

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-536241**(P2007-536241A)**

(43) 公表日 平成19年12月13日(2007. 12. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 5 7
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 4
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 O 6
C O 7 H 19/167 (2006.01)	C O 7 H 19/167	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-511486 (P2007-511486)	(71) 出願人	501149684
(86) (22) 出願日	平成17年5月3日 (2005. 5. 3)		ユニバーシティ オブ バージニア パテ
(85) 翻訳文提出日	平成18年12月26日 (2006. 12. 26)		ント ファウンデーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/015241		アメリカ合衆国22902バージニア州シ
(87) 国際公開番号	W02005/107463		ャーロツツビル、スウィート300、ウエ
(87) 国際公開日	平成17年11月17日 (2005. 11. 17)		スト・メイン・ストリート250番
(31) 優先権主張番号	60/567, 465	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成16年5月3日 (2004. 5. 3)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100127638
			弁理士 志賀 美苗
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 糖尿病性腎症の処置のためのA_{2A}アデノシンレセプターアゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、有効量のA_{2A} アデノシンレセプターアゴニストを投与することを含む、糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症を処置するための治療方法を提供する。所望により、本発明の方法はタイプ IV PDE 阻害薬の投与を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする患者に有効量の A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストを投与することを含む、糖尿病性腎症を処置するための治療方法。

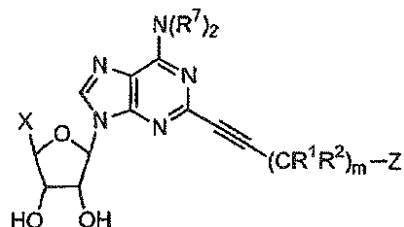
【請求項 2】

A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストを有効量のタイプ IV ホスホジエステラーゼ阻害薬と組み合わせて投与することをさらに含む、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストが以下の式 (I) を有する化合物または医薬上許容されるその塩である、請求項 1 または 2 の方法：

【化 1】



(I)

[式中、

Z は $CR^3R^4R^5$ または NR^4R^5 ;

各 R^1 は、独立に、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 (C_1-C_8) アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキル、複素環、複素環 (C_1-C_8) アルキレン-、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $R^aS(=O)_2-$ 、 $-N=NR^b$ または OPO_2R^a ;

各 R^2 は、独立に、水素、ハロ、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、複素環、複素環 (C_1-C_8) アルキレン-、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレン- ; または

R^1 および R^2 ならびにそれらが結合する原子は、 $C=O$ 、 $C=S$ または $C=NR^d$;

R^4 および R^5 は、それらが結合する原子と一緒にあって、以下を形成する：飽和または部分的に不飽和の、3、4、5、6、7、8、9 または 10 の環原子を有する単環式環、二環式環または芳香環、ここで、該環は、非ペルオキシドオキシ ($-O-$)、チオ ($-S-$)、スルフィニル ($-SO-$)、スルホニル ($-S(O)_2-$) またはアミン ($-NR^b-$) から選択される 1、2、3 または 4 のヘテロ原子を環内に含んでもよい ;

ここで、 R^4 および R^5 を含む環はいずれも、1~14 の R^6 基で置換されている ; ここで、各 R^6 は、独立に、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 (C_1-C_8) アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_6-C_{12}) ビシクロアルキル、複素環または複素環 (C_1-C_8) アルキレン-、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $-NNR^b$ 、 $-OPO_2R^a$ 、あるいは、2つの R^6 基およびそれらが結合する原子は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、あるいは ; 2つの R^6 基およびそれらが結合する 1 または複数の原子は炭素環または複素環を形成しうる ;

R^3 は、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 (C_1-C_8) アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキル、複素環、複素環 (C_1-C_8) アルキレン-、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$

10

20

30

40

50

、 $R^b R^c N$ -、 $R^b R^c NC(=O)$ -、 $R^a C(=O)N(R^b)$ -、 $R^b R^c NC(=O)N(R^b)$ -、 $R^b R^c NC(=S)N(R^b)$ -、 $-OPO_3 R^a$ 、 $R^a OC(=S)$ -、 $R^a C(=S)$ -、 $-SSR^a$ 、 $R^a S(=O)$ -、 $R^a S(=O)_2$ -、 $-NNR^b$ 、 $-OPO_2 R^a$ ；または、 $CR^4 R^5$ により形成される環がアリールまたはヘテロアリールであるか、部分的に不飽和である場合、 R^3 は存在しなくてもよい；

各 R^7 は、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、アリールまたはアリール (C_1-C_8) アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレン-；

Xは、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^b R^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-O C(S)R^a$ 、 $-CH_2OC(S)R^a$ または $-C(S)NR^b R^c$ または $-CH_2N(R^b)(R^c)$ ；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールまたはヘテロアリール基はいずれも、炭素上で、以下からなる群から選択される1以上(例えば、1、2、3または4)の置換基により置換されていてもよい：ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 (C_1-C_8) アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_6-C_{12}) ビスシクロアルキル、複素環または複素環 (C_1-C_8) アルキレン-、アリール、アリールオキシ、アリール (C_1-C_8) アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^a C(=O)O$ -、 $R^a C(=O)$ -、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^b R^c NC(=O)O$ -、 $R^a OC(=O)N(R^b)$ -、 $R^b R^c N$ -、 $R^b R^c NC(=O)$ -、 $R^a C(=O)N(R^b)$ -、 $R^b R^c NC(=O)N(R^b)$ -、 $R^b R^c NC(=S)N(R^b)$ -、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^a OC(=S)$ -、 $R^a C(=S)$ -、 $-SSR^a$ 、 $R^a S(=O)_p$ -、 $R^b R^c NS(O)_p$ -、 $N=NR^b$ 、および $-OPO_2R^a$ ；

ここで、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_6-C_{12}) ビスシクロアルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_8) アルカノイル、 (C_1-C_8) アルキレンまたは複素環はいずれも、部分的に不飽和であってもよい；

各 R^a 、 R^b および R^c は、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、または1-3の (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレンで置換された (C_1-C_8) アルキル；または、 R^b および R^c は、それらが結合する窒素と一緒に、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成する；および

R^d は水素または (C_1-C_6) アルキル；

mは0～約8、pは0～2]。

【請求項4】

R^1 が、水素、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ または $-NHA$ である、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項5】

R^1 が、水素、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ または $-NHAc$ である、請求項1～4のいずれかの方法。

【請求項6】

R^1 が、水素、 OH 、 OMe または NH_2 である、請求項5の方法。

【請求項7】

R^1 が、水素、 OH または NH_2 である、請求項6の方法。

【請求項8】

R^1 が水素または OH である、請求項7の方法。

【請求項9】

R^2 が、水素、 (C_1-C_8) アルキル、シクロプロピル、シクロヘキシルまたはベンジルである、請求項1～8のいずれかの方法。

【請求項10】

R^2 が、水素、メチル、エチルまたはプロピルである、請求項9の方法。

【請求項11】

R^2 が水素またはメチルである、請求項10の方法。

【請求項12】

R^2 が水素である、請求項11の方法。

【請求項13】

R^1 、 R^2 およびそれらが結合する炭素原子がカルボニル ($C=O$)である、請求項 1 ~ 8 のいずれかの方法。

【請求項 1 4】

R^3 が、水素、OH、OMe、OAc、 NH_2 、NHMe、NMe₂またはNHAcである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかの方法。

【請求項 1 5】

R^3 が、水素、OH、OMeまたは NH_2 である、請求項 1 4 の方法。

【請求項 1 6】

R^3 が、水素、OHまたは NH_2 である、請求項 1 5 の方法。

【請求項 1 7】

R^3 が水素またはOHである、請求項 1 6 の方法。

【請求項 1 8】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含む環が、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン、デカリン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、およびピラゾリジンである、請求項 1 ~ 1 7 のいずれかの方法。

【請求項 1 9】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含む環が、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、およびピラゾリジンである、請求項 1 8 の方法。

【請求項 2 0】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含む環が、シクロヘキサン、ピペリジンまたはピペラジンである、請求項 1 9 の方法。

【請求項 2 1】

R^6 が、(C_1 - C_8)アルキルもしくは置換(C_1 - C_8)アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ またはアリアルである、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかの方法。

【請求項 2 2】

R^6 が、(C_1 - C_8)アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ またはアリアルである、請求項 2 1 の方法。

【請求項 2 3】

R^6 が、メチル、エチル、ブチル、OH、 OR^a 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 NR^bR^c またはフェニルである、請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 4】

R^6 が、OH、OMe、メチル、エチル、t-ブチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、OAc、 NH_2 、NHMe、NMe₂、NHEtまたはN(Et)₂である、請求項 2 3 の方法。

【請求項 2 5】

R^6 が、メチル、エチル、t-ブチル、フェニル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ または $(=O)CR^a$ である、請求項 2 4 の方法。

【請求項 2 6】

R^6 は、メチル、エチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ またはOAcである、請求項 2 5 の方法。

【請求項 2 7】

R^6 が、 $-(CH_2)_{1-2}OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NHR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NHR^a$ または $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NR^bR^c$ である、請求項 2 6 の方法。

【請求項 2 8】

10

20

30

40

50

R^6 が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OAc}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ または $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 27 の方法。

【請求項 29】

R^6 が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OAc}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 OCO_2CH_3 、 $-\text{OCO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ または $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 28 の方法。

【請求項 30】

$R^4 R^5$ 環上で置換された R^6 基の数が 1 ~ 約 4 である、請求項 1 ~ 29 のいずれかの方法。

【請求項 31】

R^a および R^b が、独立に、水素、 (C_1-C_4) アルキル、アリールまたはアリール (C_1-C_8) アルキレンである、請求項 1 ~ 30 のいずれかの方法。

10

【請求項 32】

R^a および R^b が、独立に、水素、メチルまたはエチル、フェニルまたはベンジルである、請求項 31 の方法。

【請求項 33】

R^a が (C_1-C_8) アルキルである、請求項 32 の方法。

【請求項 34】

R^a が、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである、請求項 33 の方法。

【請求項 35】

R^a が、メチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチルまたは *tert*-ブチルである、請求項 34 の方法。

20

【請求項 36】

R^b および R^c ならびにそれらが結合する原子が環を形成する、請求項 1 ~ 35 のいずれかの方法。

【請求項 37】

R^7 が、水素、アルキル、アリールまたはアリール (C_1-C_8) アルキレンである、請求項 1 ~ 36 のいずれかの方法。

【請求項 38】

R^7 が、水素、メチルまたはエチル、フェニルまたはベンジルである、請求項 37 の方法。

【請求項 39】

R^7 が H またはメチルである、請求項 38 の方法。

30

【請求項 40】

$\text{N}(\text{R}^7)_2$ が、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ；エチルアミノ；ペンチルアミノ、ジフェニルエチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、ジエチルアミノまたはベンジルアミノである、請求項 1 ~ 39 のいずれかの方法。

【請求項 41】

$\text{N}(\text{R}^7)_2$ が、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ；エチルアミノ；ジエチルアミノまたはベンジルアミノである、請求項 40 の方法。

【請求項 42】

$\text{N}(\text{R}^7)_2$ がアミノまたはメチルアミノである、請求項 41 の方法。

40

【請求項 43】

X が、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ である、請求項 1 ~ 42 のいずれかの方法。

【請求項 44】

X が $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ である、請求項 43 の方法。

【請求項 45】

X が $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 44 の方法。

【請求項 46】

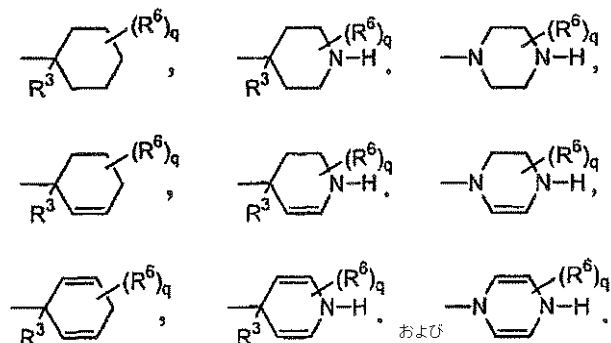
m が、0、1 または 2 である、請求項 1 ~ 45 のいずれかの方法。

【請求項 47】

50

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含む環が以下からなる群から選択される、請求項 1 ~ 46 のいずれかの方法：

【化 2】

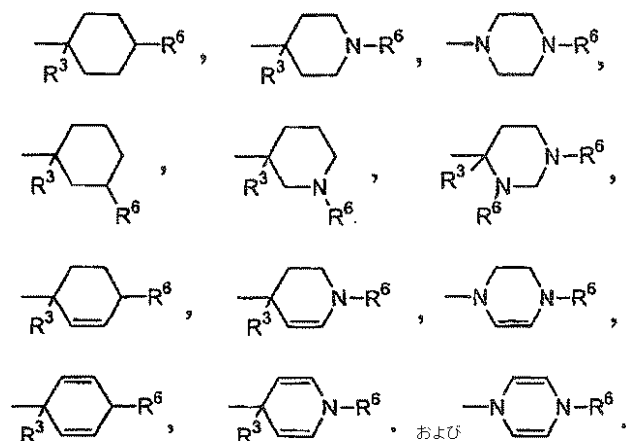


10

【請求項 48】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含む環が以下からなる群から選択される、請求項 47 の方法：

【化 3】



20

【請求項 49】

R^4 および R^5 を含む環が以下である、請求項 47 の方法：2-メチルシクロヘキサン、2,2-ジメチルシクロヘキサン、2-フェニルシクロヘキサン、2-エチルシクロヘキサン、2,2-ジエチルシクロヘキサン、2-tert-ブチルシクロヘキサン、3-メチルシクロヘキサン、3,3-ジメチルシクロヘキサン、4-メチルシクロヘキサン、4-エチルシクロヘキサン、4-フェニルシクロヘキサン、4-tert-ブチルシクロヘキサン、4-カルボキシメチルシクロヘキサン、4-カルボキシエチルシクロヘキサン、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン、2,4-ジメチルシクロペンタン、4-シクロヘキサンカルボン酸、4-シクロヘキサンカルボン酸エステルまたは4-メチルオキシアルカノイル-シクロヘキサン。

30

【請求項 50】

R^4 および R^5 を含む環が以下である、請求項 47 の方法：4-ピペリジン、4-ピペリジン-1-カルボン酸、4-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸プロピルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸プロピルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン、3-ピペリジン-1-カルボン酸、3-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1,4-ピペラジン、4-ピペラジン-1-カルボン酸、4-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル、4-ピペラジン-1-カルボン酸プロピルエステル、4-ピペラ

40

50

ジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1,3-ピペラジン、3-ピペラジン-1-カルボン酸、3-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル、3-ピペラジン-1-カルボン酸プロピルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸プロピルエステルまたは1-ピペリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

【請求項 5 1】

R⁴およびR⁵を含む環が以下である、請求項 5 0 の方法：2-メチルシクロヘキサン、2,2-ジメチルシクロヘキサン、2-フェニルシクロヘキサン、2-エチルシクロヘキサン、2,2-ジエチルシクロヘキサン、2-tert-ブチルシクロヘキサン、3-メチルシクロヘキサン、3,3-ジメチルシクロヘキサン、4-メチルシクロヘキサン、4-エチルシクロヘキサン、4-フェニルシクロヘキサン、4-tert-ブチルシクロヘキサン、4-カルボキシメチルシクロヘキサン、4-カルボキシエチルシクロヘキサン、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン、2,4-ジメチルシクロペンタン、4-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、4-ピペリジン、4-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル、tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステルまたは1-ピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、3-ピペリジン、3-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

