

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4795591号  
(P4795591)

(45) 発行日 平成23年10月19日(2011.10.19)

(24) 登録日 平成23年8月5日(2011.8.5)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
請求項の数 26 (全 47 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2001-515875 (P2001-515875)  
 (86) (22) 出願日 平成12年6月21日(2000.6.21)  
 (65) 公表番号 特表2003-506460 (P2003-506460A)  
 (43) 公表日 平成15年2月18日(2003.2.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/017095  
 (87) 国際公開番号 W02000/078778  
 (87) 国際公開日 平成12年12月28日(2000.12.28)  
 審査請求日 平成13年12月25日(2001.12.25)  
 審査番号 不服2007-13828 (P2007-13828/J1)  
 審査請求日 平成19年5月14日(2007.5.14)  
 (31) 優先権主張番号 09/338,327  
 (32) 優先日 平成11年6月22日(1999.6.22)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 595145500  
 スイーヴィー セラピューティクス イン  
 コーポレイテッド  
 C V T H E R A P E U T I C S , I N  
 C .  
 アメリカ合衆国 94304 カリフォル  
 ニア州 パロ アルト ポーター ドライ  
 ブ 3172  
 (74) 代理人 100083806  
 弁理士 三好 秀和  
 (72) 発明者 ザブロッキー、 ジェフ エイ。  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 040 マウンテン ヴュー スリーパー  
 アヴェニュー 580

最終頁に続く

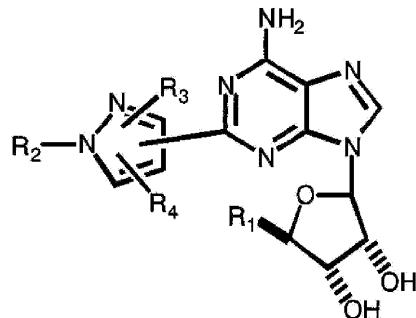
(54) 【発明の名称】 アデノシンA2A受容体アゴニストであるC-ピラゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

冠動脈血管拡張を刺激し、冠動脈スチール状態を誘導することにより、哺乳動物において心臓を造影するための薬剤であって、式

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>OHであり；

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-15アルキル、C<sub>2</sub>-15アルケニル、C<sub>2</sub>-15アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF<sub>3</sub>

、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>20</sup>C(=NR<sup>20</sup>)NHR<sup>22</sup>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、CONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、OCONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、OC(O)R<sup>20</sup>、C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20</sup>、およびOCON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、アルキル、CF<sub>3</sub>、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、NCOR<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、OC(O)R<sup>20</sup>、OC(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>20</sup>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、CNおよびOR<sup>20</sup>で置換されており；

10

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、各々個々に、水素、C<sub>1-15</sub>アルキル、C<sub>2-15</sub>アルケニル、C<sub>2-15</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール、ハロ、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>20</sup>C(=NR<sup>20</sup>)NHR<sup>22</sup>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、CONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、OCONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、OC(O)R<sup>20</sup>、C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20</sup>、およびOCON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>20</sup>C(=NR<sup>20</sup>)NHR<sup>22</sup>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、CONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、OCONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、OC(O)R<sup>20</sup>、C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20</sup>、およびOCON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、アルキル、CF<sub>3</sub>、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、NCOR<sup>22</sup>、NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、OC(O)R<sup>20</sup>、OC(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>20</sup>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、CNおよびOR<sup>20</sup>で置換されており；

20

30

R<sup>20</sup>は、H、C<sub>1-15</sub>アルキル、C<sub>2-15</sub>アルケニル、C<sub>2-15</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、CN、O-C<sub>1-6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、アリール、およびヘテロアリールから独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており；そして

40

R<sup>22</sup>は、C<sub>1-15</sub>アルキル、C<sub>2-15</sub>アルケニル、C<sub>2-15</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリー

50

ルまたはヘテロアリーールアミド、CN、O - C<sub>1-6</sub> アルキル、CF<sub>3</sub>、およびヘテロアリーールから独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、R<sup>1</sup>がCH<sub>2</sub>OHであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が両方ともHであり、かつピラゾール環がC<sup>4</sup>を通して付着している場合、R<sup>2</sup>はHではない]

の構造を有するアデノシンA<sub>2A</sub>アゴニストの、治療有効量を包含する薬剤。

【請求項2】

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1-15</sub> アルキル、C<sub>2-15</sub> アルキニル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アルキニル、アリーール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリーール置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリーール、アリーールおよびヘテロシクリル置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub>、CNおよびOR<sup>20</sup>で置換されており；

10

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々個々に、水素、C<sub>1-15</sub> アルキル、C<sub>2-15</sub> アルキニル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、ここでのアルキル、アルキニル、アリーール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリーール置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>、COR<sup>20</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリーール、アリーールおよびヘテロシクリル置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub>、CNおよびOR<sup>20</sup>で置換されており；

20

R<sup>20</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> アルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され；そして

R<sup>22</sup>は、C<sub>1-6</sub> アルキル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アリーール、およびヘテロアリーール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CN、O - C<sub>1-6</sub> アルキル、およびCF<sub>3</sub>から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の薬剤。

30

【請求項3】

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1-15</sub> アルキル、C<sub>6-15</sub> アリーール、およびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アリーールおよびヘテロアリーール置換基は、所望により、ハロ、アリーール、ヘテロアリーール、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、S(O)R<sup>22</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリーールおよびアリーール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub>、CN、およびOR<sup>20</sup>で置換されており；

40

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々個々に、水素、C<sub>1-15</sub> アルキル、C<sub>6-15</sub> アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、S(O)R<sup>22</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>およびCON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択され、ここでのアルキル、アリーールおよびヘテロアリーール置換基は、所望により、ハロ、アリーール、ヘテロアリーール、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、S(O)R<sup>22</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>およびCON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリーールおよびアリーール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub>、CNおよびOR<sup>20</sup>で置換されており；

R<sup>20</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；そして

R<sup>22</sup>は、C<sub>1-6</sub> アルキルである、請求項1に記載の薬剤。

50

## 【請求項4】

$R^2$  は、水素、 $C_{1-15}$  アルキル、 $C_{6-15}$  アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立的に選択され、ここでのアルキル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$  および  $CON(R^{20})_2$  からなる群から独立的に選択された1から2個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリールおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  および  $CN$  で置換されており；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々個々に、水素、 $C_{1-15}$  アルキル、 $C_{6-15}$  アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$  および  $CON(R^{20})_2$  からなる群から選択され、ここでのアルキル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$  および  $CON(R^{20})_2$  からなる群から独立的に選択された1から2個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリールおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  または  $CN$  で置換されており；そして

$R^{20}$  は、H および  $C_{1-6}$  アルキルから選択される、請求項1に記載の薬剤。

## 【請求項5】

$R^2$  は、水素、 $C_{1-15}$  アルキルおよびアリールからなる群から独立的に選択され、ここでのアルキルおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、 $OR^{20}$ 、アリール、 $CF_3$ 、 $CN$  からなる群から独立的に選択された1から2個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  または  $CN$  で置換されており；

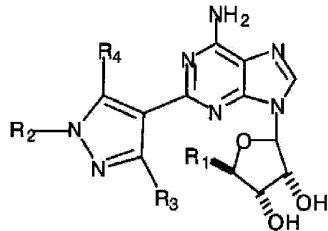
$R^3$  および  $R^4$  は、各々個々に、水素、 $C_{1-15}$  アルキル、アリール、ハロ、 $CF_3$  および  $CN$  からなる群から選択され、ここでのアルキルおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、アリール、 $CF_3$ 、 $CN$  からなる群から独立的に選択された1から2個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  または  $CN$  で置換されており；そして

$R^{20}$  は、H および  $C_{1-6}$  アルキルから選択される、請求項1に記載の薬剤。

## 【請求項6】

アデノシン  $A_{2A}$  アゴニストが、式：

## 【化2】



(式中、ピラゾール環の付着点はC-4である。) の構造を有する、請求項1または2または3または4または5に記載の薬剤。

## 【請求項7】

アデノシン  $A_{2A}$  アゴニストが、式：

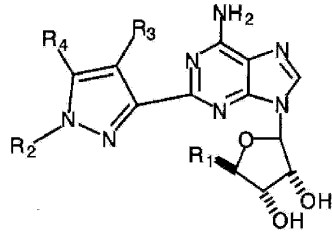
10

20

30

40

## 【化 3】

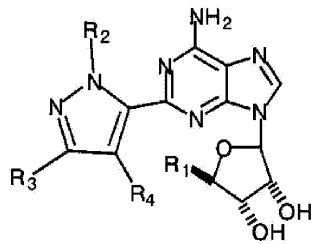


(式中、ピラゾール環の付着点はC - 3である。) 10  
 の構造を有する、請求項 1 または 2 または 3 または 4 または 5 に記載の薬剤。

## 【請求項 8】

アデノシン A<sub>2A</sub> アゴニストが、式：

## 【化 4】



(式中、ピラゾール環の付着点はC - 5である。) 20  
 の構造を有する、請求項 1 または 2 または 3 または 4 または 5 に記載の薬剤。

## 【請求項 9】

R<sup>2</sup> は、水素、C<sub>1-10</sub> アルキルおよびアリールからなる群から独立的に選択され、  
 ここでのアルキルおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、OR<sup>20</sup>、アリール、CF<sub>3</sub>  
 およびCNからなる群から独立的に選択された 1 から 2 個の置換基で置換されてお  
 り、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub>  
 およびCNで置換されており； 30

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、各々個々に、水素、C<sub>1-15</sub> アルキル、アリール、ハロ、CF<sub>3</sub>  
 およびCNからなる群から選択され、ここでのアルキルおよびアリール置換基は、所望  
 により、ハロ、アリール、CF<sub>3</sub> およびCNからなる群から独立的に選択された置換基で置  
 換されており；

R<sup>20</sup> は、H および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択される、請求項 6 に記載の薬剤。

## 【請求項 10】

R<sup>2</sup> は、水素、C<sub>1-8</sub> アルキルおよびアリールからなる群から独立的に選択され、こ  
 こでのアルキルおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、OR<sup>20</sup>、アリール、CF<sub>3</sub>  
 およびCNからなる群から独立的に選択された 1 から 2 個の置換基で置換されてお  
 り、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub> およ  
 びCNで置換されており； 40

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、各々個々に、水素、C<sub>1-3</sub> アルキル、アリール、ハロ、CF<sub>3</sub>、  
 CNからなる群から選択され；そして

R<sup>20</sup> は、H および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択される、請求項 6 に記載の薬剤。

## 【請求項 11】

R<sup>2</sup> は、水素、C<sub>1-8</sub> アルキルおよびアリールからなる群から独立的に選択され、こ  
 こでのアルキルおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、OR<sup>20</sup>、アリール、CF<sub>3</sub>  
 およびCNからなる群から独立的に選択された 1 から 2 個の置換基で置換されてお  
 り、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub> およ  
 びCNで置換されており； 50

$R^3$  および  $R^4$  は、各々個々に、水素、メチル、およびハロからなる群から選択され；  
そして

$R^2$  は、H および  $C_{1-6}$  アルキルから選択される、請求項 6 に記載の薬剤。

【請求項 12】

$R^2$  は、水素、 $C_{1-8}$  アルキルおよびアリールからなる群から独立的に選択され、ここでのアルキルおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、アリール、 $CF_3$  および CN からなる群から独立的に選択された 1 つの置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  および CN で置換されており；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々個々に、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項 6 に記載の薬剤。 10

【請求項 13】

$R^2$  は、水素、並びに、アリール、 $CF_3$  および CN からなる群から選択された 1 つの置換基で所望により置換された  $C_{1-8}$  アルキルから選択され、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  および CN で置換されており；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々個々に、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項 6 に記載の薬剤。

【請求項 14】

$R^2$  は、ハロ、アルキル、 $CF_3$  および CN で所望により置換された 1 つのアリール置換基で所望により置換された  $C_{1-8}$  アルキルから選択され；そして 20

$R^3$  および  $R^4$  は、各々水素である、請求項 6 に記載の薬剤。

【請求項 15】

$R^2$  は、アルキルで所望により置換されたアリールで所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；そして

$R^3$  および  $R^4$  は、各々水素である、請求項 6 に記載の薬剤。

【請求項 16】

$R^2$  は、水素、並びに、アリール、 $CF_3$  および CN からなる群から選択された 1 つの置換基で所望により置換された  $C_{1-8}$  アルキルからなる群から選択され、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  および CN で置換されており；そして 30

$R^3$  および  $R^4$  は、各々個々に、水素およびメチルから選択される、請求項 7 に記載の薬剤。

【請求項 17】

$R^2$  は、水素、並びに、アリールからなる群から選択された 1 つの置換基で所望により置換された  $C_{1-8}$  アルキルからなる群から選択され、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  および CN で置換されており；そして  $R^3$  および  $R^4$  は、各々水素である、請求項 7 に記載の薬剤。

【請求項 18】

$R^2$  は、水素、並びに、アルキルで所望により置換されたアリールで所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；そして  $R^3$  および  $R^4$  は、各々水素である、請求項 7 に記載の薬剤。 40

【請求項 19】

$R^2$  は、水素および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^3$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよびアリールからなる群から選択され、ここでのアルキルおよびアリール置換基は、所望により、ハロ、アリール、 $CF_3$  および CN からなる群から独立的に選択された 1 から 2 個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、 $CF_3$  および CN で置換されており；そして

$R^4$  は、水素および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択される、請求項 8 に記載の薬剤 50

剤。

【請求項 2 0】

R<sup>2</sup> は、水素およびメチルからなる群から選択され；そして

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、各々、水素、並びに、アルキルで所望により置換されたアリールで所望により置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキルからなる群から独立的に選択される、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 2 1】

アデノシン A<sub>2A</sub> アゴニストは、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ペンチルピラゾール - 4 - イル)プリン - 9 イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル)プリン - 9 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (1 - メチルエチル)ピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (3 - フェニルプロピル)ピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (4 - t - ブチルベンジル)ピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - ペント - 4 - エニルピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - デシルピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (シクロヘキシルメチル)ピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (2 - フェニルエチル)ピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (3 - シクロヘキシルプロピル)ピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (2 - シクロヘキシルエチル)ピラゾール - 4 - イル]プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール、およびその混合物から選択される、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 2 2】

アデノシン A<sub>2A</sub> アゴニストが治療有効量が、哺乳動物の体重 1 kg あたり、0.01 から 100 mg の範囲内である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 2 3】

哺乳動物はヒトである、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 2 4】

薬剤は 1 つ以上の医薬的に許容される添加剤をさらに含む、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 2 5】

薬剤は溶液形である、請求項 2 4 に記載の薬剤。

【請求項 2 6】

冠動脈血管拡張を刺激し、冠動脈スチール状態を誘導することにより、哺乳動物において心臓を造影するための薬剤であって、アデノシン A<sub>2A</sub> アゴニストの治療有効量を包含し、該アデノシン A<sub>2A</sub> アゴニストが、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ペンチルピラゾール - 4 - イル)プリン - 9 イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオールである、薬剤。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、 $A_{2A}$  受容体アゴニストとして有用である、C - ピラゾール化合物を含む。本発明の化合物は、冠動脈疾患 (CAD) を示す、弱い冠灌流などの疾患に罹患している、哺乳動物、特にヒトの同定を補助する、心臓造影に有用である血管拡張剤である。本発明の化合物はまた、冠動脈疾患の治療薬として使用できる。

## 【0002】

(技術の記載)

T1シンチグラフィまたは心エコー法で造影する前に、CADであることが疑われる患者に、アデノシンまたはジピリダモールを用いて頻繁に薬理的負荷を誘導する。両方の薬物が、細胞表面  $A_2$  受容体の活性化による、冠抵抗血管の拡張を引き起こす。薬理的負荷は、最初、運動できない患者の冠拡張を誘発する手段として導入されたが、いくつかの研究により、アデノシンまたはジピリダモールを用いて薬理的負荷を受けた患者の、 $^{201}T1$  または心エコー造影の予後の数値は、伝統的な運動負荷試験を受けた患者と等価であることが示された。しかし、これらの薬物を用いた薬理的負荷造影中に、頭痛および吐気などの薬物関連副作用が高い発生率で生じ、これは、新しい治療剤で改善し得る。

10

## 【0003】

アデノシン  $A_{2B}$  および  $A_3$  受容体は、肥満細胞の脱顆粒反応に関与し、それ故、喘息には、薬理的負荷試験を誘導するのに非特異的アデノシンアゴニストを投与しない。さらに、アデノシンによる心房およびA - V結節の  $A_1$  受容体の刺激は、S - H間隔を減少させ、これはA - Vブロックを誘導し得る (N. C. Guptaら; J. Am. Coll. Cardiol; (1992) 19: 248 - 257)。また、アデノシンによるアデノシン  $A_1$  受容体の刺激は、吐気に関与し得る。なぜなら、 $A_1$  受容体は、腸管に見出されるからである (J. Nichollsら、Eur. J. Pharm. (1997) 338 (2) 143 - 150)。

