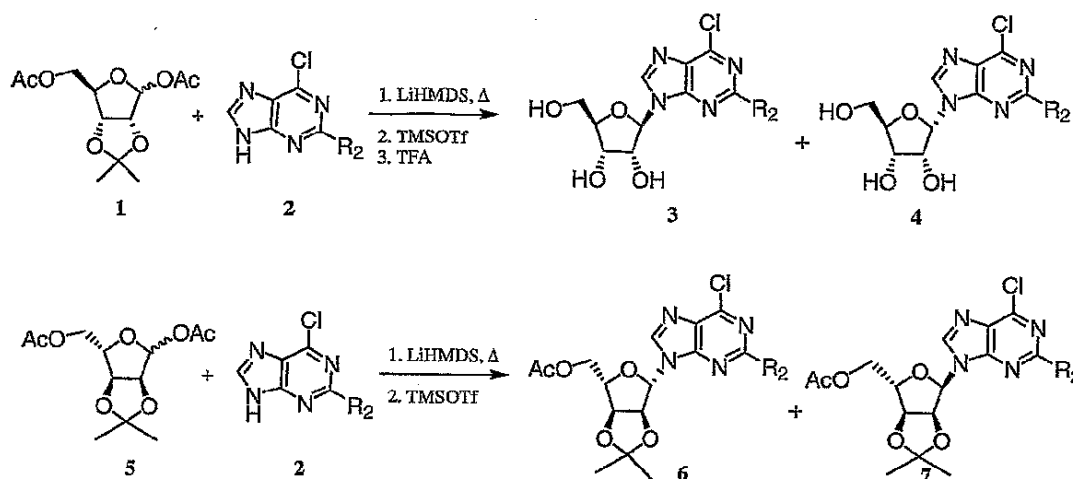
【0545】

スキーム1は、式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I II)、(I V)、および (V) のプリン誘導体を製造するのに有用なヌクレオシド中間体を製造する方法を示す。

【0546】

【化69】

スキーム1



10

20

30

40

50

上記スキーム 1 において、 R^2 は、式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I II)、(I V)、および (V) のプリン誘導体に関して上記に定義されるとおりである。

【0547】

保護された式 1 のリボース化合物を、リチウムヘキサメチルジシラジドおよびトリメチルシリルトリフレートを使用して式 2 のプリン化合物とカップリングした後、トリフルオロ酢酸を使用してアセトニドを除去し、式 3 のヌクレオシド中間体および式 4 の対応する他のアノマーを得ることが可能である。同様に、式 5 のリボースジアセテートを、リチウムヘキサメチルジシラジドおよびトリメチルシリルトリフレートを使用して式 2 の化合物とカップリングして、アセトニドで保護された式 6 のヌクレオシド中間体および式 7 の対応する他のアノマーを得ることができる。

10

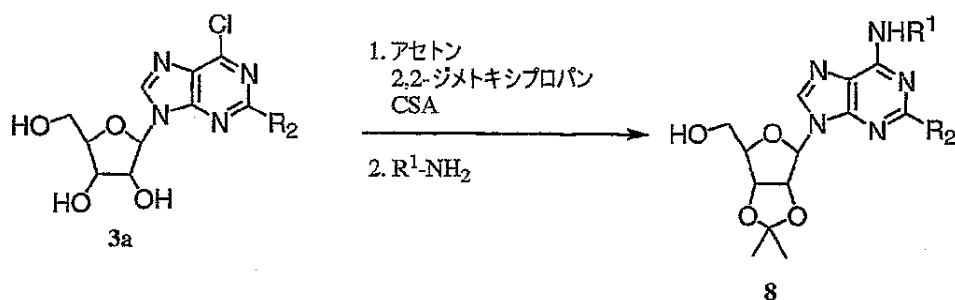
【0548】

スキーム 2 は、式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d) および (I e) のプリン誘導体を製造するのに有用な式 8 のアデノシン中間体を製造するのに有用な方法を示す。

【0549】

【化 70】

スキーム 2



20

上記スキーム 2 において、 R^1 および R^2 は、プリン誘導体に関して本明細書において定義されるとおりである。

【0550】

式 3 a の 6 - クロロアデノシン誘導体を、カンファスルホン酸の存在下でアセトンおよび 2, 2 - ジメトキシプロパンを使用して、該誘導体の 2', 3' - アセトニドに変換する。該アセトニドを、塩基の存在下で式 $R^1 - NH_2$ のアミンを使用してさらに誘導体化して、式 8 の化合物を得ることができる。

30

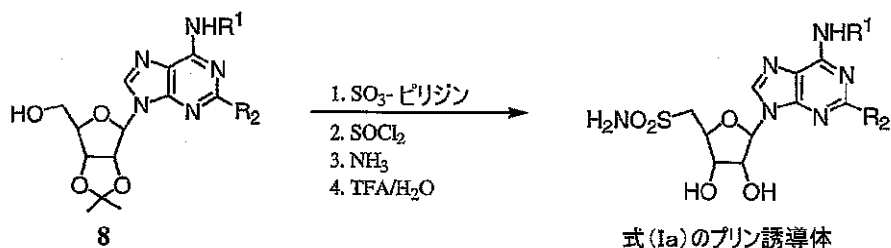
【0551】

スキーム 3 は、式 (I a) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法を示す。

【0552】

【化 71】

スキーム 3



40

上記スキーム 3 において、 R^1 および R^2 は、式 (I a) のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

50

【0553】

式8のアデノシン中間体をその5'-スルホン酸アナログに変換することが可能であり、次いで該アナログを、塩化チオニルを用いて塩素化して、対応する5'-クロロスルフォナート中間体を得ることが可能である。その後、該クロロスルフォナート中間体をアンモニアと反応させて、対応する5'-スルホンアミド中間体を得ることが可能である。TFA/水を使用してアセトニドを除去することにより、式(Ia)のプリン誘導体が得られる。

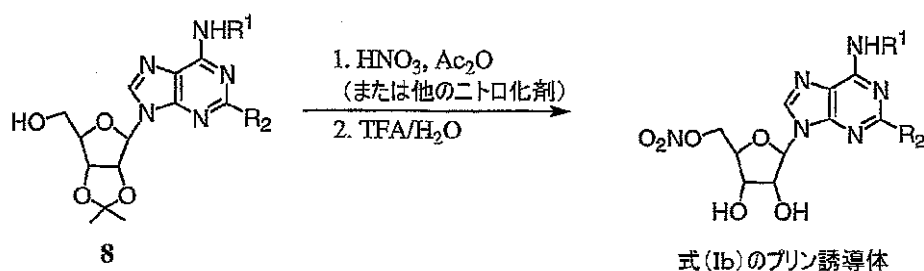
【0554】

式(Ib)のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論はスキーム4に記載されている。

【0555】

【化72】

スキーム4



上記スキーム4において、 R^1 および R^2 は、式(Ib)のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【0556】

式8のアデノシン中間体を、無水酢酸の存在下で硝酸を使用して、または $MsCl/ON_3$ もしくはニトロソニウムテトラフルオロボレートのような他のニトロ化剤を用いて、該中間体の5'-硝酸アナログに変換することが可能である。TFA/水を使用してアセトニドを除去することにより、式(Ib)のプリン誘導体を得られる。

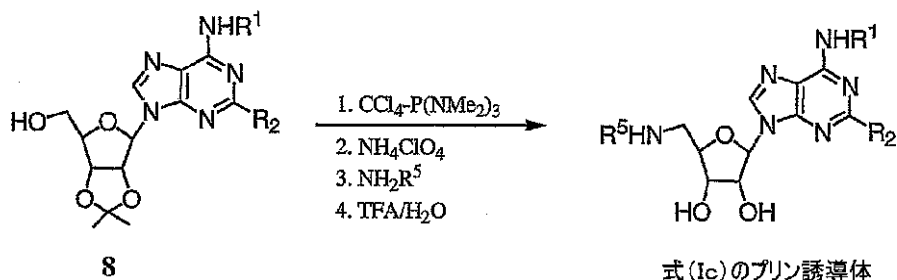
【0557】

式(Ic)のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論は、以下のスキーム5で概説される。

【0558】

【化73】

スキーム5



上記スキーム5において、 R^1 、 R^2 および R^5 は、式(Ic)のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【0559】

式8のアデノシン中間体を、 $CCl_4 - P(NMe_2)_3$ を使用した後その反応産物を

過塩素酸アンモニウムで処理して、前記中間体の 5' - アルコキシホスホニウムペルクロラート・アナログに変換することが可能である。続いて、この 5' - アルコキシホスホニウムペルクロラート中間体を式 NH_2R^5 のアミンと反応させて、5' - アミノ・アナログを得ることが可能である。TFA/水を使用してアセトニドを除去することにより、式 (Ic) のプリン誘導体が得られる。

【0560】

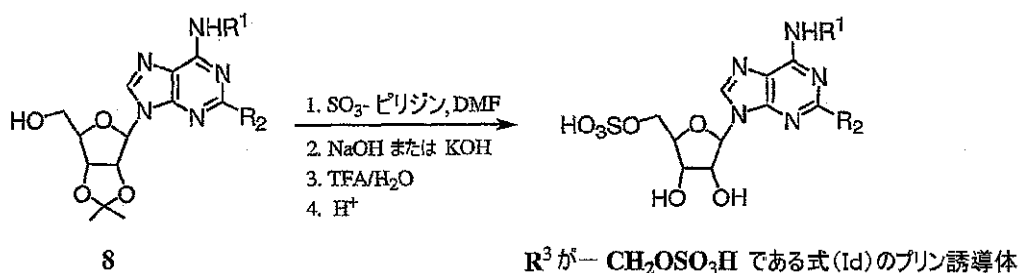
R^3 が $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ である式 (Id) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論は、スキーム 6 で概説される。

【0561】

【化74】

10

スキーム6



20

上記スキーム 6 において、 R^1 および R^2 は、式 (Id) のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【0562】

式 8 のアデノシン中間体を三酸化硫黄・ピリジン錯体で処理して、対応する 5' - スルホン酸ピリジン塩中間体を得ることが可能である。次いで、このピリジン塩中間体を、NaOH または KOH を用いて中和した後、TFA/水を使用してアセトニドを除去することにより、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ である式 (Id) のプリン誘導体の、それぞれ対応するナトリウム塩またはカリウム塩を得ることができる。このナトリウム塩またはカリウム塩を、硫酸または塩酸などの強い酸性水溶液で処理することにより、 R^3 が $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ である式 (Id) のプリン誘導体を得られる。

30

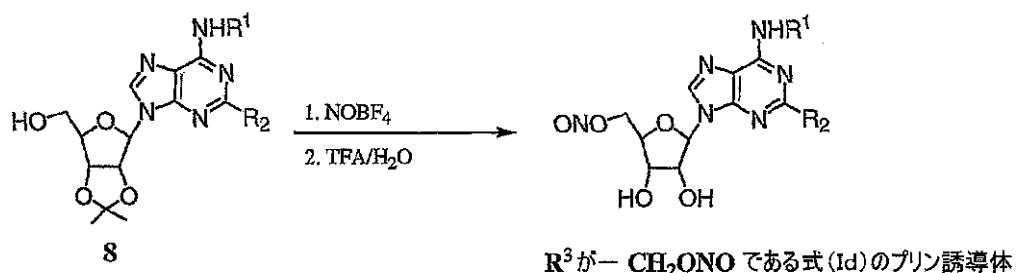
【0563】

R^3 が $-\text{ONO}$ である式 (Id) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論は、スキーム 7 で概説される。

【0564】

【化75】

スキーム7



40

上記スキーム 7 において、 R^1 および R^2 は、式 (Id) のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【0565】

50

式 8 のアデノシン中間体をニトロソニウムフルオロボレート錯体で処理して、対応するニトロソオキシ中間体を得ることが可能である。TFA / 水を使用してアセトニドを除去することにより、 R^3 が $-CH_2ONO$ である式 (I d) のプリン誘導体を得る。

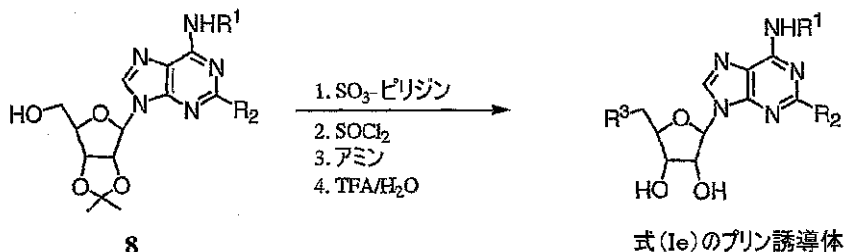
【 0 5 6 6 】

R^3 が $-OSO_2NH(C_1 - C_{10}$ アルキル)、 $-OSO_2N(C_1 - C_{10}$ アルキル) $_2$ 、または $-OSO_2NH$ - アリールである式 (I e) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論は、スキーム 8 で概説される。

【 0 5 6 7 】

【 化 7 6 】

スキーム 8



上記スキーム 8 において、 R^1 および R^2 は、式 (I e) のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【 0 5 6 8 】

式 8 のアデノシン中間体を三酸化硫黄 / ピリジン錯体と反応させて、対応する 5' - スルホン酸中間体を得ることが可能であり、得られた中間体を続いて塩化チオニルで処理して、5' - クロロスルフォナート中間体を得ることが可能である。次いで、このクロロスルフォナート中間体を、式 $H_2N - (C_1 - C_{10}$ アルキル)、 $HN(C_1 - C_{10}$ アルキル) $_2$ または H_2N - アリールのアミンと反応させて対応する 5' - スルホンアミド中間体を得ることができる。TFA / 水を使用してアセトニドを除去することにより、 R^3 が $-OSO_2NH(C_1 - C_{10}$ アルキル)、 $-OSO_2N(C_1 - C_{10}$ アルキル) $_2$ 、または $-OSO_2NH$ - アリールである式 (I e) のプリン誘導体を得られる。

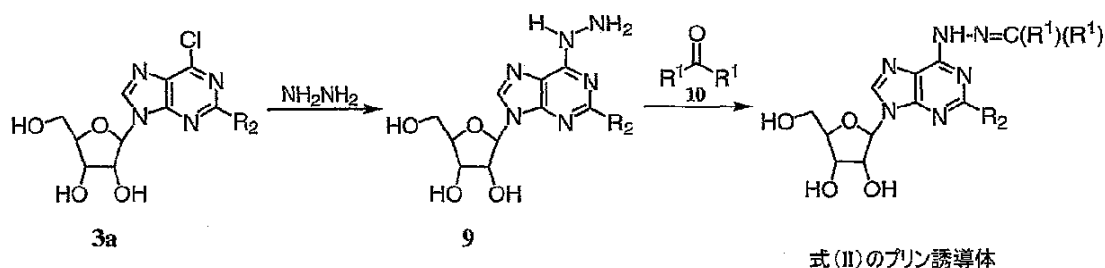
【 0 5 6 9 】

式 (I I) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論はスキーム 9 で概説される。

【 0 5 7 0 】

【 化 7 7 】

スキーム 9



上記スキーム 9 において、 R^1 および R^2 は、式 (I I) のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【 0 5 7 1 】