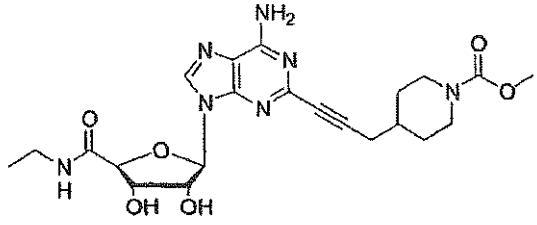
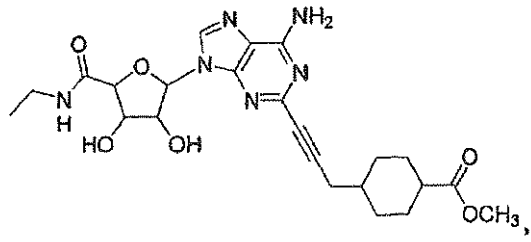
10

20

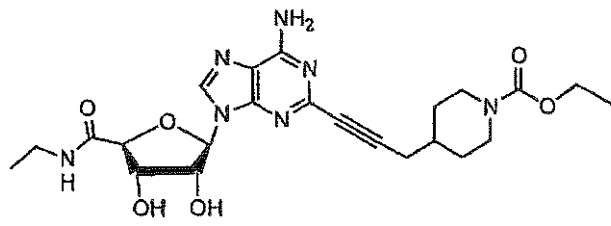
【請求項 5 2】

A_{2A} アデノシンレセプター化合物が以下の式を有する、請求項 3 の方法：

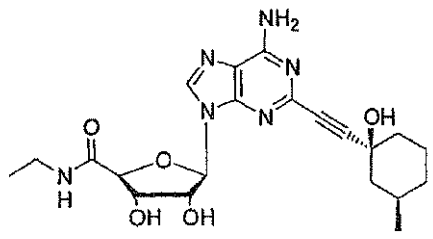
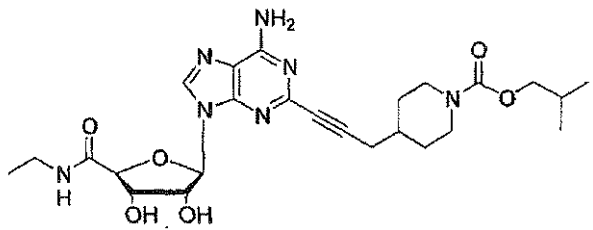
【化 4】



10

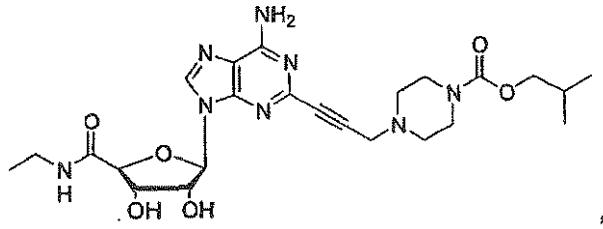
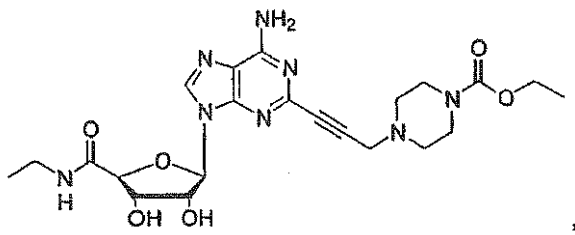


20

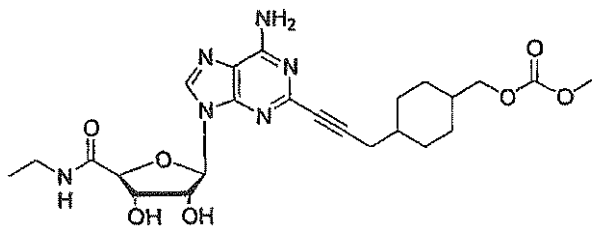


30

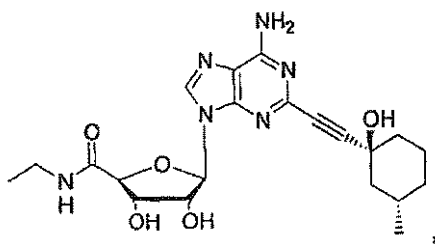
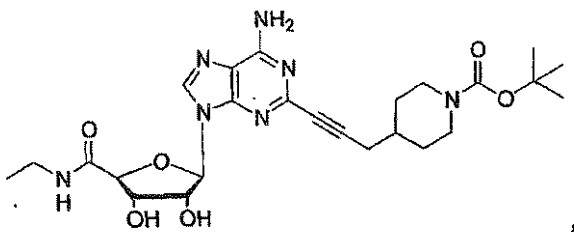
【化 5】



10

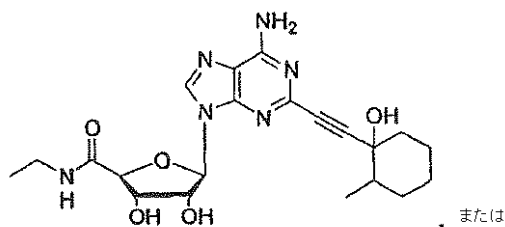
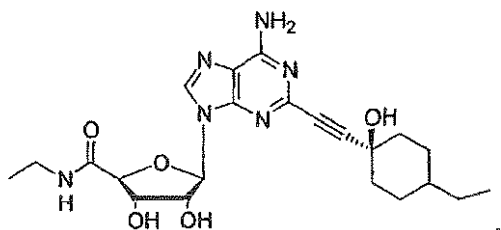


20

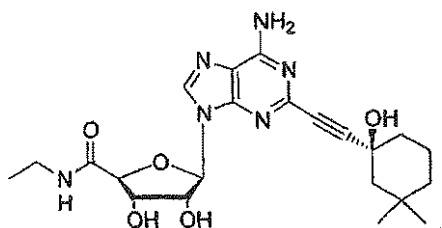


30

【化 6】



, または



10

20

【請求項 5 3】

Zが $CR^3R^4R^5$; 各 R^1 、 R^2 および R^3 が水素; R^4 および R^5 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3、4、5、6、7、8、9または10の環原子を有するシクロアルキル環を形成する; および、

ここで、 R^4 および R^5 を含む環が、 $-(CH_2)_{0-6}-Y$ により置換されている; ここで、Yは、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-CH_2OC(S)R^a$ または $C(S)NR^bR^c$ または $-CH_2N(R^a)(R^b)$;

各 R^7 が、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、アリールまたはアリール (C_1-C_8) アルキレン; 30

Xが、 CH_2OR^a 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-CH_2OC(S)R^a$ または $C(S)NR^bR^c$ または $-CH_2N(R^b)(R^c)$;

各 R^a 、 R^b および R^c が、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、または1-3の (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレンで置換された (C_1-C_8) アルキル; または R^b および R^c が、それらが結合する窒素と一緒に、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成する; および
mが0~約6;

、または医薬上許容されるその塩である、請求項 3 の方法。

40

【請求項 5 4】

A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストが、ATL-146e、AB-1、AB-3またはJR-3213である、請求項 3 の方法。

【請求項 5 5】

A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストがATL-146eである、請求項 3 の方法。

【請求項 5 6】

タイプ IV ホスホジエステラーゼ 阻害薬がロリプラムまたは医薬上許容されるその塩である、請求項 2 ~ 5 5 のいずれかの方法。

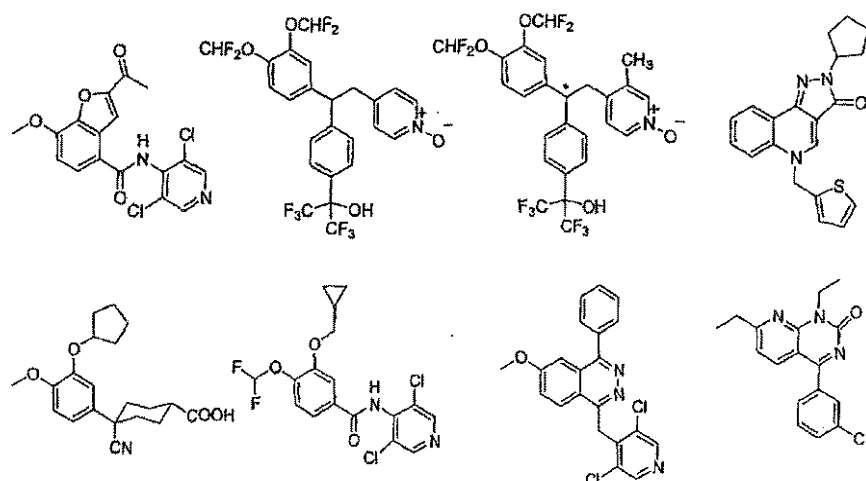
【請求項 5 7】

タイプ IV ホスホジエステラーゼ 阻害薬が以下からなる群から選択されるか、医薬上

50

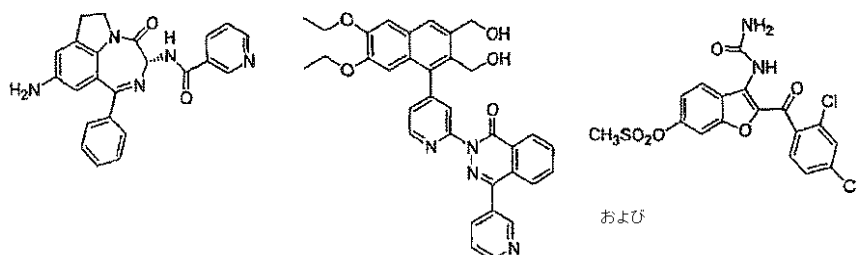
許容されるその塩である、請求項 2 ~ 5 5 のいずれかの方法：

【化 7】



10

【化 8】



20

【請求項 5 8】

アデノシン A_{2A} アゴニストの有効性が選択的アデノシン A_{2A} レセプターアンタゴニスト ZM 241385により阻害される、請求項 1 ~ 5 7 のいずれかの方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

政府による資金供与

本明細書に記載の発明は、国立衛生研究所による認可番号DK58413-02A1の下、政府の援助によりなされた。米国政府は本発明において一定の権限を有する。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、糖尿病、特に糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症により引き起こされる炎症を処置する方法を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

40

糖尿病は、米国における末期腎疾患（ESRD）の最も一般的な原因であり、透析または移植開始時の腎不全の患者の ~ 40%を占める。糖尿病性腎症（DN）は、糖尿病の結果起こりうる、腎不全およびESRDの主要な原因である腎臓疾患である。腎臓に対する要求の増加は、平均以上の糸球体ろ過率（GFR）により示唆される。高グルコースレベルは、血液が腎臓に入るところである糸球体に損傷をもたらすと考えられている。DNを患う患者では、腎臓における繊細な過システムが損傷され、まずアルブミンなどの大きな血中タンパク質が漏出しやすくなり、それは次いで尿から消失する。

【0 0 0 4】

典型的には、DNは血中グルコースレベルを制御することによって予防または制御される。これは、糖尿病性腎症および他の糖尿病合併症の発症を予防し、進行を遅らせるのに使

50

用されている。DNは、少量のタンパク質が尿中に現れることで始まり、これはミクロアルブミン尿と呼ばれる。約10-15年にわたり蛋白尿が増加する可能性があり、ネフローゼ症候群を発症しうる。蛋白尿症の発症は、血液から毒素を除去する腎臓の能力を低下させ、5-10年後に腎臓がほぼ完全にこれらの毒素を血液から除去できなくなる。これが「末期腎疾患」(ESRD)と呼ばれ、処置しなければ死に至ることもある。

【0005】

DN患者において発達または悪化する異常な状態は、高血圧である。これは最初に生じる症状(異常)でありうる。糖尿病性腎症はまた、体全体における血管疾患の悪化の徴候である。糖尿病性眼疾患が通常この段階までに存在し、それはより細い血管への損傷を示唆する。より大きな血管(動脈)はほぼ常に影響を受ける。これは、心臓発作、脳卒中および循環器疾患を、より高頻度に、通常より若い年齢でもたらしうる。一般的に、糖尿病はまた、小神経を損傷し、「糖尿病性末梢性腎症」および「自律神経障害」を引き起こしうる。このように、糖尿病性腎症(DN)は、顕著に高い罹患率および死亡率に関係している。

10

【0006】

現在のDNの処置方法には血圧の管理が含まれる。これを達成するには、通常2以上のタイプの血圧薬が必要とされる。血圧の制御に使用される2つのクラスの薬物が特筆すべきものである。これらは、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬とアンギオテンシン II(AT II)レセプターアンタゴニストである。多くの研究により、ACE阻害薬が蛋白尿の減少および腎臓疾患の進行において他のクラスの薬物と比較して優れた効力を有することが示されている。これらの薬物は、大血管において血圧を減少させるだけでなく、腎臓のろ過システム(糸球体と呼ばれる)に直接作用もする。これらの薬物の使用は好まれる傾向にあるが、一部の人に対しては有害作用を有することがあるためモニタリングの必要がある。AT IIレセプターアンタゴニストも同様の効果を有すると考えられるため、これらはACE阻害薬に耐容性のない人に使用されることが多い。

20

【0007】

したがって、糖尿病性腎疾患、特に糖尿病性腎症の処置および/または予防のための治療において有用な、さらなる方法および好適な医薬物質を開発する必要がある。現在、糖尿病性腎疾患に伴う腎臓損傷、例えば糖尿病性腎症および糖尿病性腎症に伴う腎臓損傷、を処置する方法が必要とされている。

30

【発明の開示】

【0008】

本発明は、それを必要とする患者に有効量の A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストを投与することを含む、糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症を処置するための治療方法を提供する。 A_{2A} ARアゴニストの有益な効果は、ラットを用いたインビボ実験モデルにおいて示された。

【0009】

A_{2A} アデノシンレセプターのアゴニストは、腎臓の糖尿病性腎症の処置および/または予防に有用である。アデノシン A_{2A} アゴニストの効果は、タイプ IV ホスホジエステラーゼ阻害薬、例えばロリプラムによって増強することができる。

40

【0010】

本発明はまた、薬物療法における A_{2A} アデノシンレセプターアゴニスト化合物の使用(例えば、糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症の処置における使用)、および哺乳類、例えばヒトにおいて糖尿病により誘発される炎症を低減および処置するための医薬の製造のための A_{2A} アデノシンレセプターアゴニスト化合物の使用、を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明は、それを必要とする患者に有効量の A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストを投与することを含む、糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症を処置するための治療方法を提供する。 A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストは、腎臓の糖尿病性腎症の処置および/ま

50

たは予防に使用することができる。アデノシン A_{2A} アゴニストの効果は、タイプ IV ホスホジエステラーゼ阻害薬、例えばロリプラムによって増強することができる。

【0012】

別の実施形態において、本発明は、薬物療法における A_{2A} アデノシンレセプターアゴニスト化合物の使用（例えば、糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症の処置における使用）、および哺乳類、例えばヒトにおいて糖尿病により誘発される炎症を低減および処置するための医薬の製造のための A_{2A} アデノシンレセプターアゴニスト化合物の使用、を提供する。