20

## 【0004】

動物データにより、冠抵抗性血管上の特異的  $A_{2A}$  サブタイプ受容体が、アデノシンに対する冠拡張応答を媒介し、一方、サブタイプ  $A_{2B}$  受容体刺激は、末梢血管を弛緩することが示唆される (注記: 後者は、全身血圧を下降させる)。結果として、インビボで  $A_1$  受容体を刺激する結果としての薬理作用を全く示さない、 $A_{2A}$  受容体アゴニストである、医薬組成物が必要である。さらに、半減期が短く、薬理的冠負荷評価を受けている患者が十分に耐容性を示す、 $A_{2A}$  受容体アゴニストが必要である。

30

## 【0005】

(発明の要約)

1つの態様において、本発明は、有用な  $A_{2A}$  受容体アゴニストである、2 - アデノシンC - ピラゾール化合物を含む。

## 【0006】

別の態様において、本発明は、十分耐容性を示し、副作用のほとんどない、2 - アデノシンC - ピラゾールを含む医薬化合物を含む。

40

## 【0007】

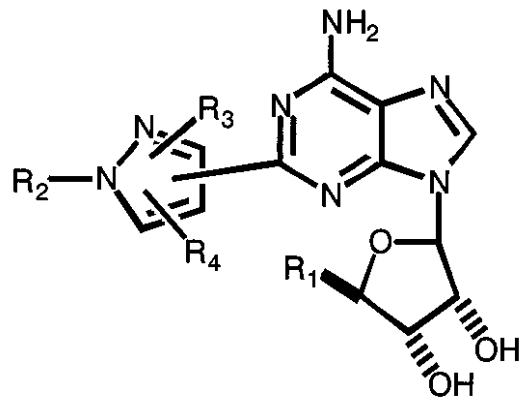
本発明のさらに別の態様は、放射性造影剤と共に容易に使用でき、冠動脈造影を容易にできる、C - ピラゾール化合物である。

## 【0008】

1つの実施形態において、本発明は、以下の式を有するC - ピラゾール化合物を含む。

## 【0009】

【化5】



10

別の実施形態において、本発明は、心臓を造影する目的で、心臓に負荷してスチール状況を誘導するために、哺乳動物、特にヒトの冠動脈血管拡張を刺激するために、本発明の化合物を使用する方法を含む。

【0010】

さらに別の実施形態において、本発明は、1つ以上の本発明の化合物および1つ以上の医薬添加剤を含む、医薬組成物である。

20

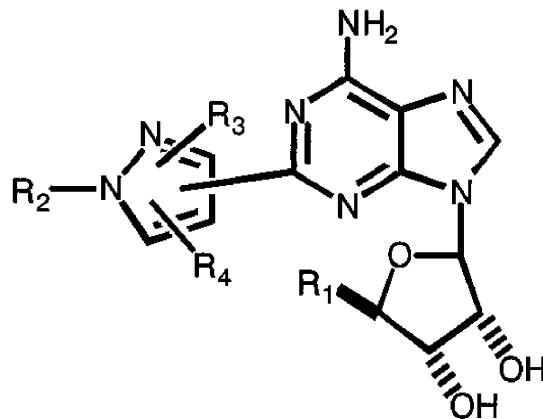
【0011】

(本発明の実施形態の記載)

本発明は、以下の式を有する、2-アデノシンC-ピラゾール化合物の1クラスを含む。

【0012】

【化6】



30

ここで、 $R^1$  は、 $CH_2OH$  および  $-C(=O)NR^5R^6$  であり；

$R^2$  は、水素、 $C_{1-15}$  アルキル、 $C_{2-15}$  アルケニル、 $C_{2-15}$  アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、 $NO_2$ 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(=NR^{20})NHR^{22}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および  $OCON(R^{20})_2$  からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のヘテロアリール、ア

40

50

リールおよびヘテロシクリル置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、アルキル、CF<sub>3</sub>、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、NCOR<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、COR<sup>2 0</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2 0</sup>、CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、OC(O)R<sup>2 0</sup>、OC(O)N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>2 0</sup>、S(O)R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、CNまたはOR<sup>2 0</sup>で置換されており；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、個々に、水素、C<sub>1-15</sub>アルキル、C<sub>2-15</sub>アルケニル、C<sub>2-15</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール、ハロ、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>2 0</sup>、SR<sup>2 0</sup>、N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>COR<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>COR<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2 0</sup>C(≡NR<sup>2 0</sup>)NHR<sup>2 2</sup>、COR<sup>2 0</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2 0</sup>、CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、CONR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、OCONR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、OC(O)R<sup>2 0</sup>、C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>2 0</sup>、およびOCON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択され、

ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>2 0</sup>、SR<sup>2 0</sup>、N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>COR<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>COR<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2 0</sup>C(≡NR<sup>2 0</sup>)NHR<sup>2 2</sup>、COR<sup>2 0</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2 0</sup>、CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、CONR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、OCONR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、OC(O)R<sup>2 0</sup>、C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>2 0</sup>、およびOCON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており、

ここでの各々の任意選択のヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、アルキル、CF<sub>3</sub>、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、NCOR<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、COR<sup>2 0</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2 0</sup>、CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、OC(O)R<sup>2 0</sup>、OC(O)N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>2 0</sup>、S(O)R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、CNまたはOR<sup>2 0</sup>で置換されており；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、各々個々に、H、または、ハロ、NO<sub>2</sub>、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>2 0</sup>、SR<sup>2 0</sup>、N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、S(O)R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>COR<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>COR<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2 0</sup>C(≡NR<sup>2 0</sup>)NHR<sup>2 2</sup>、COR<sup>2 0</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2 0</sup>、CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、CONR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>2 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、OCONR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、OC(O)R<sup>2 0</sup>、C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>2 0</sup>、およびOCON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立的に選択された1から2個の置換基で置換されたC<sub>1-15</sub>アルキルであり、

ここでの各々の任意選択のヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、所望により、ハロ、NO<sub>2</sub>、アルキル、CF<sub>3</sub>、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、NCOR<sup>2 2</sup>、NR<sup>2 0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、COR<sup>2 0</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2 0</sup>、CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2 0</sup>CON(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、OC(O)R<sup>2 0</sup>、OC(O)N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>2 0</sup>、S(O)R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>2 0</sup>)<sub>2</sub>、CNまたはOR<sup>2 0</sup>で置換されており；

R<sup>2 0</sup>は、H、C<sub>1-15</sub>アルキル、C<sub>2-15</sub>アルケニル、C<sub>2-15</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリー

10

20

30

40

50

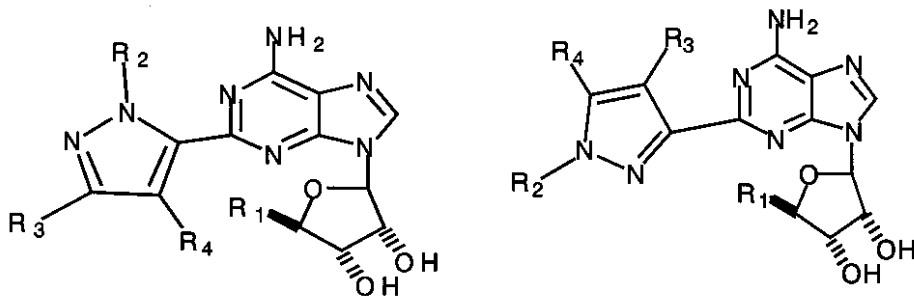
ルまたはヘテロアリールアミド、CN、O-C<sub>1-6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、アリール、およびヘテロアリールから独立的に選択された1から3個の置換基で置換されており；そして R<sup>2</sup> は、C<sub>1-15</sub>アルキル、C<sub>2-15</sub>アルケニル、C<sub>2-15</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、CN、O-C<sub>1-6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、およびヘテロアリールから独立的に選択された1-3個の置換基で置換されており、R<sup>1</sup>がCH<sub>2</sub>OHであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が両方ともHであり、かつピラゾール環がC<sup>4</sup>を通して付着している場合、R<sup>2</sup>はHではない。

10

【0013】

以下の式

【化7】



20

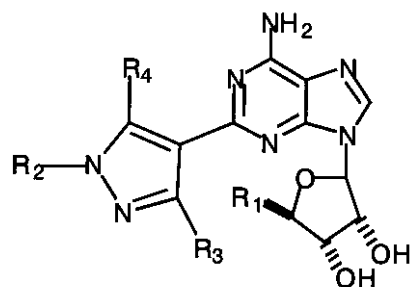
の1つを有する化合物を選択した場合、R<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>OHであり；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキルからなる群から選択され、ここでのアルキルは、所望により、アリール、CF<sub>3</sub>、CNからなる群から独立的に選択された1つの置換基で置換されており、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、所望により、ハロ、アルキル、CF<sub>3</sub>、またはCNで置換されており；そして、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々、水素、メチルからなる群から独立的に選択されており、より好ましくは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は各々水素であることが好ましい。

30

【0014】

本発明の化合物が以下の式：

【化8】



40

を有する場合、R<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>OHであり；R<sup>2</sup>は、水素、並びに、フェニルにより所望により置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択される。より好ましくは、R<sup>2</sup>は、ベンジルおよびペンチルから選択され；R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびアリールからなる群から選択され、ここでのアルキルおよびアリール置換基は、ハロ、アリ

50

ール、 $CF_3$ 、 $CN$ からなる群から独立的に選択された1から2個の置換基で所望により置換されており、ここでの各々の任意選択のアリール置換基は、ハロ、アルキル、 $CF_3$ または $CN$ で所望により置換されており；そして、 $R^4$ は、水素および $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、より好ましくは、 $R^4$ は、水素およびメチルから選択されることが好ましい。

【0015】

本発明の化合物は、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - \text{ベンジルピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - \text{アミノ} - 2 - (1 - \text{ペンチルピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{プリン} - 9 \text{イル}] - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - \text{アミノ} - 2 - (1 - \text{メチルピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - (\text{メチルエチル}) \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - (3 - \text{フェニルプロピル}) \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - (4 - t - \text{ブチルベンジル}) \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - (6 - \text{アミノ} - 2 - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - \text{ペント} - 4 - \text{エニルピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - \text{デシルピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - (\text{シクロヘキシルメチル}) \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - (2 - \text{フェニルエチル}) \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - (3 - \text{シクロヘキシルプロピル}) \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、 $(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - \{6 - \text{アミノ} - 2 - [1 - (2 - \text{シクロヘキシルエチル}) \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}] \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキサラン} - 3, 4 - \text{ジオール}$ 、およびその混合物から選択されることが最も好ましい。

【0016】

以下の定義を、本明細書に使用したような用語に適用する。

【0017】

単独または組合せての、「ハロ」または「ハロゲン」は、全てのハロゲン、すなわちクロロ( $Cl$ )、フルオロ( $F$ )、ブロモ( $Br$ )、ヨード( $I$ )を意味する。

【0018】

「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を意味する。

【0019】

「チオール」または「メルカプト」は、 $-SH$ 基を意味する。

【0020】

単独または組合せての、「アルキル」は、1から20個、好ましくは1から15個の炭素原子(特記しない限り)を含むアルカン由来基を意味する。それは、直鎖アルキル、分枝鎖アルキルまたはシクロアルキルである。好ましくは、1から15個、より好ましくは1から8個、さらにより好ましくは1から6個、さらにより好ましくは1から4個、最も好ましくは1から2個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキル基、例えばメチル、エチ

10

20

30

40

50

ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル等である。用語「低級アルキル」は、本明細書で、すぐ上に記載した直鎖アルキル基を記載するために使用する。好ましくは、シクロアルキル基は、1つの環あたり、3から8個、より好ましくは3から6個の環員の単環、二環または三環系、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル等である。アルキルはまた、シクロアルキル部分を含むまたはそれにより中断された、直鎖または分枝鎖アルキル基を含む。直鎖または分枝鎖アルキル基は、任意の利用可能な点で付着して、安定な化合物を生成する。この例は、4 - (イソプロピル) - シクロヘキシルエチルまたは2 - メチル - シクロプロピルペンチルを含むがこれに限定されない。置換アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、  
10 所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されたアミノ、アミジノ、所望によりアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で置換された尿素、所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でN - モノまたはN, N - ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノまたは類似物の1から3個の基または置換基で独立的に置換された、前記で定義した直鎖アルキル、分枝鎖アルキル、またはシクロアルキル基である。

#### 【0021】

単独または組合せての、「アルケニル」は、2から20個、好ましくは2から17個、より好ましくは2から10個、さらにより好ましくは2から8個、最も好ましくは2から4個の炭素原子および少なくとも1個、好ましくは1から3個、より好ましくは1から2個、最も好ましくは1個の炭素炭素二重結合を含む、直鎖、分枝鎖または環式炭化水素を意味する。シクロアルキル基の場合、1より多い炭素炭素二重結合の共役は、環に芳香属性を付与するようなものではない。炭素炭素二重結合は、シクロプロピルを除いて、シクロアルキル部分内に、または直鎖または分枝鎖部分内に含まれ得る。アルケニル基の例は、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニルアルキル等を含む。置換アルケニルは、任意の点で付着して安定な化合物を生成する、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、  
20 30 所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されたアミノ、アミジノ、所望によりアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で置換された尿素、所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でN - モノまたはN, N - ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、または類似物の1から3個の基または置換基で独立的に置換された、以前に定義した直鎖アルケニル、分枝鎖アルケニルまたはシクロアルケニル基である。

#### 【0022】

単独または組合せての、「アルキニル」は、少なくとも1個、好ましくは1個の炭素炭素三重結合を含む、2から20個、好ましくは2から17個、より好ましくは2から10個、さらにより好ましくは2から8個、最も好ましくは2から4個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルキニル基の例は、エチニル、プロピニル、ブチニル等を含む。置換アルキニルは、任意の点で付着して安定な化合物を生成する、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、  
40 50 所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されたアミノ、アミジノ、所望によりアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で置換された尿素、所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でN - モノまたはN, N - ジ置換されたアミノス

ルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、または、類似物の1から3個の基または置換基で独立的に置換された、以前に定義した直鎖アルキニルまたは分枝鎖アルケニルを意味する。

## 【0023】

「アルキルアルケニル」は、 $-R-CR' = CR''R''R''R''$ 基を意味し、ここでのRは、低級アルキルまたは置換低級アルキルであり、R'、R''、R''、R''は、独立的に、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アシル、アリール、置換アリール、ヘタリール、または以下に定義したような置換ヘタリールであり得る。

## 【0024】

「アルキルアルキニル」は、 $-RC-CR'$ 基を意味し、ここでのRは、低級アルキルまたは置換低級アルキルであり、R'は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アシル、アリール、置換アリール、ヘタリールまたは以下に定義したような置換ヘタリールである。

## 【0025】

「アルコキシ」は、 $-OR$ 基を意味し、ここでのRは、低級アルキル、置換低級アルキル、アシル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、または定義したような置換シクロヘテロアルキルである。

## 【0026】

「アルキルチオ」は、 $-SR$ 、 $-S(O)_{n=1-2}-R$ 基を示し、ここでのRは、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アラルキルまたは本明細書に定義したような置換アラルキルである。

## 【0027】

「アシル」は、 $-C(O)R$ 基を意味し、ここでのRは、水素、低級アルキル置換低級アルキル、アリール、置換アリールおよび本明細書で定義したような類似物である。

## 【0028】

「アリールオキシ」は、 $-OAr$ 基を意味し、ここでのArは、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは本明細書で定義したような置換ヘテロアリール基である。

## 【0029】

「アミノ」は、 $NR'R'$ 基を意味し、ここでのRおよびR'は、独立的に、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘタリール、または本明細書で定義したような置換ヘタリールまたはアシルであり得る。

## 【0030】

「アミド」は、 $-C(O)NR'R'$ 基を意味し、ここでのRおよびR'は、独立的に、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘタリール、本明細書で定義したような置換ヘタリールであり得る。

## 【0031】

「カルボキシル」は、 $-C(O)OR$ 基を意味し、ここでのRは、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘタリール、および本明細書で定義したような置換ヘタリールである。

## 【0032】

単独または組合せての、「アリール」は、好ましくは5から7個、より好ましくは5から6個の環員のシクロアルキルと所望により炭素環の縮合した、および/または、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されたアミノ、アミジノ、所望によりアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で置換された尿素、所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でN-モノまたはN,N-ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスル

10

20

30

40

50

ホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、または類似物の1から3個の基または置換基で所望により置換された、フェニルまたはナフチルを意味する。

【0033】

「置換アリール」は、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等の、1つ以上の官能基で所望により置換されたアリールを意味する。

【0034】

「ヘテロ環」は、単環（例えばモルホリン、ピリジルまたはフリル）または複数の縮合環（例えばナフトピリジル、キノキサリル、キノリニル、インドリジニルまたはベンゾ[b]チエニル）を有し、N、OまたはSなどの少なくとも1つのヘテロ原子を環内に有し、この環は、所望により、置換されていないか、または、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等で置換され得る、飽和、不飽和または芳香族炭素環基を意味する。