式 3 a の 6 - クロロアデノシン誘導体をヒドラジンと反応させると、式 9 の 6 - ヒドラジン誘導体に変換することができる。その後、式 9 の化合物を式 10 のカルボニル化合物

と反応させて、式(III)のプリン誘導体を得ることができる。

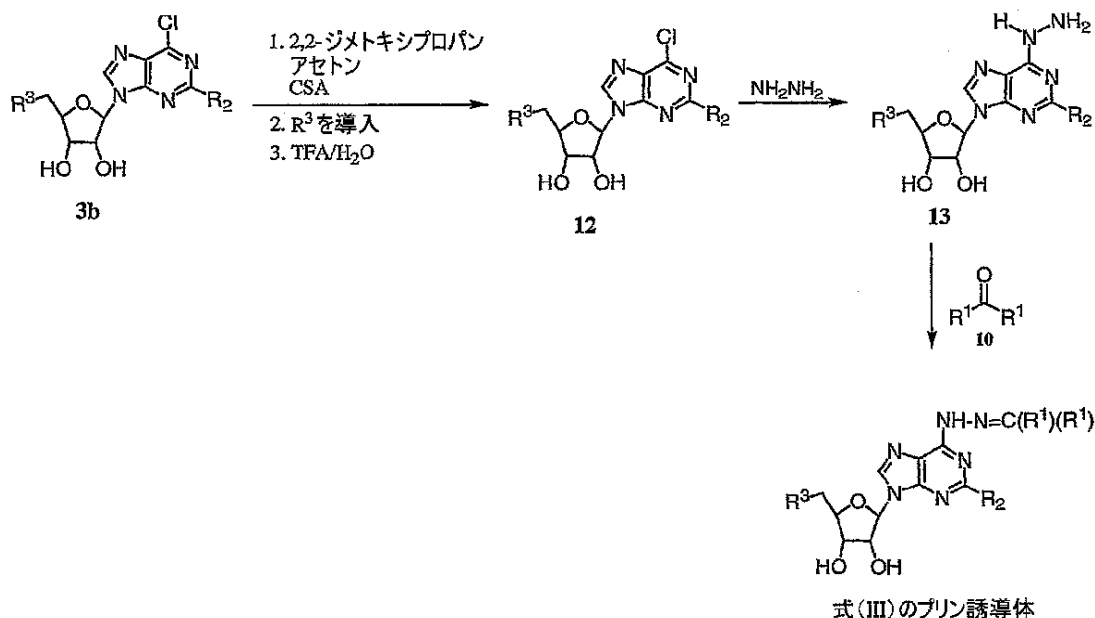
【0572】

式(III)のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論はスキーム10で概説される。

【0573】

【化78】

スキーム10



上記スキーム10において、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(III)のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【0574】

有機合成の分野の当業者に良く知られた方法論を用いて、式3bの化合物を2',3'-アセトニド誘導体として保護し、また5'-OH基を R^3 基に変換することが可能である。続いてTFAを使用してアセトニド・ユニットを除去すると式12の6-クロロアデノシン化合物が得られ、同化合物を、ヒドラジンを使用して式13の6-ヒドラジノ誘導体に変換することが可能である。その後、式13のヒドラジノ化合物を式10のカルボニル化合物で処理して、式(III)のプリン誘導体を得ることができる。

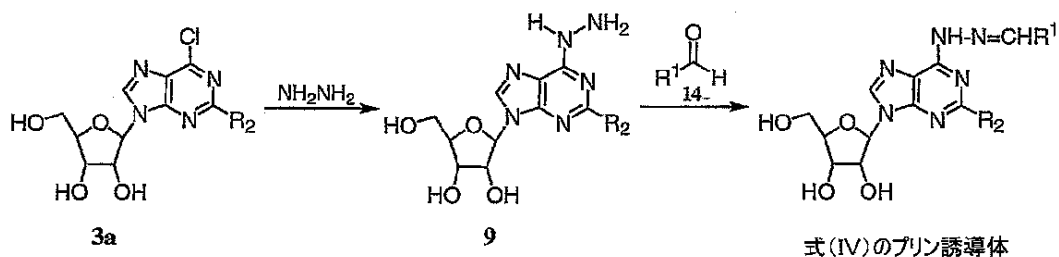
【0575】

式(IV)のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論はスキーム11で概説される。

【0576】

【化79】

スキーム11



上記スキーム11において、 R^1 および R^2 は、式(IV)のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

【 0 5 7 7 】

式 3 a の 6 - クロロアデノシン誘導体をヒドラジンと反応させると、式 9 の 6 - ヒドラジン誘導体に変換することができる。その後、式 9 の化合物を式 1 4 のアルデヒドで処理して、式 (I V) のプリン誘導体を得ることができる。

【 0 5 7 8 】

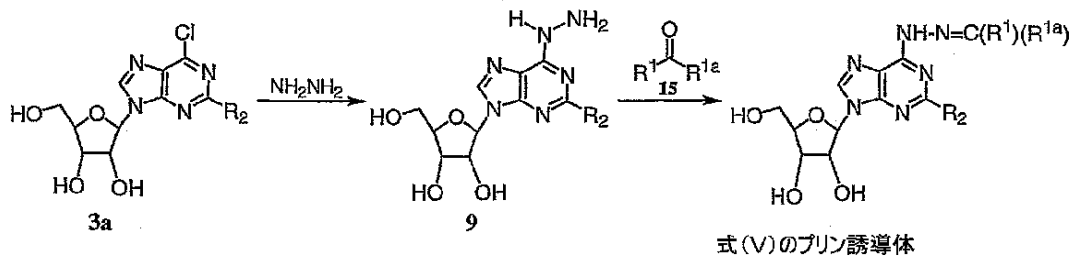
式 (V) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論はスキーム 1 2 で概説される。

【 0 5 7 9 】

【 化 8 0 】

スキーム12

10



上記スキーム 1 2 において、 R^1 、 R^{1a} および R^2 は、式 (V) のプリン誘導体に関して本明細書において上記に定義されるとおりである。

20

【 0 5 8 0 】

式 3 a の 6 - クロロアデノシン誘導体をヒドラジンと反応させると、式 9 の 6 - ヒドラジン誘導体に変換することができる。その後、式 9 の化合物を式 1 5 のカルボニル化合物で処理して、式 (V) のプリン誘導体を得ることができる。

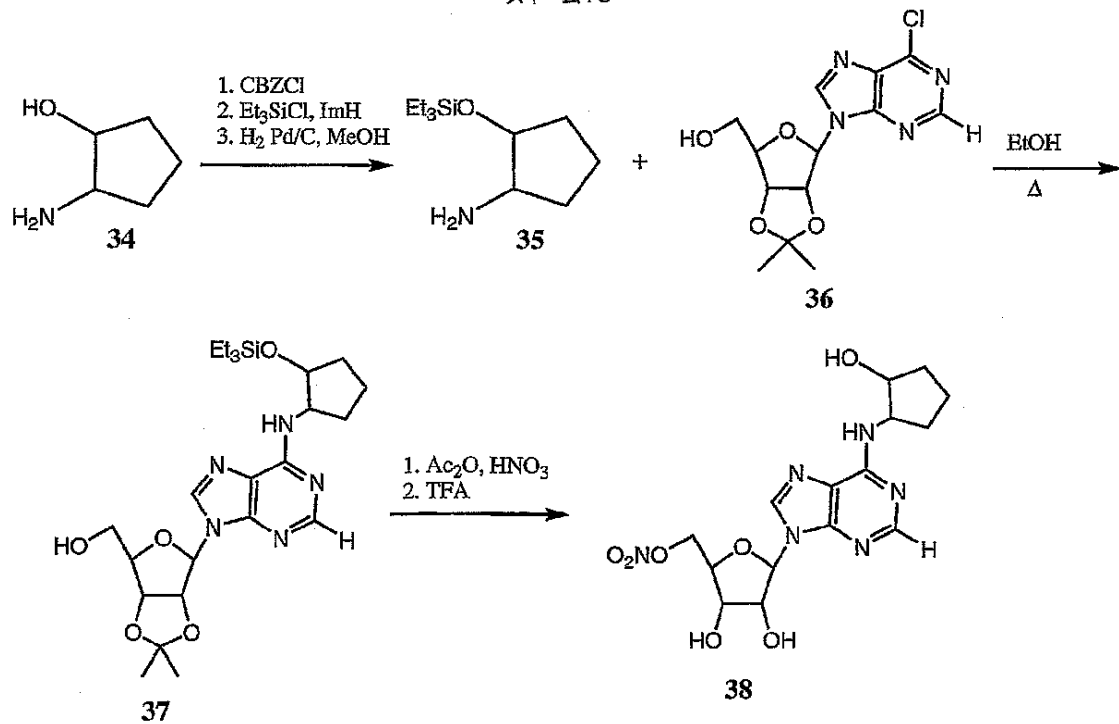
【 0 5 8 1 】

R^1 がシクロペンタ - 1 - オール - 2 - イルである式 (I h) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論はスキーム 1 3 で概説される。

【 0 5 8 2 】

【化 8 1】

スキーム13



10

20

2 - アミノシクロペンタノール (34) をカルボベンゾイルオキシクロリド (CBZCl) と反応させて、カルボベンゾイルオキシ誘導体としてアミノ基の官能性を保護する。次いで、カルボベンゾイルオキシ誘導体のOH基を、イミダゾールの存在下でトリエチルシリルクロリドを使用して、対応するトリエチルシリルエーテルに変換する。その後、カルボベンゾイルオキシ保護基を接触水素化によって除去して、アミン化合物35を得る。化合物35を還流エタノール中で化合物36とカップリングして化合物37を得る。続いて無水酢酸/硝酸を使用して化合物37をニトロ化し、次にトリフルオロ酢酸と反応させてアセトニド基を除去し、化合物38を得る。

30

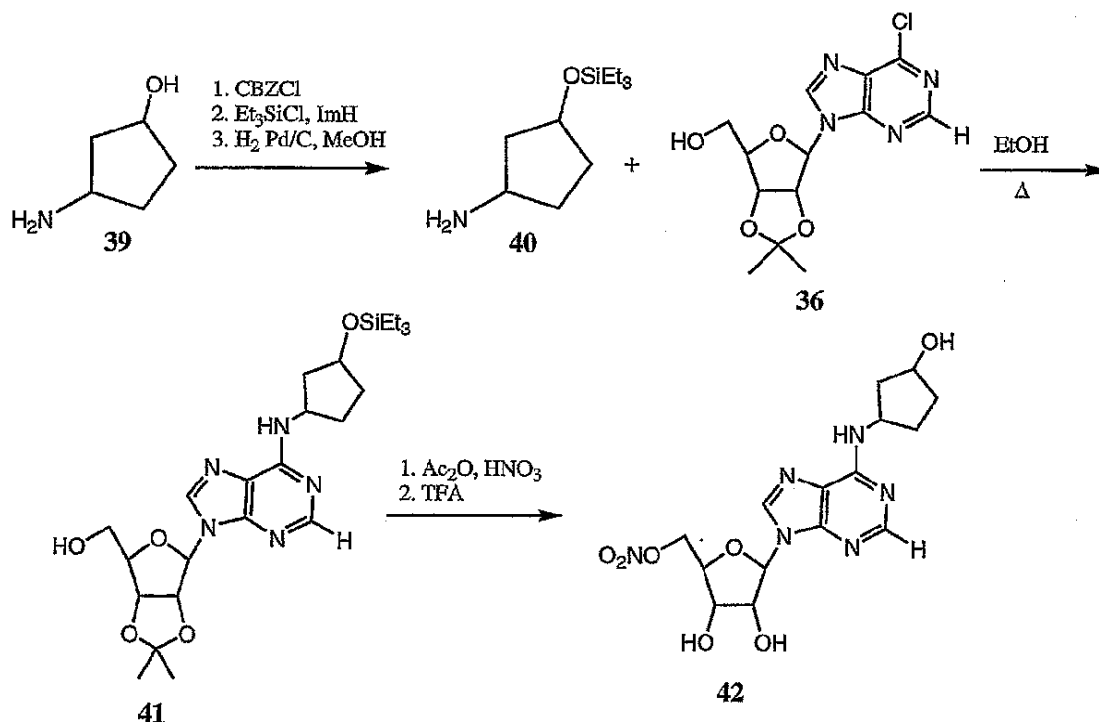
【0583】

R¹ がシクロペンタ - 1 - オール - 3 - イルである式 (Ih) のプリン誘導体を製造するのに有用な方法論はスキーム14で概説される。

【0584】

【化 8 2】

スキーム14



10

20

3 - アミノシクロペンタノール (39) を CBZCl と反応させて、カルボベンゾイルオキシ誘導体としてアミノ基の官能性を保護する。次いで、カルボベンゾイルオキシ誘導体の OH 基を、イミダゾールの存在下でトリエチルシリルクロリドを使用して、対応するトリエチルシリルエーテルに変換する。その後、カルボベンゾイルオキシ保護基を接触水素化によって除去して、アミン化合物 40 を得る。化合物 40 を還流エタノール中で化合物 36 とカップリングして化合物 41 を得る。続いて無水酢酸 / 硝酸を使用して化合物 41 をニトロ化し、次にトリフルオロ酢酸と反応させてアセトニド基を除去し、化合物 42

30

【0585】

5.4 本発明の治療的 / 予防的な投与および組成物

本発明のプリン誘導体は、その活性により、獣医学およびヒトの医学に有利に役立つ。上に記述されるように、本発明のプリン誘導体は：(i) 治療または予防の必要のある動物において病態を治療または予防すること；(ii) 動物の代謝速度の低減；あるいは(iii) 心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護すること、に役立つ。