【0013】

本発明は、有効量の A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストをDNの処置が必要な患者に投与することによりDNを処置するための一般的方法を提供する。多数のアデノシン A_{2A} レセプターアゴニストが当業界にて知られている。 A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストのいくつかの群を本明細書に開示する。しかしながら、当業者は、大きな困難なくさらなる A_{2A} レセプターアゴニストを製造することができる。アデノシンレセプターアゴニストの糖尿病性腎症に対する有効性は、 A_{2A} レセプターアゴニストについて知られていた用途に基づき予測できないものであった。 A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストの有効性がこれら化合物の一般的性質であり、単に本明細書で試験した実際の化合物に特異的な性質ではない、と信ぜられる科学的理由がある。

【0014】

選択的アデノシン A_{2A} レセプターアゴニストは、既知の A_{2A} レセプターが有効であることが示されている既知のインビトロまたはインビボモデルにおいてその A_{2A} レセプターアゴニストの活性を阻害する選択的アデノシン A_{2A} レセプターアンタゴニスト ZM 241385 の能力によって、同定することができる。

【0015】

特記なき限り、以下の定義を使用する。ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。アルキル、アルコキシ、アラキル、アルキルアリールなどは、直鎖および分岐鎖アルキル基の両方を表す；しがしながら、個々のラジカル、例えば「プロピル」は、直鎖ラジカルのみを包含し、分岐鎖異性体、例えば「イソプロピル」は具体的に述べられる。アリールは、フェニルラジカルまたは約9～10の環原子を有し少なくとも1つの環が芳香族性であるオルト融合二環式炭素環ラジカルを含む。ヘテロアリールは、炭素および1～4のヘテロ原子からなる5または6の環原子を含む単環式芳香環の環炭素を介して結合するラジカル、ここで各ヘテロ原子は非ペルオキシド酸素、硫黄、およびN(X) からなる群から選択され、Xは存在しないか、またはH、O、(C₁-C₄)アルキル、フェニルまたはベンジルである、およびそれから誘導される約8～10の環原子のオルト融合二環式複素環のラジカル、特にベンズ誘導体、またはプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンジラジカルをそれに融合することによって誘導された誘導体、を包含する。

【0016】

当業者は、式 (I)、(II)、(III)、および (IV) の化合物は2以上のキラル中心を有し、光学活性なラセミ体にて単離できることを理解する。好ましくは、化合物のリボシド部分はD リボースから誘導され、すなわち糖環に対して3', 4' ヒドロキシル基が であり、2' および5' の基が である (3R, 4S, 2R, 5S)。シクロヘキシル基上の2つの基が1および4位の場合、それらは好ましくはトランスである。一部の化合物は多型性 (polymorphism) を示しうる。理解されるべきことに、本発明は本明細書に記載の有用な性質を有する本発明の化合物のいずれのラセミ体、光学活性体、多型体、または立体異性体またはそれらの混合物をも包含し、光学活性体を調製する方法（例えば、再結晶化技術または酵素的技術によるラセミ体の分割、光学活性な出発材料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフィー分離による）および本明細書に記載の試験または当業界にて周知の他の同様の試験を用いてアデノシンアゴニスト活性を測定する方法は、当業界において周知である。

【0017】

10

20

30

40

50

ラジカル、置換基および範囲について以下に挙げる具体的および好ましい意味は、単なる例示である；それらは、他の一定の意味またはラジカルおよび置換基について規定された範囲内の他の意味を排除しない。

【0018】

具体的には、 (C_1-C_8) アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチルでありうる。本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、ビシクロアルキル（ノルボルニル、2.2.2-ビシクロオクチルなど）およびトリシクロアルキル（アダマンチルなど）を包含し、それらは1-2のN、0またはSを含んでいてもよい。シクロアルキルはまた、(シクロアルキル)アルキルを包含する。つまり、 (C_3-C_8) シクロアルキルは、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、シクロオクチルなどでありうる。 C_3-C_7 シクロアルケニルは、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルなどでありうる。 (C_1-C_8) アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキシルオキシでありうる； (C_2-C_4) アルケニルは、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルでありうる； (C_1-C_6) アルカノイルは、アセチル、プロパノイルまたはブタノイルでありうる；ハロ(C_1-C_6)アルキルは、ヨードメチル、プロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルでありうる；ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキルは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル、または6-ヒドロキシヘキシルでありうる； (C_1-C_6) アルコキシカルボニル ($-CO_2R^2$)は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、またはヘキシルオキシカルボニルでありうる； (C_1-C_6) アルキルチオは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、またはヘキシルチオでありうる；アリールは、フェニル、インデニル、またはナフチルでありうる；およびヘテロアリールは、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、チアゾリル、イソチアゾイル、ピラキソリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ブリジル（またはそのNオキシド）、チエンチル、ピリミジニル（またはそのNオキシド）、インドリル、イソキノリル（またはそのNオキシド）またはキノリル（またはそのNオキシド）でありうる。

【0019】

アリールは、フェニルラジカルまたは約9~10の環原子を有し少なくとも1つの環が芳香族性であるオルト融合二環式炭素環ラジカルを意味する。ヘテロアリールは、炭素および1、2、3または4のヘテロ原子からなる5または6の環原子を含む単環式芳香環のラジカル、ここで各ヘテロ原子は非ペルオキシド酸素、硫黄およびN(Y) からなる群から選択され、Yは存在しないか、またはH、O、 (C_1-C_8) アルキル、フェニルまたはベンジルである、およびそれから誘導される約8~10の環原子のオルト融合二環式複素環のラジカル、特にベンズ誘導体、またはプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンジラジカルをそれに融合することによって誘導された誘導体、を意味する。

【0020】

用語「複素環」は、通常、3~約10の環原子を有し、飽和または部分的に不飽和であってよく、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1つ（例えば、1、2または3）のヘテロ原子を含む非芳香族性複素環基を表す。具体的には、「複素環」基は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1以上のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式の基を含む。「複素環」基はまた、環原子に結合する1以上のオキソ基 (=O) を含む。複素環基の非限定的な例には、1,3-ジオキサラン、1,4-ジオキサン、1,4

-ジチアン、2H-ピラン、2-ピラゾリン、4H-ピラン、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、モルホリン、ピペラジニル、ピペリジン、ピペリジル、ピラゾリジン、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジン、ピロリン、キヌクリジン、チオモルホリンなどが含まれる。

【0021】

用語「アルキレン」は、二価の直鎖または分岐鎖炭化水素鎖（例えばエチレン $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）を意味する。

【0022】

用語「アリール (C_1 - C_8)アルキレン」は、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、ナフチルメチルなどを含む。

10

【0023】

本明細書で使用する場合、用語「処置」または「処置する」には、疾患または状態に関する限りにおいて、疾患または状態の発症を予防すること、疾患または状態を阻害すること、疾患または状態を除去すること、および/または疾患または状態の1以上の症状を緩和することが含まれる。

【0024】

本明細書で使用する場合、用語「併用」とは、医薬物質の共投与、例えばPDE IV 阻害薬または他の医薬物質と $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシンレセプターアゴニストとの共投与を意味する。かかる物質と $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシンレセプターアゴニストは、同時に、または混合物として投与してもよく、あるいは連続して投与してもよい。 $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシンレセプターアゴニストの連続投与は、その物質の前であってもよく、その物質の投与後数分から最大48時間以内であってもよい。好ましくは、 $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシンレセプターアゴニストの投与は、約24時間、より好ましくは約12時間以内である。

20

【0025】

各種炭化水素含有部分の炭素原子含量は、その部分における炭素原子の最小および最大数を示す接頭語により示され、すなわち、接頭語 C_i - C_j は整数「i」から整数「j」までの炭素原子を含む部分を示す。つまり、例えば (C_1 - C_8)アルキルは、1~8の炭素原子を含むアルキルを意味する。

【0026】

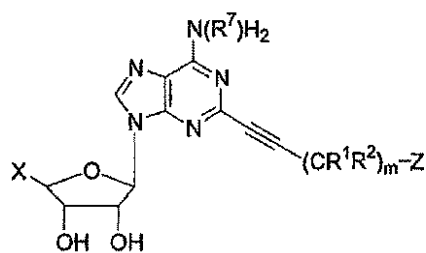
本発明の化合物は、通常、IUPACまたはCAS命名法にしたがい命名される。当業者に周知の略語が使用されることもある（例えば、フェニルについて「Ph」、メチルについて「Me」、エチルについて「Et」、時間について「h」および室温について「rt」）。

30

【0027】

ある実施形態において、本発明の実施に有用な $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシンレセプターアゴニストには、以下の式 (I) を有する化合物または医薬上許容されるその塩が含まれる：

【化1】



(I)

40

[式中、

Zは、 $\text{CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ または NR^4R^5 ；各 R^1 は、独立に、水素、ハロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、(C_1 - C_8)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C_3 - C_8)シクロアルキル、複素環、複素環 (C_1 - C_8)アルキレン-、アリール、アリール (C_1 - C_8)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1 - C_8)アルキレン-、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{R}^a\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^a\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}$
 O_2R^a 、 $\text{R}^b\text{R}^c\text{NC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^a\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$ 、 $\text{R}^b\text{R}^c\text{N}-$ 、 $\text{R}^b\text{R}^c\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^a\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$ 、 $\text{R}^b\text{R}^c\text{NC}(=$

50

0)N(R^b)-、R^bR^cNC(=S)N(R^b)-、-OPO₃R^a、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-、R^aS(=O)₂-、-N=NR^bまたは-OPO₂R^a;

各R²は、独立に、水素、ハロ、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、複素環、複素環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-;または

R¹およびR²ならびにそれらが結合する原子は、C=O、C=SまたはC=NR^d、

R⁴およびR⁵は、それらが結合する原子と一緒にあって、飽和または部分的に不飽和の、3、4、5、6、7、8、9または10の環原子を有する単環式環、二環式環または芳香環を形成し、それは非ペルオキシドオキシ(-O-)、チオ(-S-)、スルフィニル(-SO-)、スルホニル(-S(O)₂-)またはアミン(-NR^b-)から選択される1、2、3または4のヘテロ原子を環内に含んでいてもよい;

ここで、R⁴およびR⁵を含む環はいずれも、0~14のR⁶基で置換されている;ここで各R⁶は、独立に、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁-C₈)シクロアルキル、(C₆-C₁₂)ビスシクロアルキル、複素環または複素環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^bR^cNC(=O)O-、R^aOC(=O)N(R^b)-、R^bR^cN-、R^bR^cNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=S)N(R^b)-、-OPO₃R^a、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-、-NNR^b、-OPO₂R^aであるか、あるいは2つのR⁶基およびそれらが結合する原子は、C=O、C=Sであるか、;あるいは、2つのR⁶基は、それらが結合する原子(1または複数)と一緒にあって、炭素環または複素環を形成しうる;

R³は、水素、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、複素環、複素環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^bR^cNC(=O)O-、R^aOC(=O)N(R^b)-、R^bR^cN-、R^bR^cNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=S)N(R^b)-、-OPO₃R^a、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-、R^aS(=O)₂-、-NNR^b、-OPO₂R^a;または、CR⁴R⁵により形成される環がアリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは部分的に不飽和である場合、R³は不在でありうる;

各R⁷は、独立に、水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、アリールまたはアリール(C₁-C₈)アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-;

Xは、-CH₂OR^a、-CO₂R^a、-OC(O)R^a、-CH₂OC(O)R^a、-C(O)NR^bR^c、-CH₂SR^a、-C(S)OR^a、-O C(S)R^a、-CH₂OC(S)R^aまたは-C(S)NR^bR^cまたは-CH₂N(R^b)(R^c);

ここで、R¹、R²、R³、R⁶およびR⁷のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールまたはヘテロアリール基はいずれも、炭素上で、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₆-C₁₂)ビスシクロアルキル、複素環または複素環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリールオキシ、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^bR^cNC(=O)O-、R^aOC(=O)N(R^b)-、R^bR^cN-、R^bR^cNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=S)N(R^b)-、-OPO₃R^a、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)_p-、R^bR^cNS(O)_p-、N=NR^bおよび-OPO₂R^aからなる群から選択される1以上(例えば、1、2、3または4)の置換基により置換されていてもよい;

ここで、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₆-C₁₂)ビスシクロアルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、(C₁-C₈)アルカノイル、(C₁-C₈)アルキレンまたは複素環はいずれも、部分的に不飽和であってよい;

各R^a、R^bおよびR^cは、独立に、水素、(C₁-C₈)アルキル、または1-3の(C₁-C₈)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₁-C₈)アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレンで置換された(C₁-C₈)アルキル;またはR^bおよびR^cは、それらが結合する窒素と一緒にあって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成する;およびR^dは、水素または

(C₁-C₆)アルキル； mは0～約8、 pは0～2]。

【0028】

別の実施形態において、本発明は、ZがNR⁴R⁵の場合にmが少なくとも1である式(1)の化合物の使用を含む。

【0029】

ラジカル、置換基および範囲について以下に挙げる具体的および好ましい意味は単なる例示である；それらは他の一定の意味またはラジカルおよび置換基について規定された範囲内の他の意味を排除しない。

【0030】

R¹の具体的な意味は、水素、-OH、-CH₂OH、-OMe、-OAc、-NH₂、-NHMe、-NMe₂または-NHAcである。 10

【0031】

R¹の別の具体的な意味は、水素、-OH、-OMe、-OAc、-NH₂、-NHMe、-NMe₂または-NHAcである。

【0032】

R¹の別の具体的な意味は、水素、-OH、-OMeまたは-NH₂である。

【0033】

R¹の別の具体的な意味は、水素、-OHまたは-NH₂である。

【0034】

R¹のより具体的な意味は、水素またはOHである。 20

【0035】

R¹、R²およびそれらが結合する炭素原子の具体的な意味は、カルボニル (C=O)である。

【0036】

R²の具体的な意味は、水素または(C₁-C₈)アルキル、シクロプロピル、シクロヘキシルもしくはベンジルである。

【0037】

R²の別の具体的な意味は、水素、メチル、エチルまたはプロピルである。

【0038】

R²の別の具体的な意味は、水素またはメチルである。

【0039】

R²のより具体的な意味は、水素である。 30

【0040】

R³の具体的な意味は、水素、OH、OMe、OAc、NH₂、NHMe、NMe₂またはNHAcである。

【0041】

R³の別の具体的な意味は、水素、OH、OMeまたはNH₂である。

【0042】

R³の別の具体的な意味は、水素、OHまたはNH₂である。

【0043】

R³のより具体的な意味は、水素またはOHである。 40

【0044】

R⁴、R⁵およびそれらが結合する原子を含む環の具体的な意味は、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン、デカリン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、およびピラゾリジンである。

【0045】

R⁴、R⁵およびそれらが結合する原子を含む環のより具体的な意味は、シクロヘキサン、ピペリジンまたはピペラジンである。

【0046】

R^6 の具体的な意味は、 (C_1-C_8) アルキルもしくは置換 (C_1-C_8) アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ またはアリアルである。

【0047】

R^6 の別の具体的な意味は、 (C_1-C_8) アルキル、 OR^a 、 CO_2R^a 、 $R^aC(=O)$ 、 $R^aC(=O)O$ 、 R^bR^cN 、 $R^bR^cNC(=O)$ またはアリアルである。

【0048】

R^6 の別の具体的な意味は、メチル、エチル、ブチル、OH、 OR^a 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ またはフェニルである。