【0035】

単独または組合せての、「ヘテロアリール」は、O、SおよびNから独立的に選択された、1つ以上、好ましくは1から4個、より好ましくは1から3個、さらにより好ましくは1から2個のヘテロ原子を含み、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されたアミノ、アミジノ、所望によりアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で置換された尿素、所望によりアルキル、アリールまたはヘテロアリール基でN-モノまたはN,N-ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、または類似物の1から3個の基または置換基で所望により置換された、5から6個の環原子を含む単環芳香族環構造、または、8から10個の原子を有する二環芳香族基を意味する。ヘテロアリールはまた、スルフィニル、スルホニル、3級環窒素のN-オキシドなどの、酸化SまたはNを含むものとする。炭素または窒素原子は、安定な芳香族環が保持されるような、ヘテロアリール環構造の付着点である。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリル、インドリル等である。置換ヘテロアリールは、利用可能な炭素または窒素で付着して安定な化合物を生成する、置換基を含む。

【0036】

単独または組合せての、「ヘテロシクリル」は、5から10個の原子を有する非芳香族シクロアルキル基を意味し、ここで、環の1から3個の炭素原子が、O、SまたはNのヘテロ原子により置換され、所望によりベンゾ縮合しているかまたは5から6環員の縮合ヘテロアリールであり、および/または、シクロアルキルの場合のように所望により置換されている。ヘテロシクリルはまた、スルフィニル、スルホニルおよび3級環窒素のN-オキシドなどの、酸化SまたはNを含むものとする。付着点は炭素または窒素原子である。ヘテロシクリル基の例は、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロインドリル等である。置換ヘテロシクリルは、利用可能な炭素または窒素で付着して安定な化合物を生成する、置換窒素を含む。

【0037】

「置換ヘテロアリール」は、1つ以上の官能基、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等で所望により一または多置換されたヘテロ環を意味する。

【0038】

「アラルキル」は、 $-R-Ar$ 基を意味し、ここでの $Ar$ はアリール基であり、 $R$ は、低級アルキルまたは置換低級アルキル基である。アリール基は、所望により、置換されていないか、または、例えば、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等で置換できる。

10

【0039】

「ヘテロアルキル」は、 $-R-Het$ 基を意味し、ここでの $Het$ は、ヘテロ環基であり、 $R$ は、低級アルキル基である。ヘテロアルキル基は、所望により置換されていないか、または、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等で置換できる。

【0040】

「ヘテロアリールアルキル」は、 $-R-HetAr$ 基を意味し、ここでの $HetAr$ は、ヘテロアリール基であり、 $R$ は低級アルキルまたは置換低級アルキルである。ヘテロアリールアルキル基は、所望により置換されていないか、または、例えば、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等で置換できる。

20

【0041】

「シクロアルキル」は、3から15個の炭素原子を含む二価環式または多環式アルキル基を意味する。

【0042】

「置換シクロアルキル」は、例えば、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等の1つ以上の置換基を含むシクロアルキル基を意味する。

30

【0043】

「シクロヘテロアルキル」は、環炭素原子の1つ以上が、ヘテロ原子（例えば $N$ 、 $O$ 、 $S$ または $P$ ）で置換されているシクロアルキル基を意味する。

【0044】

「置換シクロヘテロアルキル」は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等の1つ以上の置換基を含む、本明細書で定義したようなシクロヘテロアルキル基を意味する。

40

【0045】

「アルキルシクロアルキル」は、 $-R$ -シクロアルキル基を意味し、ここでのシクロアルキルは、シクロアルキル基であり、 $R$ は、低級アルキルまたは置換低級アルキルである。シクロアルキル基は、所望により置換されていないか、または、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等で置換できる。

50

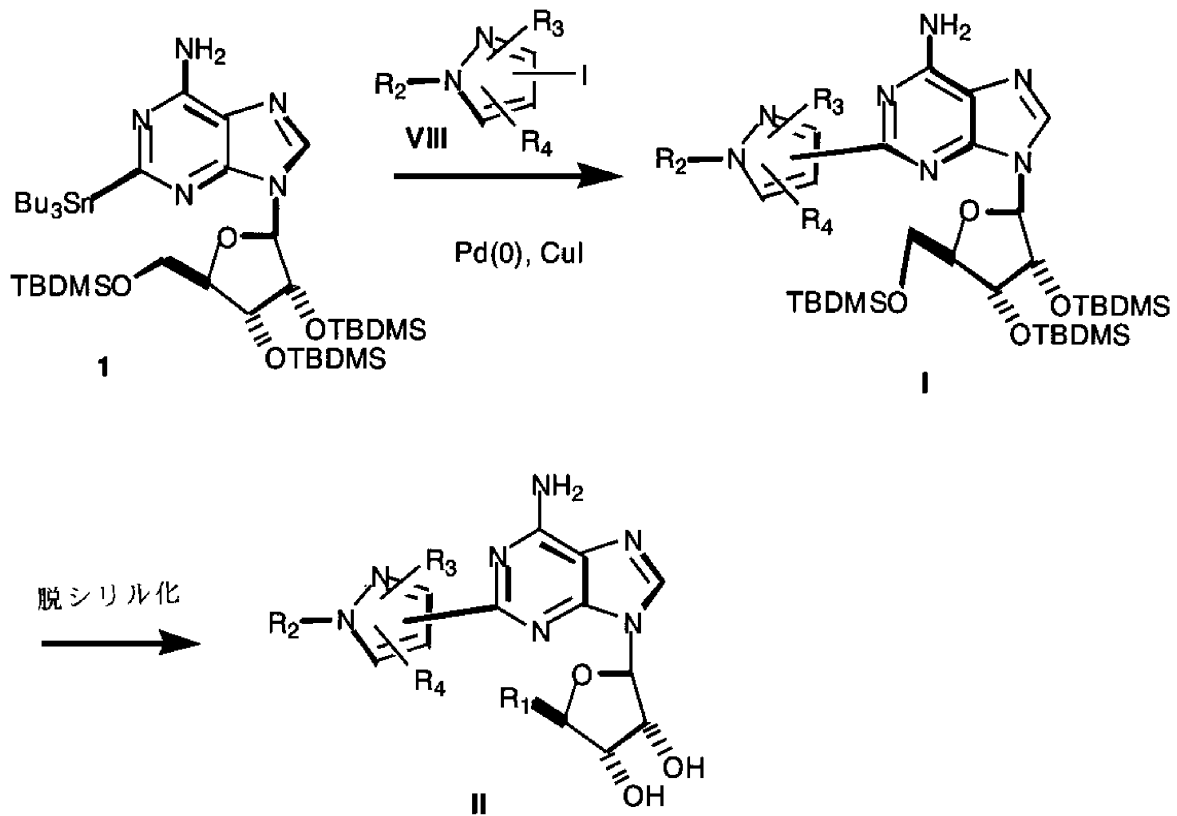
## 【0046】

「アルキルシクロヘテロアルキル」は、-R-シクロヘテロアルキル基を示し、ここでのRは、低級アルキルまたは置換低級アルキルである。シクロヘテロアルキル基は、所望により置換されていないか、または、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アミド、カルボキシル、アセチレン、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミド等で置換できる。

## 【0047】

本発明の化合物は、スキーム1から5で概略を示したように調製できる。一般式II：  
【化9】

## スキーム1



を有する化合物は、銅塩 (K. Katoら、J. Org. Chem. 1997、62、6833 - 6841；有機合成のパラジウム試薬および触媒革新、Tsuji、John Wiley and Sons、1995) の存在下または非存在下で、式VIII (スキーム4) により示される八口-ピラゾールと化合物1をパラジウムで媒介してカップリングし、次いでTBAFまたはNH<sub>4</sub>F (Markiewiczら、Tetrahedron Lett. (1988) 29、1561) で脱保護することにより調製した。化合物1の調製は、以前に記載されている (K. Katoら、J. Org. Chem. 1997、62、6833 - 6841)。

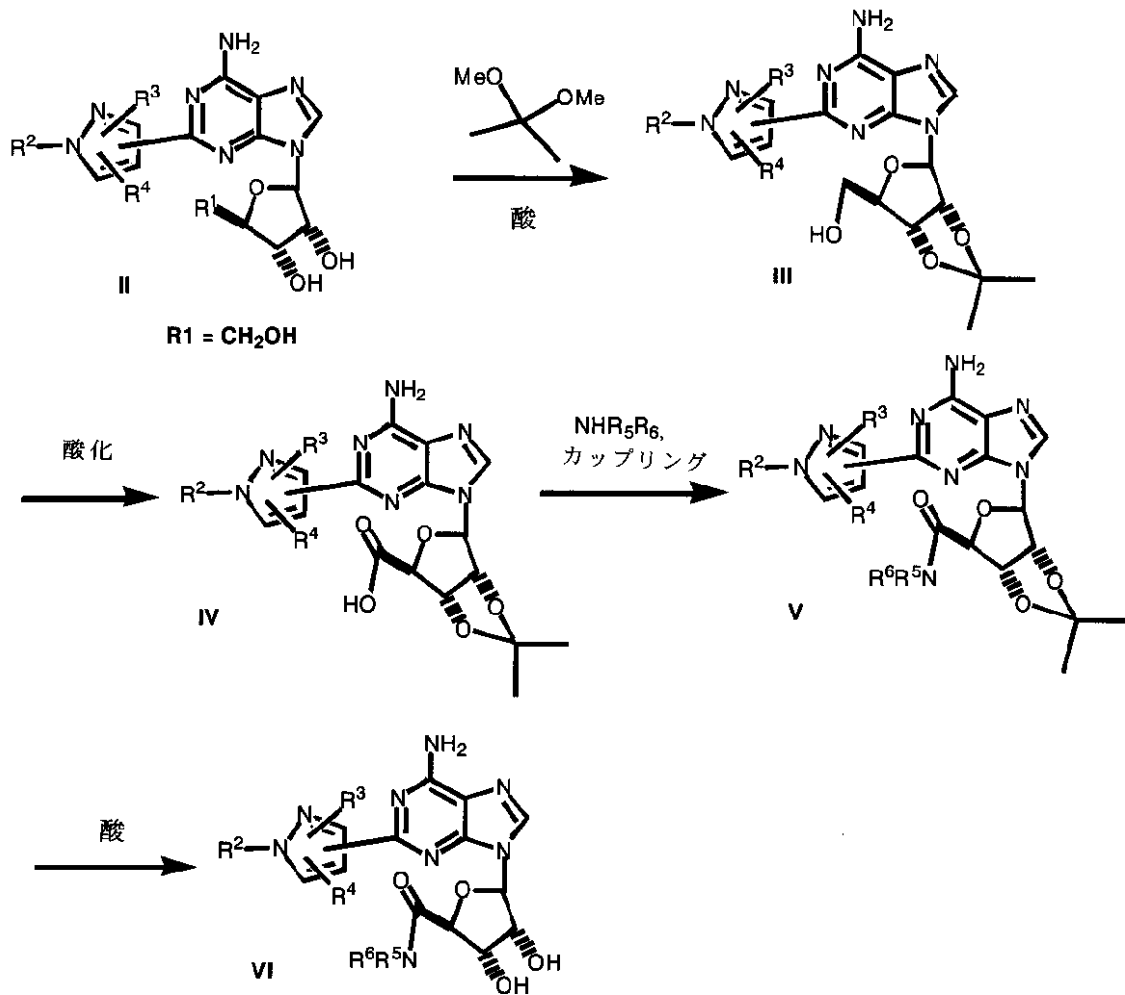
## 【0048】

一般式VIの化合物は、スキーム2に示したように調製できる。

## 【0049】

## 【化10】

## スキーム 2



10

20

## 【0050】

化合物 III (これは、II を、酸の存在下で、2,2-ジメトキシプロパンと反応させることにより得ることができる) を、過マンガン酸カリウムまたはクロロクロム酸ピリジニウム等 (Jones ら、*J. Am. Chem. Soc.* (1949)、71、3994 ; Hudlicky、有機化学の酸化、米国化学会、ワシントン D. C. 1990) を使用して、構造的に類似した化合物に基づいたカルボン酸化合物 IV へと酸化できる。DCC (Fujino ら、*Chem. Pharm. Bull.* (1974) 22、1857)、PyBOP (J. Martinez ら、*J. Med. Chem.* (1988) 28、1967) または PyBrop (J. Caste ら、*Tetrahedron* (1991) 32、1967) カップリング条件を使用した、式  $\text{NHR}^5\text{R}^6$  を有する一級または二級アミンと化合物 IV の反応により、化合物 V を得ることができる。化合物 V の脱保護は、80% 酢酸水 (T. W. Green および P. G. M. Wuts (1991)、有機合成の保護基、A、Wiley-Interscience 刊行物) または無水 HCl (4N) と共に加熱することにより実施して、一般式 VI の化合物を得ることができる。

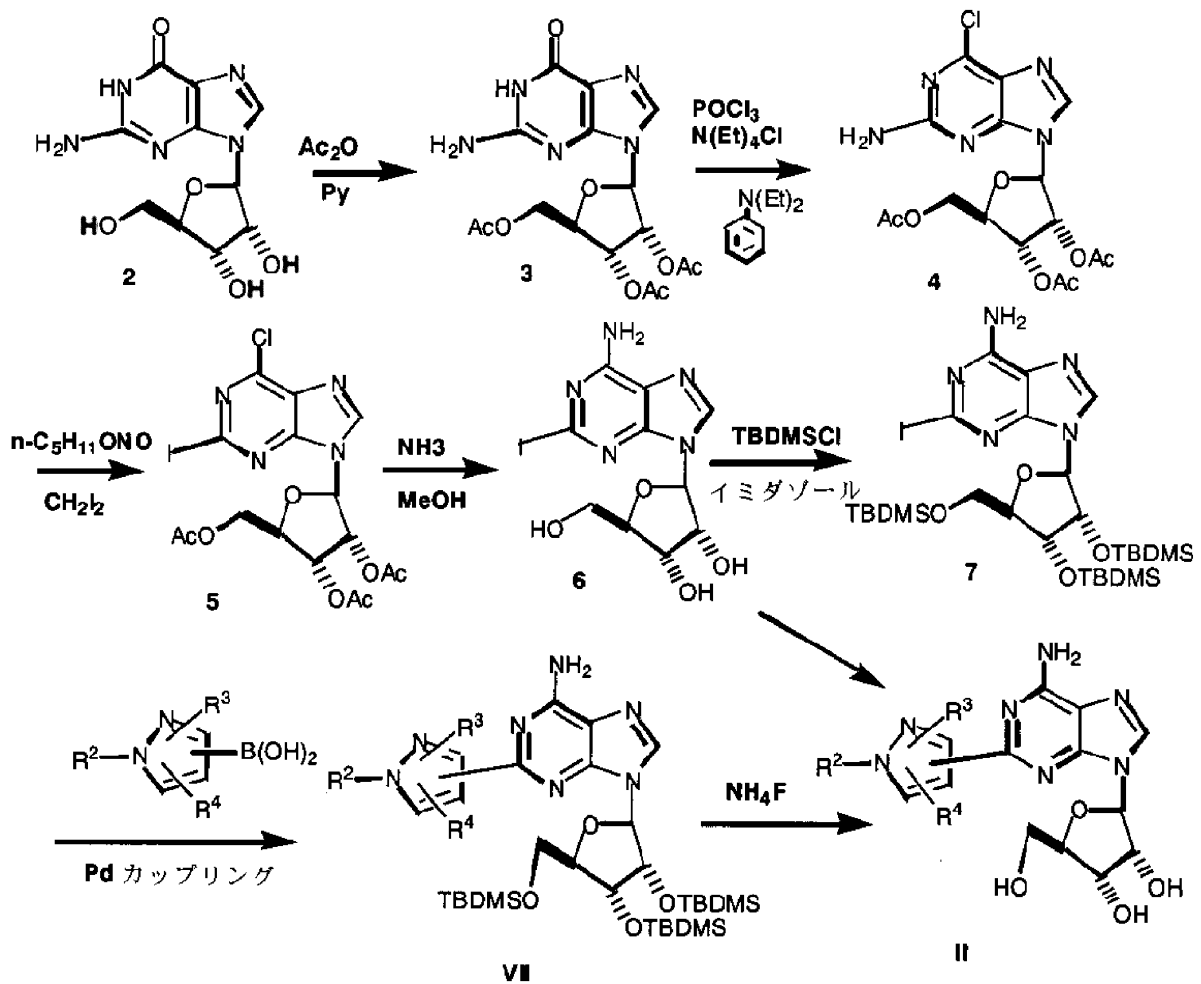
30

40

## 【0051】

## 【化11】

## スキーム 3



別に、一般式 I I の化合物はまた、スキーム 3 に示したような鈴木型カップリングにより調製できる。2 - ヨードアデノシン 6 は、以下の文献手順に従って (M. J. Robinsら、Can. J. Chem. (1981) 59、2601 - 2607 ; J. F. Cesterら、Org. Synthesis、242 - 243 ; V. Nairら、J. Org. Chem. (1988) 53、3051 - 3057)、グアノシン 2 から 4 段階で調製できる。塩基の存在下で、適切に置換されたピラゾール - ホウ酸 X V I I と 6 のパラジウム触媒鈴木カップリングは、一般式 I I を有する最終化合物を提供できる (A. Suzuki、Acc. Chem. Res. (1982) 15、178)。必要であれば、6 上の 2'、3'、5' ヒドロキシルを、鈴木カップリング前に T B D M S として保護できる。