【0586】

動物に投与する場合、プリン誘導体は、生理学的に許容可能な担体もしくは賦形剤を含む組成物の成分として投与可能である。該プリン誘導体を含んでなる本発明の組成物は経口投与することが可能である。該プリン誘導体は、任意のその他の都合のよい経路、例えば、輸液注入またはボラス注射によって、内服上皮もしくは内服の粘膜皮膚（例えば口内、直腸、腸の粘膜）を介した吸収によって投与することも可能であり、別の生理活性物質と一緒に投与することも可能である。投与は全身投与でも局所投与でもよい。リポソーム、微粒子、マイクロカプセルおよびカプセル剤中へのカプセル化を含む様々な既知の送達システムを使用することが可能である。

40

【0587】

投与の方法には、限定するものではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、大脳内、腔内、経皮的、直腸内、吸入、または特に耳、鼻、目もしくは皮膚への局所投与が挙げられる。いくつかの実例では、投与の結果プリン誘導

50

体は血流中へ放出されることになる。投与の様式は、投与実施者の裁量に任せることも可能である。

【 0 5 8 8 】

1つの実施形態では、プリン誘導体は経口投与される。

別の実施形態では、プリン誘導体は静脈内投与される。

別の実施形態では、プリン誘導体が動物の代謝速度を低減するために使用される場合、プリン誘導体は持続点滴によって投与されうる。

【 0 5 8 9 】

他の実施形態では、プリン誘導体を局所投与することが望ましい場合がある。局所投与は、例えば、限定するものではないが、手術中の局所注入、局所への適用（例えば術後の創傷被覆材と併用）、注射、経カテーテル、坐薬もしくは注腸、あるいは、シラスティック膜などの膜またはファイバーを含む、多孔性、非多孔性またはゼラチン状の素材の移植組織によって達成することができる。

【 0 5 9 0 】

ある実施形態では、プリン誘導体を、中枢神経系、循環系または胃腸管へ、任意の適切な経路、例えば脳室内、髄腔内注射、背髄近傍への注射、硬膜外注射、注腸、および末梢神経近傍への注射によって導入することが望ましい場合がある。脳室内注射は、例えば、オンマヤ槽のようなリザーバに取り付けられた脳室内カテーテルによって容易になりうる。

【 0 5 9 1 】

経肺投与も使用可能であり、例えば、ネブライザーの吸入器、およびアエロゾル化剤を用いた製剤の使用によって、あるいはフルオロカーボンまたは合成肺サーファクタント中の灌流によって使用されうる。ある実施形態では、プリン誘導体は、従来の結合剤およびトリグリセリドのような添加剤と共に、坐薬として調剤することが可能である。

【 0 5 9 2 】

別の実施形態では、プリン誘導体を、小胞、特にリポソームに入れて送達することが可能である（ランガー（Langer）、Science 第249巻、p. 1527 - 1533（1990）ならびに（Treat or prevent）ら、「Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer」、p. 317 - 327および353 - 365（1989）を参照されたい）。

【 0 5 9 3 】

さらに別の実施形態では、プリン誘導体は制御放出システムまたは徐放性システムで送達することが可能である（例えば、グッドソン（Goodson）、既述の「Medical Applications of Controlled Release」、第2巻、pp. 115 - 138（1984）を参照されたい）。ランガー（Langer）の総説、Science 第249巻、p. 1527 - 1533（1990）において検討された他の制御放出システムまたは徐放性システムを使用することも可能である。1つの実施形態では、ポンプを使用することが可能である（ランガー（Langer）の総説、Science 第249巻、p. 1527 - 1533（1990）；セフトン（Sefton）、CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 第14巻、p. 201（1987）；ブッフバルト（Buchwald）ら、Surgery 第88巻、p. 507（1980）；およびソーデック（Sauddek）ら、N. Engl. J. Med. 第321巻、p. 574（1989））。別の実施形態では、高分子材料を使用することが可能である（「Medical Applications of Controlled Release」（ランガー（Langer）およびワイズ（Wise）編、1974年）；「Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance」（スモレン（Smolen）およびボール（Ball）編、1984年）；ランガー（Ranger）およびペパス（Peppas）、J. Macromol. Sci. Rev. Mac

10

20

30

40

50

romol. Chem. 第2巻、p. 61 (1983); レヴィー (Levy) ら、Science 第228巻、p. 190 (1935); デュアリング (During) ら、Ann. Neural. 第25巻、p. 351 (1989); およびハワード (Howard) ら、J. Neurosurg. 第71巻、p. 105 (1989) を参照されたい)。

【0594】

さらに別の実施形態では、制御放出システムまたは徐放性システムを、プリン誘導体の標的 (例えば脊柱、脳、結腸、皮膚、心臓、肺、胃腸管) の近傍に配置することによって、必要量を全身投与量のごく一部にすることも可能である。

【0595】

本発明の組成物は、任意選択で、適切な量の生理学的に許容可能な賦形剤を含むことができる。

そのような生理学的に許容可能な賦形剤は、水および油のような液体、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などのような、石油、動物、野菜由来もしくは合成の賦形剤であってよい。生理学的に許容可能な賦形剤は、生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプン糊、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素などであってもよい。さらに、助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、および着色剤を使用することが可能である。1つの実施形態では、動物に投与される場合、生理学的に許容可能な賦形剤は無菌である。プリン誘導体が静脈内投与される場合、水は特に有用な賦形剤になりうる。生理食塩水およびデキストロース水溶液およびグリセリン水溶液も、特に注射剤のために液体賦形剤として使用することが可能である。適切な生理学的に許容可能な賦形剤にはさらに、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コウベイ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセリン、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。本発明の組成物はさらに、望ましい場合には、少量の湿潤化剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含むことも可能である。

【0596】

本発明の組成物は、溶液、懸濁物、エマルジョン、タブレット、ピル、ペレット剤、カプセル剤、液体を含んでいるカプセル剤、散剤、徐放性製剤、坐剤、エマルジョン、エアロゾル剤、スプレー、懸濁物、あるいは使用にふさわしい任意のその他の形態をとることが可能である。1つの実施形態では、組成物は、カプセルの形態である。適切な生理学的に許容可能な賦形剤の他の例は、参照により本願に組込まれる「Remington's Pharmaceutical Sciences」、p. 1447 - 1676 (アフォンソ アール・ゲンナロ (Alfonso R. Gennaro) 編、第19版、1995年) に記載されている。

【0597】

1つの実施形態では、プリン誘導体は、ヒトへの経口投与に適した組成物として日常的な手法により製剤化される。経口送達用組成物は、例えば、タブレット、ロゼンジ、水性または油性の懸濁物、顆粒剤、散剤、エマルジョン、カプセル剤、シロップ剤あるいはエリキシル剤の形態であってよい。経口投与される組成物は、薬学的に許容可能な調製物を提供するために、1つ以上の物質、例えば、フルクトース、アスパルテムもしくはサッカリンのような甘味剤; ペパーミント、ウインターグリーン油あるいは桜のような香料; 着色剤; および保存剤を含むことが可能である。さらに、タブレットまたはピルの形態の場合、組成物を、胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させるためにコーティングすることにより、長期間にわたって作用が保持されるようにすることが可能である。プリン誘導体を包囲し浸透活性によりプリン誘導体を作動させる選択的透過膜も、経口投与される組成物に好適である。後者の基盤システムの場合には、カプセルを取り囲む環境からの水分を前記作動化合物が吸収し、同化合物が膨潤して作用薬もしくは作用組成物を孔を介して放出することができる。これらの送達基盤システムにより、即時放出製剤の急激な放出プロファイルとは対照的な実質的に0次放出の送達プロファイルを提供することが可能である

10

20

30

40

50

。モノステアリン酸グリセロールもしくはステアリン酸グリセロールのような遅延材料を使用することも可能である。経口組成物は、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロースおよび炭酸マグネシウムのような標準的な賦形剤を含むことが可能である。1つの実施形態では、賦形剤は製薬等級のものである。

【0598】

別の実施形態では、プリン誘導体は静脈内投与のために製剤化することが可能である。典型的には、静脈内投与用組成物は無菌の等張緩衝水溶液を含む。必要な場合、組成物はさらに可溶化剤を含むことも可能である。静脈内投与用組成物は、注射部位の痛みを減少させるためにリグノカインのような局所麻酔薬を任意選択で含むことが可能である。組成物の成分は個別または単位投与形態中に混合させて供給可能であり、例えば、プリン誘導体の量が表示されたアンプルもしくはサシェなどの密封容器に入った凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物として供給されうる。プリン誘導体を注入によって投与しようとする場合は、プリン誘導体を、例えば無菌の製薬等級の水または生理食塩水が入った輸液ボトルを用いて調剤することができる。プリン誘導体を注射によって投与する場合は、投与の前に成分を混合することができるよう、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供してもよい。

【0599】

プリン誘導体は、制御放出の手段もしくは徐放性の手段によって、または当業者によく知られた送達デバイスによって投与することが可能である。そのような投与形態を用いて、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、透過性膜、浸透性システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェアまたはこれらの組み合わせを使用して1つ以上の活性成分の制御放出または徐放を実施して、種々の比率の所望の放出プロファイルを提供することができる。本明細書に記載された製剤などの当業者に周知の適切な制御放出製剤または徐放性製剤を、本発明の活性成分とともに使用するために容易に選択することが可能である。このように本発明は、経口投与に適した単回投与形態、例えば、限定するものではないが、制御放出または徐放に適合されたタブレット、カプセル剤、ゲルカプセル、およびカプレットを包含する。

【0600】

1つの実施形態では、制御放出組成物または徐放性組成物は、最小の時間で病態を治療または予防するための最少量のプリン誘導体を含む。制御放出組成物または徐放性組成物の利点としては、薬物活性の延長、投与頻度の低減、患者のコンプライアンスの増大が挙げられる。さらに、制御放出組成物または徐放性組成物は、作用の開始時間または他の特性、例えばプリン誘導体の血中濃度などに良い影響を与えることが可能であり、よって副作用の発生を低減させることが可能である。

【0601】

制御放出組成物または徐放性組成物は、希望の治療効果または予防効果を速やかに生じる量のプリン誘導体を最初に放出し、かつ長期間にわたってこのレベルの治療効果または予防効果を維持するための別の量のプリン誘導体を逐次かつ持続的に放出することができる。体内のプリン誘導体を一定レベルに維持するために、プリン誘導体を、代謝されて体内から排泄されるプリン誘導体の量と入れ替わることになる速度でその投与形態から放出させることが可能である。活性成分の制御放出または徐放は、様々な条件、例えば、限定するものではないが、pHの変化、温度変化、酵素の濃度または有効性、水の濃度または有効性、あるいは他の生理学的条件または化合物によって促進されうる。

【0602】

病態を治療または予防し、動物の代謝速度を低減し、または心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護するのに有効なプリン誘導体の量は、標準的な臨床技術によって決定することが可能である。さらに、*in vitro*または*in vivo*の分析を任意選択で実施して、最適な用量範囲を特定する助けとすることが可能である。使用すべき正確な用量は、投与経路および治療される病態の重篤度によっても変化する場合があり、医療

10

20

30

40

50

関係者の判断によって決定することができる。しかしながら、適切な有効投与量は、約4時間につき約10マイクログラム～約5グラムであり、典型的には4時間ごとに約500mgまたはそれ以下である。1つの実施形態では、有効用量は、4時間ごとに、約0.01mg、0.5mg、約1mg、約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1g、約1.2g、約1.4g、約1.6g、約1.8g、約2.0g、約2.2g、約2.4g、約2.6g、約2.8g、約3.0g、約3.2g、約3.4g、約3.6g、約3.8g、約4.0g、約4.2g、約4.4g、約4.6g、約4.8g、および約5.0gである。同等の用量を様々な期間で、例えば、限定するものではないが、約2時間ごと、約6時間ごと、約8時間ごと、約12時間ごと、約24時間ごと、約36時間ごと、約48時間ごと、約72時間ごと、約1週間ごと、約2週間ごと、約3週間ごと、約1ヶ月ごと、および約2ヶ月ごとに投与することができる。治療コースの完了に相当する投与回数および投与頻度は、医療関係者の判断によって決定することが可能である。本明細書に記載された有効投与量は、投与される総量；すなわち、2以上のプリン誘導体が投与される場合、有効投与量は投与される総量に相当する。

10

【0603】

病態を治療または予防する、または心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護するのに有効なプリン誘導体の量は、一般には1日当たり約0.01mg/kg（体重）～約100mg/kg（体重）であり、1つの実施形態では、1日当たり約0.1mg/kg（体重）～約50mg/kg（体重）であり、別の実施形態では、1日当たり約1mg/kg（体重）～約20mg/kg（体重）である。

20

【0604】

動物の代謝速度の低減に有効なプリン誘導体の量は、一般には約1μg/kg～約10mg/kgであり、1つの実施形態では、1日当たり約0.1mg/kg（体重）～約5mg/kg（体重）であり、別の実施形態では、1日当たり約1mg/kg（体重）～約2.5mg/kg（体重）である。

【0605】

プリン誘導体が、*ex vivo*での臓器の生存を維持するのに役立つ溶液の成分である場合、該臓器の生存の維持に有効な溶液中のプリン誘導体の濃度は、約1nM～約1mMである。

30

【0606】

プリン誘導体は、ヒトでの使用に先立って所望の治療活性または予防活性について*in vitro*または*in vivo*で分析することができる。動物モデルシステムを使用して安全性と効能を実証することが可能である。

【0607】

病態を治療または予防する、動物の代謝速度を低減する、あるいは心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する本発明の方法は、プリン誘導体を投与されている動物に別の治療薬を投与することをさらに含んでもよい。1つの実施形態では、別の治療薬は有効な量投与される。

【0608】

40

他の治療薬の有効な量は当業者には周知である。しかしながら、別の治療薬の最適な有効量の範囲の決定は、十分当業者の実施の範囲内にある。本発明の1つの実施形態では、別の治療薬が動物に投与される場合、プリン誘導体の有効量は、別の治療薬が投与されない場合の有効量より少ない。この場合、理論に拘束されるものではないが、プリン誘導体および別の治療薬は相乗的に作用すると考えられる。

【0609】

1つの実施形態では、別の治療薬は抗炎症剤である。有用な抗炎症剤の例には、限定するものではないが、副腎皮質ステロイド、例えばコルチゾール、コルチゾン、フロオロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、6a-メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾンおよびデキサメタゾン；ならびに非ステロイド性抗炎症剤（NSAI

50

D)、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ジクロフェナク、ケトロラク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、オキサプロジン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、ナブメトン、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトドラクおよびニメスリドなどが挙げられる。

【0610】

別の実施形態では、別の治療薬は抗糖尿病薬である。有用な抗糖尿病薬の例には、限定するものではないが、グルカゴン；ソマトスタチン；ジアゾキシド；スルホニル尿素誘導体、例えばトルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロロプロパミド(chloropropamide)、グリベンクラミド(glybenclamide)、グリピジド、グリクラジドおよびグリメピリド；インスリン分泌促進薬、例えばレパグリニドおよびナテグリニド；ピグアニド、例えばメトホルミンおよびフェンホルミン；チアゾリジンジオン、例えばピオグリタゾン、ロシグリタゾンおよびトログリタゾン；ならびに - グルコシダーゼ阻害薬、例えばアカルボースおよびミグリトール、が挙げられる。

10

【0611】

さらなる実施形態では、別の治療薬は抗心疾患薬である。有用な抗心疾患薬の例には、限定するものではないが、カルニチン；チアミン；リドカイン；アミオダロン；プロカイナミド；メキシレチン；プレチリウムトシレート；プロパノロール；ソタロール；ならびにムスカリン受容体アンタゴニスト、例えばアトロピン、スコボラミン、ホマトロピン、トロピカミド、ピレンジピン(pirenzepine)、イブラトロピウム、チオトロピウムおよびトルテロジン、が挙げられる。

20

【0612】

別の実施形態では、別の治療薬は鎮痛薬である。有用な鎮痛薬の例には、限定するものではないが、ブプレノルフィン、メペリジン、モルヒネ、コデイン、プロボキシフェン、フェンタニル、サフェンタニル、エトルフィン塩酸塩、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ナルブフィン、ブトルファノール、オキシコドン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン・ナトリウム、アセトアミノフェン、キシラジン、メテドミジン(metedomidine)、カルプロフェン、ナプロシン(naprosin)およびペンタゾシン、が挙げられる。

【0613】

特定の実施形態では、別の治療薬はブプレノルフィンである。

30

別の実施形態では、別の治療薬は制吐薬である。有用な制吐薬の例には、限定するものではないが、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシン・モノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド(bromopride)、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタル(methallatal)、メトピマジン(metopimazine)、ナピロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピバマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、あるいはそれらの混合物、が挙げられる。

40

【0614】

プリン誘導体および別の治療薬は相加的に作用してもよいし、あるいは、1つの実施形態では相乗的に作用してもよい。1つの実施形態では、プリン誘導体は別の治療薬と同時に投与される。1つの実施形態では、有効な量のプリン誘導体と有効な量の別の治療薬とを含む組成物が投与されうる。別例として、有効な量のプリン誘導体を含む組成物と、有効な量の別の治療薬を含む異なる組成物とが、同時に投与されてもよい。別の実施形態では、有効な量のプリン誘導体は、有効な量の別の治療薬の投与の前または後に投与される。この実施形態では、他の治療薬がその治療効果を発揮しているときにプリン誘導体が投

50

与されるか、あるいは、プリン誘導体が病態を治療もしくは予防する、動物の代謝速度を低減する、または心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護するその予防効果もしくは治療効果を発揮しているときに、別の治療薬が投与される。

【0615】

本発明の組成物は、プリン誘導体と、生理学的に許容可能な担体もしくは賦形剤とを混合することからなる方法を使用して、調製することが可能である。混合は、化合物（または塩）と、生理学的に許容可能な担体もしくは賦形剤とを混合するための周知の方法を用いて達成することが可能である。

【0616】

5.6 プリン誘導体の治療的または予防的な用途 10

5.6.1 心疾患の治療または予防

有効な量のプリン誘導体の投与によって、心疾患を治療または予防することが可能である。

【0617】

有効な量のプリン誘導体の投与によって治療または予防することが可能な心疾患には、限定するものではないが、粥状動脈硬化症、うっ血性心不全、循環性ショック、心筋症、心臓移植、心臓麻痺、および心不整脈が挙げられる。

【0618】

1つの実施形態では、心疾患は、心不整脈、うっ血性心不全、循環性ショックまたは心筋症である。 20

1つの実施形態では、心不整脈は、頻脈またはイディオトピックな (i d i o t o p i c) 不整脈である。

【0619】

別の実施形態では、心疾患を治療する該方法は、心不整脈を正常洞調律に変換するのに役立つ。

さらに別の実施形態では、頻脈は、心房細動、上室性頻拍、心房粗動、発作性上室頻拍、発作性心房頻拍、洞頻脈、房室の結節点のリエントリー頻脈、あるいはヴォルフ＝パーキンソン＝ホワイト症候群によって引き起こされた頻脈である。

【0620】

さらなる実施形態では、頻脈を治療する方法は、動物の心拍数を約40拍/分以上の速度まで低下させるのに役立つ。特定の実施形態では、該方法は、動物の心拍数を約60拍/分～約100拍/分の速度まで低下させるのに役立つ。 30

【0621】

5.6.2 心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護すること

1つの実施形態では、本発明は、投与の必要のある動物に有効な量の心筋保護剤およびプリン誘導体を投与することを含む、心筋保護をもたらす方法を提供する。本発明において有用な、心筋保護剤には、限定するものではないが、塩化カリウム、プロカイン、リドカイン、ノボカイン、ブピバカイン、ニコランジル、ピナシジル、ハロタン、St. Thomas 溶液、Freme s 溶液、2,3-ブタンジオンモノオキシム、およびエスモロールが挙げられる。 40

【0622】

1つの実施形態では、心筋保護剤はリドカインである。

1つの実施形態では、心筋保護剤およびプリン誘導体は同じ組成物中に存在する。心筋保護をもたらす本発明の方法は、心筋保護の際に心筋傷害が生じるのを予防するかまたは最小限にするのに有用である。

【0623】

さらに別の実施形態では、本発明は、心筋保護の際に心筋傷害から動物の心臓を保護する方法であって、投与の必要のある動物に、有効な量の

(a) 心筋保護剤；および

(b) プリン誘導体 50

を投与することを含む方法を提供する。

【0624】

1つの実施形態では、心筋保護剤はプリン誘導体の投与に先立って投与される。

別の実施形態では、プリン誘導体は心筋保護剤の投与に先立って投与される。

さらなる実施形態では、心筋保護剤およびプリン誘導体は同時に投与される。

【0625】

別の実施形態では、心筋保護剤およびプリン誘導体は、プリン誘導体が心筋傷害からの予防的保護効果を発揮する一方、心筋保護剤がその心筋保護効果を発揮するように投与される。

【0626】

5.6.3 神経障害の治療または予防

有効な量のプリン誘導体の投与によって、神経障害を治療または予防することが可能である。

【0627】

有効な量のプリン誘導体の投与によって治療または予防することが可能な神経障害には、限定するものではないが、てんかんのような発作性疾患；急性の術後痛、癌性疼痛、神経障害性疼痛、外科手術による疼痛、出産中の陣痛、心因性疼痛症候群、および片頭痛や群発性頭痛を含む頭痛；せん妄および認知症、例えばレーヴィ体痴呆、アルツハイマー病、ピック病またはクロイツフェルト-ヤコブ病；睡眠障害、例えば不眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、下肢静止不能症候群または睡眠時随伴症；ベル麻痺のような脳神経障害；運動障害、例えば振戦、異緊張症、トゥーレット症候群、ミオクロヌス、ハンチントン舞蹈病、大脳皮質基底核変性症、舞蹈病、薬剤性の運動障害、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、またはパーキンソン症候群、例えば多系統萎縮症、ウイルソン病もしくは多発性脳梗塞状態；多発性硬化症もしくは筋萎縮性側索硬化症のような脱髄疾患；筋ジストロフィーのような神経筋疾患；脳卒中のような脳血管障害；視神経障害；ならびに精神障害、例えば、限定するものではないが、心気症または身体醜形障害のような身体表現性障害；解離障害、例えばパニック障害、恐怖症性障害もしくは強迫性障害；うつまたは双極性障害のような気分障害；人格障害；精神性的障害；自殺行動；統合失調症；一時的精神病性障害；ならびに妄想性障害、が挙げられる。

【0628】

1つの実施形態では、治療または予防される神経障害は、てんかん、疼痛または脳卒中である。

1つの実施形態では、疼痛を治療する本発明の方法は、追加の鎮痛薬の投与をさらに含む。特定の実施形態では、追加の鎮痛薬はブプレノルフィンである。

【0629】

5.6.4 虚血状態の治療または予防

有効な量のプリン誘導体の投与によって、虚血状態を治療または予防することが可能である。

【0630】

有効な量のプリン誘導体の投与によって治療または予防することが可能な虚血状態には、限定するものではないが、安定狭心症、不安定狭心症、心筋虚血、肝虚血、腸間膜動脈虚血、腸管虚血、心筋梗塞、重症虚血肢、慢性の重症虚血肢、エレブラル (e r e b r a l) 虚血、急性の心虚血、ならびに脳卒中または脳虚血のような中枢神経系の虚血性疾患が挙げられる。

【0631】

1つの実施形態では、虚血状態は、心筋虚血、安定狭心症、不安定狭心症、脳卒中、虚血性心疾患または脳虚血である。

5.6.5 再灌流傷害の治療または予防

有効な量のプリン誘導体の投与によって、再灌流傷害を治療または予防することが可能である。再灌流傷害が生じうるのは、血管内の血流が意図的または非意図的に阻止される

10

20

30

40

50

、心筋梗塞もしくは脳卒中のような自然に起きる発作の後、または外科手術の際である。

【 0 6 3 2 】

有効な量のプリン誘導体の投与によって治療または予防することが可能な再灌流傷害には、限定するものではないが、腸の再灌流傷害、心筋再灌流傷害；ならびに、心肺バイパス手術、胸腹部動脈瘤修復手術、頸動脈内膜切除術、または出血性ショックに起因する再灌流傷害が挙げられる。

【 0 6 3 3 】

1つの実施形態では、再灌流傷害は、心肺バイパス手術、胸腹部動脈瘤修復手術、頸動脈内膜切除術または出血性ショックに起因する。

5 . 6 . 6 糖尿病の治療あるいは予防

有効な量のプリン誘導体の投与によって、糖尿病を治療または予防することが可能である。

【 0 6 3 4 】

有効な量のプリン誘導体の投与によって治療または予防することが可能な糖尿病の種類には、限定するものではないが、1型糖尿病（インスリン依存型糖尿病）、2型糖尿病（インスリン非依存型糖尿病）、妊娠性糖尿病、異常インスリン症、膵臓病に起因する糖尿病、別の内分泌疾患（クッシング症候群、先端巨大症、クロム親和細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、原発性アルドステロン症またはソマトスタチノーマなど）に関連した糖尿病、A型インシュリン抵抗性症候群、B型インシュリン抵抗性症候群、脂肪萎縮性糖尿病、ならびに細胞毒素に誘発された糖尿病が挙げられる。

【 0 6 3 5 】

1つの実施形態では、糖尿病は1型糖尿病である。

別の実施形態では、糖尿病は2型糖尿病である。

5 . 6 . 7 動物の代謝速度を低減させる方法

1つの実施形態では、本発明は、動物の代謝速度を低減させる方法であって、投与の必要のある動物に、該動物の代謝速度を遅くするのに有効な量のプリン誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【 0 6 3 6 】

動物の代謝速度の低減は、心臓手術中に動物の心拍数を低下させること；手術、特に心臓または脳の手術中の損傷から動物の組織を保護すること；動物の脳の外傷によって引き起こされた頭蓋内圧亢進を低減すること；あるいは動物の冬眠を誘発すること、において有用である。

【 0 6 3 7 】

従って、本発明は、心臓手術中に動物の心拍数を低下させる；手術、特に心臓または脳の手術中の損傷から動物の組織を保護する；動物の脳の外傷によって引き起こされた頭蓋内圧亢進を低減する；あるいは、動物の冬眠を誘発する方法であって、投与を要する動物に有効な量のプリン誘導体を投与することを含む方法を包含する。

【 0 6 3 8 】

また、動物の代謝速度の低減は、動物の酸素消費速度を低減するためにも有用である。従って、本発明は、動物の酸素消費速度を低減させる方法であって、投与を要する動物に、該動物の酸素消費速度を低減させるのに有効な量のプリン誘導体を投与することを含む方法を提供する。動物の酸素供給が損なわれる原因となりうるのは、（i）医学的処置、例えば心臓外科手術、脳外科手術、臓器移植、血管による供給の機械的な閉鎖、または血管狭窄；（ii）障害または病状、例えば虚血、呼吸障害、呼吸不全、肺障害、貧血、アナフィラキシーショック、出血性ショック、脱水、隔壁腔症候群、血管内の血栓、敗血症性ショック、嚢胞性繊維症、肺癌、脳卒中、熱傷または内出血；（iii）外傷、例えば溺水、1つ以上の肢の圧挫、息詰まり、または窒息；（iv）喘息、腫瘍、肺損傷または気管損傷による気道不全；（v）1つ以上の血管の外部圧迫；あるいは（vi）1つ以上の血管の内部閉塞である。動物の酸素消費速度を低減は、細胞、組織、臓器または臓器系への不適当な酸素供給から生じる組織損傷または脳卒中を治療または予防するのに有用で

10

20

30

40

50

ある。

【0639】

1つの実施形態では、動物の酸素消費速度を、負傷した動物の緊急蘇生率を増加させるために低減させる。

別の実施形態では、動物の酸素消費速度を、心臓外科手術の前および手術中に低減させる。特定の実施形態では、該動物は小児科の心臓外科手術を受けるヒト小児である。

【0640】

別の実施形態では、動物の酸素消費速度を、動物の呼吸不全を治療するために低減させる。

1つの実施形態では、呼吸および換気がベンチレータによって促進されている動物において組織代謝を援助するために、動物の酸素消費速度を低減させる。特定の実施形態では、呼吸および換気がベンチレータによって促進されている動物は、高齢のヒトである。別の特定の実施形態では、呼吸および換気がベンチレータによって促進されている動物は、ヒト早産児である。

10

【0641】

1つの実施形態では、臓器を、有効な量のプリン誘導体を含む組成物中にて生体外で保存することが可能である。該組成物は、ドナーから取り出された後およびレシピエントに移植された後の臓器の生存能力を保存するのに有用である。1つの実施形態では、ドナーおよびレシピエントは同一である。

【0642】

20

別の実施形態では、有効な量のプリン誘導体を、臓器移植を待っている動物に投与して、臓器移植の前または臓器移植の間の動物の酸素消費速度を低減することが可能である。

さらに、動物の代謝速度の低減は、動物の中核体温を低下させるのにも役立つ。従って、本発明は、動物の中核体温を低下させる方法であって、投与の必要のある動物に該動物の中核体温を低下させるのに有効な量のプリン誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【0643】