【0049】

R^6 の別の具体的な意味は、OH、OMe、メチル、エチル、*t*-ブチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ または $-N(Et)_2$ である。 10

【0050】

R^6 の別の具体的な意味は、 $-(CH_2)_{1-2}OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NHR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NHR^a$ または $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NR^bR^c$ である。

【0051】

R^6 の別の具体的な意味は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(=O)CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2OCO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ または $-(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ である。

【0052】

R^6 の別の具体的な意味は、メチル、エチル、*t*-ブチル、フェニル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ または $R^aC(=O)-$ である。 20

【0053】

R^6 の別の具体的な意味 R^6 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 OCO_2CH_3 、 $-OCO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ または $-(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ である。

【0054】

R^6 のより具体的な意味 R^6 は、メチル、エチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ または $R^aC(=O)-$ である。

【0055】

R^4R^5 環上で置換された R^6 基の具体的な数は、1から約4である。

【0056】

R^a および R^b の具体的な意味は、独立に、水素、 (C_1-C_4) アルキル、アリアルまたはアリアル (C_1-C_8) アルキレンである。 30

【0057】

R^a および R^b のより具体的な意味は、独立に、水素、メチル、エチル、フェニルまたはベンジルである。

【0058】

R^a のより具体的な意味は、 (C_1-C_8) アルキルである。

【0059】

R^a の別の具体的な意味は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。

【0060】

R^a のより具体的な意味は、メチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチルまたは*tert*-ブチルである。 40

【0061】

R^b および R^c の別の具体的な意味は、環である。

【0062】

R^7 の具体的な意味は、水素、アルキル、アリアルまたはアリアル (C_1-C_8) アルキレンである。

【0063】

R^7 の別の具体的な意味は、水素、メチルまたはエチル、フェニルまたはベンジルである。

【 0 0 6 4 】

R^7 のより具体的な意味は、Hまたはメチルである。

【 0 0 6 5 】

$-N(R^7)_2$ の具体的な意味は、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ペンチルアミノ、ジフェニルエチルアミノ、ピリジルメチルアミノ ($-NR-CH_2-Pyr$ 、ここでRは本明細書に記載の好適な基である)、ジエチルアミノまたはベンジルアミノである。

【 0 0 6 6 】

$N(R^7)_2$ の具体的な意味は、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジフェニルエチルアミノ、ペンチルアミノまたはベンジルアミノである。

【 0 0 6 7 】

$N(R^7)_2$ の具体的な意味は、アミノまたはメチルアミノである。

10

【 0 0 6 8 】

Xの具体的な意味は、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ である。

【 0 0 6 9 】

Xの別の具体的な意味は、 $-CH_2OR^a$ または $-C(O)NR^bR^c$ である。

【 0 0 7 0 】

Xのより具体的な意味は、 $-CH_2OH$ または $-C(O)NHCH_2CH_3$ である。

【 0 0 7 1 】

mの具体的な意味は、0、1または2である。

【 0 0 7 2 】

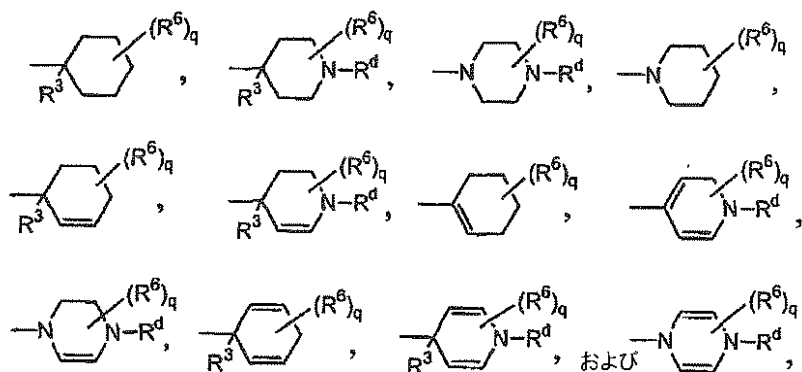
mのより具体的な意味は、0または1である。

20

【 0 0 7 3 】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含む環の具体的な例には以下が含まれる：

【 化 2 】



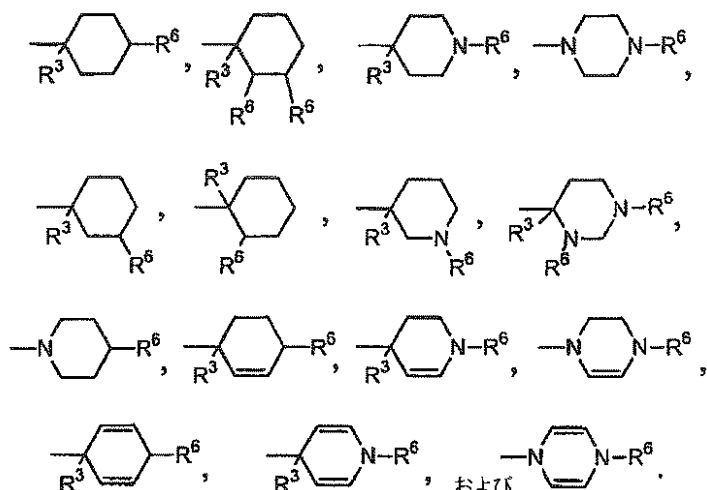
30

[式中、qは0~14であり、 R^d は水素または R^6 である、ただし、qが0の場合、 R^d は水素ではない]。

【 0 0 7 4 】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含む環のより具体的な例には以下が含まれる：

【化 3】



【 0 0 7 5 】

R⁴、R⁵およびそれらが結合する原子を含む環の具体的な意味は以下である：2-メチルシクロヘキサン、2,2-ジメチルシクロヘキサン、2-フェニルシクロヘキサン、2-エチルシクロヘキサン、2,2-ジエチルシクロヘキサン、2-tert-ブチルシクロヘキサン、3-メチルシクロヘキサン、3,3-ジメチルシクロヘキサン、4-メチルシクロヘキサン、4-エチルシクロヘキサン、4-フェニルシクロヘキサン、4-tert-ブチルシクロヘキサン、4-カルボキシメチルシクロヘキサン、4-カルボキシエチルシクロヘキサン、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン、2,4-ジメチルシクロペンタン、4-シクロヘキサンカルボン酸、4-シクロヘキサンカルボン酸エステルまたは4-メチルオキシアルカノイルシクロヘキサン。

【 0 0 7 6 】

R⁴、R⁵およびそれらが結合する原子を含む環の具体的な意味は以下である：4-ピペリジン、4-ピペリジン-1-カルボン酸、4-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸プロピルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸プロピルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン、3-ピペリジン-1-カルボン酸、3-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1,4-ピペラジン、4-ピペラジン-1-カルボン酸、4-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル、4-ピペラジン-1-カルボン酸プロピルエステル、4-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1,3-ピペラジン、3-ピペラジン-1-カルボン酸、3-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル、3-ピペラジン-1-カルボン酸プロピルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸プロピルエステルまたは1-ピペリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

【 0 0 7 7 】

R⁴およびR⁵を含む環の具体的な意味の別の群は以下である：2-メチルシクロヘキサン、2,2-ジメチルシクロヘキサン、2-フェニルシクロヘキサン、2-エチルシクロヘキサン、2,2-ジエチルシクロヘキサン、2-tert-ブチルシクロヘキサン、3-メチルシクロヘキサン、3,3-ジメチルシクロヘキサン、4-メチルシクロヘキサン、4-エチルシクロヘキサン、4-フェニルシクロヘキサン、4-tert-ブチルシクロヘキサン、4-カルボキシメチルシクロヘキサン、4-カルボキシエチルシクロヘキサン、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン、2,4-ジメチルシクロペンタン、4-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、4-ピペリジン、4-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエ

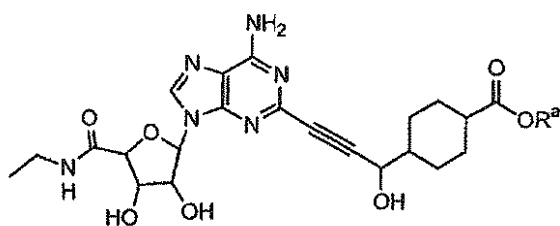
テル、4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル、tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステルまたは1-ピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、3-ピペラジン、3-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

【0078】

具体的な式 (I) の化合物は以下のものである：各 R^7 が H、X がエチルアミノカルボニル、 R^1 がヒドロキシ、 R^2 が水素、および Z が 4-カルボキシシクロヘキシル、ここで R^a が水素、4；Z が 4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル、 R^a がメチル、5； R^1 および R^2 が一緒になってオキソ、Z が 4-カルボニルシクロヘキシル基、ここで R^a がメチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、イソプロポキシ、-イソブチル、tert-ブチル、アミン、メチルアミンまたはジメチルアミン、6。

10

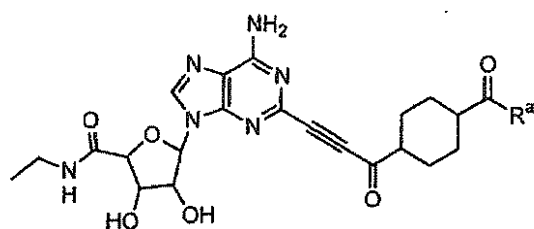
【化4】



20

4, R^a は H

5, R^a は CH_3



30

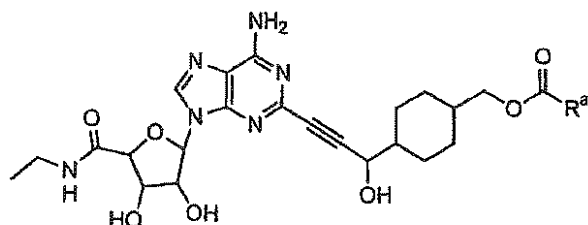
6

【0079】

具体的な式 (I) の化合物の別の群は以下のものである：各 R^7 が H、X がエチルアミノカルボニル、 R^1 がヒドロキシ、 R^2 が水素、および Z が置換 4-(メチレンオキシカルボニル)シクロヘキシル基、ここで R^a がメチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミンまたはジメチルアミン、7；または R^1 および R^2 が一緒になってオキソ、および Z が置換-(メチレンオキシカルボニル)-シクロヘキシル基、ここで R^a がメチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミンまたはジメチルアミン、8。

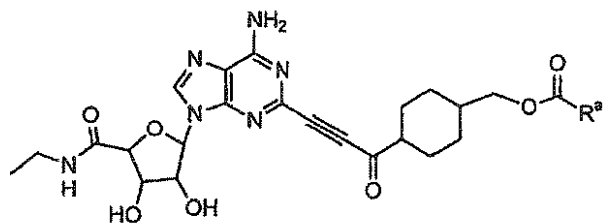
40

【化 5】



7

10



8

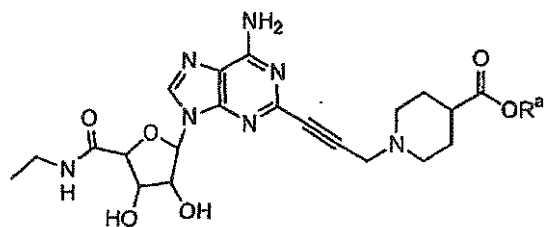
20

【 0 0 8 0 】

具体的な式 (I) の化合物の別の群は以下のものである：各 R^7 が H、X がエチルアミノカルボニル、および R^1 および R^2 が各々水素、および Z が 1-ピペリジル-4-カルボン酸またはエステル基、ここで R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたは t-ブチル、9；
 R^1 および R^2 が一緒になってオキシ、および Z が 1-ピペリジル-4-カルボン酸またはエステル基、ここで R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または t-ブチル、10；
 R^1 および R^2 が各々水素、および Z が 4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、ここで R^a がメチル、エチル、プロピルまたは t-ブチル、アミン、メチルアミン、ジメチルアミン、11；または R^1 および R^2 が一緒になってオキシ、および Z が 4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、ここで R^a がメチル、エチル、プロピルまたは t-ブチル、アミン、メチルアミン、ジメチルアミン、12；
 R^1 および R^2 が各々水素、および Z が 4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル-オキシ、ここで R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t-ブチル、13、または R^1 および R^2 が一緒になってオキシ、Z が 4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル-オキシ、ここで R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t-ブチル、14。

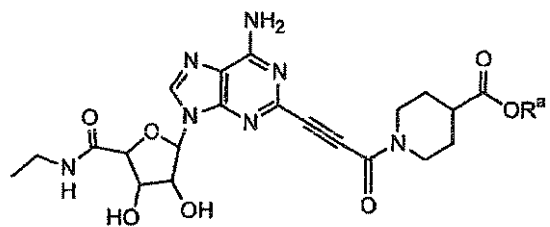
30

【化 6】



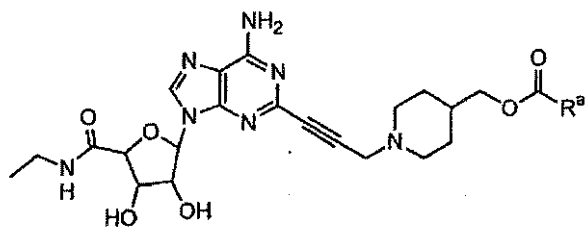
9

10



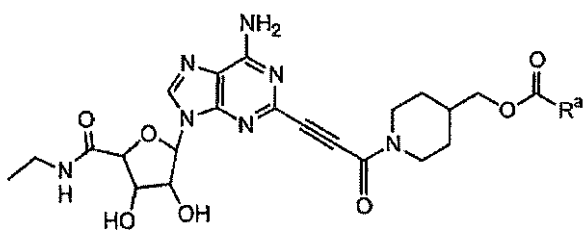
10

20



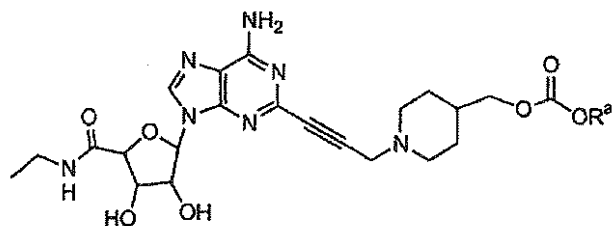
11

30



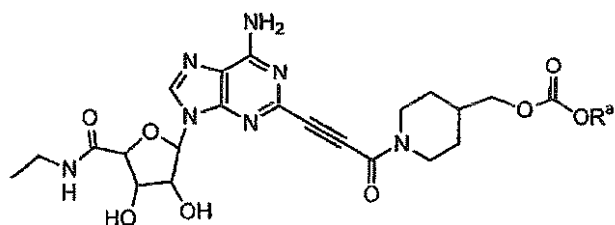
12

【化 7】



13

10



14

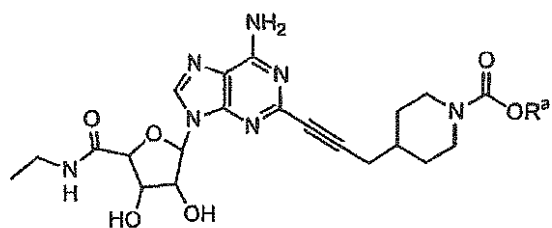
20

【 0 0 8 1 】

具体的な式 (I) の化合物の別の群は以下のものである：各 R^7 が H、X がエチルアミノカルボニル、 R^1 および R^2 が各々水素、および Z が 4-ピペリジル-1-カルボン酸またはエステル基、ここで R^a がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t-ブチル、15、 R^1 がヒドロキシ、 R^2 が水素、および Z が 4-ピペリジル-1-カルボン酸またはエステル基、ここで R^a がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t-ブチル、16、または R^1 および R^2 が一緒になってオキソ、および Z が 4-ピペリジル-1-カルボン酸またはエステル基、ここで R^a がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t-ブチル、17。