## 【0052】

一般式 V I I I の化合物は、市販されているか、または、スキーム 4 に示した段階に従って調製できる。適切な溶媒中、ヒドラジンと、式 I X の 1, 3 - ジケト化合物を縮合すると、一般式 X のピラゾールが得られる (R. H. Wileyら、Org. Synthesis、Coll. Vol. IV (1963) 351。これらのピラゾールは、様々なアルキルハロゲン化物で N - アルキル化して、式 X I の化合物を得ることができ、これをヨウ素化すると、一般式 V I I I の 4 - ヨード誘導体得られる (R. Hutteleら、Justus Liebig's Ann. Chem. (1995) 593、200)。

## 【0053】

## 【化12】

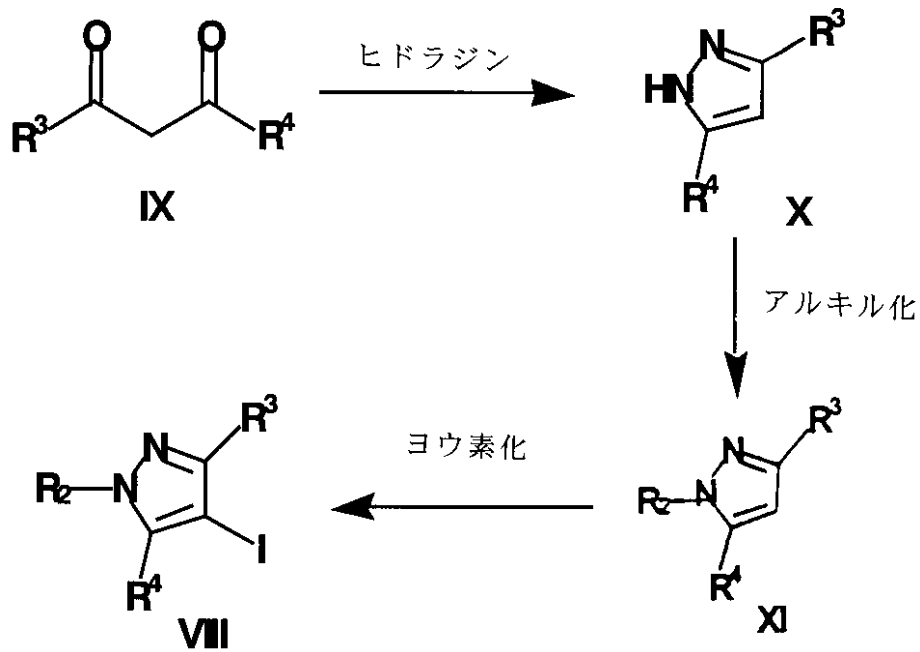
10

20

30

40

スキーム 4



10

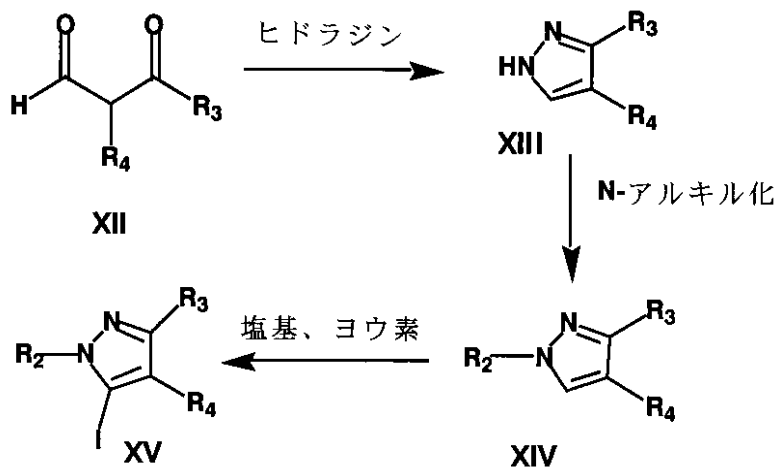
20

一般式 X V の 5 - ヨードピラゾールは、スキーム 5 に概略を示した段階に従って調製できる。

【 0 0 5 4 】

【 化 1 3 】

スキーム 5



30

40

適切な溶媒中、式 X I I の 1 , 3 - ジケト化合物とヒドラジンの縮合により、一般式 X I I のピラゾールを得ることができる。これらのピラゾールは、様々なアルキルハロゲン化物で N - アルキル化して、式 X I V の化合物を得ることができる。強塩基で 5 - H を引き抜き、次いでヨウ素でクエンチすると、一般式 X V を有する 5 - ヨード誘導体を提供できる ( F . E f f e n b e r g e r ら、 J . O r g . C h e m . ( 1 9 8 4 ) 4 9、4 6 8 7 ) 。

50

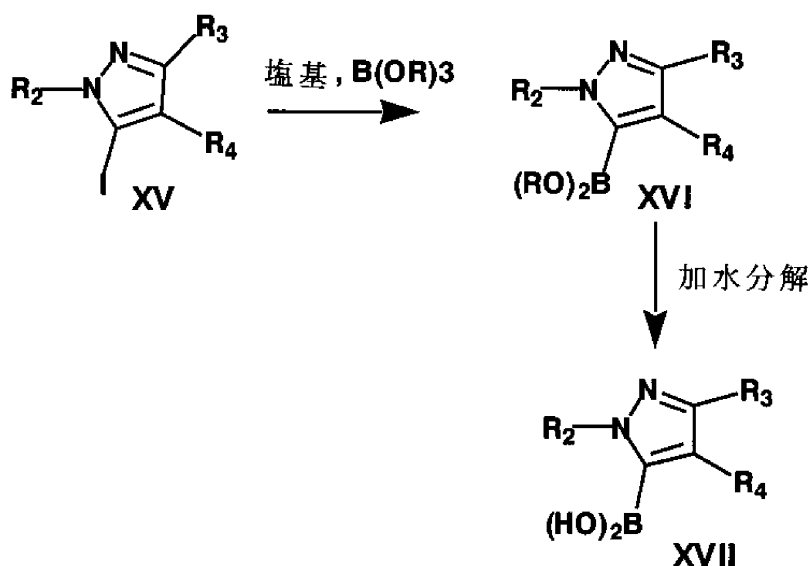
【0055】

4 - または 5 - ヨードピラゾールは、スキーム 6 に示したように対応するホウ酸に変換できる。n - BuLi で金属交換し、次いでトリメチルボレートで処理すると、一般式 XVI を有する化合物を得ることができ、これは加水分解時に、一般式 XVII を有するホウ酸を提供できる (F. C. Fischer ら、RECU EIL (1965)、84、439)。

【0056】

【化14】

スキーム 6



10

20

2 - スタニルアデノシン 1 は、文献の手順に従って (K. Kato ら、J. Org. Chem. (1997) 62、6833 - 6841)、市販されている 6 - クロロプリンリボシドから 3 段階で調製した。トリ TBDM S 誘導体は、8 を、TBDM S Cl およびイミダゾールで DMF 中処理することにより得られた。LTMP (リチウムテトラメチルピペリジン) でリチウム化し、次いでトリ n - ブチルスズクロライドでクエンチすると、専ら 2 - スタニル誘導体 10 が得られた。2 - プロパノール中でアンモニア分解すると、2 - スタニルアデノシン 1 が得られた。Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> および CuI の存在下で、1 を 1 - ベンジル - 4 - ヨードピラゾールと Still e カップリングすると、11 が得られた (K. Kato ら、J. Org. Chem. (1997) 62、6833 - 6841)。メタノール中、0.5 M フッ化アンモニウムで、2'、3' および 5' ヒドロキシル上のシリル基を脱保護すると、12 が良好な収率で得られた (スキーム 7)。化合物 18 から 23 を同じように調製した。本発明の化合物の調製に使用した方法は、上記の方法に限定されない。追加の方法を、以下の源に見出し得、参考として含める (J. March、上級有機化学；反応機序および研究 (1992)、Wiley Interscience 刊行物；および J. Tsuji、有機合成のパラジウム試薬および触媒革新、John Wiley and Sons、1995)。

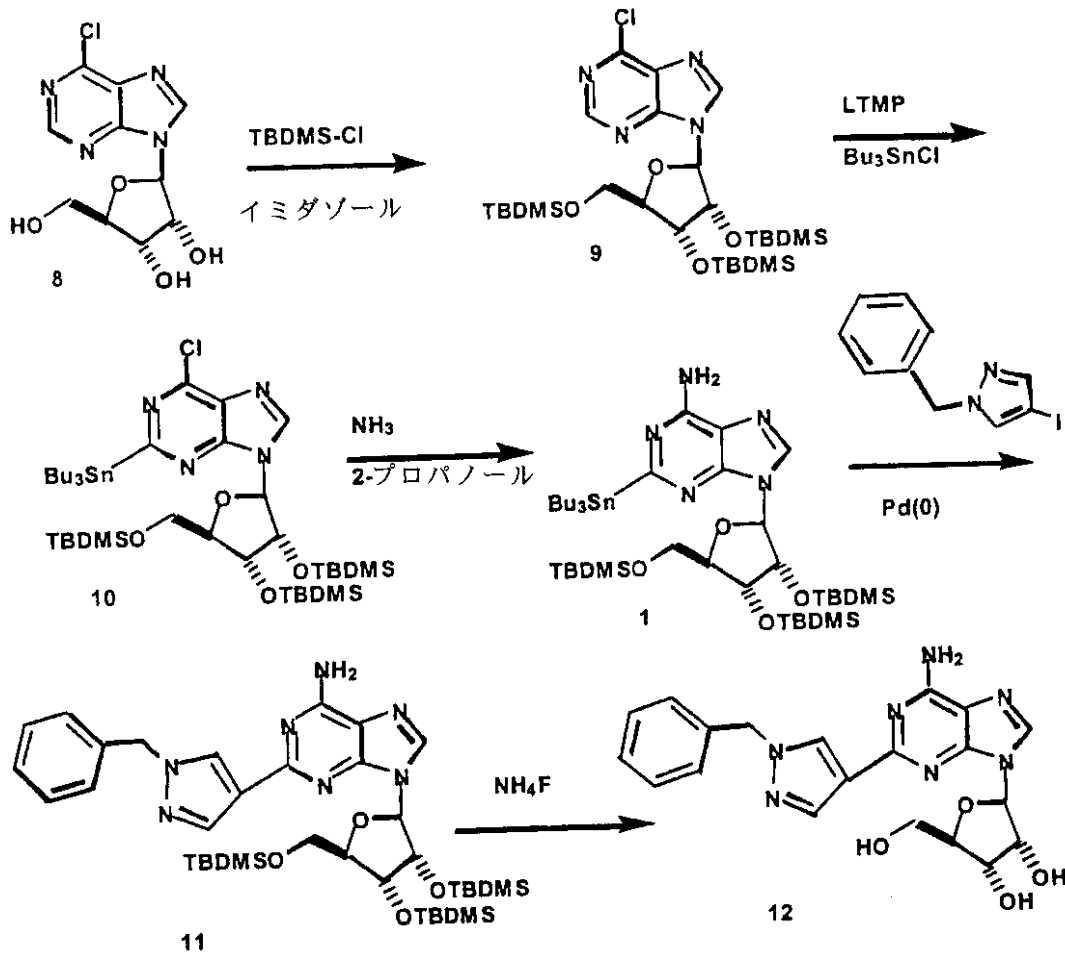
30

40

【0057】

【化15】

スキーム 7



10

20

30

本発明の化合物は、冠活性を造影するのに、放射性造影剤と共に有用である。本発明の化合物は、心房および A - V 結節のアデノシン  $A_1$  受容体および / または末梢血管の  $A_{2B}$  受容体ではなく、冠動脈血管のアデノシン  $A_{2A}$  受容体の特異的活性化を提供すると考えられる  $A_{2A}$  アゴニストであり、よって望ましくない副作用は回避される。治療量で投与すると、本発明の化合物は、冠血管の拡張を引き起こし、健康な冠血管が不健康な冠血管から血液を盗む、冠スチールを誘発し、その結果、心臓組織への血流量が不足する。次いで、冠造影により、健康および非健康血流を有する冠領域を同定した。少量の  $A_{2A}$  アゴニストは、慢性 CAD の処置に、有益な冠血管拡張 (より重度の低い) を提供し得る。

## 【 0 0 5 8 】

本発明の化合物である  $A_{2A}$  アゴニストはまた、血管形成術の補助的療法において拡張を誘導するのに、血小板凝集を阻害するのに、および一般的な抗炎症剤として有用である。本発明の化合物のような  $A_{2A}$  アゴニストは、好中球活性化を防止することにより、上記の治療利点を提供できる (実験治療薬におけるプリン性アプローチ、K. A. Jacobson および M. F. Jarvis 1997、Wiley、ニューヨーク)。本発明の化合物はまた、血小板および好中球が凝集し、血管を遮断する、灌流なしと呼ばれる容態に対しても効果的である。  $A_{2A}$  アゴニストとして、本発明の化合物は、好中球および血小板の活性化を防止することにより、灌流なしに対して効果的である (例えば、それらは、好中球からのスーパーオキシドの放出を防ぐと考えられる)。  $A_{2A}$  アゴニストとして、本発明の化合物はまた、好中球に対する抗炎症作用から、心臓保護剤としても有用である。従って、心臓が移植などの虚血状態を受ける状況で、それらは有用であろう。

40

50

## 【 0 0 5 9 】

本発明はまた、上記で同定した  $A_{2A}$  アゴニストのプロドラッグも含む。プロドラッグは、化学的に修飾された薬物であり、作用部位で生物学的に不活性であり得るが、1つ以上の酵素的またはインピボでのプロセスにより分解または修飾されて、生物活性形となるであろう。本発明のプロドラッグは、粘膜上皮を通過する吸収の向上、より良好な塩の製剤および/または溶解度、および全身安定性の向上を可能とする、親とは異なる薬理動態プロフィルを有するはずである。上記に同定した化合物は、好ましくは、1つ以上のヒドロキシル基において修飾され得る。修飾は、(1) エステラーゼまたはリパーゼにより切断され得る、エステルまたはカルバメート誘導体、例えば；(2) 特異的または非特異的プロテイナーゼにより認識され得るペプチド；または(3) 膜選択により作用部位で蓄積する誘導体またはプロドラッグ形または修飾プロドラッグ形、または上記の(1)から(3)の任意の組合せであり得る。

10

## 【 0 0 6 0 】

組成物は、経口、静脈内、上皮を介して、または治療剤の投与について当分野で公知の任意の他の手段により投与し得る。処置法は、医薬担体に好ましくは分散させた、有効量の選択化合物の投与を含む。活性成分の投与量単位は、一般に、0.01から100mg/kgの範囲から選択されるが、投与経路、患者の年齢および容態に応じて当業者により容易に決定されるだろう。この投与量は、典型的には、冠動脈造影の約5分から1時間前またはそれ以上前に溶液で投与する。本発明の化合物を治療量と投与する場合に、許容されない毒性作用は予期されない。

20

## 【 0 0 6 1 】

本発明の最終化合物が塩基性基を含む場合、酸付加塩を調製し得る。化合物の酸付加塩は、標準的な方法で、適切な溶媒中、親化合物および過剰の酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸またはメタンスルホン酸から調製する。塩酸塩形が特に有用である。最終化合物が酸性基を含む場合、カチオン性の塩を調製し得る。典型的には、親化合物を、過剰のアルカリ試薬、例えば適切なカチオンを含む水酸化物、炭酸塩またはアルコキシドで処理する。Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>およびNH<sub>4</sub><sup>+</sup>などのカチオンは、医薬的に許容される塩に存在するカチオンの例である。ある化合物は、内部塩または双性イオンを形成し、これも許容され得る。

30

## 【 0 0 6 2 】

本発明の化合物および/またはその誘導体を含む医薬組成物は、非経口投与用の溶液または凍結乾燥粉末として製剤化し得る。粉末は、使用前に適切な希釈剤または他の医薬的に許容される担体を添加することにより復元し得る。液体形で使用する場合、本発明の組成物は、好ましくは、緩衝等張水溶液に取込む。適切な希釈剤の例は、通常の等張食塩水溶液、標準5%デキストロス水溶液および緩衝酢酸ナトリウムまたはアンモニウム溶液である。かかる液体製剤は、非経口投与に適切であるが、経口投与にも使用し得る。ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムまたは当業者に公知の任意の他の添加剤などの添加剤を、本発明の化合物を含む医薬組成物に添加することが望ましくあり得る。別に、医薬化合物は、経口投与用に、カプセル化、錠剤化またはエマルションまたはシロップ中に調製し得る。医薬的に許容される固体または液体担体を加えて、組成物を増強または安定化、または組成物の調製を容易にし得る。液体担体は、シロップ、落花生油、オリーブ油、グリセリン、食塩水、アルコールおよび水を含む。固形担体は、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム、二水和物、テフファアルバ(t e f f a a l b a)、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸、タルク、ベクチン、アカシア、寒天またはゼラチンを含む。担体はまた、モノステアリン酸グリセロールまたはジステアリン酸グリセロールなどの持続放出物質を、単独でまたはワックスと共に含み得る。固形担体の量は変化するが、好ましくは、1投与量単位あたり、約20mgから約1gである。医薬投与量は、錠剤形では、粉碎、混合、造粒、および、必要であれば圧縮；硬ゼラチンカプセル形では、粉碎、混合および充填などの慣用的な技術を使用して製造する。液体担体を