1つの実施形態では、動物の中核体温を約4℃～約34℃まで低下させる。ある実施形態では、動物の中核体温を約34℃、約30℃、約25℃、約20℃、約15℃、約10℃、または約4℃まで低下させる。

30

【0644】

特定の実施形態では、低体温法を導入するために動物の中核体温を低下させる。

5.6.8 肥満の治療または予防

有効な量のプリン誘導体の投与によって、肥満を治療または予防することが可能である。

【0645】

有効な量のプリン誘導体の投与によって治療または予防することが可能な肥満の種類には、限定するものではないが、アンドロイド肥満、ガインイド肥満、腹部脂肪症、年齢に関連した肥満、食事誘発性肥満、脂肪誘発性肥満、視床下部性肥満、病的肥満、多遺伝子性肥満、および内臓肥満が挙げられる。

40

【0646】

1つの実施形態では、肥満はアンドロイド肥満である。

5.6.9 消耗病の治療または予防

1つの実施形態では、本発明は、消耗病を治療または予防する方法であって、投与の必要のある動物に消耗病を治療または予防するのに有効な量のプリン誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【0647】

有効な量のプリン誘導体の投与によって治療または予防することが可能な消耗病の種類には、限定するものではないが、慢性消耗病、がん性消耗症候群、およびエイズ消耗症候群が挙げられる。

50

【 0 6 4 8 】

6 . 実施例

材料： $[^3\text{H}]$ NECAは、ドイツ連邦共和国ドライアイヒ(Dreieich)所在のデュボンNENから入手した。未標識の他のアデノシンレセプターアゴニストおよびアンタゴニストは、米国マサチューセッツ州ナティック(Natick)所在のRBIから入手可能である。96穴マイクロプレート濾過システム(MultiScreen(登録商標)MAFC)は、ドイツ連邦共和国エシュボルン(Eschborn)所在のミリポアから入手した。ペニシリン(100U/mL)、ストレプトマイシン(100 μ g/mL)、L-グルタミンおよびG-418は、ドイツ連邦共和国エッゲンシュタイン(Eggenstein)所在のギブコ-ライフ・テクノロジーズ(Gibco-Life Technologies)から入手した。その他の材料は、クロッツ(Klotz)ら、J. Biol. Chem.、第260巻、p. 14659-14664、1985年；ローゼ(Lohse)ら、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.、第336巻、p. 204-210、1987年；およびクロッツ(Klotz)ら、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.、第357巻、p. 1-9、1998年)に記載されているようにして得ることができる。

10

【 0 6 4 9 】

一般法： プロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルをバリアン(Varian)の300MHz分光光度計から得た。化学シフトはppmで与えられる。化合物を、NMRおよび質量スペクトル(MS)のデータに基づいて特徴解析した。6-クロロアデノシンおよび2',3',5'-トリアセトキシ-2,6-ジクロロアデノシンはカナダ国オンタリオ州所在のTRCから購入した。2',3'-イソプロピリデンアデノシンおよび2-クロロアデノシンは米国所在のアクロス・オーガニック(ACROS Organic)から購入した。

20

【 実施例 1 】

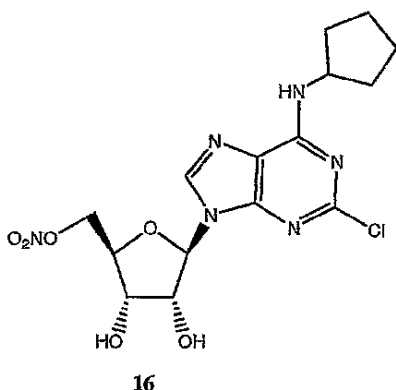
【 0 6 5 0 】

6 . 1 実施例 1 : 化合物 16 の合成

【 0 6 5 1 】

【 化 8 3 】

30



40

2-クロロ-N⁶-シクロペンチルアデノシン： 2',3',5'-トリアセトキシ-2,6-ジクロロアデノシン(1.5g)およびシクロペンチルアミン(8等量)をエタノール(50等量)で希釈し、得られた溶液を約15時間還流して加熱し、次に室温まで冷却し、真空中で濃縮して粗製残留物を得て、該残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈して分液漏斗に移した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して粗製残留物を得て、該残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤として8%MeOH-ジクロロメタン)を使用して精製し、2-クロロ-N⁶-シクロペンチルアデノシン(0.948g)を得た。MS m/z 370.32[M+H]

50

+。

【0652】

2', 3' - イソプロピリデン - 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシン : 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシン (前工程で調製されたように 900 mg) および 2, 2 - ジメトキシプロパン (10 等量) をアセトン (15 mL) で希釈し、得られた溶液に D - カンファスルホン酸 (1 等量) を加えた。得られた反応物を、室温で 2 時間撹拌した。得られた反応混合物を真空中で濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および酢酸エチルの混合物で希釈し、分液漏斗に移した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して粗製残留物を得て、該残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤として 5 % MeOH - ジクロロメタンを使用) を使用して精製し、2', 3' - イソプロピリデン - 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシン (0.905 g) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 1.36 (s, 3H)、1.62 (s, 3H)、1.66 - 2.16 (m, 9H)、3.78 (d, J = 12.9 Hz, 1H)、3.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H)、4.51 (bs, 1H)、4.55 - 4.60 (m, 1H)、5.09 - 5.17 (m, 2H)、5.81 (bs, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)。

10

【0653】

2', 3' - イソプロピリデン - 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシン - 5' 硝酸 : 硝酸溶液 (2.0 mL, 60 %) を、無水酢酸 (16.0 mL) に、-10 ~ 10 (アセトニトリル - CO₂ 冷却浴を使用) にて 30 分間かけて徐々に加えた。該反応混合物を -10 ~ 10 で 10 分間撹拌した。次いで、反応混合物を -30 に冷却し、次に、2', 3' - イソプロピリデン - 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシン (655 mg, 0.0016 mol, 前工程で準備されたもの) の無水酢酸 (8.0 mL) 溶液をゆっくり加えた。添加を完了した時、得られた反応物は -5 に暖まっており、これを TLC (溶媒は 5 % MeOH - CH₂Cl₂ または 70 % EtOAc - ヘキサン) を使用して測定した。反応が完了した時、反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (75 mL の水に 300 等量) および酢酸エチル (60 mL) の氷冷混合物中に徐々に注いだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該残留物をフラッシュカラム・カラム (溶離剤として 5 % メタノール - ジクロロメタン) を使用して精製し、2', 3' - イソプロピリデン - 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシン - 5' 硝酸 (0.435 g) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 1.38 (s, 3H)、1.59 (s, 3H)、1.66 - 2.13 (m, 9H)、4.50 - 4.55 (m, 1H)、4.71 - 4.83 (m, 2H)、5.14 - 5.17 (m, 1H)、5.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、6.04 (s, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)。MS m/z 455.44 [M + H]⁺。

20

30

【0654】

化合物 16 : 2', 3' - イソプロピリデン - 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシン - 5' 硝酸 (0.435 g, 前工程で準備されたもの) を、TFA (20 mL) および水 (5 mL) で希釈し、得られた溶液を 30 分間撹拌した。得られた反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物を水 (10 mL) で希釈し、得られた溶液を真空中で濃縮した。得られた粗製残留物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮した。得られた粗製残留物を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤として 10 % メタノール - ジクロロメタンを使用) を使用して精製して、化合物 16 (0.250 g) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) : 1.52 - 1.95 (m, 9H)、4.13 - 4.24 (m, 2H)、4.55 - 4.58 (m, 1H)、4.73 - 4.85 (m, 2H)、5.50 (bs, 1H)、5.61 (bs, 1H)、5.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.33 (bs, 2H)、MS m/z 414.85 [M + H]⁺。

40

50

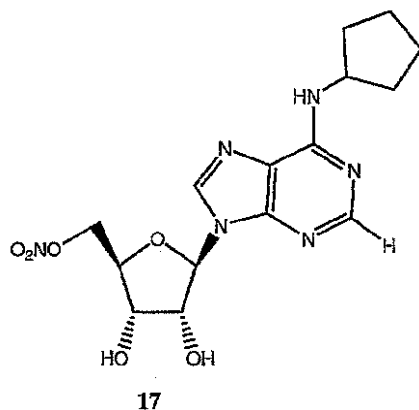
【実施例 2】

【0655】

6.2 実施例 2：化合物 17 の合成

【0656】

【化 8 4】



10

N⁶-シクロペンチルアデノシン： 6-クロロアデノシン（43 g）およびシクロペンチルアミン（5 等量）のエタノール（50 等量）溶液を還流して3時間加熱し、次いで室温に冷却した。得られた反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を水（400 ml）および酢酸エチル（400 ml）で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2 × 400 ml）に抽出した。有機層を合わせて水（2 × 200 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮し、真空下で乾燥させて固体を得た。該固体をMeOH（400 ml）中に懸濁させ、濾過し、乾燥させて、N⁶-シクロペンチルアデノシン（43.8 g）を得た。

20

【0657】

2', 3'-イソプロピリデン-N⁶-シクロペンチルアデノシン： N⁶-シクロペンチルアデノシン（43 g）をアセトン（75 等量）で希釈し、得られた溶液に2, 2-ジメトキシプロパン（5 等量）、次いでD-カンファスルホン酸（1 等量）を加え、得られた反応物を室温で3時間撹拌した。得られた反応物を真空中で濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、次いで、濃NaHCO₃水溶液を使用してpH 7.0に中和した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮し、真空下で乾燥させて固体を得た。該固体をヘキサン（250 ml）中に懸濁させ、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて2', 3'-イソプロピリデン-N⁶-シクロペンチルアデノシン（43 g）を得た。

30

【0658】

2', 3'-イソプロピリデン-N⁶-シクロペンチルアデノシン-5'硝酸： 無水酢酸（22 等量）を、撹拌中の-10（冷却にはアセトニトリル-CO₂浴を使用）の硝酸溶液（5 等量、63%）に4時間かけて徐々に添加し、添加中の反応温度を-5~5に維持した。得られた溶液を-20に冷却し、2', 3'-イソプロピリデン-N⁶-シクロペンチルアデノシン（180.250 g、0.048 モル）の無水酢酸（37 ml、8 等量）溶液を徐々に加えた。得られた反応物を-15~-5で1時間撹拌し、得られた反応混合物を氷冷したNaHCO₃水溶液（800 mlの水に168 g）および酢酸エチル（350 ml）へ徐々に注いだ。得られた溶液を5分間撹拌した。有機層を分離し、酢酸エチル（350 ml）を使用して水層を抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮し、溶離剤として70%酢酸エチル-ヘキサンを用いてシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、2', 3'-イソプロピリデン-N⁶-シクロペンチルアデノシン-5'硝酸（14.9 g）を得た。

40

【0659】

50

化合物 17 : 2', 3' - イソプロピリデン - N⁶ - シクロペンチルアデノシン - 5' 硝酸 (4.8 g) を TFA (20 mL) および水 (5 mL) の混合物で希釈し、得られた反応物を室温で 30 分間撹拌した。得られた反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を水 (10 mL) で希釈し、真空中で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して白色固形物残留物を得た。該残留物を真空中で乾燥させ、次に冷エタノールから再結晶させて化合物 17 (3.1 g) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.49 - 1.58 (m, 4H)、1.66 - 1.72 (m, 2H)、1.89 - 1.94 (m, 2H)、4.12 - 4.17 (m, 1H)、4.28 - 4.33 (m, 1H)、4.48 (bs, 1H)、4.65 - 4.87 (m, 3H)、5.5 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、5.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、8.17 (bs, 1H)、8.30 (s, 1H); MS (ES⁺) : m/z 381.35 (M + 1); 分析 C₁₅H₂₀N₆O₆ についての計算値 : C、47.37; H、5.30; N、22.10; 実測値 : C、47.49; H、5.12、N、21.96。

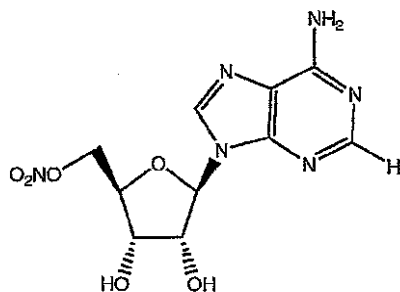
【実施例 3】

【0660】

6.3 実施例 3 : 化合物 18 の合成

【0661】

【化 85】



18

2', 3' - イソプロピリデン - アデノシン : アデノシン (43 g) および 2, 2 - ジメトキシプロパン (5 等量) のアセトン (75 等量) 溶液を、D - カンファスルホン酸 (1 等量) で処理し、得られた反応物を 3 時間撹拌した。該反応混合物を真空中で濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (250 mL) および酢酸エチル (250 mL) の混合物で希釈した。得られた溶液を分液漏斗に移し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水して固形残留物を得た。該固形残留物をヘキサンに懸濁させ、ろ過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させて、2', 3' - イソプロピリデン - アデノシン (43 g) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) : 4.12 - 4.17 (m, 1H)、4.22 - 4.26 (m, 1H)、4.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、4.74 - 4.85 (m, 2H)、5.49 - 5.52 (m, 1H)、5.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.85 (s, 2H)、8.33 (s, 1H)。MS m/z 347.11 [M + H]⁺。

【0662】

2', 3' - イソプロピリデン - アデノシン - 5' 硝酸 : 硝酸溶液 (19.8 mL, 60%) を、-10 ~ 10 (アセトニトリル - CO₂ 冷却浴を使用) の無水酢酸 (100 mL) に 30 分間かけて徐々に添加し、この反応混合物を -10 ~ 10 で 10 分間撹拌した。該反応混合物を次いで -30 に冷却し、次に、2', 3' - イソプロピリデン - アデノシン (前工程で準備されるように 5.945 g) の無水酢酸 (49.3 mL) 溶液を徐々に添加した。添加が完了した時、得られた反応物は -5 に暖まっており、TL

C (溶媒は 5 % MeOH - CH₂Cl₂ または 70 % EtOAc - ヘキサン) を使用して測定した。反応が完了したら、反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (500 mL の水に 300 等量) および酢酸エチル (250 mL) の氷冷混合物中へ徐々に注いだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該粗製残留物を、フラッシュカラム・カラム (溶離剤として 5 % メタノール - ジクロロメタン) を使用して精製し、2', 3' - イソプロピリデン - アデノシン - 5' 硝酸 (4.850 g) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 1.31 (s, 3H)、1.52 (s, 3H)、1.53 - 1.96 (m, 9H)、4.41 - 4.43 (m, 1H)、4.68 - 4.74 (m, 1H)、4.80 - 4.86 (m, 1H)、5.14 - 5.16 (m, 1H)、5.41 (d, J = 6 Hz, 1H)、6.23 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)。MS m/z 421.09 [M + H]⁺。