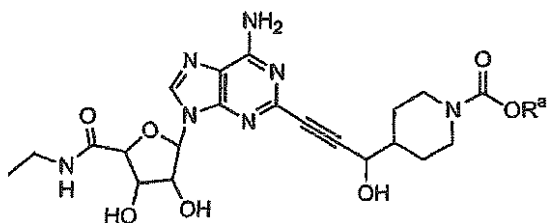
30

【化 8】



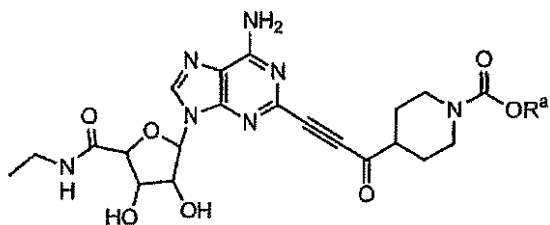
15

10



16

20



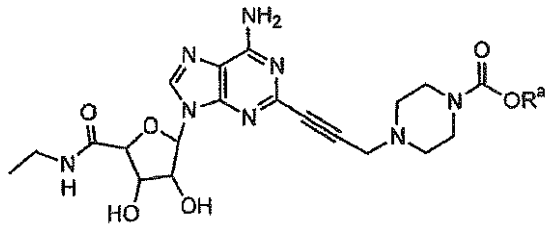
17

30

【 0 0 8 2 】

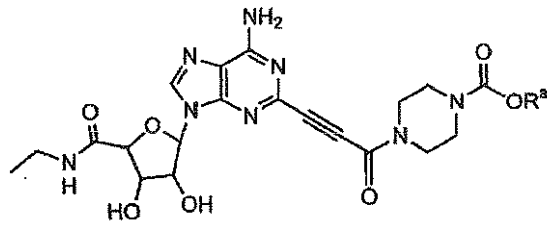
具体的な式 (I) の化合物の別の群は以下のものである：各 R^7 が H、 X がエチルアミノカルボニル、 R^1 および R^2 が各々水素、 Z が 4-ピペラジン-1-カルボン酸またはエステル基、ここで R^a がメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、または t -ブチル、18; または R^1 および R^2 が一緒になってオキソ、 Z が 4-ピペラジン-1-カルボン酸またはエステル基、ここで R^a がメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、または t -ブチル、19。

【化 9】



18

10



19

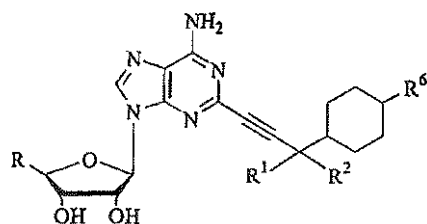
20

【 0 0 8 3 】

本発明の実施に有用なさらなる化合物を以下の表1、2、3、4、5、6および7に記す：

【表 1】

表1



化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶
ATL2037	NECA	H	H	CH ₂ OH
MP9056	NECA	OH	H	CH ₂ OH
ATL146a	NECA	H	H	CO ₂ H
MP9057	NECA	OH	H	CO ₂ H
ATL146e	NECA	H	H	CO ₂ Me
MP9058	NECA	OH	H	CO ₂ Me
JR2145	CH ₂ OH	H	H	CO ₂ Me
MP9059	CH ₂ OH	OH	H	CO ₂ Me
ATL193	NECA	H	H	CH ₂ OAc
MP9060	NECA	OH	H	CH ₂ Oac
JR2147	CH ₂ OH	H	H	CH ₂ Oac
MP9061	CH ₂ OH	OH	H	CH ₂ Oac
JR3023	NECA	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
MP9062	NECA	OH	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
JR3021	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
MP9063	NECA	OH	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
JR3033	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂
MP9064	NECA	OH	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂
JR3037	NECA	H	H	CONHCH ₂ CH ₃
MP9065	NECA	OH	H	CONHCH ₂ CH ₃
JR3055	NECA	H	H	CONH ₂
MP9072	NECA	OH	H	CONH ₂
JR3065	NECA	H	H	CONHMe
MP9066	NECA	OH	H	CONHMe
JR3067B	NECA	H	H	Me, cis CO ₂ Me
MP9067	NECA	OH	H	Me, cis CO ₂ Me
JR3067A	NECA	H	H	Me, trans CO ₂ Me
MP9068	NECA	OH	H	Me, trans CO ₂ Me
JR3087	NECA	H	H	CH ₂ CH ₃
MP9069	NECA	OH	H	CH ₂ CH ₃
JR3159A	NECA	OH	H	H
JR3159B	NECA	OH	H	H
JR3119	NECA	H	H	COCH ₃
MP9070	NECA	OH	H	COCH ₃
JR3121	NECA	H	H	CHCH ₃ (OH)
MP9071	NECA	OH	H	CHCH ₃ (OH)
JR3139	NECA	OH	C ₆ H ₁₁	H

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

10

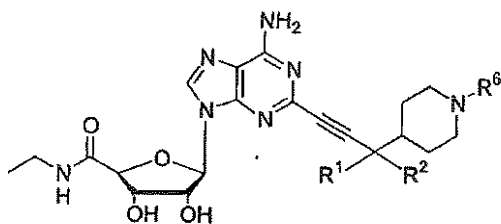
20

30

40

【表 2】

表2



化合物	R ¹	R ²	R ⁶
JR3261	H	H	H
JR3259	H	H	CO ₂ tBu
JR3269	H	H	CO ₂ Et
JR4011	H	H	CO ₂ iBu
JR4009	H	H	CO ₂ iPr
JR4007	H	H	COMe
JR4051	H	H	COC(CH ₃) ₃
JR4047	H	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃
MP9047	H	H	COCH ₃
MP9048	H	H	C(O)N(CH ₃) ₂
MP9049	H	H	C(O)N(CH ₃)Et
MP9050	H	H	C(O)N(CH ₃)iPr
MP9051	H	H	C(O)N(CH ₃)iBu
MP9052	H	H	C(O)NH(CH ₃)
MP9053	H	H	C(O)NH(Et)
MP9054	H	H	C(O)NH(iPr)
MP9055	H	H	C(O)NH(iBu)
TX3261	OH	H	H
TX3259	OH	H	CO ₂ tBu
TX3269	OH	H	CO ₂ Et
TX4011	OH	H	CO ₂ iBu
TX4009	OH	H	CO ₂ iPr
TX4007	OH	H	COMe
TX4051	OH	H	COC(CH ₃) ₃
TX4047	OH	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃
TX9047	OH	H	COCH ₃
TX9048	OH	H	C(O)N(CH ₃) ₂
TX9049	OH	H	C(O)N(CH ₃)Et
TX9050	OH	H	C(O)N(CH ₃)iPr
TX9051	OH	H	C(O)N(CH ₃)iBu
TX9052	OH	H	C(O)NH(CH ₃)
TX9053	OH	H	C(O)NH(Et)
TX9054	OH	H	C(O)NH(iPr)
TX9055	OH	H	C(O)NH(iBu)

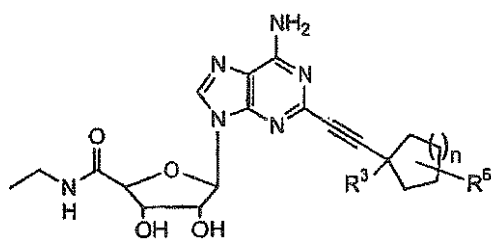
10

20

30

【表 3】

表3



化合物	n	R ³	R ⁶
JR3135	1	OH	H
JR3089	2	OH	H
JR3205	2	NH ₂	H
JR3177A	2	OH	2-CH ₃
JR3177B	2	OH	2-CH ₃
JR3181A	2	OH	2-CH ₃
JR3181B	2	OH	2-CH ₃
JR3227	2	OH	2-C(CH ₃) ₃
JR9876	2	OH	2-C ₆ H ₅
JR3179	2	OH	3-CH ₃
JR3221	2	OH (R)	3-CH ₃ (R)
ATL 203	2	OH (S)	3-CH ₃ (R)
MP9041	2	OH (R)	3-CH ₃ (S)
MP9042	2	OH (S)	3-CH ₃ (S)
JR3201B	2	OH	3-(CH ₃) ₂
MP9043	2	OH (R)	3-CH ₂ CH ₃ (R)
MP9044	2	OH (S)	3-CH ₂ CH ₃ (R)
MP9045	2	OH (R)	3-CH ₂ CH ₃ (S)
MP9046	2	OH (S)	3-CH ₂ CH ₃ (S)
JR3163	2	OH	3-(CH ₃) ₂ , 5-(CH ₃) ₂
JR9875	2	OH	4-CH ₃
JR3149	2	OH	4-C ₂ H ₅
JR3203	2	OH	4-C(CH ₃) ₃
JR3161	2	OH	4-C ₆ H ₅

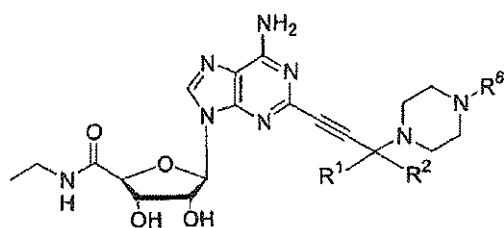
10

20

30

【表 4】

表4



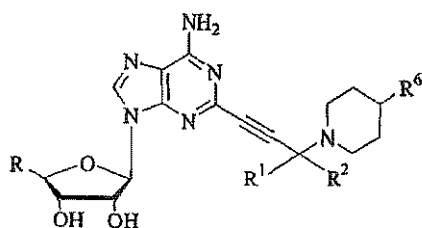
化合物	R ¹	R ²	R ⁶
JR3213	H	H	CO ₂ Et
JR3281	H	H	CO ₂ tBu
JR3289	H	H	H
JR4025	H	H	cyclohexyl
JR4053	H	H	COMe
JR4049	H	H	CO ₂ iBu
JR3283	H	H	2-Pyrimidinyl
MP9029	H	H	COMe
MP9030	H	H	COC(CH ₃) ₃
MP9031	H	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃
MP9032	H	H	COCH ₃
MP9033	H	H	C(O)N(CH ₃) ₂
MP9034	H	H	C(O)N(CH ₃)Et
MP9035	H	H	C(O)N(CH ₃)iPr
MP9036	H	H	C(O)N(CH ₃)iBu
MP9037	H	H	C(O)NH(CH ₃)
MP9038	H	H	C(O)NH(Et)
MP9039	H	H	C(O)NH(iPr)
MP9040	H	H	C(O)NH(iBu)

10

20

【表 5】

表5



化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶
MP9021	NECA	H	H	CH ₂ OH
MP9022	NECA	H	H	CO ₂ H
JR3251	NECA	H	H	CO ₂ Me
JR3279	NECA	H	H	CO ₂ Et
MP9027	CH ₂ OH	H	H	CO ₂ Me
MP9028	NECA	H	H	CO ₂ MeCH ₂ OAc
MP9015	CH ₂ OH	H	H	CH ₂ OAc
MP9016	NECA	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
MP9017	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
MP9018	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂
MP9019	NECA	H	H	CONHCH ₂ CH ₃
MP9020	NECA	H	H	CONH ₂
MP9023	NECA	H	H	CONHMe
MP9024	NECA	H	H	CH ₂ CH ₃
MP9025	NECA	H	H	COCH ₃
MP9026	NECA	H	H	CHCH ₃ (OH)

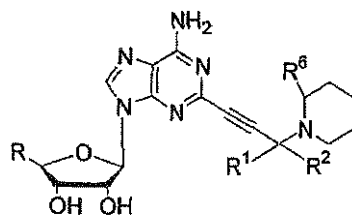
NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

10

20

【表 6】

表6



化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶
MP9001	NECA	H	H	CH ₂ OH
MP9002	NECA	H	H	CO ₂ H
JR3253	NECA	H	H	CO ₂ Me
MP9003	CH ₂ OH	H	H	CO ₂ Me
MP9004	NECA	H	H	CH ₂ OAc
MP9005	CH ₂ OH	H	H	CH ₂ OAc
MP9006	NECA	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
MP9007	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
MP9008	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂
MP9009	NECA	H	H	CONHCH ₂ CH ₃
MP9010	NECA	H	H	CONH ₂
MP9011	NECA	H	H	CONHMe
MP9012	NECA	H	H	CH ₂ CH ₃
MP9013	NECA	H	H	COCH ₃
MP9014	NECA	H	H	CHCH ₃ (OH)

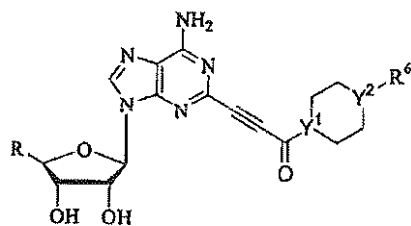
NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

30

40

【表 7 - 1】

表 7



化合物	R	Y	Y'	R6
RJ1111	NECA	CH	CH	CO ₂ Me
RJ1112	NECA	CH	N	CO ₂ Me
RJ1113	NECA	N	CH	CO ₂ Me
RJ1114	NECA	N	N	CO ₂ Me
RJ1115	NECA	CH	CH	CH ₂ OH
RJ1116	NECA	CH	N	CH ₂ OH
RJ1117	NECA	N	CH	CH ₂ OH
RJ1118	NECA	N	N	CH ₂ OH
RJ1119	NECA	CH	CH	CO ₂ H
RJ1120	NECA	CH	N	CO ₂ H
RJ1121	NECA	N	CH	CO ₂ H
RJ1122	NECA	N	N	CO ₂ H
RJ1123	NECA	CH	CH	CH ₂ OAc
RJ1124	NECA	CH	N	CH ₂ OAc
RJ1125	NECA	N	CH	CH ₂ OAc
RJ1126	NECA	N	N	CH ₂ OAc
RJ1127	NECA	CH	CH	CONH ₂
RJ1128	NECA	CH	N	CONH ₂
RJ1129	NECA	N	CH	CONH ₂
RJ1130	NECA	N	N	CONH ₂
RJ1131	NECA	CH	CH	CONHMe
RJ1132	NECA	CH	N	CONHMe
RJ1133	NECA	N	CH	CONHMe
RJ1134	NECA	N	N	CONHMe
RJ1135	NECA	CH	CH	CO ₂ tBu
RJ1136	NECA	CH	N	CO ₂ tBu
RJ1137	NECA	N	CH	CO ₂ tBu