40

50

使用する場合、調製物は、シロップ、エリキシル、エマルジョンまたは水性または非水性懸濁液の形である。かかる液体製剤は、直接投与しても、軟ゼラチンカプセルに充填してもよい。本発明の組成物は、溶液として、経口で、または連続的点滴またはボラス投与により静脈内に投与する。

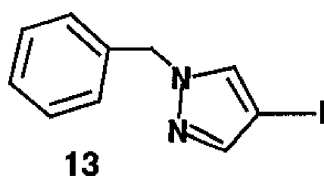
【0063】

以下の実施例は本発明を説明するためのものである。実施例は、いかなる場合にも本発明の範囲を限定するものとは捉えず、本発明の化合物を製造および使用方法を示すために提供される。実施例では、全ての温度は摂氏温度である。

【0064】

(実験例1)

【化16】



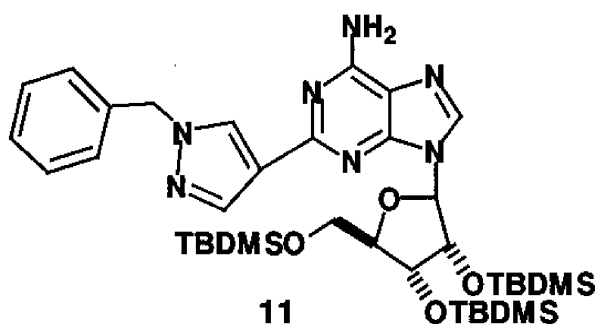
4 - ヨード - 1 - ベンジルピラゾール (13)

0 の4 - ヨードピラゾール (400 mg、2 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (80 mg、鉱油中60%分散液、2 mmol)、次いで臭化ベンジル (342 mg、2 mmol) を加え、反応混合物を2時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、N - ベンジルピラゾールがほぼ定量的な収率で得られた。<sup>1</sup>H NMR 5.29 (s、2H)、7.18 - 7.28 (m、2H)、7.28 - 7.40 (m、4H)、7.53 (s、1H)。

【0065】

(実験例2)

【化17】



9 - { (2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ビス (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 シラプロポキシ) - 5 - [ (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 2 - [ 1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル ] プリン - 6 - イルアミン (11)

化合物1 (50 mg、0.056 mmol)、N - ベンジル - 4 - ヨードピラゾール13 (50 mg、0.183 mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg (15 mol%)) およびCuI (40 mg、0.2 mmol) の混合物のDMF (1 mL) 溶液を、90で16時間撹拌した。反応液を真空で濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール10:1) により精製すると、化合物11が得られた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.00 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.01 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.04 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.07 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.11 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.14 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.78 (s、9H、t - bu)、0.83 (s、9H、t - bu)、0.91 (s、9H、t - bu)、3.80 (d、1H)、4.05 (d、1H)、4.11 - 4.12 (m、1H)、4.33 (d、1H)、4.50 -

10

20

30

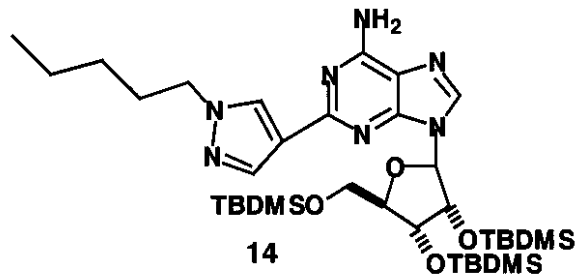
40

50

4.52 (m, 1H)、5.35 (m, 2H)、5.65 (bs, 2H、D<sub>2</sub>O交換可能)、6.05 (d, 1H)、6.05 (d, 1H)、7.28 - 7.40 (m, 5H)、7.98 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)。

【0066】

【化18】



10

9 - { (2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ビス (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 シラプロボキシ) - 5 - [ (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 - シラプロボキシ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 2 - [ 1 - ペンチルピラゾール - 4 - イル ] プリン - 6 - イルアミン (14)

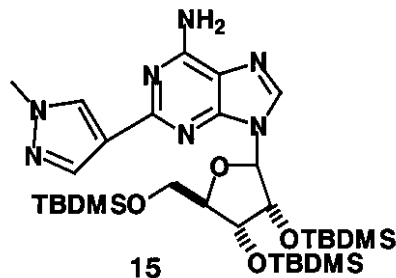
化合物14を、4-ヨード-ベンジルピラゾールを4-ヨード-ペンチルピラゾールに換えて、化合物11のように調製すると、化合物14が得られた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.78 (s, 9H, t-bu), 0.80 (t, 3H), 0.83 (s, 9H, t-bu), 0.91 (s, 9H, t-bu), 1.25 - 1.40 (m, 4H), 1.85 - 1.95 (m, 2H), 3.82 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 3H), 4.32 - 4.34 (m, 1H), 4.55 - 4.57 (m, 1H), 5.35 (m, 2H), 5.70 (bs, 2H、D<sub>2</sub>O交換可能)、6.08 (d, 1H)、7.28 - 7.40 (m, 5H)、8.05 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)。

20

30

【0067】

【化19】



40

9 - { (2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ビス (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 シラプロボキシ) - 5 - [ (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 - シラプロボキシ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 2 - [ 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ] プリン - 6 - イルアミン (15)

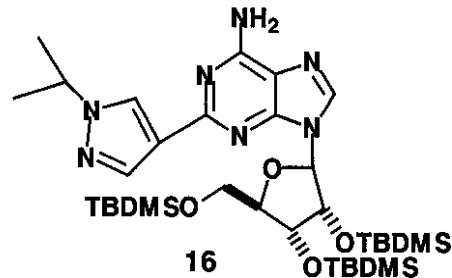
化合物15は、4-ヨード-ベンジルピラゾールを4-ヨードメチルピラゾールに換えて、化合物11のように調製すると、化合物15が得られた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (

50

s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.78 (s、9H、t-bu)、0.83 (s、9H、t-bu)、0.91 (s、9H、t-bu)、3.8 (d、1H)、3.90 (s、3H、N-CH<sub>3</sub>)、4.05 (d、1H)、4.08 - 4.12 (m、1H)、4.30 - 4.32 (m、1H)、4.55 - 4.60 (m、1H)、5.60 (bs、1H、D<sub>2</sub>O交換可能)、6.00 - 6.05 (m、1H)、7.99 (s、1H)、8.05 (s、1H)、8.15 (s、1H)。

【0068】

【化20】



10

9 - { (2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ビス (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 シラプロポキシ) - 5 - [ (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 2 - [ 1 - (1 - メチルエチル) ピラゾール - 4 - イル ] プリン - 6 - イルアミン (16)

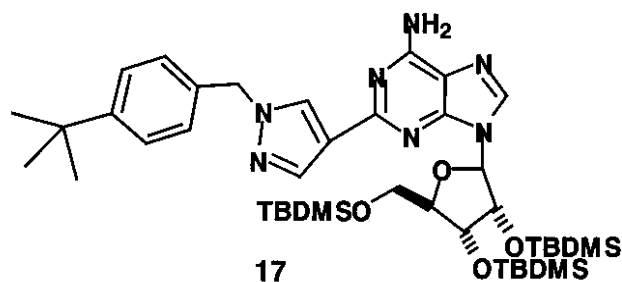
20

化合物16は、4 - ヨード - ベンジルピラゾールを4 - ヨード - (1 - メチルエチル) ピラゾールに換えて、化合物11のように調製すると、化合物16が得られた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.00 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.01 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.04 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.07 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.11 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.14 (s、3H、CH<sub>3</sub>)、0.78 (s、9H、t-bu)、0.83 (s、9H、t-bu)、0.91 (s、9H、t-bu)、1.55 (d、6H、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3.8 (d、1H)、4.05 (d、1H)、4.08 - 4.15 (m、1H)、4.30 - 4.32 (m、1H)、4.44 - 4.56 (m、2H)、5.55 (bs、1H、D<sub>2</sub>O交換可能)、6.05 (s、1H)、8.05 (s、1H)、8.10 (s、1H)、8.2 (s、1H)。

30

【0069】

【化21】



40

9 - { (2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ビス (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 シラプロポキシ) - 5 - [ (1, 1, 2, 2 - テトラメチル - 1 - シラプロポキシ) メチル ] オキソラン - 2 - イル } - 2 - [ 1 - (4 - t - ブチルベンジル) ピラゾール - 4 - イル ] プリン - 6 - イルアミン (17)

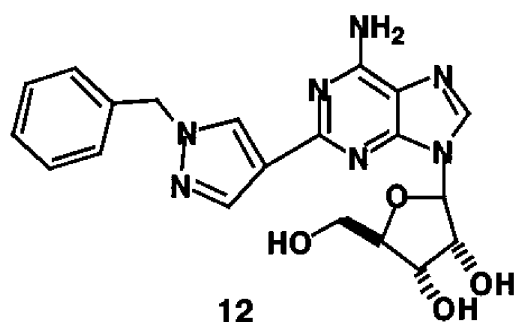
50

化合物 17 は、4 - ヨード - ベンジルピラゾールを 4 - ヨード - ( 4 - t - ブチルベンジル ) ピラゾールに換えて、化合物 11 のように調製すると、化合物 17 が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 0 . 00 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 0 . 01 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 0 . 04 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 0 . 07 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 0 . 11 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 0 . 14 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 0 . 78 ( s , 9 H , t - bu ) , 0 . 83 ( s , 9 H , t - bu ) , 0 . 91 ( s , 9 H , t - bu ) , 1 . 30 ( s , 9 H , t - bu ) , 3 . 8 ( d , 1 H ) , 4 . 05 ( d , 1 H ) , 4 . 08 - 4 . 15 ( m , 1 H ) , 4 . 30 - 4 . 32 ( d , 1 H ) , 4 . 47 - 4 . 49 ( dd , 1 H ) , 5 . 44 ( bs , 1 H , D<sub>2</sub>O 交換可能 ) , 6 . 01 ( d , J = 3 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 2 ( d , J = 2 . 0 Hz , 2 H ) , 7 . 35 ( d , J = 2 . 0 Hz , 2 H ) , 7 . 99 ( s , 1 H ) , 8 . 14 ( s , 1 H ) , 8 . 20 ( s , 1 H ) 。

【 0070 】

( 実施例 1 )

【 化 22 】

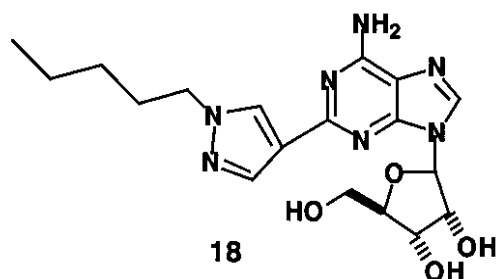


( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 12 )

0 . 5 M の NH<sub>4</sub>F 溶液中のトリ T B D M S 誘導体 ( 25 mg , 0 . 035 mmol ) のメタノール ( 5 mL ) 溶液を、16 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取 TLC ( メタノール - ジクロロメタン 9 : 1 ) により精製すると、12 が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) 3 . 65 ( d , J = 11 . 2 Hz , 1 H ) , 3 . 81 ( d , J = 11 . 2 Hz , 1 H ) , 4 . 18 - 4 . 19 ( m , 1 H ) , 4 . 26 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 4 . 78 ( dd , 1 H ) , 5 . 23 ( s , 2 H ) , 5 . 72 ( d , J = 7 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 15 - 7 . 17 ( m , 2 H ) , 7 . 17 - 7 . 27 ( m , 3 H ) , 7 . 80 ( s , 1 H ) , 8 . 10 ( s , 2 H ) 。

【 0071 】

【 化 23 】



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

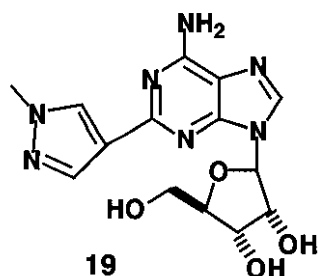
18)

化合物18は、化合物12のように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 4.08 (t、J = 3.6 Hz、3H)、1.20 - 1.26 (m、4H)、1.76 - 1.80 (m、2H)、3.67 (d、J = 12.0 Hz、1H)、3.85 (d、J = 12.0 Hz、1H)、4.03 (t、J = 7.2 Hz、2H)、4.19 - 4.20 (m、1H)、4.28 (d、J = 1.2 Hz、1H)、4.78 (dd、1H)、5.73 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.80 (s、1H)、8.05 (s、1H)、8.07 (s、1H)。

【0072】

【化24】

10



20

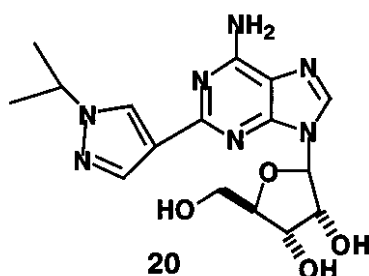
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) プリン - 9 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール (19)

化合物19は、化合物12のように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 3.60 (d、J = 9.2 Hz、1H)、3.78 (s、3H、N - CH<sub>3</sub>)、3.80 (d、J = 9.2 Hz、1H)、4.10 - 4.12 (m、1H)、4.24 (d、J = 1.4 Hz、1H)、4.78 (dd、1H)、5.69 (d、J = 7.0 Hz、1H)、7.80 (s、1H)、7.98 (s、1H)、8.01 (s、1H)。

【0073】

【化25】

30



40

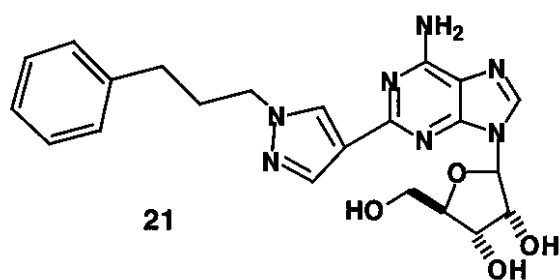
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - (メチルエチル) ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール (20)

化合物20は、化合物12のように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.41 (d、J = 6.8 Hz、6H)、3.66 (d、J = 9.0 Hz、1H)、3.80 (d、J = 9.0 Hz、1H)、4.16 - 4.18 (m、1H)、4.25 (d、J = 4.8 Hz、1H)、4.40 (セブテット、1H)、4.77 (dd、1H)、5.71 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.80 (s、1H)、8.03 (s、1H)、8.13 (s、1H)。

【0074】

50

## 【化26】



10

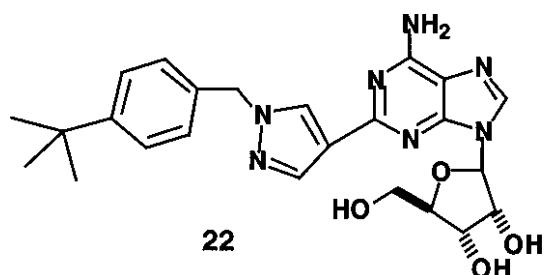
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - フェニルプロピル )  
ピラゾール - 4 - イル ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3  
 , 4 - ジオール ( 21 )

化合物 21 は、化合物 12 のように調製した。<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) 2 . 10 ( t  
、 J = 6 . 7 Hz、 2 H、 CH<sub>2</sub> )、 2 . 51 ( t、 J = 6 . 7 Hz、 2 H、 CH<sub>2</sub> )、  
 3 . 65 ( d、 J = 9 . 2 Hz、 1 H )、 3 . 80 ( d、 J = 9 . 2 Hz、 1 H )、 4 .  
 04 ( t、 = 6 . 7 Hz、 1 H )、 4 . 16 - 4 . 17 ( m、 1 H )、 4 . 25 ( d、 J  
 = 1 . 2 Hz、 1 H )、 4 . 79 ( dd、 1 H )、 5 . 71 ( d、 J = 7 . 2 Hz、 1 H  
 )、 7 . 05 - 7 . 07 ( m、 2 H )、 7 . 16 - 7 . 24 ( m、 3 H )、 7 . 80 ( s  
、 1 H )、 8 . 06 ( s、 1 H )、 8 . 08 ( s、 1 H )。

20

【0075】

## 【化27】



30

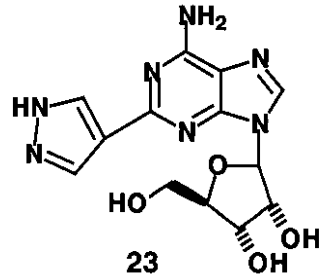
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 4 - t - ブチルベンジル )  
ピラゾール - 4 - イル ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン -  
 3 , 4 - ジオール ( 22 )