【0663】

化合物 18: 2', 3' - イソプロピリデン - アデノシン - 5' 硝酸 (4.8 g、前工程で準備したとおり) を、TFA (20 mL) および水 (5 mL) の 4 : 1 混合物で希釈し、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。得られた反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を水 (10 mL) で希釈し、真空中で濃縮して残留物を得た。該残留物を酢酸エチル (20 mL) で希釈した。得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して白色固形物残留物を得た。該残留物をさらに真空中で乾燥させ、次にエタノールから再結晶させて化合物 18 (3.1 g) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 1.53 - 1.96 (m, 9H)、4.12 - 4.17 (m, 1H)、4.28 - 4.33 (m, 1H)、4.65 - 4.70 (m, 1H)、4.74 - 4.87 (m, 1H)、5.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)。MS m/z 381.04 [M + H]⁺。

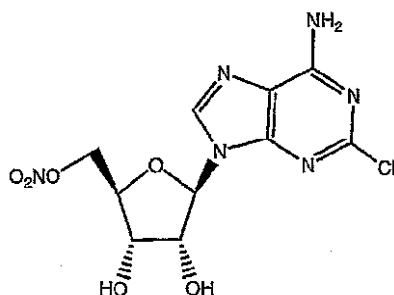
【実施例 4】

【0664】

6.4 実施例 4: 化合物 19 の合成

【0665】

【化 86】



19

実施例 3 に記述された方法を使用して、かつ工程 1 でアデノシンの代わりに市販の 2 - クロロアデノシンを使用して、化合物 19 を調製した。

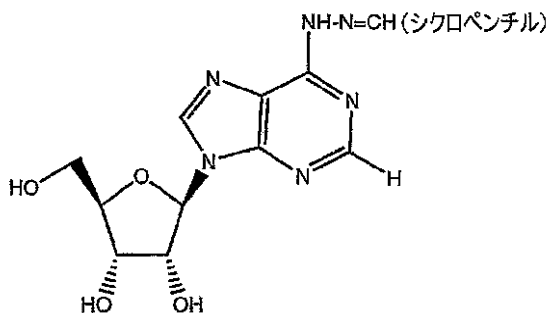
【実施例 5】

【0666】

6.5 実施例 5: 化合物 21 の合成

【0667】

【化 8 7】



21

10

N⁶-ヒドラジノアデノシン： 6-クロロアデノシン (1 g、3.5 mmol) およびヒドラジン-水和物 (5 mL) の MeOH (10 mL) 中の混合物を、50℃で1時間撹拌した。該反応混合物を放置して室温まで冷却し、次に真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該残留物を MeOH (10 mL) 中に懸濁させて室温で撹拌した。該懸濁物から分離された固体生成物を濾過し、MeOHで洗浄し、真空中で乾燥させて N⁶-ヒドラジノアデノシン (970 mg) を得た。これをさらに精製することなく使用した。

【0668】

化合物 21： N⁶-ヒドラジノアデノシン (前工程に記述されるように準備されたもの、50 mg) およびシクロペンタンアルデヒド (0.26 mmol) のメタノール (5 mL) 中懸濁物を、還流して15分間加熱し、反応混合物を室温に冷却し、次に真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該残留物を、シリカゲル・フラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール/ジクロロメタン溶離剤) を使用して精製し、化合物 21 (52 mg) を得た。MS m/z 363.11 [M+H]⁺。

20

【実施例 6】

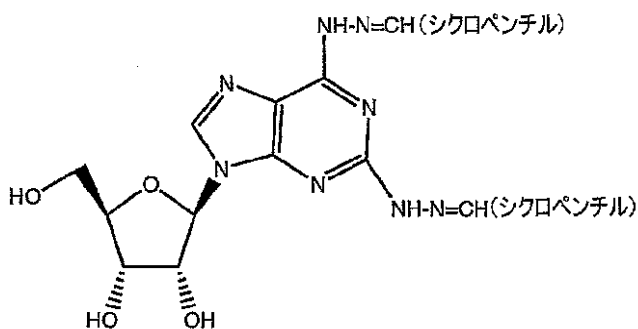
【0669】

6.6 実施例 6：化合物 22 の合成

【0670】

【化 8 8】

30



22

40

2,6-ジヒドラジノアデノシン： 2,6-クロロ-2',3',5'-トリアセチルアデノシン (0.150 g、0.33 mmol) およびヒドラジン-水和物 (2 mL) の MeOH (5 mL) 中の混合物を、還流して約8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、得られた残留物を MeOH (5 mL) 中に懸濁させ、室温で1時間撹拌した。該懸濁物から分離された固体生成物を濾過し、MeOHで洗浄し、真空中で乾燥させて 2,6-ジヒドラジノアデノシン (65 mg) を得た。これをさらに精製することなく使用した。

【0671】

化合物 22： 2,6-ジヒドラジノアデノシン (前工程で記述されるように準備され

50

たもの、60 mg) およびシクロペンタンアルデヒド (0.1 mL) のメタノール (5 mL) 中混合物を、還流して15分間加熱した。その後、反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該残留物を、シリカゲル・フラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール / ジクロロメタン溶離剤) を使用して精製し、化合物 22 (48 mg) を得た。MS m/z 413.25 $[M+H]^+$ 。

【実施例 7】

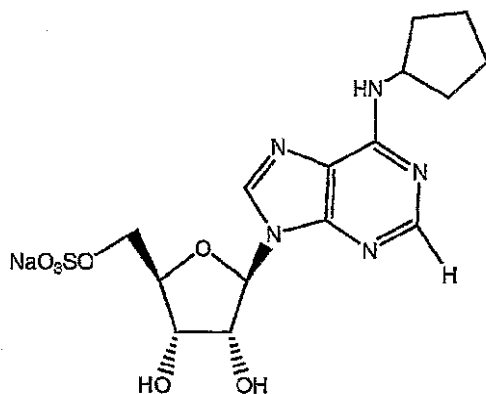
【0672】

6.7 実施例 7: 化合物 23 (ナトリウム塩) の合成

【0673】

【化89】

10



23 (ナトリウム塩)

20

2', 3' - イソプロピリデン - N⁶ - シクロペンチルアデノシン (1 g、0.0026 mol、実施例 1 で述べたように調製したもの) および三酸化硫黄 - ピリジン錯体 (0.0039 mol) の DMF (17 mL) 中の混合物を、室温で約 18 時間撹拌した。DMF を真空中で除去し、得られた残留物を真空中で乾燥させた。乾燥した該残留物を水 (25 mL) で希釈し、NaOH (1 N) を使用して pH 7.0 に中和し、真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該残留物を、TFA 溶液 (水中の 80% 溶液、50 mL) で希釈した。得られた溶液を 25 で 30 分間撹拌し、反応混合物を真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該残留物を水 (10 mL) で希釈し、真空中で濃縮した。得られた粗製化合物を、アセトン - 水から再結晶させて化合物 23 (ナトリウム塩) (805 mg) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.53 - 1.96 (m, 9 H)、3.78 - 4.10 (m, 4 H)、4.43 - 4.54 (m, 2 H)、5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1 H)、8.23 (s, 1 H)、8.46 (s, 1 H)。MS m/z 416.20 $[M+H]^+$ 。

30

【実施例 8】

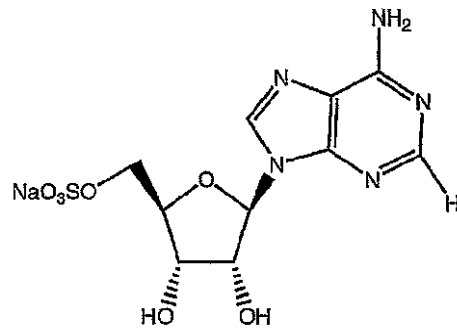
【0674】

6.8 実施例 8: 化合物 24 (ナトリウム塩) の合成

【0675】

40

【化 90】



24 (ナトリウム塩)

10

実施例 8 に記載の方法を用いて、2', 3' - イソプロピリデン - N⁶ - シクロペンチルアデノシンの代わりに 2', 3' - イソプロピリデン - アデノシン (実施例 3 で述べたように調製したもの) を用いて、化合物 24 (ナトリウム塩) を調製した。¹H NMR (DMSO - d₆、300 MHz) : 3.83 - 3.99 (m、2H)、4.10 - 4.14 (m、2H)、4.50 - 4.54 (m、1H)、5.94 (d、J = 6 Hz、1H)、8.5 (s、1H)、8.73 (s、1H)、9.50 (bs、2H)。MS m/z 348.05 [M + H]⁺。

20

【実施例 9】

【0676】

6.9 実施例 9 : 細胞の培養および膜の調製

ヒトのアデノシン A₁ レセプターが安定にトランスフェクションされた CHO 細胞を、10% のウシ胎仔血清、ペニシリン (100 U/mL)、ストレプトマイシン (100 μg/mL)、L - グルタミン (2 mM) および Geneticin (登録商標) (G - 418、0.2 mg/mL; A₂B、0.5 mg/mL) を含んだ、ヌクレオシドを含まず F12 栄養培地を含んだダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM/F12) で、5% CO₂/95% 空気中で 37 °C にて増殖および維持した。その後、細胞を週に 2、3 回、1 : 5 ~ 1 : 20 の比率で分配した。

30

【0677】

放射リガンド結合実験用の膜は、クロッツ (Klotz) ら、Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.、第 357 巻、p. 1 - 9 (1998 年) に記述されているようにして、新鮮な細胞または冷凍した細胞から調製した。細胞懸濁液をその後氷冷した低張バッファー (5 mM トリス/HCl、2 mM EDTA、pH 7.4) 中でホモジナイズし、このホモジェネートを 1,000 g で 10 分間 (4 °C) 遠心した。その後、その上澄みから膜を 100,000 g で 30 分間処理して沈殿させ、50 mM トリス/HCl バッファー (pH 7.4) (A₃ アデノシン受容体用には、50 mM トリス/HCl、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA、pH 8.25) に再懸濁し、1 ~ 3 mg/mL のタンパク濃度として液体窒素で冷凍して -80 °C で保存した。

40

【実施例 10】

【0678】

6.10 実施例 10 : アデノシンレセプター結合実験

アデノシン A₁ レセプター用に選択されたプリン誘導体の親和性を、ヒト組換え A₁ アデノシンレセプターで安定にトランスフェクションされた CHO 細胞における [³H] 2 - クロロ - N⁶ - シクロペンチルアデノシンの特異的結合の置換を K_i (nM) として測定することにより決定した。

【0679】

50

非標識化合物の解離定数 (K_i 値) を、 A_1 選択的なアゴニストである 2 - クロロ - N^6 - [3H] シクロペンチルアデノシン ([3H] CCPA、1 nM) を用いて、 A_1 レセプターへの結合特性に関する 96 穴マイクロプレートでの競合実験で決定した。非特異的な結合については、100 μ M の R - P I A および 1 mM のテオフィリンそれぞれの存在下で測定した。詳細については、クロッツ (Klotz) ら、Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.、第 357 巻、p. 1 - 9、1998 年を参照されたい。結合データはすべてプログラム SCFIT (デ・リーン (De Lean) ら、Mol. Pharm.、1982 年、第 21 巻、p. 5 - 16) を使用した非線形回帰分析によって計算された。

【0680】

結果を下記の表 1 に示すが、この結果は、プリン誘導体の例である化合物 16、17、18、19、23 (ナトリウム塩) および 25 が、アデノシン A_1 レセプターに対して選択的であり、従って、病態の治療、動物の代謝速度の低減、または心筋保護の際の心筋障害からの動物の心臓の保護に有用であることを示している。

【0681】

【表 1】

表 1

プリン誘導体の例の、ヒト A_1 、 A_{2A} 、 A_3 アデノシンレセプターに対する親和性

化合物	$K_i(A_1)^a$ (nM)	$K_i(A_{2A})^b$ (nM)	$K_i(A_3)^c$ (nM)
CCPA	0.83 (0.55-1.25)	2,270 (1,950-2,660)	42.3 (32.1-55.8)
16	2.63 (2.04-3.38)	4,190 (2,440-7,200)	513 (367-715)
17	0.97 (0.80-1.17)	4,692 (2,300-9,560)	704 (400-1,240)
18	5.79 (4.73-7.10)	951 (530-1,708)	216 (132-350)
19	7 (5.14-9.23)	10,000 (5,790-15,760)	900 (445-1,890)
23 (ナトリウム塩)	4.05 (3.54-4.63)	9,113 (5,510-15,100)	1,020 (470-2,220)
25	10.6 (6.77-16.70)	> 100,000	2020 (837-4870)

^a ヒト組換え A_1 アデノシンレセプターで安定にトランスフェクションされた CHO 細胞における [3H] CCPA の特異的結合の置換 (K_i (nM) として表示)

^b ヒト組換え A_{2A} アデノシンレセプターで安定にトランスフェクションされた CHO 細胞における [3H] NECA の特異的結合の置換 (K_i (nM) として表示)

^c ヒト組換え A_3 アデノシンレセプターで安定にトランスフェクションされた HEK 細胞における [3H] NECA の特異的結合の置換 (K_i (nM) として表示)

全てのデータはカッコ内の 95% 信頼区間を有する幾何平均である。

【実施例 11】

【0682】

6.11 実施例 11：敗血症性ショックに対する化合物 17 の効果

オスの BALB/c マウス (6 ~ 8 週齢) を、リポ多糖類に誘発されたサイトカイン産生および生存を調べる実験に使用した。サイトカイン産生については、マウスに化合物 17 (0.03 mg / kg の経口投与) を強制経口投与してから 30 分後にリポ多糖類 (1 mg / kg、i.p.) を 90 分間与え、この後で血液を採取して分析用に血清を得た。血清を 1 : 5 に希釈した後、種特異的 ELISA キット (アールアンドディーシステムズ

(R & D S y s t e m s)) を使用して、ケモカイン M I P - 1 およびサイトカイン T N F - の濃度 (p g / m L として表示) についてサイトカイン分析を実施した。生存実験については、マウスの化合物 1 7 (0 . 0 3 m g / k g の経口投与) による処理を開始してから 3 0 分後に該マウスにリボ多糖類 (5 5 m g / k g 、 i . p .) を供した。マウスの生存を 7 2 時間にわたって観察し、各時点で生存しているマウスの割合 (%) として表現した。0 . 0 3 m g / k g の化合物 1 7 を経口投与することにより、知覚反応のあるマウスにおいてリボ多糖類 (6 0 m g / k g) に誘発される死亡が遅延した。1 群あたり N = 1 2 ~ 1 4 。