10

20

30

【表 7 - 2】

RJ1138	NECA	N	N	CO ₂ tBu	
RJ1139	NECA	CH	CH	CO ₂ Et	
RJ1140	NECA	CH	N	CO ₂ Et	
RJ1141	NECA	N	CH	CO ₂ Et	
RJ1142	NECA	N	N	CO ₂ Et	
RJ1143	NECA	CH	CH	CO ₂ iBu	
RJ1144	NECA	CH	N	CO ₂ iBu	
RJ1145	NECA	N	CH	CO ₂ iBu	
RJ1146	NECA	N	N	CO ₂ iBu	
RJ1147	NECA	CH	CH	CO ₂ iPr	
RJ1148	NECA	CH	N	CO ₂ iPr	10
RJ1149	NECA	N	CH	CO ₂ iPr	
RJ1150	NECA	N	N	CO ₂ iPr	
RJ1151	NECA	CH	CH	COMe	
RJ1152	NECA	CH	N	COMe	
RJ1153	NECA	N	CH	COMe	
RJ1154	NECA	N	N	COMe	
RJ1155	NECA	CH	CH	COC(CH ₃) ₃	
RJ1156	NECA	CH	N	COC(CH ₃) ₃	
RJ1157	NECA	N	CH	COC(CH ₃) ₃	
RJ1158	NECA	N	N	COC(CH ₃) ₃	
RJ1159	NECA	CH	CH	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
RJ1160	NECA	CH	N	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
RJ1161	NECA	N	CH	COCH ₂ (CH ₃) ₃	20
RJ1162	NECA	N	N	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
RJ1163	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃) ₂	
RJ1164	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃) ₂	
RJ1165	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃) ₂	
RJ1166	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃) ₂	
RJ1167	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)Et	
RJ1168	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)Et	
RJ1169	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)Et	
RJ1170	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)Et	
RJ1171	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)iPr	
RJ1172	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)iPr	
RJ1173	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)iPr	
RJ1174	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)iPr	
RJ1175	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)iBu	30
RJ1176	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)iBu	
RJ1177	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)iBu	
RJ1178	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)iBu	
RJ1179	NECA	CH	CH	C(O)NH(Et)	
RJ1180	NECA	CH	N	C(O)NH(Et)	
RJ1181	NECA	N	CH	C(O)NH(Et)	
RJ1182	NECA	N	N	C(O)NH(Et)	
RJ1183	NECA	CH	CH	C(O)NH(iPr)	
RJ1184	NECA	CH	N	C(O)NH(iPr)	
RJ1185	NECA	N	CH	C(O)NH(iPr)	
RJ1186	NECA	N	N	C(O)NH(iPr)	
RJ1187	NECA	CH	CH	C(O)NH(iBu)	40

【表 7 - 3】

RJ1188	NECA	CH	N	C(O)NH(iBu)
RJ1189	NECA	N	CH	C(O)NH(iBu)
RJ1190	NECA	N	N	C(O)NH(iBu)
RJ1191	NECA	CH	CH	CH ₂ OCOCH ₃
RJ1192	NECA	N	CH	CH ₂ OCOCH ₃
RJ1193	NECA	CH	CH	CH ₂ OCOEt
RJ1194	NECA	N	CH	CH ₂ OCOEt
RJ1195	NECA	CH	CH	CH ₂ OCO ⁱ Pr
RJ1196	NECA	N	CH	CH ₂ OCO ⁱ Pr
RJ1197	NECA	CH	CH	CH ₂ OCO ⁱ Bu
RJ1198	NECA	N	CH	CH ₂ OCO ⁱ Bu

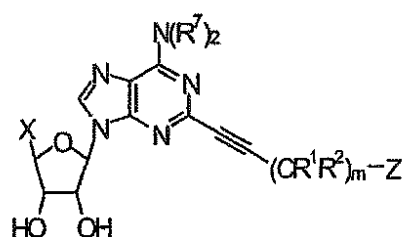
NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

10

【0084】

別の実施形態において、本発明の実施に有用なA_{2A} アデノシンレセプターアゴニストには、以下の式 (II) を有する化合物または医薬上許容されるその塩が含まれる：

【化 10】



(II)

20

[式中、

ZはCR³R⁴R⁵；各R¹、R²およびR³は水素；R⁴およびR⁵はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 3、4、5、6、7、8、9または10の環原子を有するシクロアルキルを形成する；および

ここで、R⁴およびR⁵を含む環は -(CH₂)₀₋₆-Yにより置換されている；ここで、Yは、-CH₂OR^a、-CO₂R^a、-OC(O)R^a、-CH₂OC(O)R^a、-C(O)NR^bR^c、-CH₂SR^a、-C(S)OR^a、-OC(S)R^a、-C 30
H₂OC(S)R^aまたはC(S)NR^bR^cまたは-CH₂N(R^b)(R^c)により置換されている；

各R⁷は、独立に、水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、アリールまたはアリール(C₁-C₈)アルキレン；

Xは、-CH₂OR^a、-CO₂R^a、-OC(O)R^a、-CH₂OC(O)R^a、-C(O)NR^bR^c、-CH₂SR^a、-C(S)OR^a、-O 40
C(S)R^a、-CH₂OC(S)R^aまたはC(S)NR^bR^cまたは-CH₂N(R^b)(R^c)；

各R^a、R^bおよびR^cは、独立に、水素、(C₁-C₈)アルキルまたは1-3の(C₁-C₈)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₁-C₈)アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレンで置換された(C₁-C₈)アルキル；またはR^bおよびR^cは、それらが結合する窒素と一緒に becoming、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成する；およびmは0~約6]。 40

【0085】

-N(R⁷)₂の具体的な意味は、アミノ、モノメチルアミノまたはシクロプロピルアミノである。

【0086】

Zの具体的な意味は、カルボキシ-または-(C₁-C₄)アルコキシカルボニル-シクロヘキシル(C₁-C₄)アルキルである。

【0087】

R^aの具体的な意味は、Hまたは(C₁-C₄)アルキル、すなわちメチルまたはエチルである。

【0088】

R^bの具体的な意味は、H、メチルまたはフェニルである。

50

【 0 0 8 9 】

R^c の具体的な意味は、H、メチルまたはフェニルである。

【 0 0 9 0 】

$-(CR^1R^2)_m-$ の具体的な意味は、 $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ である。

【 0 0 9 1 】

Xの具体的な意味は、 CO_2R^a 、 (C_2-C_5) アルカノイルメチルまたはアミドである。

【 0 0 9 2 】

Yの具体的な意味は、 CO_2R^a 、 (C_2-C_5) アルカノイルメチルまたはアミドである。

【 0 0 9 3 】

mの具体的な意味は、1である。

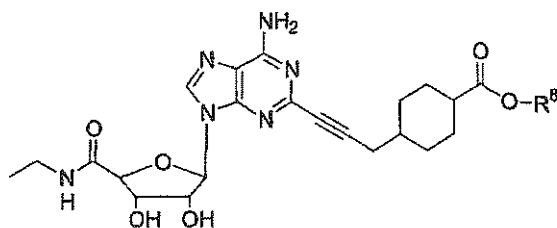
10

【 0 0 9 4 】

式 (II)を有する本発明の用途に好適な具体的な A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストには、米国特許第6232297号に記載のものが含まれる。好ましい式 (II)の化合物は以下のものである：各 R^7 がH、XがエチルアミノカルボニルおよびZが4-カルボキシシクロヘキシルメチル (ATL-146a)、Zが4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル (ATL-146e)、Zが4-イソプロピルカルボニルシクロヘキシルメチル (ATL-1)、Zが4-アセトキシメチル-シクロヘキシルメチル (ATL-193)またはZが4-ピロリジン-1-カルボニルシクロヘキシルメチル (ATL-3)。これらの化合物を以下に記す。

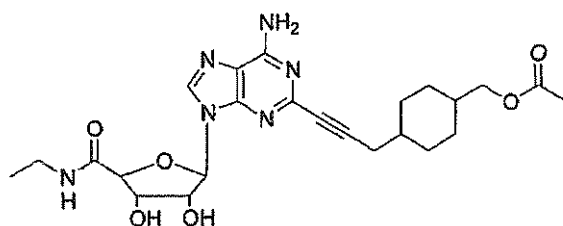
【 化 1 1 】

20



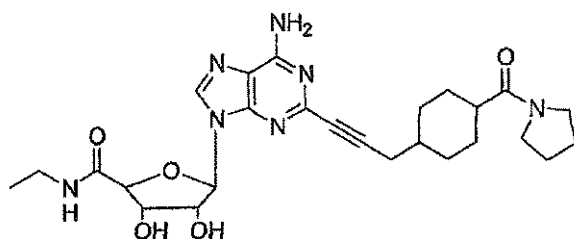
ATL-146: $R^8 = H$ または Me

ATL-1: $R^8 = iPr$



ATL-193

30



ATL-3

40

【 0 0 9 5 】

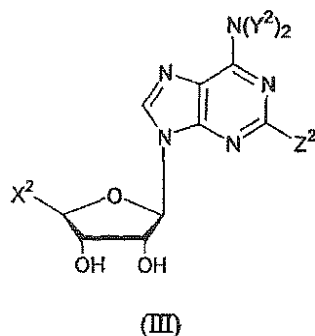
式 (II)を有する本発明の用途に好適な具体的な A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストには、米国特許第6232297号に記載のものが含まれる。式 (II)を有するこれらの化合物は、本明細書に記載の方法により製造可能である。

【 0 0 9 6 】

50

本発明の実施に有用な A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストの別の具体的な群には、以下の一般式 (III) を有する化合物または医薬上許容されるその塩が含まれる：

【化 1 2】



10

[式中、

Z^2 は、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C \equiv C-Z^3$ 、および $-NH-N=R^{17}$ からなる群から選択される基である；

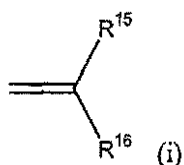
各 Y^2 は、独立に、H、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、フェニルまたはフェニル (C_1-C_3) アルキルである；

R^{12} は (C_1-C_4) アルキル；1以上の (C_1-C_4) アルコキシ基、ハロゲン（フッ素、塩素または臭素）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ基、ジ $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ基または (C_6-C_{10}) アリール基で置換された C_{1-4} -アルキル、ここでアリール基は1以上のハロゲン（フッ素、塩素または臭素）、 (C_1-C_4) アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ基またはジ $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ基で置換されていてもよい； (C_6-C_{10}) アリール；または1以上のハロゲン（フッ素、塩素または臭素）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ基、ジ $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ基または (C_1-C_4) アルキル基で置換された C_{6-10} -アリールである； R^{13} および R^{14} の一方は R^{12} と同義であり、他方は水素である；および

20

R^{17} は以下の式 (i) を有する基である：

【化 1 3】



30

[式中、

各 R^{15} および R^{16} は、独立に、水素、 (C_3-C_7) シクロアルキルまたは R^{12} の意味のいずれかでありうる、ただし、 R^{15} および R^{16} の両方が水素ではない；

X^2 は、 CH_2OH 、 CH_3 、 CO_2R^{20} または $C(=O)NR^{21}R^{22}$ である、ここで、 R^{20} は R^{13} と同義であり、 R^{21} および R^{22} は R^{15} および R^{16} と同義であるか、あるいは R^{21} および R^{22} はいずれも H である；

40

Z^3 は、以下の意味のいずれかを有する：

(C_6-C_{10}) アリール、ここで、該アリールは、1～3のハロゲン原子、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) ハロアルコキシ、 (C_2-C_6) アルコシカルボニル、 C_2-C_6 アルコシアルキル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、チオ、 CHO 、シアノメチル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_2-C_6) アシル、アミノ (C_1-C_3) モノアルキルアミノ、 (C_2-C_6) ジアルキルアミノ、メチレンジオキシまたはアミノカルボニルにより置換されていてもよい；

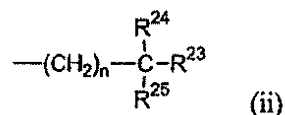
式 $-(CH_2)_q-Het$ の基、ここで、 q は 0 または 1～3 の整数であり、Het は、5 または 6 員の複素環式芳香環または非芳香環であり、ベンゾ縮合 (benzocondensed) していてもよく、非ペルオキシド酸素、窒素または硫黄から選択される 1～3 のヘテロ原子を含み、炭素原子ま

50

たは窒素原子を介して結合する；

不飽和であってもよい(C₃-C₇)シクロアルキルまたは(C₂-C₄)アルケニル；

【化 1 4】



[式中、

R²³は、水素、メチルまたはフェニルである；

R²⁴は、水素、(C₁-C₆)直鎖もしくは分岐鎖アルキル、(C₅-C₆)シクロアルキルまたは(C₃-C₇)シクロアルケニル、フェニル(C₁-C₂)アルキルであるか、あるいは、R²³およびR²⁴は一緒になって5または6員の炭素環を形成するか、あるいは、R²⁵は水素であり、R²³およびR²⁴は一緒になってオキソ基または対応するアセタール誘導体(acetalic derivtative)を形成する；

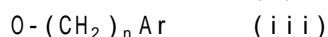
R²⁵は、OH、NH₂、ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノ；およびnは0または1~4である；または1-2の二重結合、O、SまたはNY²を含んでいてもよい(C₁-C₁₆)アルキルである]]

【 0 0 9 7 】

具体的な(C₆-C₁₀)アリール基には、フェニルおよびナフチルが含まれる。

【 0 0 9 8 】

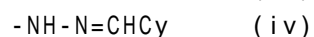
好ましくは、式 (I)の化合物において、Z²は以下の式 (iii)の基である：



[式中、nは1-4の整数であり、好ましくは2であり、Arはフェニル基、トリル基、ナフチル基、キシリル(xylyl)基またはメシチル基である]。最も好ましくは、Arはパラ-トリル基であり、n = 2である。

【 0 0 9 9 】

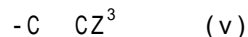
好ましくは、式 (II)の化合物において、Z²は式 (iv)の基である：



[式中、CyはC₃-₇-シクロアルキル基であり、好ましくはシクロヘキシルまたは(C₁-C₄)アルキル基、好ましくはイソプロピルである]。 30

【 0 1 0 0 】

好ましくは、式 (II)の化合物において、Z²は式 (vii)の基である：

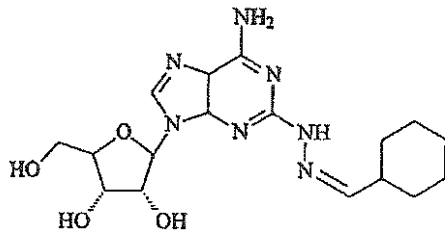


[式中、Z³は(C₃-C₁₆)アルキル、ヒドロキシル(C₂-C₆)アルキルまたは(フェニル)-(ヒドロキシメチル)である]。

【 0 1 0 1 】

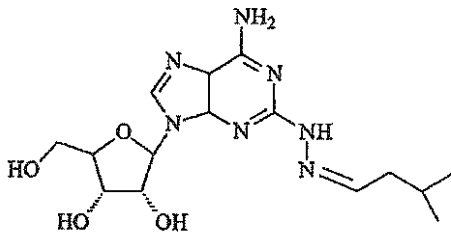
かかる式 (I)の化合物の具体的には、以下のWRC-0470、WRC-0474 [SHA 211]、WRC-0090、WRC-0094およびWRC-0018が含まれる：