化合物 22 は、化合物 12 のように調製した。<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) 1 . 15 ( s  
、 9 h、 t - bu )、 3 . 55 ( d、 J = 11 . 2 Hz、 1 H )、 3 . 75 ( d、 J = 1  
 1 . 2 Hz、 1 H )、 4 . 18 - 4 . 19 ( m、 1 H )、 4 . 26 ( d、 J = 5 . 2 Hz  
、 1 H )、 4 . 65 ( dd、 1 H )、 5 . 12 ( s、 2 H )、 5 . 65 ( d、 J = 7 . 2  
 Hz、 1 H )、 7 . 05 ( d、 2 H )、 7 . 17 ( d、 3 H )、 7 . 75 ( s、 1 H )、  
 8 . 05 ( s、 2 H )。

40

【0076】

## 【化28】



10

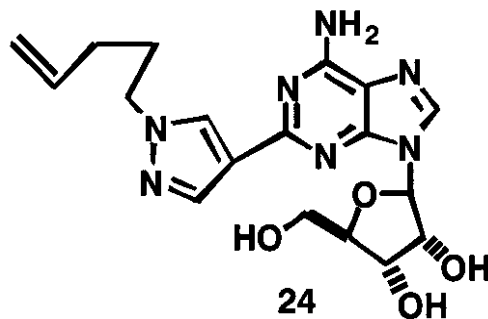
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - ピラゾール - 4 - イルプリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール (23)

化合物 23 は、化合物 12 のように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 3.75 (d、1H、5'-CH)、3.90 (d、1H、5'-CH)、4.15 (d、2H、4'-CH)、4.35 (m、1H、3'-CH)、4.85 (m、1H、2'-CH)、5.95 (d、1H、1'-CH)、8.20 (s、1H、8-H)、8.25 (s、2H、Ar)。

【0077】

【化29】

20



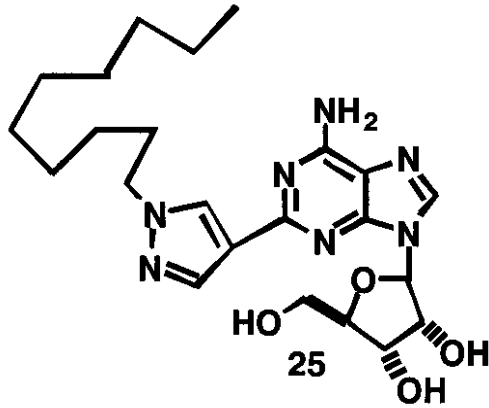
30

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [1 - ペント - 4 - エニルピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール (24)

化合物 24 は、化合物 12 のように調製した。[MS 402 (M+1)]。

【0078】

【化30】



10

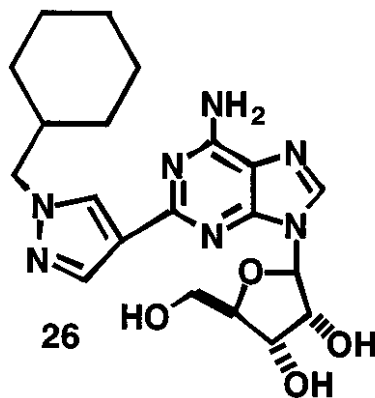
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 1 - デシルピラゾール - 4 - イル ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 25 )

化合物 25 は、化合物 12 のように調製した。[ MS 430 ( M + 1 ) ]。

【 0079 】

【 化 31 】

20



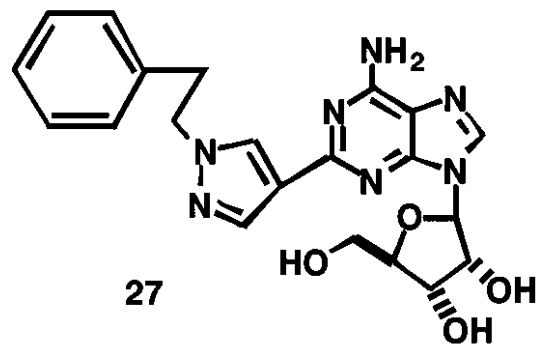
30

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 1 - ( シクロヘキシルメチル ) ピラゾール - 4 - イル ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 26 )

化合物 26 は、化合物 12 のように調製した。[ MS 474 ( M + 1 ) ]。

【 0080 】

【 化 32 】



10

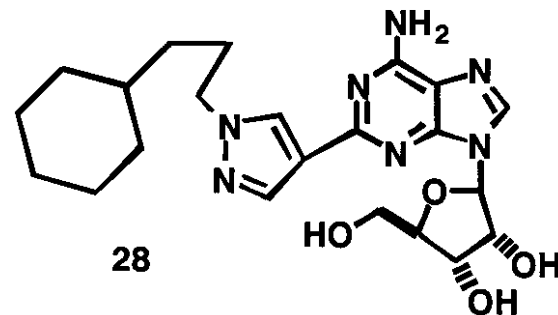
(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 2 - フェニルエチル ) ピラゾール - 4 - イル ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキサラン - 3 , 4 - ジオール ( 27 )

化合物 27 は、化合物 12 のように調製した。[ MS 438 ( M + 1 ) ]。

【 0081 】

【 化 33 】

20



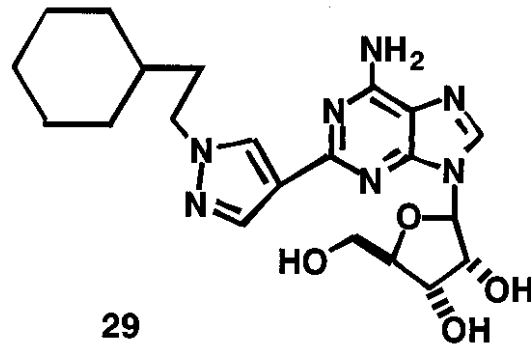
30

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

化合物 28 は、化合物 12 のように調製した。[ MS 458 ( M + 1 ) ]。

【 0082 】

【 化 34 】



10

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) ピラゾール - 4 - イル ] プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 29 )

化合物 29 は、化合物 12 のように調製した。[ MS 444 ( M + 1 ) ]。

【 0083 】

( 実施例 2 )

本発明の化合物をアッセイして、ブタ心房膜調製物の A<sub>2A</sub> 受容体に対する親和性を決定した。簡潔には、0.2 mg のブタ心房膜を、アデノシンデアミナーゼおよび 50 mM トリス緩衝液 ( pH 7.4 ) で処理し、次いで混合した。ブタ膜に、10 μM から 100 nM の範囲の濃度の、2 μL の本発明の化合物の連続希釈 DMSO ストック溶液を加えるか、または対照は 2 μL の DMSO のみを受け、次いで、トリス緩衝液中中の滴定したアンタゴニスト ZM 241385 ( 50 mM、pH 7.4 ) を加えて、最終濃度を 2 nM とした。23 で 2 時間インキュベートした後、溶液を、膜を複数回 ( 3 回 ) 洗浄して、膜収集器を使用してろ過した。シンチレーション混液中のフィルターディスクを計測し、本発明の競合結合化合物による、滴定 ZM の置換の量を得た。曲線中の 5 より多い点を使用して、IC<sub>50</sub> を出し、実験の数を、以下の表 1 に示した縦列に示す。

20

【 0084 】

【 表 1 】

30

化合物番号	A <sub>2a</sub> K <sub>i</sub> (nM)	n
12	6674±1121	3
18	7089±780	3
19	>10,000	1
20	-10,000	1
21	6133±582	2
22	7680	1
23	>100,000	1

40

【 0085 】

( 実施例 3 )

この実験の目的は、A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、および A<sub>3</sub> アデノシン受容体に対する、本発明の化合物の親和性および受容体結合選択性を決定することであった。分子クロニングにより、A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、および A<sub>3</sub> AdoRs と称される、アデノシン受容体

50

(AdoRs)の4つのサブタイプの存在が同定および確認された(Linden, 1994)。これらのAdoRサブタイプは、別個の解剖学的分布、薬理特性および生理機能を有する(ShryockおよびBelardinelli, 1997)。A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>AdoRsは、阻害性Gタンパク質(G<sub>i/o</sub>)に共役し、アデニリルシクラーゼの活性を減少させ、一方、A<sub>2A</sub>およびA<sub>2B</sub>AdoRsは、刺激性Gタンパク質(G<sub>s</sub>)への共役を介して、細胞内cAMP含量を増加させる。

#### 【0086】

別個のアデノシン受容体サブタイプに対して高い効力および組織/臓器選択性を有するリガンドは、様々な疾患(例えば、不整脈、虚血性心疾患、喘息およびパーキンソン病)に治療的および診断的効力を有し、学界および産業界の両方によりかなりの研究努力が向けられている。ここで、我々は、内因性AdoRsまたは組換えヒトAdoRsを発現している哺乳動物細胞系を使用した、一連の新しい本発明のアデノシン類似体の薬理的および機能的特徴づけを報告する。

10

#### 【0087】

材料

アデノシンデアミナーゼは、ベーリンガー・マンハイムバイオケミカルズ(米国IN州インディアナポリス所在)から購入した。[<sup>3</sup>H]ZM241385(ロット番号1)は、Tocris Cookson社(Langford, プリズトル、英国)から購入した。[<sup>3</sup>H]CPX(ロット番号3329207)は、ニューイングランドヌクレア(米国MA州ボストン所在)から得た。CGS21680(ロット番号SW-3R-84および89H4607)、NECA(ロット番号OXV-295E)、R-PIA(ロット番号WY-V-23)、RolipramおよびHEK-hA<sub>2A</sub>AR膜は、シグマ-RBI(MA州Natick所在)から得た。WRC-0470は、文献に記載の通りに調製し(K.Niyyaら、J. Med. Chem. 35; 4557-4561(1992); 本発明の化合物18および化合物12を合成し、DMSO中ストック溶液(10mmol/L)として調製した。

20

#### 【0088】

細胞培養液および膜調製物

PC12細胞は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから得、5%ウシ胎児血清、10%ウマ血清、0.5mmol/LのL-グルタミン、100U/mlのペニシリン、0.1mg/mlのストレプトマイシン、および2.5μg/mlのアムホテリシンを含むDMEM中で増殖した。組換えヒトA<sub>2B</sub>AdoR(HEK-hA<sub>2B</sub>AdoR)を安定に発現しているHEK-293細胞を、10%ウシ胎児血清および0.5mg/mlのG-418を補充したDEME中で増殖した。ヒトA<sub>1</sub>AdoR(CHO-hA<sub>1</sub>AdoR)およびA<sub>3</sub>AdoR(CHO-fA<sub>3</sub>AdoR)を安定に発現しているCHO-K1細胞を、150mmのプラスチック培養皿上で、0.5mg/mlのG-418の存在下、10%ウシ胎児血清を補充したHamのF-12培地中で、単層として増殖させた。細胞を、37℃で維持した5%CO<sub>2</sub>/95%空気の雰囲気中で培養した。

30

#### 【0089】

膜を作成するために、細胞を、培養プレートから脱着して、氷冷50mmol/Lのトリス-HCl緩衝液(pH7.4)に入れた。細胞懸濁液を、ポリトロンで、4に設定して30秒間ホモジナイズし、48,000gで15分間回転させた。ペレットを、氷冷トリス-HCl緩衝液に再懸濁し、遠心分離することにより3回洗浄した。最終ペレットを、少量のトリス-HClに再懸濁し、分注し、-80℃で、受容体結合アッセイに使用するまで凍結した。膜懸濁液のタンパク質濃度は、標準としてのウシ血清と、ブラッドフォード法(バイオラッド)を使用して決定した。

40

#### 【0090】

競合結合アッセイ

競合アッセイを実施して、以下の非標識化合物(競合剤)の親和性(K<sub>i</sub>)を決定した: A<sub>1</sub>AdoRs(CHO-hA<sub>1</sub>AdoR細胞膜上の[<sup>3</sup>H]DPCPX結合部位)、A

50

$A_{2A}$  AdoRs (PC12およびHEK-h $A_{2A}$  AdoR細胞膜上の[ $^3H$ ]ZM241385結合部位)、 $A_{2B}$  AdoR (HEK-h $A_{2B}$  AdoR細胞膜上の[ $^3H$ ]DPCPX結合部位)および $A_3$  AdoR (CHO-h $A_3$  AdoR細胞膜上の[ $^{125}I$ ]ABMECA結合部位)について、化合物WRC-0470、化合物18、化合物12、NECA、CGS21680およびR-PIA。膜懸濁液を、2時間室温で、ADA(1U/mL)、Gpp(NH)p(100 $\mu$ M)、放射性リガンド{[ $^3H$ ]ZM241385(-1.5から5nmol/L)、[ $^3H$ ]DPCPX( $A_1$ について約2.5から3.0nmol/L、 $A_{2B}$ について30nM)または[ $^{125}I$ ]ABMECA(1nM)}および漸増的に高い濃度の競合剤を含む、50mmol/Lのトリス-HCl緩衝液(pH7.4)中でインキュベートした。インキュベート終了時に、結合および遊離放射性リガンドを、ブランデル組織収集器を使用して、ホワットマンGF/Cガラス繊維フィルター(ゲサースバーグ、MD)を通してろ過することにより分離した。3通りの決定を、各濃度の競合剤について実施した。

10

【0091】

試験設計(プロトコル)

$A_1$ および $A_{2A}$  アデノシン受容体に対する様々なCVT化合物の親和性( $K_i$ )を、CHO-h $A_1$  AdoR、PC12またはHEK-h $A_{2A}$  AdoR細胞から得られた膜上の、[ $^3H$ ]CPX( $A_1$ )または[ $^3H$ ]ZM241385( $A_{2A}$ )結合部位について競合する効力により決定した。それぞれ $A_1$ および $A_{2A}$ に選択的アゴニストであるR-PIAおよびCGS21680、および非選択的AdoRアゴニストであるNECAを、対照として使用した。比較を容易にし、Gタンパク質への受容体共役因る複数の親和性状態の複雑さを回避するために、競合結合試験を、Gタンパク質から受容体を脱共役するGpp(NH)p(100 $\mu$ M)の存在下で実施した。 $A_{2B}$ および $A_3$ 受容体に対する選択化合物の親和性は、それぞれHEK-h $A_{2B}$  AdoRおよびCHO-h $A_3$  AdoR細胞から得られた膜上の、[ $^3H$ ]CPX( $A_{2B}$ )および[ $^{125}I$ ]ABMECA( $A_3$ )結合部位について競合する効力により評価した。

20

【0092】

$A_{2A}$ 対 $A_{2B}$  AdoRに対する、これらの薬物の機能的効力および選択性を、それぞれPC12細胞およびHEL-293細胞における、 $A_{2A}$ または $A_{2B}$ 媒介cAMP蓄積に対する、その作用を決定することにより評価した。これらの実験で、CGS21680およびNECAを陽性対照として使用した。

30

【0093】

結果

競合結合試験により決定した、ヒト $A_1$ 、ラットおよびヒト $A_{2A}$  AdoRに対する、WRC-0470、化合物18および化合物12の親和性( $K_i$ )を、以下の表2に要約する。化合物12を除いて、全ての化合物が、ヒト $A_{2A}$ 対 $A_1$ 受容体に中程度の選択性を示す。

【0094】

【表2】

A<sub>2A</sub>AdoRおよびA<sub>1</sub>AdoRに対するアデノシン受容体アゴニストの結合親和性K<sub>i</sub>/nmol/L (pK<sub>i</sub>±SEM)

	HEK-hA <sub>2A</sub> AR 細胞		CHO-hA <sub>1</sub> AR	
	結合親和性	n	結合親和性	n
WRC-0470	272 (6.55±0.04) (0.83±0.07)	6	7278 (5.16±0.09) (1.13±0.21)	3
化合物 1 8	2895 (5.54±0.03) (0.83±0.07)	3	5836 (5.24±0.04) (1.01±0.06)	3
化合物 1 2	13651 (4.87±0.02) (0.75±0.13)	3	6350 (5.22±0.11) (0.93±0.03)	3
CGS21680	609± (6.22±0.06) (0.65±0.07)	3	>3540 (5.47±0.20)	3
NECA	360 (6.45±0.06) (0.83±0.08)	3	328 (6.49±0.06) (0.88±0.03)	3
R-PIA	1656 (5.78±0.02) (1.05±0.02)	3	477 (6.35±0.11) (1.03±0.08)	3

#### 【0095】

この実験の結果により、化合物 1 8 は低親和性の A<sub>2A</sub> アゴニストであることが示される。

#### 【0096】

(実施例 4)

この実施例の目的は、冠動脈伝導に対する、本発明の化合物 1 2 および 1 8 の効果を薬理的に特徴づけることであった。特に、実験を設計して、化合物 1 2 および 1 8 の効力を決定し、その効力を、アデノシンおよび他の選択 A<sub>2A</sub> AdoR アゴニストの効力と比較した。

#### 【0097】

心臓では、A<sub>2A</sub> アデノシン受容体が、アデノシンにより引き起こされる冠血管拡張を媒介し、一方、A<sub>1</sub> 受容体は、陰性変時作用および変伝導作用 (AVブロック) などの、アデノシンの心抑制作用を媒介する。

#### 【0098】

A<sub>1</sub> および A<sub>2A</sub> AdoRs に対する、アゴニストおよびアンタゴニストの両方である、数個の強力かつ選択的なりガンドが合成されている。心臓では、A<sub>1</sub> AdoRs のアゴニストは、抗不整脈剤として有用であり、A<sub>2A</sub> AdoRs のアゴニストは、選択的冠動脈拡張に開発されている。