【 0 6 8 3 】

図 1 は、化合物 1 7 (用量を 0 . 0 3 m g / k g として B A L B / c マウスに経口投与) が、B A L B / c マウスモデルにおいて、リボ多糖類に誘発される血漿中 T N F - および M I P - 1 の産生を低減することを示している。

10

【 0 6 8 4 】

図 2 は、化合物 1 7 (用量を 0 . 0 3 m g / k g として B A L B / c マウスに経口投与) が、B A L B / c マウスモデルにおいて、リボ多糖類に誘発される死亡を遅延させることを示している。

【 0 6 8 5 】

上記の実施例は、化合物 1 7 (プリン誘導体の例) が、リボ多糖類に誘発される T N F - および M I P - 1 の血漿中濃度を低減し、またマウス中のリボ多糖類に誘発される死亡を遅延させることを示している。

20

【 0 6 8 6 】

従って、化合物 1 7 は敗血症性ショックを治療するのに有用である。

【実施例 1 2 】

【 0 6 8 7 】

6 . 1 2 実施例 1 2 : 化合物 1 7 の抗不整脈作用

心臓灌流

オスのスピローグ・ドーリー (S p r a g u e - D a w l e y) ラット (体重 2 5 0 ~ 3 0 0 g) を、ヘパリンナトリウム (1 , 0 0 0 U / k g 、 i . p .) を使用してヘパリン化し、続いて 1 0 分後にペントバルビタールナトリウム (4 0 m g / k g) の腹腔内投与によって麻酔を導入した。動物が麻酔されたら胸部を切開し、すぐに心臓を取り出して、N a C l (1 1 8 m m o l / リットル) 、K C l (4 . 7 5 m m o l / リットル) 、K H ₂ P O ₄ (1 . 1 8 m m o l / リットル) 、M g S O ₄ (1 . 1 8 m m o l / リットル) 、C a C l ₂ (2 . 5 m m o l / リットル) 、N a H C O ₃ (2 5 m m o l / リットル) およびグルコース (1 1 m m o l / リットル) で構成されるクレブス - リンガー・バッファーを使用して上行大動脈を通して灌流した。3 7 の 9 5 % O ₂ および 5 % C O ₂ の混合物を灌流液に吹き込んだ。最初は心臓を 7 0 m m H g の定圧で灌流した。定圧灌流の約 1 0 分後に、灌流を、マイクロチューブポンプを使用して行う流量一定の灌流に切り替えた。灌流圧は流量の調節により定圧灌流と同じレベルに維持した。流量が決定されたら、その流量を実験全体にわたって維持した。心臓を、刺激単離ユニット (オーストラリア所在のエーディーインスツルメンツ株式会社 (A D I n s t r u m e n t s L t d .)) から送られる、速度 5 H z および持続期間 2 ミリ秒で心拡張期の閾値の 2 倍の矩形パルスによって刺激した。

30

40

【 0 6 8 8 】

虚血により誘発された不整脈に対する化合物 1 7 の効果

ラットの心臓を、上述のようにペースングせずに 7 0 m m H g の定圧で灌流した。双極性の心外膜の心電図 (E C G) は、2 つの電極を右心耳および心尖部の表面に配置することにより記録した。ステンレス鋼カニューレを不関電極として使用した。E C G および心拍数を連続的にモニターし、データを、M a c i n t o s h (登録商標) コンピュータと連動させた P o w e r L a b (登録商標) データ収集システム (オーストラリア所在のエーディーインスツルメンツ株式会社) を使用して記録し、チャート 3 コンピュータパッケ

50

ージを使用して分析した。20分の平衡期間の後、左前下行枝(LAD)冠状動脈の結紮により局所的な虚血を誘発し、結紮系を閉塞の30分後に外した。化合物17を、LADの結紮の10分前に灌流液に入れて、LADの結紮中に存在させた。化合物17を、このモデルにおいて10、30および100 pMの濃度で試験した。心室頻脈(VT)の発生は、対照の非治療群の心臓(12/12)と治療群の心臓(20/22)とでほとんど同じであった。心室細動(VF)の発生は、非治療群の心臓では58%(7/12)、治療群の心臓では9%(2/22)であった。VTおよびVFの両方の期間の合計は、30 pMおよび100 pMの濃度の化合物17によって著しく短縮された。

【0689】

図3は、化合物17が、単離され灌流されたラットの心臓において虚血により誘発される不整脈の期間を、対照の非治療群に比べて短縮することを示している。

10

上記の実施例は、化合物17(プリン誘導体の例)が心室細動の発生を低減すること、従って心不整脈を治療するのに有用であることを示している。

【実施例13】

【0690】

6.13 実施例13：広範囲の虚血/再灌流の後の機能回復に対する化合物17の効果

虚血/再灌流の後の機能回復に対する化合物17の効果

第6.12.1項において上述した手法を使用して、最初にラットの心臓を70 mmHgの定圧で灌流した。20分の安定化期間の後、心臓を30分間灌流停止させて虚血状態とし、続いて40分間再灌流させた。治療群の心臓では、虚血の誘導に先立って化合物17を10分間注入した。化合物17は、1 nMの濃度で、30分間の虚血とその後の40分間の再灌流の後、 $+dp/dt_{max}$ を著しく改善した。したがって、このA₁アゴニスト化合物は、細動の低減に有効であるばかりでなく、灌流された心臓での心筋虚血再灌流モデルにおいて心筋収縮能(dp/dt)を改善するのににも有効であった。この観察結果は、虚血および再灌流の様々なモデルにおけるA₁アゴニズムの心臓保護作用(例えばロスコー(Roscoe)ら、2000年; ジャコブソン(Jacobson)ら、2000年; リー(Lee)ら、2003年)、ならびにin vitro(ゴールドデンバーグ(Goldenberg)ら、2003年)およびin vivo(バクスター(Baxter)ら、2001年; ドナート(Donato)ら、2003年; コペッキー(Kopecky)ら、2003年; ケール(Kehl)ら、2003年; アロラ(Arora)ら、2003年; リーガン(Regan)ら、2003年; ヤン(Yang)ら、2003年)におけるA₁アゴニストの心臓保護作用を示すデータと一致する。

20

30

【0691】

30分間の虚血とその後の40分間の再灌流の後での最大の左室圧発生率($+dP/dt_{max}$)に対する化合物12(1 nM)の効果。* $P < 0.05$ (対照の値と比較した場合)。

【0692】

図4は、化合物17が虚血再灌流後に心臓保護作用を及ぼすのに有用であることを示している。

40

上記の実施例は、化合物17(プリン誘導体の例)が細動の低減および虚血再灌流後の心筋収縮能の改善に有効であり、従って虚血状態または再灌流傷害を治療するのに有用であることを示している。

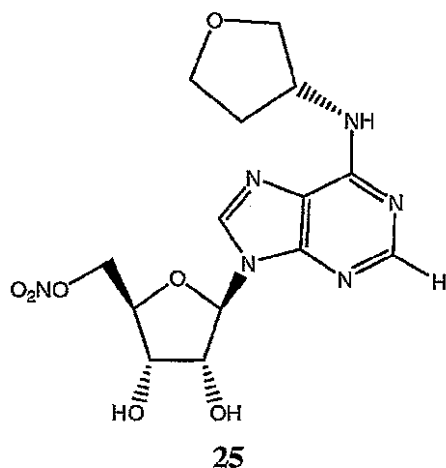
【実施例14】

【0693】

6.14 実施例14：化合物25の合成

【0694】

【化 9 1】



10

2',3'-イソプロピリデン-N⁶-(R)-(3-テトラヒドロフラン)アデノシン: 2',3'-イソプロピリデン-6-クロロアデノシン(0.750 g、0.0023 mol)をエタノール(20 mL)で希釈し、得られた溶液に、R-(3-アミノテトラヒドロフラン)アミン・MeSO₃H(0.630 g、0.0035 mol)、続いてトリエチルアミン(0.9 mL)を添加した。得られた反応物を還流して2日間加熱し、その後室温まで冷却し、得られた反応混合物を真空中で濃縮し、水(25 mL)および酢酸エチル(25 mL)で希釈し、分液漏斗に移した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して粗製残留物を得て、該残留物をEtOAc-ヘキサンから再結晶させて2',3'-イソプロピリデン-N⁶-(R)-(3-テトラヒドロフラン)アデノシンを得た(0.680 g)。

20

【0695】

N⁶-(R)-(3-テトラヒドロフラン)アデノシン: 無水酢酸(4.6 mL、30等量)を、アセトニトリル-CO₂浴を使用して約-5℃に予冷した硝酸(0.8 mL、63%、アクロス(ACROS)から購入)の攪拌溶液に約20分かけてゆっくり添加した。初期の反応は激しいので、添加は温度の上昇を回避するために非常に注意深く行われるべきである。無水酢酸の追加が完了した後、得られた溶液を-20℃に冷却し、2',3'-イソプロピリデン-N⁶-R-(3-テトラヒドロフラン)-アデノシン(0.605、0.0016 mol)を加えた。得られた反応物を薄層クロマトグラフィー(溶媒は5% MeOH-CH₂Cl₂または70% EtOAc-ヘキサン)を使用して測定した。反応が完了したら、該反応混合物を冷NaHCO₃溶液(100 mL)にゆっくり注ぎ、得られた溶液を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、5分間攪拌し、次いで分液漏斗に移した。有機層を集め、水層を酢酸エチル(50 mL)で抽出した。その後、有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して粗製残留物を得た。該粗製残留物をTFA(16 mL)および水(4 mL)で希釈し、得られた溶液を、室温で30分間攪拌し、次に真空中で濃縮した。得られた残留物を水で希釈し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物を、10%メタノール-ジクロロメタンを用いるシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、化合物25(265 mg)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.97-2.10(m, 1H)、2.12-2.20(m, 1H)、3.57-3.61(dd, J=4.8および4.5 Hz, 1H)、3.67-3.74(dd, J=8.1および8.1 Hz, 1H)、3.81-3.92(m, 2H)、4.12-4.17(m, 1H)、4.30(s, 1H)、4.67-4.74(s, 1H)、4.74-4.87(m, 3H)、5.48-5.51(s, 1H)、5.61(s, 1H)、5.91(d, J=5.1 Hz, 1H)、7.99(d, J=4.8 Hz, 1H)、8.20(s, 1H)、8.34(s, 1H); MS(ES⁺): m/z 383.06(M+1)。

30

40

50

【実施例 15】

【0696】

6.15 実施例 15：疼痛に対する化合物 17 の効果

オスのマウス（体重 25～35 グラム）を、次のように群分けした：第 1 群（ブプレノルフィン（0.3 mg/kg）を腹腔内投与）、第 2 群（ブプレノルフィン（1 mg/kg）を腹腔内投与）、第 3 群（化合物 17（3 mg/kg）を腹腔内投与）、第 4 群（化合物 17（3 mg/kg）およびブプレノルフィン（1.0 mg/kg）を併用して腹腔内投与）、第 5 群（化合物 17（3 mg/kg）およびブプレノルフィン（0.3 mg/kg）を併用して腹腔内投与）。マウスにおける鎮痛効果を、化合物またはビヒクル処理の処理後 0 分（ベースラインの対照）、5 分、15 分、30 分および 60 分（場合によっ

10

てはさらに 90 分および 120 分）において、IITC33 型テールフリック式鎮痛効果測定装置（米国カリフォルニア州ウッドランドヒルズ所在の IITC 社）を使用して測定した。2 つの読みとり値の平均した再コード値を、各時点について使用した。各マウスについて、最大限の考えられる鎮痛（% MPE）とするために、2～4 秒の待ち時間と 10 秒のカットオフ時間との間のベースラインを設定した。% MPE は次式：

% MPE = [（投薬後の値 - ベースライン） / （カットオフ時間 - ベースライン） × 100

【0697】

図 5 は、化合物 17 が動物において鎮痛効果を及ぼすのに有用であることを示している。

20

結果は、化合物 17（プリン誘導体の例）が動物において鎮痛効果を及ぼすこと、従って疼痛の治療に有用であることを示している。

【実施例 16】

【0698】

6.16 実施例 16：疼痛に対する化合物 17 の効果

オスのマウス（各々体重 20～30 g）の左後足の背側部位に、ホルムアルデヒド中の 1% ホルマリン溶液（市販の 4% [w/v] ホルマリン溶液を希釈して調製）20 μl を皮下投与した。マウスを、ビヒクルを投与する対照群、あるいは化合物 17（1.0 mg/kg）を腹腔内投与する治療群のいずれかに割り当てた。いずれの群の動物についても、処理後 30 分間の反応を観察し、各動物が処理された足をなめている時間を測定した。次いで、対照群（ビヒクルで前処理した動物）において足をなめている時間を、治療群において足をなめている時間と比較して、鎮痛効果を算出した。30 分間の反応期間を、二期、すなわち処理後 0～5 分の初期および処理後 10～30 分の後期に分けた。

30

【0699】

図 6 は、化合物 17 が動物において鎮痛効果を及ぼすのに有用であることを示している。

結果は、化合物 17（プリン誘導体の例）が反応の後期において鎮痛効果を示すこと、従って疼痛を治療するのに有用であることを示している。

【実施例 17】

【0700】

6.17 実施例 17：疼痛に対する化合物 17 の効果

BALB/C マウス（6～8 週齢）にストレプトゾトシンを腹腔内投与し（40 mg/kg、1 日 1 回で連続 5 日間）、糖尿病を誘発した（血中グルコース濃度は 200 mg/mL より高かった）。最初のストレプトゾトシン注射の 3 週間後に、動物の後足に化合物 17（1 mg/kg）を腹腔内投与し、処理後のアロディニアをエレクトロフォンフライ（Electrovonfrey）知覚計（米国カリフォルニア州 91367 ウッドランドヒルズ所在の IITC 社）を使用して測定した。化合物 17 の鎮痛活性を、化合物 17 の投与後 0 分（対照）、15 分、30 分および 60 分の時点で測定した。