【化 1 5】



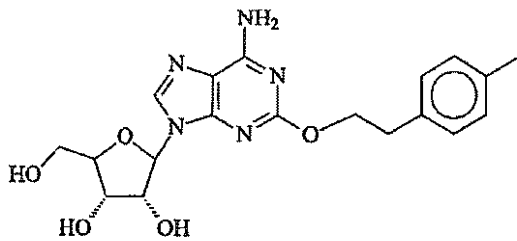
WRC-0470

10



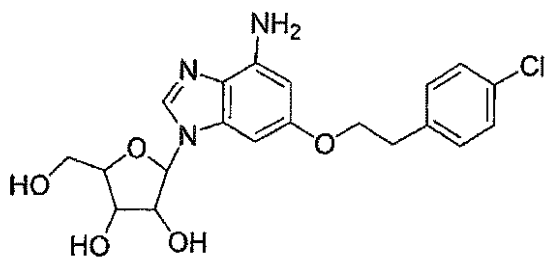
WRC-0474

20



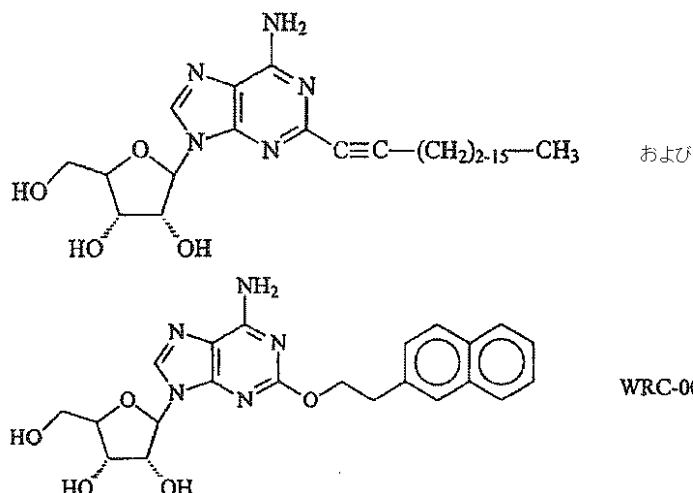
WRC-0090

30



WRC-0094

【化 1 6】



10

[式中、 CH_2OH 基上のHは、エチルアミノカルボニルにより置換されていてもよい]。
 これら具体例のうち、WRC-0474[SHA 211]およびWRC-0470 が特に好ましい。

【 0 1 0 2】

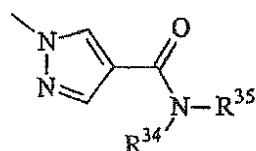
かかる化合物は、以下に記載のように合成することができる化合物：Olsson et al. (20
 米国特許第5140015号および5278150号); Cristalli (米国特許第5593975号); Miyasaka e
 t al. (米国特許第4956345号); Hutchinson, A. J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.,
 251, 47 (1989); Olsson, R. A. et al., J. Med. Chem., 29, 1683 (1986); Bridges,
 A. J. et al., J. Med. Chem., 31, 1282 (1988); Hutchinson, A. J. et al., J. Med.
 Chem., 33, 1919 (1990); Ukeeda, M. et al., J. Med. Chem., 34, 1334 (1991); Franc
 is, J. E. et al., J. Med. Chem., 34, 2570 (1991); Yoneyama, F. et al., Eur. J. P
 harmacol., 213, 199-204 (1992); Peet, N. P. et al., J. Med. Chem., 35, 3263 (199
 2); and Cristalli, G. et al., J. Med. Chem., 35, 2363 (1992); これらはいずれも引
 用により本明細書に含まれる。

30

【 0 1 0 3】

別の実施形態には、 Z^2 が以下の式 (vi)を有する基である、式 (III)を有する化合物が
 含まれる：

【化 1 7】



(vi)

40

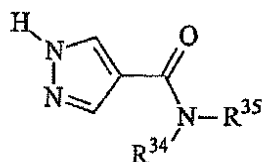
[式中、 R^{34} および R^{35} は、独立に、H、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、フ
 ェニル、フェニル (C_1-C_3) アルキル、あるいは、 R^{34} および R^{35} は、窒素原子と一緒になっ
 て、非ペルオキシド酸素、窒素 ($N(R^{13})$)または硫黄原子から選択される1-2のヘテロ原子
 を含有する5-または6-員の複素環である]。好ましくは、 R^{34} および R^{35} の一方は水素であ
 り、他方はエチル、メチルまたはプロピルである。より好ましくは、 R^{34} および R^{35} の一方
 は水素であり、他方はエチルまたはメチルである。

【 0 1 0 4】

Z^2 が式 (vi)を有する基である本発明の2-(ピラゾール-1-イル)アデノシン化合物は、2-
 クロロ-または2-ヨードアデノシン誘導体と式 (vii)を有する1H-ピラゾール-4-カルボキ
 サミド化合物とを反応させることで製造可能である：

50

【化 18】

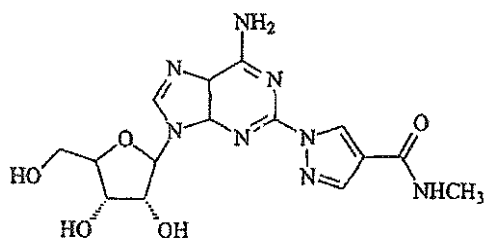


(vii)

[式中、 R^{34} および R^{35} は前述のとおりであり、ここで、必要に応じてアミド基の選択的な保護/脱保護が使用される]。本発明の実施に有用な好ましいピラゾール誘導体は、以下の式を有する化合物である：

10

【化 19】



20

【0105】

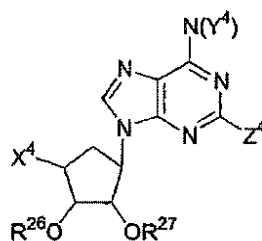
1H-ピラゾール-4-カルボキサミドは、1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (Aldrich Chemical Coより入手可能) から出発して製造することができる。第1の工程において、この酸が、エステル、例えばメチルまたはエチルエステルに変換される。エステルは、アミノリシスによりアミドに変換され、例えば、メチルアミンによりメチルアミドが形成される。ピラゾール-4-カルボキサミドが、強塩基の存在下2-ハロプリンと反応して、式 (III) の2-(ピラゾール-1-イル)アデノシン化合物が得られる。

【0106】

本発明の実施に有用な A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストの別の具体的な群には、以下の一般式 (IV) を有する化合物または医薬上許容されるその塩が含まれる：

30

【化 20】



(IV)

40

[式中、

 Z^4 は $-NR^{28}R^{29}$; R^{28} は水素または (C_1-C_4) アルキル ; および R^{29} はa) (C_1-C_4) アルキル ;

b) 1以上の (C_1-C_4) アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1-C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1-C_4)$ アルキル) アミノまたは (C_6-C_{10}) アリールで置換された (C_1-C_4) アルキル、ここで、アリールは、1以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $R^{30}OOC-((C_1-C_4)$ アルキル)-、 $R^{31}R^{32}NC(=O)-((C_1-C_4)$ アルキル)-、モノ $((C_1-C_4)$ アルキル) アミノまたはジ $((C_1-C_4)$ アルキル) アミノにより置換されていてもよい ;

c) $-(C_6-C_{10})$ アリール ; または

50

d) 1以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたは(C₁-C₄)アルキルで置換された-(C₆-C₁₀)アリアル；；

ここで、各Y⁴は、独立に、H、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フェニルまたはフェニル(C₁-C₃)アルキル；およびX⁴は、-C(=O)NR³¹R³²、-COOR³⁰またはCH₂OR³⁰；

ここで、各R³¹およびR³²は、独立に、以下である：水素；C₃₋₇-シクロアルキル；(C₁-C₄)アルキル；1以上の(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、-COOR³³、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたは(C₆-C₁₀)アリアルで置換されていてもよい(C₁-C₄)アルキル、ここで、アリアルは、1以上のハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたはジ((C₁-C₄)アルキル)アミノにより置換されていてもよい；(C₆-C₁₀)アリアル；または1以上のハロゲン、ヒ
10
ドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたは(C₁-C₄)アルキルで置換された(C₆-C₁₀)アリアル；

R²⁶およびR²⁷は、独立に、水素、低級アルカノイル、低級アルコキシ-低級アルカノイル、アロイル、カルバモイルまたはモノ-またはジ-低級アルキルカルバモイル；およびR³⁰およびR³³は、独立に、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₆-C₁₀)アリアルまたは(C₆-C₁₀)アリアル((C₁-C₄)アルキル)。

【0107】

式(IV)のある実施形態において、R²⁸およびR²⁹の少なくとも1つが、1以上の(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたは(C₆-C₁₀)アリアルで置換された(C₁-C₄)アルキルあり、ここで、ア
20
リアルは、1以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄)アルキル、R³⁰OOC-(C₁-C₄)アルキル、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたはジ((C₁-C₄)アルキル)アミノで置換されていてもよい。

【0108】

別の実施形態において、R³¹およびR³²の少なくとも1つが、1以上の(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたはC₆₋₁₀-アリアルで置換されたC₁₋₄-アルキルであり、ここで、アリアルは、1
30
以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄)アルキル、R³⁰OOC-(C₁-C₄)アルキレン-、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたはジ((C₁-C₄)アルキル)アミノで置換されていてもよい。

【0109】

別の実施形態において、R²⁸およびR²⁹の少なくとも1つが、1以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたは(C₁-C₄)アルキルで置換されたC₆₋₁₀-アリアルである。

【0110】

別の実施形態において、R³¹およびR³²の少なくとも1つが、1以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノまたは(C₁-C₄)アルキルで置換されたC₆₋₁₀-アリアルである。

【0111】

好ましい組合せにおいて、R³¹は水素であり、R³²は(C₁-C₄)アルキル、シクロプロピルまたはヒドロキシ-(C₂-C₄)アルキルである。好ましいR²⁸基は、(C₆-C₁₀)アリアルで置換された(C₁-C₄)アルキルであり、(C₆-C₁₀)アリアルは次いでR³⁰O(0)C-(C₁-C₄)アルキルにより置換される。

【0112】

式(IV)を有する好ましい化合物は以下である：

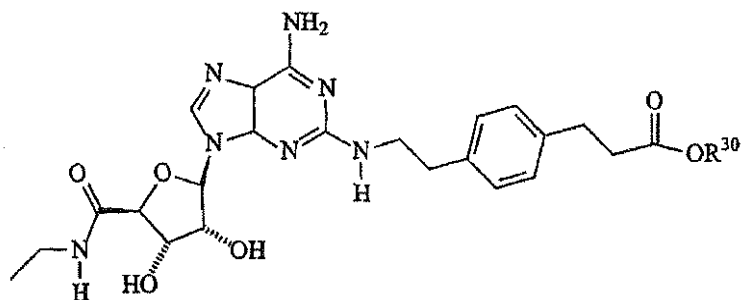
10

20

30

40

【化 2 1】



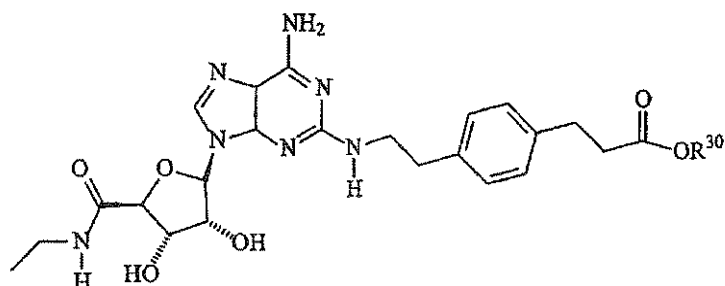
10

[式中、 R^{30} は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピルまたはイソプロピルである]。より好ましくは、 R^{30} 基がメチルまたはエチルの化合物である。最も好ましくは、 R^{30} 基はメチルである。

【0 1 1 3】

本発明の実施に特に有用な2つの化合物は以下の式を有する：

【化 2 2】



20

[式中、 R^{30} は水素 (酸、CGS21680)、および R^{30} はメチル (エステル、JR2171) である。

【0 1 1 4】

式 (IV) を有する本発明の化合物は、以下に記載のように合成することができる：米国特許第4968697号またはJ. Med. Chem., 33, 1919-1924, (1990)。

【0 1 1 5】

具体的には、本発明は、哺乳類 (例えば、ヒト) における全身性中毒 (systemic intoxicification) を処置するための医薬を製造するための、式 (I) の化合物、または医薬上許容されるその塩の使用も提供する。

30

【0 1 1 6】

具体的には、本発明は、哺乳類 (例えば、ヒト) において糖尿病状態、例えば糖尿病性腎症などの糖尿病性腎疾患により引き起こされる炎症を処置するための医薬を製造するための、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用も提供する。

【0 1 1 7】

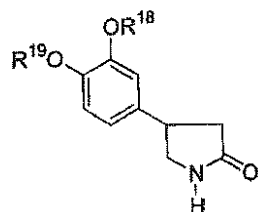
本発明の方法はまた、タイプ IV ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬を式 (I)、(II)、(III) および (IV) を有する化合物と組合せて投与することを含む。本発明の化合物のタイプ IV ホスホジエステラーゼ阻害薬との組合せは、免疫細胞の炎症応答において相乗的な減少をもたらす。タイプ IV ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬の例には、米国特許第4193926号およびWO 92-079778、およびMolnar-Kimber, K. L. et al., J. Immunol., 150, 295A (1993) (いずれも引用により本明細書に含まれる) に記載されるものが含まれる。

40

【0 1 1 8】

好適なタイプ IV ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬には、ラセミ体の光学活性な以下の一般式 (VI) の 4-(ポリアルコキシフェニル)-2-ピロリドンが含まれる：

【化 2 3】



(VI)

10

(米国特許第4193926号に開示および記載される) [式中、 R^{18} および R^{19} は独立に同じであるかまたは異なっており、少なくとも一方がメチル、複素環、または1以上のハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル基もしくはアミノ基により置換されている1-5の炭素原子のアルキル、またはアミノ以外の、最大18の炭素原子を有する炭化水素ラジカルである]。

【 0 1 1 9】

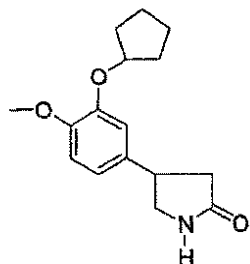
炭化水素 R^{18} および R^{19} 基の例は、1-18、好ましくは1-5の炭素原子の飽和および不飽和、直鎖および分岐鎖アルキル、好ましくは3-7の炭素原子の、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキル、および好ましくは6-10の炭素原子の、アリールおよびアラルキル、特に単環のもの、である。