#### 【0099】

A<sub>2A</sub> アデノシン受容体 (A<sub>2A</sub> AdoR) の選択的活性化に標的化した、一連のアデノシン誘導体が、冠血管拡張剤を開発する目的で合成された。より特定すると、この研究で、我々は、ラットおよびモルモット単離灌流心臓の冠動脈伝導 (血管拡張) に対する、一連の新しい A<sub>2A</sub> AdoR アゴニストの作用について報告する。

#### 【0100】

材料

ラット (Sprague Dawley) およびモルモット (Hartley) を、Simonsen および Charles Rivers からそれぞれ購入した。WRC-0470 は、文献に記載の通りに調製した (K. Niyara, J. Med. Chem. 35

10

20

30

40

50

: 4557 - 4561 (1992)。本発明の化合物12および化合物18は、上記の通りに調製した。CGS21680 (ロット番号89H4607) およびアデノシン (ロット番号123H094) は、シグマから購入した。クレブス - ヘンセライト溶液は、標準的な方法に従って調製し、0.9%食塩水は、McGraw社 (ロット番号J8B246) から購入した。

#### 【0101】

##### 方法

それぞれ230から260gおよび300から350gの体重のいずれかの性の、成体Sprague DawleyラットおよびHartleyモルモットを、この研究で使用した。動物に、ケタミンおよびキシラジン (ケタミン100mg、キシラジン20mg/ml) を含む混液を腹腔内注射することにより麻酔した。胸部を開き、心臓を迅速に取り出した。心臓を、簡潔に、氷冷クレブス - ヘンセライト溶液 (下記参照) 中で濯ぎ、大動脈にカニユーレを挿入した。次いで、心臓に、流速10ml/分で、NaCl 117.9、KCl 4.5、CaCl<sub>2</sub> 2.5、MgSO<sub>4</sub> 1.18、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18、ピルベート2.0mmol/Lを含む、修飾クレブス - ヘンセライト (K-H) 溶液を灌流した。K-H溶液 (pH7.4) に、連続的に、95%O<sub>2</sub> および5%CO<sub>2</sub> を通気し、35±0.50まで加温した。心臓を、340m秒 (250拍/分) の固定周期長で、左心房に配置した二極性電極を使用して、電気によりペースをとった。電氣的刺激は、Grass刺激器 (モデルS48、W. Warwick、RI) により発生し、持続時間が3m秒の方形波状パルスおよび少なくとも域値強度の2倍の増幅として、スチミュリ・アイソレーション・ユニット (モデルSIU5、Astro-Med社、NY) を通して送達した。

#### 【0102】

冠灌流圧 (CPP) は、心臓の約3cm上に配置したT - コネクターを介して、大動脈カニユーレに接続した、圧変換器を使用して測定した。冠灌流圧は、実験を通じてモニタリングし、チャート記録器 (Gould Recorder 2200S) またはコンピューター化記録システム (PowerLab/4S、ADInstruments Pty社、オーストラリア) で記録した。60から85mmHgの範囲のCPPを有する (薬物の非存在下) 心臓のみを研究に使用した。冠伝導 (ml/分/mmHg) を、冠灌流速度 (10ml/分) および冠灌流圧の間の比として計算した。

#### 【0103】

A<sub>1</sub> アデノシン受容体により媒介される陰性変伝導作用を測定した実験では、心房および心室表面電気図を、一定の心房ペーシング中に記録した。房室伝導時間に対する様々なアデノシン受容体アゴニストの作用を、JenkinsおよびBelardinelli Circ. Res. 63: 97 - 116 (1988) により以前に記載された通りに決定した。

#### 【0104】

本発明の化合物のストック溶液 (5mM) およびCGS21680 (5mM) を、ジメチルスルホキシド (DMSO アルドリッチ、PS04253MSを購入) 中で調製した。アデノシンのストック溶液 (1ml/ml) を食塩水中で調製した。1つの濃度を、食塩水に希釈することによりストック溶液から作成し、 $2 \times 10^{-4}$  または  $2 \times 10^{-5}$  Mの溶液を作成した。これらの溶液を、20μlの塊として、装置の灌流ラインに注入した。いくつかの実験では、溶液を、30mlのガラスシリンジに入れ、薬物を、所望の灌流濃度 (例えば、10、100nM等) を達成するために必要な速度で灌流した。

#### 【0105】

##### A<sub>2A</sub> アデノシン受容体アゴニストの冠血管拡張

冠伝導を増加する、本発明の化合物 (0.1から400nM) およびCGS21680 (0.1から10nM) の作用についての濃度反応関係を得た。冠灌流圧の対照測定を記録した後、漸増的に高い濃度のアデノシン受容体アゴニストを、最大冠血管拡張が観察されるまで投与した。各濃度のアデノシン受容体アゴニストに対する定常状態の応答を記録し

10

20

30

40

50

た。このシリーズの各心臓では（各アゴニストについて4から6個の心臓）、唯1つのアゴニストおよび1つの濃度反応関係が得られた。

【0106】

結果

340 m秒の一定の心房周期長でペースングしている、単離灌流心臓（n = 36匹のラットおよび18匹のモルモット）では、アデノシン、CGS 21680、WRC 0470、および本発明の化合物12および18は、冠伝導の、濃度依存的増加を引き起こした。CGS 21680およびWRC 0470は、このシリーズの最も強力なアゴニストであった。化合物12および18は、冠伝導を増加させるのに、アデノシンとほぼ同じ強度であった。全てのアゴニストが、モルモット心臓よりも、ラット心臓において、数倍強力な冠血管拡張剤であったことは注記する価値がある（表3）。

10

【0107】

【表3】

ラットおよびモルモット単離灌流心臓において冠伝導を増加させる、アデノシンおよびA<sub>2A</sub>アデノシン受容体アゴニストの効力

効力 (EC <sub>50</sub> )			
アゴニスト	n	ラット	モルモット
化合物18	3	67.9±16.7	203.0±6.0
アデノシン	4	59.2±6.4	86.0±0.5
CGS21680	4	0.5±0.1	1.7±0.4
WRC0470	3	0.6±0.2	2.4±1.1

20

【0108】

（実施例5）

この実施例の目的は、冠血管拡張を引き起こす、化合物18の機能的選択性を決定することであった。特に、冠血管拡張（A<sub>2A</sub> AdoR 応答）を引き起こす化合物18の効力およびA-V結節伝導時間（A<sub>1</sub> AdoR 応答）の延長を、ラットおよびモルモット心臓で決定した。

30

【0109】

材料

Sprague DawleyラットをSimonsenから購入した。Hartleyモルモットを、Charles Riverから購入した。化合物18は、上記のように調製した。CVT-510 (2 - {6 - [(3R)オキソラン - 3 - イル)アミノ]プリン - 9 - イル} (4S, 3R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3, 4 - ジオール) を、米国特許第5,789,416号に開示された合成法に従って調製し、その明細書は、本明細書に参考として援用する。ケタミンは、Fort Dodge Animal Health (ロット番号440444) から、キシラジンはバイエル (ロット番号26051A) から購入した。クレブス - ヘンセライト溶液は、標準的な方法に従って調製し、0.9%塩化ナトリウムは、McGraw社から購入した (ロット番号J8B246)。

40

【0110】

単離灌流心臓調製物

それぞれ230から260gおよび300から350gの体重のいずれかの性の、ラットおよびモルモットを、この研究で使用した。動物に、ケタミンおよびキシラジン (ケタミン100mg、キシラジン20mg/ml) を含む混液を腹腔内注射することにより麻酔した。胸部を開き、心臓を迅速に取り出した。心臓を、簡潔に、氷冷クレブス - ヘンセラ

50

イト溶液（下記参照）中で濯ぎ、大動脈にカニューレを挿入した。次いで、心臓に、流速 10 ml / 分で、NaCl 117.9、KCl 4.5、CaCl<sub>2</sub> 2.5、MgSO<sub>4</sub> 1.18、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18、ピルベート 2.0 mmol / L を含む、修飾クレブス - ヘンセライト（K - H）溶液を灌流した。K - H 溶液（pH 7.4）に、連続的に、95% O<sub>2</sub> および 5% CO<sub>2</sub> を通気し、35 ± 0.50 まで加温した。心臓を、340 m 秒（250 拍 / 分）の固定周期長で、左心房に配置した二極性電極を使用して、電気によりペースをとった。電氣的刺激は、Grass 刺激器（モデル S48、W. Warwick、RI）により発生し、持続時間が 3 m 秒の方形波状パルスおよび少なくとも域値強度の 2 倍の増幅として、スチミュリ・アイソレーション・ユニット（モデル SIU5、Astro-Med 社、NY）を通して送達した。

10

## 【0111】

冠灌流圧（CPP）は、心臓の約 3 cm 上に配置した T - コネクターを介して、大動脈カニューレに接続した、圧変換器を使用して測定した。冠灌流圧は、実験を通じてモニタリングし、チャート記録器（Gould Recorder 2200S）またはコンピューター化記録システム（PowerLab / 4S、AD Instruments Pty 社、オーストラリア）で記録した。60 から 85 mmHg の範囲の CPP を有する（薬物の非存在下）心臓のみを研究に使用した。冠伝導（ml / 分 / mmHg）を、冠灌流速度（10 ml / 分）および冠灌流圧の間の比として計算した。

## 【0112】

A<sub>1</sub> アデノシン受容体により媒介される、A - V 結節伝導時間の減少（陰性変伝導作用）を測定した。ラットでの心房および心室表面電気図およびモルモットでの His 束電気図を、一定の心房ペーシング中に記録した。房室伝導時間および刺激から His 束（SH 間隔）に対する化合物 18 の作用を、Jenkins および Belardinelli（1988）により以前に記載された通りに決定した。

20

## 【0113】

次いで、冠伝導（A<sub>2A</sub> 作用）および房室伝導時間または刺激から His 束（S - H）の間隔（A<sub>1</sub> 作用）に対する化合物 18 の作用を決定した。心臓を、冠灌流圧（A<sub>2A</sub> 応答）および房室（A - V）伝導時間または S - H 間隔（A<sub>1</sub> 応答）を連続的に記録するために装置を装着した。各実験で、冠伝導を増加させ、A - V 伝導時間または S - H 間隔を延長する、化合物 18（n = 5 匹のラット、5 匹のモルモット）の濃度反応関係を決定した。CPP および A - V 伝導時間または S - H 間隔の対照測定を実施した後、漸増的に高い濃度の化合物 18 を、最大冠血管拡張および A - V 結節伝導時間または S - H 間隔延長が達成されるまで投与した。別々のラット心臓（n = 4）では、様々な濃度（100 - 400 nM）の A<sub>1</sub> アデノシンアゴニストである CVT 510（2 - {6 - [(3R) オキサラン - 3 - イル] アミノ} プリン - 9 - イル}（4S, 3R, 5R） - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール）（Snowdy ら、1999）の、A - V 結節伝導時間に対する作用を決定し、化合物 18（0.1 - 30 μM）の作用と比較した。

30

## 【0114】

冠動脈伝導を増加させ、A - V 伝導時間または S - H 間隔を延長する、化合物 18 の濃度反応曲線を、図 1 および 2 に示す。ラットおよびモルモットの両方において、化合物 18 は、濃度依存的に冠伝導を増加させた。ラット心臓の冠伝導を増加させる、化合物 18 の効力（EC<sub>50</sub> 値）は、68.9 ± 9.6 nM であり、モルモット心臓では、203 ± 22 nM であった。これに対し、S - H 間隔に対するこのアゴニストの作用は、ラット心臓およびモルモット心臓の間で幾分変動した。ラット心臓では、化合物 18 は、A - V 結節伝導時間を延長せず（図 1）、一方、A<sub>1</sub> AdoR アゴニストの CVT 510 は、A - V 結節伝導時間を有意に延長した（図 3）。50 μM という高い濃度の化合物 18 は、モルモット心臓で S - H 間隔の延長を全く引き起こさなかった（図 2）。

40

## 【0115】

結果により、化合物 18 は、ラット心臓において、陰性変伝導作用（A<sub>1</sub> AdoR 媒介作

50

用)を伴わない、冠動脈血管拡張剤( $A_{2A}$  AdoR 媒介効果)であることが示される。モルモット心臓では、化合物18は、いくらかの陰性変伝導作用を引き起こした。両方の種(ラットおよびモルモット)において、化合物18は、A-V結節伝導時間の延長を引き起こさない、すなわち陰性変伝導作用のない濃度で、最大冠血管拡張を引き起こす。化合物18は、 $A_1$  AdoRよりも、 $A_{2A}$  に、より高い親和性(すなわち $>2$ 倍/ $>13$ 倍)を示し、 $A_1$  AdoR 媒介陰性変伝導作用よりも、 $A_{2A}$  AdoR 媒介冠血管拡張の受容体が顕著に多いことが観察された。

## 【0116】

## (実施例6)

本研究を設計して、 $A_{2A}$  アデノシン受容体(AdoR)の親和性( $K_i$ または $pK_i$ )と、その作用の持続時間の間に反比例の関係があるという仮説を試験した。特に、研究の目的は、ラット単離心臓および麻酔ブタにおける選択されたシリーズの高および低親和性 $A_{2A}$  AdoR アゴニストにより引き起こされる冠血管拡張の持続時間と、ブタ心房における $A_{2A}$  AdoR に対するこれらのアゴニストの親和性の間の関係を決定した。

## 【0117】

材料:ラット(Sprague Dawley)はSimonenから購入した。家畜ブタは、ケンタッキー大学実験動物資源科から得た。本発明の化合物12、化合物18、化合物21、および化合物13は、上の方法に記載の通りに調製した。YT-0146は、米国特許第4,956,345号に記載の通りに調製し、その明細書は、本明細書に参考として援用する。WRC-0470は、文献に記載の通りに調製した(K.Niyyaら、J.Med.Chem.35:4557-4561(1992))。CGS21680は、リサーチ・バイオケミカルズ社およびシグマから購入し、R-PIA(ロット番号WY-V-23)は、リサーチ・バイオケミカルズ社から購入した。HENECAは、イタリアのカメリノ大学のGloria Cristalli教授から贈呈された。

## 【0118】

麻酔剤:ケタミンは、Fort Dodge Animal Healthから購入した。キシラジンは、バイエルから購入した。ペントバルビタールナトリウムは、Butler社から購入した。フェニレフリンは、シグマから購入した。DMSOは、シグマおよびアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから購入した。クレブス-ヘンセライト溶液は、標準的な方法に従って調製し、0.9%食塩水は、McGraw社から購入した。

## 【0119】

## ラット単離灌流心臓調製物

230から260gの体重のいずれかの性の、成体Sprague Dawleyラットを、この研究で使用した。動物に、ケタミンおよびキシラジン(ケタミン100mg、キシラジン20mg/ml)を含む混液を腹腔内注射することにより麻酔した。胸部を開き、心臓を迅速に取り出した。心臓を、簡潔に、氷冷クレブス-ヘンセライト溶液(下記参照)中で濯ぎ、大動脈にカニューレを挿入した。次いで、心臓に、流速10ml/分で、NaCl 117.9、KCl 4.5、CaCl<sub>2</sub> 2.5、MgSO<sub>4</sub> 1.18、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18、ピルベート2.0mmol/Lを含む、修飾クレブス-ヘンセライト(K-H)溶液を灌流した。K-H溶液(pH7.4)に、連続的に、95%O<sub>2</sub>および5%CO<sub>2</sub>を通気し、35±0.50まで加温した。心臓を、340m秒(250拍/分)の固定周期長で、左心房に配置した二極性電極を使用して、電気によりペースをとった。電氣的刺激は、ガラス刺激器(モデルS48、W.Warwick、RI)により発生し、持続時間が3m秒の方形波状パルスおよび少なくとも域値強度の2倍の増幅として、スチミュリ・アイソレーション・ユニット(モデルSIU5、Astro-Med社、NY)を通して送達した。

## 【0120】

冠灌流圧(CPP)は、心臓の約3cm上に配置したT-コネクターを介して、大動脈カニューレに接続した、圧変換器を使用して測定した。冠灌流圧は、実験を通じてモニタリ

10

20

30

40

50

ングし、チャート記録器 (Gould Recorder 2200S) またはコンピュータ化記録システム (PowerLab/4S、ADInstruments Pty 社、オーストラリア) で記録した。60 から 85 mmHg の範囲の CPP を有する (薬物の非存在下) 心臓のみを研究に使用した。冠伝導 (ml / 分 / mmHg) を、冠灌流速度 (10 ml / 分) および冠灌流圧の間の比として計算した。

#### 【0121】

麻酔した開胸ブタ調製物

22 - 27 kg の体重の家畜ブタをこの研究で使用した。全ての動物が、全米医学研究学会により作成された「実験動物介護の原則」および実験動物資源局により準備され、国立衛生研究所 (NIH 刊行物 86 - 23 号、1996 年改訂) により発行された「実験動物の介護および使用のガイド」に示したガイドラインに従って、ヒトの介護を受けた。さらに、動物を、ケンタッキー研究所の動物介護および使用プロトコルのガイドラインに従って使用した。