【0701】

40

50

図7は、化合物17が動物において鎮痛効果を及ぼすのに有用であることを示している。

結果は、化合物17（プリン誘導体の例）が顕著で持続的な鎮痛効果を生むこと、従って動物の疼痛を治療するのに有用であることを示している。

【実施例18】

【0702】

6.18 実施例18：疼痛に対する化合物17の効果

オスのウィスターラット（各々体重200～250g、24～25で病原体のない状態に維持し、標準的なラット食および水を自由摂取として供給）を、ペントバルビタール（50mg/kg）の腹腔内投与によって麻酔し、保定枠内に配置した。環椎後頭膜を露出させ、PE-10カテーテル（7.5cm）を、切り口を通じてクモ膜下腔に挿入した。その後、カテーテルの外部端を頭蓋に固定して、創傷を閉じ、ラットを外科手術後7日間回復させた。神経学的な欠損のない動物を、金属メッシュ表面上のプレキシグラス（登録商標）製観察チャンパ内に置き、足の足底表面の収縮閾値を、ダイナミック足底触覚計（イタリア所在のウーゴ・バジレ）を以下のように使用して測定した。すなわち、順化させた後、接触刺激ユニットを動物の足の下に配置してフィラメントが足の目標領域の下に位置するようにした。その後、フィラメントを上昇させて動物の足のパッドと接触させ、動物が足を引っ込めるまで持続的に足への上向きの力を増加させた。このようにして足を引っ込める閾値を順々に5回測定し、5つの値の中間が算出された。対照の閾値測定が完了した後、カラギーナン（3%、100μl）を後足に皮下投与し、その結果処理した後足は顕著に腫脹し発赤した。カラギーナン投与の3時間後に、閾値を再び測定した。その後、動物を、対照群（ビヒクルを鞘内投与）および治療群（化合物17を注射容量10μlとして鞘内投与）に分配した。閾値の測定は、ビヒクルまたは化合物17の投与後15分、30分、60分、90分、および120分において上述のように繰り返した。

【0703】

図8は、化合物17が動物において鎮痛効果を及ぼすことを示している。

結果は、化合物17（プリン誘導体の例）がラットの疼痛モデルにおいて痛覚の閾値を上昇させるのに有効であること、従って疼痛の治療に有用であることを示している。

【実施例19】

【0704】

6.19 実施例19：疼痛に対する化合物17の効果

オスのCDラット（各々体重220g～250g）を、ズイー・セルツァ（Z. Seltzer）ら、Pain、第43巻、p. 205 - 218（1990）において述べられた手法によって準備した。その後、ラットをペントバルビタールナトリウム（50mg/kg）の腹腔内投与によって麻酔した。各ラットの左大腿部の上部1/3および2/3において皮膚切開を実施し、左坐骨神経を露出させて周囲の結合組織から解放した。その後、8-0ナイロン縫合糸を用いて各ラットの左坐骨神経を固く結紮し、該神経の厚さの背側1/3～1/2が結紮部の中に閉じ込められるようにした。切開を、4-0の無菌縫合糸を使用して閉じた。外科手術の7日後、動物は4群分けた。第1群：ビヒクルを投与（対照群）；第2群：化合物17を0.1mg/kgとして投与；第3群：ブプレノルフィンを0.3mg/kgとして投与；第4群：0.1mg/kgの化合物17および0.3mg/kgのブプレノルフィンを併用投与。4群すべての動物を、フォンフライ（Von Frey）の毛髪テスト（ジー・エム・ピッチャー（G. M. Pitcher）ら、J Neurosci Methods、第87巻、p. 185 - 93（1999））を使用して、治療直前および治療後10分、20分、30分および60分におけるアロディニアについて評価した。

【0705】

図9は、化合物17が、単独またはブプレノルフィンとの併用で、動物において鎮痛効果を及ぼすことを示している。

結果は、化合物17（プリン誘導体の例）が動物において鎮痛効果を及ぼすこと、従っ

10

20

30

40

50

て疼痛を治療するのに有用であることを示している。

【実施例 20】

【0706】

6.20 実施例 20：心拍数に対する化合物 17 の効果

オスの成体ウィスターラット（各々体重約 350 g ~ 約 400 g）を、実施例 19 のように麻酔し、次に、血圧と心拍数のモニタリングのために準備した。次いで化合物 17 を、大腿静脈を介して、用量を 1 ng / kg / 分、10 ng / kg / 分、または 1000 ng / kg / 分として（用量あたりの動物数 $n = 2$ ）、総投与時間を 20 分として静脈内投与した。

【0707】

結果は、10 ng / kg / 分の用量では心拍数が 440 拍 / 分から 370 拍 / 分まで低下し、1000 ng / kg / 分の用量では心拍数が 440 拍 / 分から 150 拍 / 分まで低減したことを示している。したがって、化合物 17（プリン誘導体の例）は、心拍数を低下させる効果を及ぼし、従ってプリン誘導体は、動物の心拍数を約 40 拍 / 分以上まで低下させるのに有用である。

【0708】

本発明は、実施例において開示された特定の実施形態によって範囲が限定されるものではなく、実施例は、機能的に等価であり本発明の範囲内にあるいくつかの本発明の態様およびあらゆる実施形態の例示として意図されるものである。実際に、本明細書に示され記述されたもの以外の本発明の様々な変更形態が、当業者には明白であるとともに、添付の特許請求の範囲の範囲内にあるものと意図される。

【0709】

本明細書に引用された参考文献はすべて、参照によって全体が本願に援用される。

【図面の簡単な説明】

【0710】

【図 1】オスの BALB / c マウスにおける、リポ多糖類により誘発される血漿中 TNF および MIP 産生に対する化合物 17 の効果を示す図。網掛けのない棒グラフは、LPS が用量 1 mg / kg で i.p. 投与されたものを表し、網掛けされた棒グラフは、化合物 17 が用量 0.03 mg / kg で経口投与された 30 分後に LPS が用量 1 mg / kg で i.p. 投与されたものを表す。TNF および MIP のレベルは LPS 投与の 90 分後に測定された。

【図 2】オスの BALB / c マウスの生存実験において、化合物 17 の効果を、10 時間間隔で、生存している動物の割合（％）として表す図。白抜きの四角を有するラインは LPS が用量 55 mg / kg で i.p. 投与されたものを表し、黒色の菱形を有するラインは、化合物 17 が用量 0.03 mg / kg で経口投与された 30 分後に LPS が用量 55 mg / kg で i.p. 投与されたものを表す。

【図 3】単離され灌流されたラット心臓における、虚血により誘発される不整脈の持続期間に対する効果を示す図。棒グラフは左から右にそれぞれ：対照の非治療群、化合物 17 を 10 pM 投与、化合物 17 を 30 pM 投与、および化合物 17 を 100 pM 投与、を表す。

【図 4】単離され灌流されたラット心臓における、30 分間の灌流停止による虚血とその後の 40 分間の再灌流の後の機能回復に対する化合物 17 の効果を示す図。黒色の三角を有するラインは、対照の非治療群（ $n = 13$ ）を表し、黒色の四角を有するラインは、虚血の誘導の 10 分前に 1 nM の濃度で化合物 17 が投与されたもの（ $n = 9$ ）を表す。

【図 5】テールフリック式アッセイを使用して、マウスの急性疼痛モデルにおける、化合物 17 およびブプレノルフィンのうち少なくともいずれかの効果を示す図。X 軸は化合物 17 および / またはブプレノルフィン投与後の時間を表し、Y 軸は最大限の考えられる効果（MPE）を表す。黒色の丸を有するラインは、ブプレノルフィン（1.0 mg / kg）および化合物 17（3.0 mg / kg）の併用投与を表し、黒色の四角を有するラインはブプレノルフィン（1.0 mg / kg）を表し、黒色の三角を有するラインは化合物 1

10

20

30

40

50

7 (3 . 0 m g / k g) を表し、×印を有するラインはブプレノルフィン (0 . 3 m g / k g) および化合物 1 7 (3 . 0 m g / k g) の併用投与を表し、* 印を有するラインはブプレノルフィン (0 . 3 m g / k g) を表す。

【図 6】マウスのホルマリン疼痛モデルにおける化合物 1 7 の効果を示す図。棒グラフは左から右に、試験の第 1 期 (反応無し) および試験の第 2 期 (網掛け棒グラフ) を示す。

【図 7】マウスの糖尿病性神経障害モデルにおけるアロディニアに対する化合物 1 7 の効果を示す図。X 軸は化合物 1 7 投与後の時間を表し、Y 軸は動物の痛覚閾値を表す。黒色の丸を有するラインは化合物 1 7 (1 . 0 m g / k g) を用いた治療を表す。

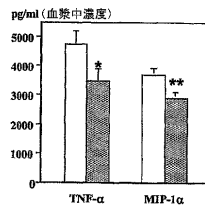
【図 8】ラットのカラギーナン・モデルにおいて、機械的に誘発される痛覚の閾値に対する化合物 1 7 の効果を示す図。X 軸は化合物 1 7 投与後の時間を表し、Y 軸は動物の痛覚閾値を表す。白抜き丸を有するラインはピヒクルを表し、黒色の四角を有するラインは化合物 1 7 (5 . 0 m g / k g) を表す。

【図 9】マウスの坐骨神経結紮モデルにおける化合物 1 7 および / またはブプレノルフィンの痛覚閾値に対する効果を示す図。X 軸は化合物 1 7 および / またはブプレノルフィン投与後の時間を表し、Y 軸は動物の痛覚閾値を表す。左上のグラフはピヒクルの効果を示し、右上のグラフは化合物 1 7 (0 . 1 m g / k g) の効果を示し、左下のグラフはブプレノルフィン (0 . 3 m g / k g) の効果を示し、右下のグラフは化合物 1 7 (0 . 1 m g / k g) およびブプレノルフィン (0 . 3 m g / k g) の併用投与の効果を示す。黒色の菱形を有するラインは対照の肢の反応を表し、黒色の四角を有するラインは治療された肢の反応を表す。

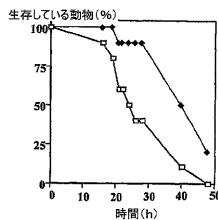
10

20

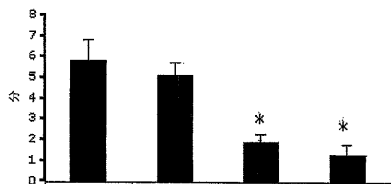
【図 1】



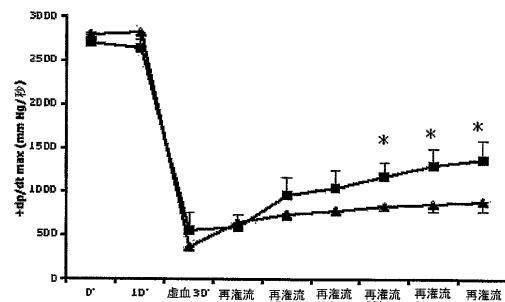
【図 2】



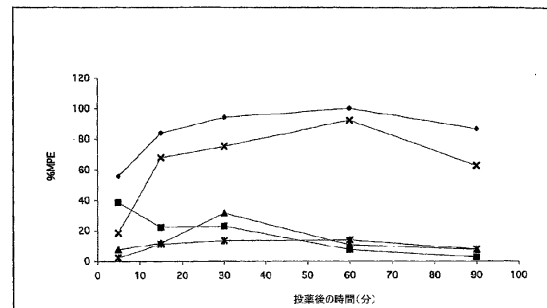
【図 3】



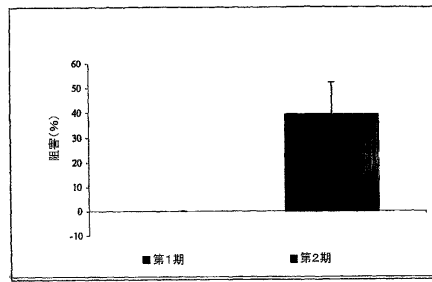
【図 4】



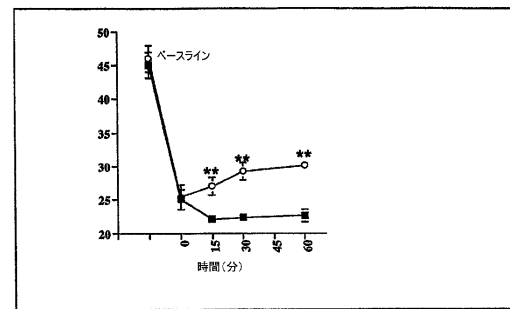
【図 5】



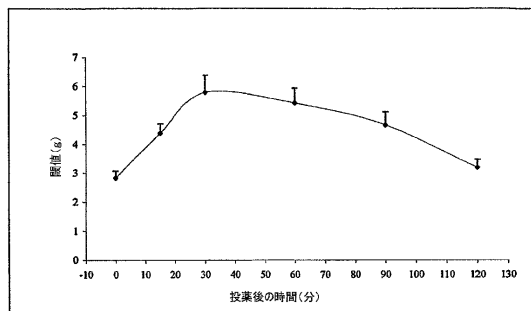
【図 6】



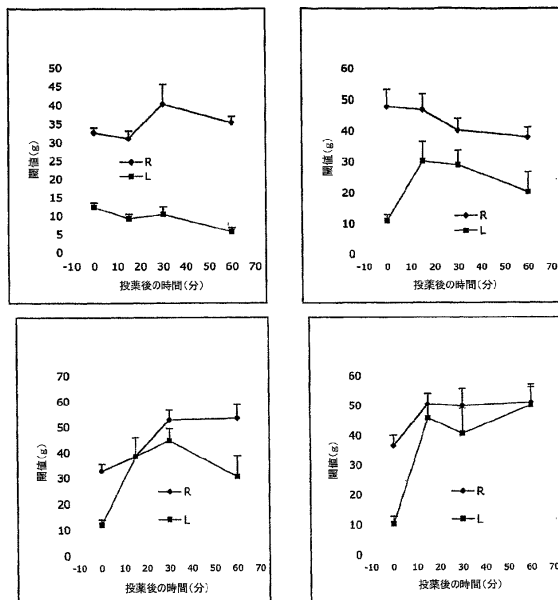
【図 8】



【図 7】



【図 9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/21 (2006.01)	A 6 1 K 31/21	
A 6 1 K 31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	
A 6 1 K 33/14 (2006.01)	A 6 1 K 33/14	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 ジャグタップ、プラカシュ

アメリカ合衆国 0 1 9 1 5 マサチューセッツ州 ビバリー ブリッジ ストリート 1 9 8

(72)発明者 サボ、チャバ

アメリカ合衆国 0 1 9 3 0 マサチューセッツ州 グロスター スタークノート ハイッ 3 0

(72)発明者 サルツマン、アンドリュー エル.

アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州 ベルモント プレザント ストリート 4 8
3 ユニット 1

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開昭48-034195(JP,A)

特開昭51-026882(JP,A)

synthesis, 1974年, vol.3, pp.199-201

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 19/16

A61K 31/7076

A61P 9/00

CA/REGISTRY(STN)