10

#### 【0122】

麻酔を、ケタミン (20 mg / kg 筋肉内) およびペントバルビタールナトリウム (15 - 18 mg / kg 静注) で麻酔した。麻酔は、15 - 20 分毎の追加のペントバルビタールナトリウム (1.5 - 2 mg / kg 静注) で維持した。換気は、大気と 100% O<sub>2</sub> の混合物を使用して、気管切開を介して維持した。一回呼吸量、呼吸数、および呼気中の O<sub>2</sub> の割合を調整して、正常な動脈血中ガス (ABG) および pH 値を維持した。コア体温を、食道温度探索子を用いてモニタリングし、37.0 から 37.5 の加熱パッドを用いて維持した。乳酸リンガー液を、耳または大腿静脈を介して、5 - 7 ml / kg / 分で、最初の 300 - 400 ml の塊を投与した後に挿入した。カテーテルを、大腿動脈に挿入して、動脈圧をモニタリングし、ABG 試料を得た。

20

#### 【0123】

心臓を、正中胸骨切開術により曝露し、心膜かごに懸濁した。左心房圧 (LVP) を、頂点を介して左心房腔に配置した、5 F 高忠実度の圧感度チップトランスデューサ (テキサス州ヒューストン所在 Millar Instruments) を用いて測定し、巾着縫合で固定した。最初の対角枝の起点に近い、左前下降冠動脈 (LAD) のセグメントを、周囲組織を含まないように解体した。通過時間血管周囲フロープローブ (ニューヨーク州イサカ所在 Transonic Systems 社) を、このセグメントの周囲に配置し、冠血流量 (CBF) を測定した。フロープローブの近くに、24 g の修飾血管カテーテルを、冠内点滴のために挿入した。全ての血行力学データを、コンピューターモニターで連続的に表示し、特注ソフトウェア (Augury, Coyote Bay Instruments, マンチェスター、NH) を含むオンラインデータ獲得コンピューターに、32 ビットのアナログ - デジタル変換機を介して供給した。A<sub>2A</sub> AdoR アゴニストを、DMSO に溶かし、1 - 5 mM のストック濃度を生成し、これを 0.9% 食塩水に希釈し、1 - 1.5 ml / 分の速度で点滴した。A<sub>2A</sub> AdoR アゴニストは、冠内に投与した。血圧を一定に維持するために、フェニレフリンを、静脈内投与した。フェニレフリンストック溶液 (30 mM) を、蒸留水で調製した。

30

#### 【0124】

単離灌流心臓

アデノシンおよびアデノシン受容体アゴニストにより引き起こされる、A<sub>2A</sub> アデノシン受容体媒介冠動脈血管拡張の持続時間を決定するために、アゴニストを、ボーラス注射により投与した。プロトコル：ボーラス注射。このシリーズの各心臓において (各アゴニストについて 3 から 11 個の心臓)、アデノシンの塊 (20 μl、2 × 10<sup>-4</sup> M)、本発明の化合物 (20 - 40 μl、2 × 10<sup>-5</sup> M)、および他のアデノシン受容体アゴニストを、灌流ラインに注入した。CPP の減少の 50% (t<sub>0.5</sub>) および 90% (t<sub>0.9</sub>) の逆転までの時間を測定した。各心臓を、最大 3 つの血管拡張剤に曝露した。

40

#### 【0125】

A<sub>2A</sub> アデノシン受容体に対する様々なアゴニストの親和性と、冠伝導を増加するその作

50

用の逆転時間の間の関係：これらの実験を実施して、 $A_{2A}$  アデノシン受容体に対する様々なアゴニストの親和性と、冠動脈伝導に対するそれぞれの作用の持続時間の間の関係を構築した。様々なアゴニストの塊を、ラット単離灌流心臓（各アゴニストについて  $n = 4$  から  $6$ ）の灌流ラインに注入し、 $CPP$ の減少の  $90\%$ （ $t_{0.9}$ ）逆転までの時間を測定した。 $A_{2A}$  アデノシン受容体に対する様々なアゴニストの親和性を、上記のように、放射性リガンド結合アッセイを使用して、ブタ心房膜で決定した。 $CPP$ の減少の逆転時間（ $t_{0.9}$ ）を、 $A_{2A}$  アデノシン受容体に対するその親和性（ $pK_i$ ）に対してプロットした。

【0126】

#### 開胸ブタ

実験を開始する前に、30分間の安定化期間後に、全ての装置の装着を完了した。基線血行力学的データを得た後、 $A_{2A}$  ADORアゴニストの最初の冠内点滴を開始した。点滴は、4 - 5分間維持し、 $LAD$   $CBF$ は定常状態に達し、その後、点滴を終了した。基線 $CBF$ の  $50\%$ （ $t_{0.5}$ ）および  $90\%$ （ $t_{0.9}$ ）の回復までの時間を記録した。 $CBF$ が投薬前の値に戻った10から15分後に、異なるアゴニストを用いた第二の点滴を開始した。予備試験では、アデノシンアゴニストの冠内点滴により、様々な程度の全身低血圧が生じ、従って、全てのその後の実験では、フェニレフリンを静脈内投与した。血行力学的測定を、約  $1 \mu g / 1 kg / 分$ の投与量でフェニレフリン点滴を開始する前および後に実施した。フェニレフリン点滴速度は、アデノシンアゴニストの点滴中および後に調整して、点滴前の値の  $5 mmHg$  以内の動脈血圧を維持した。3つの異なるアゴニストの最大作用を、各実験で決定した。

【0127】

#### 結果

本発明の化合物であるアデノシンおよび他のアデノシン誘導体を、冠伝導の等しいまたはほぼ等しい増加を引き起こす濃度で、灌流ラインに、塊として与えた。アデノシンおよびアゴニストは、冠伝導のほぼ等価な最大増加を引き起こしたが、その作用の持続時間は、顕著に異なっていた。アデノシンの作用の持続時間は最短であり、その次が化合物18、化合物12および化合物21であり、一方、 $CGS 21680$ 、 $YT - 146$ 、 $HENC A$ および $WRC 0470$ の作用は、最長であった。冠伝導の増加の  $50\%$ および  $90\%$ （それぞれ  $t_{0.5}$ および  $t_{0.9}$ ）までの時間として測定した、アデノシン、本発明の化合物および他のアゴニストにより引き起こされる冠血管拡張の持続時間を表4に要約する。

【0128】

【表4】

10

20

30

ラット単離灌流心臓における、アデノシンおよびアデノシン受容体アゴニストによる冠血管拡張の逆転時間

アゴニスト	t 0.5(分)	t 0.9(分)	n
アデノシン	1.06±0.1	5.6±0.8	11
HENECA	28.6±1.1	32.8±3.1	3
R-PIA	7.9±0.1	12.6±0.8	3
CGS21680	14.5±0.9	19.5±0.9	3
YT-146	17.7±1.0	28.5±4.0	3
化合物12	4.1±0.3	9.8±1.4	4
化合物18	3.4±0.5	8.4±2.2	4
WRC-0470	21.9±0.9	27.9±1.4	6
化合物21	8.3±0.4	12.6±0.4	4

10

アデノシンおよびアデノシン受容体アゴニストにより引き起こされる、冠伝導の増加の50%および90%（それぞれt 0.5およびt 0.9）逆転までの時間（分）。数値は、各調製物（n）における1回の決定の平均±SEMである。

20

## 【0129】

冠血管拡張の逆転時間は、脳心房A<sub>2A</sub>受容体に対するアデノシン誘導体の親和性に依存していた。A<sub>2A</sub>AdoRに対するアゴニストの親和性（PK<sub>i</sub>）と、同じアゴニストにより引き起こされる冠動脈血管拡張の逆転時間（t 0.9）の間に有意な（P < 0.05）反比例関係（r = 0.87）が存在した。

## 【0130】

## 開胸ブタ調製物の冠血管拡張

開胸麻酔ブタ調製物のインサイツ心臓において、本発明の化合物12および18並びにCGS21680および他のA<sub>2A</sub>AdoRアゴニスト（すなわちWRC-0470およびYT-146）は、冠血流量（CBF）の有意な増加を引き起こした。連続的（4-5分間）冠内点滴として投与したこれらの化合物の選択した投与量により、以下の表3に示したようなCBFの3.1から3.8倍の増加を引き起こした。全てのアゴニストが、CBFのほぼ同じ程度の増加（すなわち「増加倍数」）を引き起こし、心拍および平均動脈血圧の類似した変化を引き起こすことが一旦確立されると、それぞれの冠血管拡張作用の逆転時間を決定した。

30

## 【0131】

## 【表5】

開胸麻酔ブタにおける、様々なアデノシン受容体アゴニストにより引き起こされる冠血流量の増加の程度

アゴニスト	CBF	n
化合物 1 2 (30 $\mu$ g/kg/分)	3.78 $\pm$ 0.70	3
化合物 1 8 (50 $\mu$ g/kg/分)	3.33 $\pm$ 0.58	3
WRC-470 (1 $\mu$ g/kg/分)	3.14 $\pm$ 0.24	6
GSC21680 (2 $\mu$ g/kg/分)	3.54 $\pm$ 0.093	3
YT-146 (1 $\mu$ g/kg/分)	3.44 $\pm$ 0.47	3

10

「増加倍数」様々なアデノシン受容体アゴニストにより引き起こされる、基線より上の、冠血流量 (CBF) の最大「増加倍数」。データは、各ブタ (n) における 1 回または 2 回の測定の前平均 $\pm$ SEMを示す。

### 【0132】

表 5 に要約したように、様々な  $A_{2A}$  AdoR アゴニストおよび「CVT-化合物」により引き起こされる冠血管拡張の  $t_{0.5}$  および  $t_{0.9}$  は可変であった。本発明の化合物 1 2 および 1 8 により引き起こされる CBF の増加の逆転時間は、CGS 2 1 6 8 0、WRC-0 4 7 0 または YT-1 4 6 より短かった。より重要には、ラット単離灌流心臓のように、ブタ脳心房  $A_{2A}$  受容体に対する  $A_{2A}$  AdoR アゴニストの親和性 ( $pK_i$ ) と、冠血管拡張の逆転時間 ( $t_{0.9}$ ) の間に、有意な ( $P < 0.05$ ) 反比例の関係 ( $r = 0.93$ ) が存在した。ラット単離灌流心臓と、麻酔開胸ブタ調製物において、選択した番号のアゴニストにより引き起こされる冠血管拡張の逆転時間の間には優れた一致があった。

20

### 【0133】

#### 【表 6】

30

開胸麻酔ブタにおいて様々なアデノシン受容体アゴニストにより引き起こされる冠血管拡張の逆転時間

アゴニスト	$t_{0.5}$ (分)	$t_{0.9}$ (分)	n
化合物 1 2 (30 $\mu$ g/kg/分)	2.3 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 1.0	3
化合物 1 8 (50 $\mu$ g/kg/分)	3.1 $\pm$ 0.9	12.0 $\pm$ 1.0	3
WRC-470 (1 $\mu$ g/kg/分)	9.5 $\pm$ 0.8	22.5 $\pm$ 1.6	6
GSC21680 (2 $\mu$ g/kg/分)	9.7 $\pm$ 0.8	21.4 $\pm$ 0.8	3
YT-146 (1 $\mu$ g/kg/分)	17.8 $\pm$ 3.4	32.9 $\pm$ 5.6	3

40

アデノシン受容体アゴニストにより引き起こされる冠動脈血流の増加の 50% および 90% (それぞれ  $t_{0.5}$  および  $t_{0.9}$ ) 逆転までの時間 (分)。数値は、各動物 (n) における 1 回または 2 回の決定の前平均 $\pm$ SEMである。

### 【0134】

化合物 1 8 は、低親和性の  $A_{2A}$  AdoR アゴニストであり、原型アゴニストの CGS 2 1 6 8 0 よりも強度は低い (10 倍)。それにも関わらず、化合物 1 8 は、冠血管拡張を引き起こす完全アゴニストである。しかし、この研究で示したように、その作用の持続

50

時間は、高親和性のアゴニストであるCGS 21680およびWRC - 0470の持続期間よりも数倍短い。従って、化合物18は、短時間作用のA<sub>2A</sub> AdoRアゴニストの冠血管拡張剤である。高親和性のA<sub>2A</sub> AdoRアゴニスト（例えばWRC - 0470、CGS 21680）に比べて、作用持続時間が短いことから、この親和性は低いが、依然として完全なアゴニストの冠血管拡張剤は、心筋の放射性核種造影中の理想的な薬理的「負荷剤」であることが判明し得る。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、ラット単離灌流心臓における、本発明の化合物18のA<sub>1</sub>アデノシン受容体(AdoR)媒介陰性変伝導作用(AV伝導時間)およびA<sub>2A</sub> AdoR媒介血管拡張作用(冠伝導を増加)についての濃度反応曲線である。記号および誤差棒は、4つの各心臓の1回の測定の平均±SEMを示す。EC<sub>50</sub>値(効力)は、最大応答の50%を引き起こす、化合物18の濃度である。

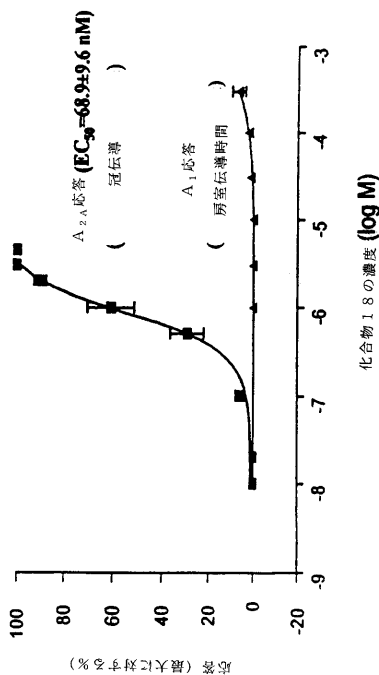
10

【図2】 図2は、モルモット単離灌流心臓における、化合物18のA<sub>1</sub>アデノシン受容体(AdoR)媒介陰性変伝導作用(AV伝導時間)およびA<sub>2A</sub> AdoR媒介血管拡張作用(冠伝導増加)の濃度反応曲線である。記号および誤差棒は、4つの各心臓の1回の測定の平均±SEMを示す。EC<sub>50</sub>値(効力)は、最大応答の50%を引き起こす、化合物18の濃度である。

【図3】 図3は、ラット単離灌流心臓における、アデノシン受容体アゴニストであるCVT510、および、A<sub>2A</sub>アデノシン受容体アゴニストである本発明の化合物18の、房室(AV)伝導時間に対する作用のプロットである。

20

【図1】



【図2】

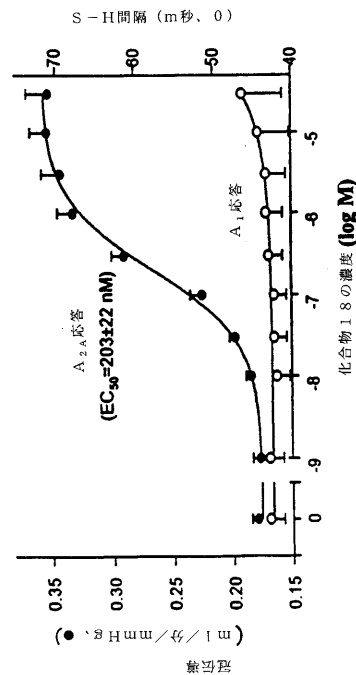


Figure 1

Figure 2

【 図 3 】

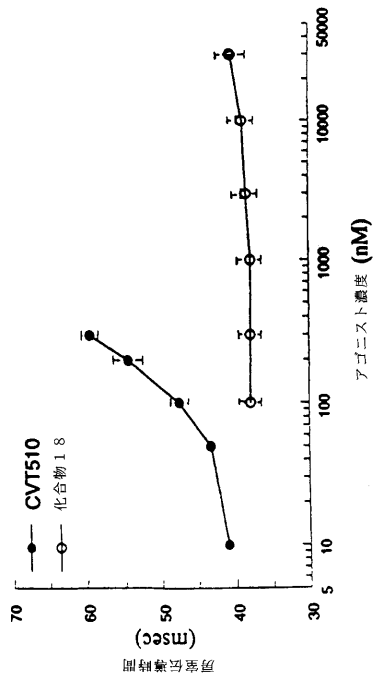


Figure 3

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 H 19/067 (2006.01) C 0 7 H 19/067

(72)発明者 エルザイン、 エルファティール、 オー、  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 5 5 フリーモント クリークウッド ドライブ 4  
6 4 4

(72)発明者 パレ、 ヴェンカタ ピー、  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 4 1 マウンテン ヴュー レインボー ドライブ  
6 0 0

## 合議体

審判長 内田 淳子

審判官 平井 裕彰

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特公昭48-26038(JP,B1)  
国際公開第98/52611(WO,A1)  
国際公開第98/57651(WO,A1)  
特開平8-48631(JP,A)  
Chem. Pharm. Bull., 1975, Vol. 23, No. 4, pages 759 -  
774  
Eur. J. Med. Chem. 1995, Vol. 30 pages 15 - 25

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07H 19/00-19/24