20

【 0 1 2 0】

ロリプラムは、上記式に含まれる好適なタイプ IV ホスホジエステラーゼすなわちPDE阻害薬の例である。ロリプラムは以下の式を有する：

【化 2 4】

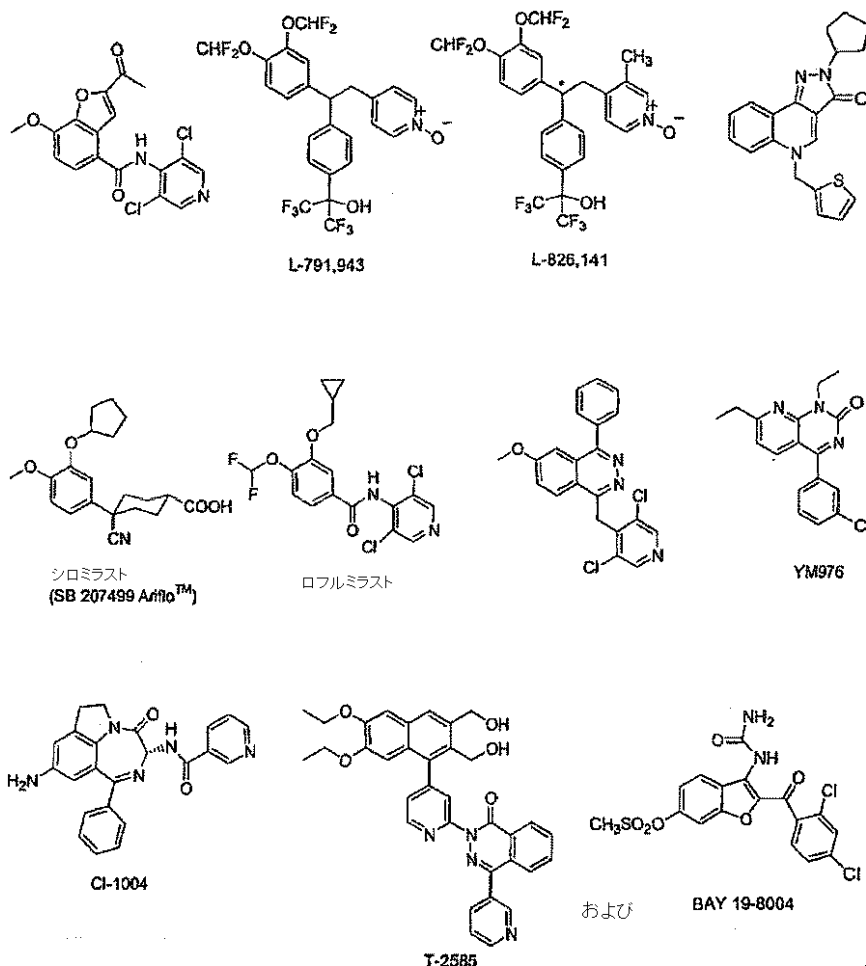


30

【 0 1 2 1】

PDE-IV 阻害薬のさらなる例が当業界にて知られており、例えば以下のような化合物が含まれる：

【化 2 5】



10

20

【0 1 2 2】

化合物が、安定な非毒性酸性または塩基性塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、化合物を塩として投与することが適当でありうる。医薬上許容される塩の例は、生理学的に許容される陰イオンを形成する酸と形成される有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、および α -グリセロリン酸塩である。好適な無機塩も形成することができ、これには、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、および炭酸塩が含まれる。

30

【0 1 2 3】

医薬上許容される塩は、当該技術分野でよく知られた標準的方法により、例えば、アミンの様な十分に塩基性の化合物を生理学的に許容される陰イオンを生じる適当な酸と反応させることにより得られる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム）、またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も製造されうることができる。

40

【0 1 2 4】

本発明の化合物は、好都合に、その化合物を好適な賦形剤と組み合わせて含有する医薬組成物にて投与することができる。かかる医薬組成物は、当業界に周知の方法により製造でき、また当業界に周知の賦形剤を含有することができる。かかる方法および成分の一般的に認められている概論は、Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15th Ed., 1975)である。本発明の化合物および組成物は、非経口（例えば、静脈内、腹腔内、または筋肉注射による）、局所、経口、または直腸投与することができる。

50

【0125】

治療上の経口投与のため、活性化合物は、1以上の賦形剤と組み合わせられ、体内摂取可能な錠剤、パッカ錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウェーハ等の形態で使用されうる。かかる組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物および製剤のパーセントは無論変化しうるものであり、好都合には、所定の単位投与形態の重量の約2～約60%でありうる。かかる治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投与量レベルが得られるものである。

【0126】

錠剤、トローチ剤、ピル剤、およびカプセル剤などはまた、以下のものを含みうる：トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチ、またはゼラチンなどの結合剤；第二リン酸カルシウムなどの賦形剤；コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；およびスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテムなどの甘味剤、またはペパーミント、ウインターグリーン油もしくはサクランボ香味剤などの香味剤。単位投与形態がカプセル剤である場合、それは、上記種類の原料に加えて、植物油またはポリエチレングリコールなどの液体担体を含有しうる。様々な他の原料が、被覆剤として、その他、固体単位投与形態の物理的形態を改変するために、存在しうる。例えば、錠剤、ピル剤、またはカプセル剤は、ゼラチン、蠟、セラック、または糖などで被覆されていてもよい。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてスクロースまたはフルクトース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、着色剤、およびチェリーまたはオレンジ香味剤などの香味剤を含有しうる。無論、いずれの単位投与形態を製剤するのに用いられたいずれの原料も、医薬上許容され、かつ使用される量で十分に非毒性でなければならない。さらに、活性化合物は、持続放出製剤および装置に組み込んでもよい。

【0127】

化合物または組成物はまた、静脈内または腹腔内に点滴または注射により投与することができる。活性化合物またはその塩の溶液は、必要に応じて非毒性界面活性剤と混合して、水中に調製することができる。分散液も、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチンおよびそれらの混合物、ならびに油中に調製することができる。保存および使用の通常の条件下において、これら製剤は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有する。

【0128】

注射または点滴に好適な医薬投与形態には、滅菌水溶液または分散液、あるいは注射用または点滴用滅菌溶液または分散液の用時調製に適合した活性成分含有滅菌粉末（これはリボソーム封入されていてもよい）が含まれる。いずれの場合も、最終的な投与形態は、滅菌済み、流動性、かつ製造および保存条件下で安定でなければならない。液体担体または媒体は、溶媒または液体分散媒、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびそれらの好適な混合物、であってよい。適切な流動性は、例えばリボソームの形成により、分散液の場合は必要な粒子径の維持により、あるいは界面活性剤の使用により、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等により、もたらされうる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝剤、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長時間吸収は、吸収遅延剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン、を組成物において使用することによりもたらされうる。

【0129】

滅菌注射用溶液は、必要量の活性化合物を上記の様々な他の成分と共に適当な溶媒中に組み込み、必要に応じて次に濾過滅菌することにより、調製することができる。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これにより、前もって濾過滅菌した液体中に存在する有効成分および任意のさ

らに所望の成分の粉末が生じる。

【0130】

局所投与のため、本発明の化合物は、そのままの形で適用することができる（すなわち、それが液体の場合である）。しかしながら通常、皮膚治療上許容される担体と組合せて組成物または製剤として皮膚に投与することが望ましく、担体は固体であっても液体であってもよい。

【0131】

有用な固体担体には、タルク、クレー、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの微粉化固体が含まれる。有用な液体担体には、水、アルコールまたはグリコール、または水-アルコール/グリコール混合物が含まれ、ここで本発明の化合物を、要すれば非毒性界面活性剤を用いて、有効レベルにて溶解または分散することができる。芳香剤およびさらに抗菌剤などの添加剤を添加して、その性質を所定の用途に最適化することができる。得られた液体組成物は、吸収性パッドから適用されるか、救急絆および他の包帯に含浸させるために用いられるか、またはポンプ式または噴霧式スプレーを用いて罹患領域に噴霧することができる。合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、改良セルロース、または改良鉱物原料など増粘剤を液体担体と共に用いて、使用者の皮膚に直接的に適用するための塗布用ペースト剤、ゲル剤、軟膏、石けんなどを形成することができる。

10

【0132】

式(1)の化合物の有効投与量は、そのインビトロ活性と動物モデルでのインビボ活性を比較することにより決定することができる。マウスおよび他の動物での有効投与薬量のヒトへの外挿方法は、当業界で知られている（例えば、米国特許第4938949号を参照）。

20

【0133】

化合物は、好都合に、単位投与形態にて投与される；例えば、単位投与形態あたり活性成分約0.05 mg～約500 mg、好都合には約0.1 mg～約250 mg、最も好都合には、約1 mg～約150 mgを含有する。所望の投与量は、好都合に、単回投与量として存在するか、または適当な間隔で投与される分割投与量、例えば1日あたり、2、3、4またはそれ以上の部分投与量、として存在してもよい。部分投与量自体をさらに、例えば不連続な自由な間隔の投与回数に分割してもよい。

【0134】

組成物は、好都合に、経口、舌下、経皮、または非経口投与にて、哺乳類の体重あたり投与量レベル約0.01～約150 μ g/kg、好ましくは約0.1～約50 μ g/kg、より好ましくは約0.1～約10 μ g/kgで投与することができる。

30

【0135】

非経口投与のため、化合物は、約0.1～約10%、より好ましくは約0.1～約7%の濃度で水溶液に存在する。溶液は、乳化剤、酸化防止剤、または緩衝剤などの他の成分を含有してもよい。

【0136】

本明細書に開示される化合物および組成物の正確な投与計画は必ず、処置される個々の被験体の要求、処置の種類、そして無論主治医の判断に依存する。

40

【0137】

本発明の実施に有効な化合物の製造は、米国特許第6232297号、米国特許第4968697号、J. Med. Chem., 1990, 33, 1919-1924、および米国特許出願第20030186926号（2002年10月1日出願）に開示され、それらに記載の方法により製造することができる。出発物質は、これらスキームに記載の方法、以下の一般的方法に記載の方法、または有機化学の当業者に周知の方法により、製造することができる。スキーム1Aおよびスキーム1Bに用いられる変更は、ここに規定されるもの、または本明細書に記載のものである。

【0138】

アルキニルシクロアルカノールの製造は、スキーム1Aに説明される。適当なシクロアル

50

カノン（ここで、jは、0～5である）溶液を、THFのような溶媒において調製する。好適なハロゲン化エチニルマグネシウム化合物の溶液（溶媒中）をシクロアルカノンに添加する。添加後、この溶液を約20℃で約20時間攪拌する。出発物質がなくなるまで反応をTLCによりモニターする。反応を水で終結させ、砂とシリカの層で濾過し、EtOAcなどの溶媒で洗浄し、蒸発させて生成物を得る。典型的には、2つの生成物が形成され、これらはアルキン（ここで、mは上記定義のとおりであり、m1とm2の合計は0～約7である）のケトンへのアキシャル/エクアトリアル付加により形成される異性体である。これら化合物を、EtOAc/ヘキサンを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物を得る。

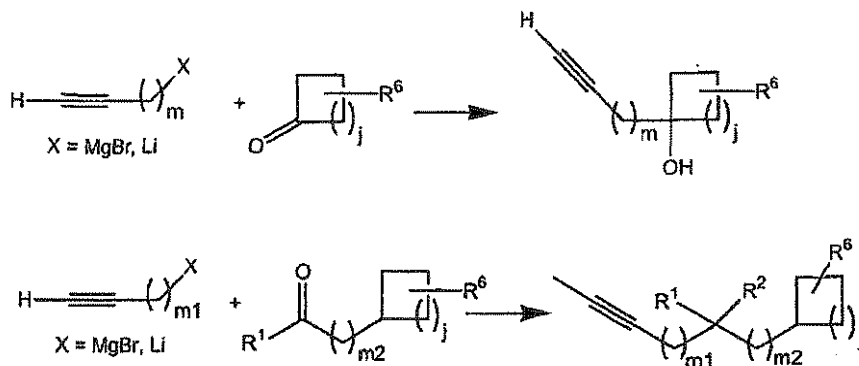
【0139】

本発明のある実施形態によれば、 A_{2A} ARアゴニストを含む組成物は、糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症、を処置するために患者に投与される。本明細書で用いられる用語「処置する」には、特定の疾患または状態の予防、または特定の疾患または状態と関係する症状の緩和、および/またはかかる症状の予防または除去を含む。ある実施形態において、糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症、を処置する方法が提供され、ここで A_{2A} ARアゴニストは、炎症を低減させるため、および糖尿病性腎疾患、例えば糖尿病性腎症、に罹患している患者の生存率を改善するため、患者に投与される。ある実施形態において、 A_{2A} ARアゴニストは、ATL146e、ATL-1、ATL-3、およびJR-3213からなる群から選択される。

【化26】

スキームA

アルキン前駆体合成の一般的経路



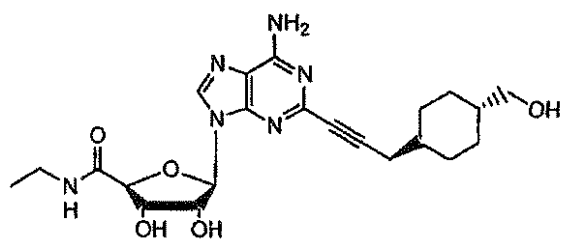
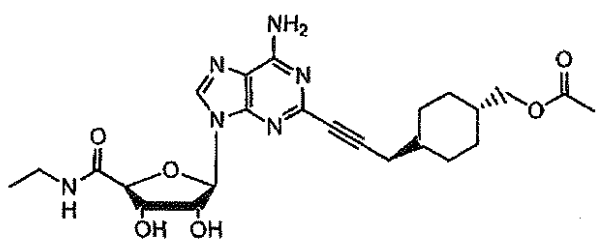
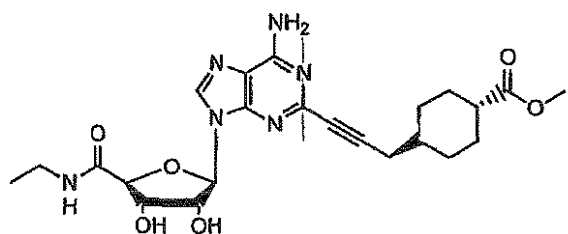
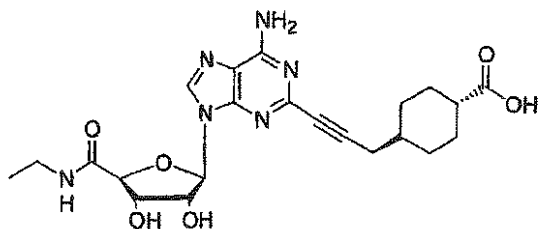
【0140】

2-アルキニルアデノシンの製造は、スキーム1Bに説明される。窒素下で火力乾燥丸底容器に、5-(6-アミノ-2-ヨード-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-カルボン酸エチルアミド (NECA 2-ヨードアデノシン)、および溶媒、例えばDMF、を入れる。適当なアルキンを、続いてアセトニトリルおよびTEAを添加する（これら溶媒は脱気されている）。適当なアルキンをアセトニトリルに添加し、続いてTEA、5 mol% Pd(PPh₃)₄、およびCuIを添加する。この溶液を室温で約24時間攪拌し、完了までHPLCによりモニターする。この時点で反応が完了していないなら、さらに触媒、CuI、およびTEAを添加する。反応完了後、溶媒を高真空下で除去し、残渣を少量のDMFにとる。この生成物を分離用シリカTLCを用いて単離する。生成物をRP-HPLCにより精製する。

【0141】

本発明の実施に有用なさらなる化合物を以下に示す：

【化 2 7】

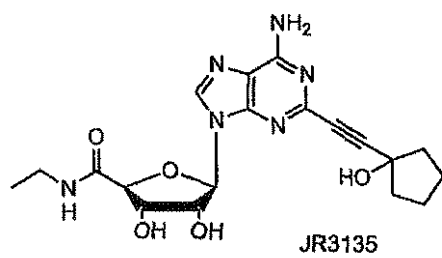
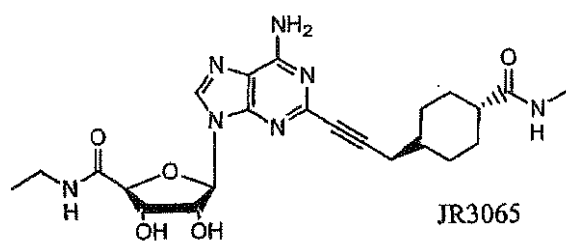
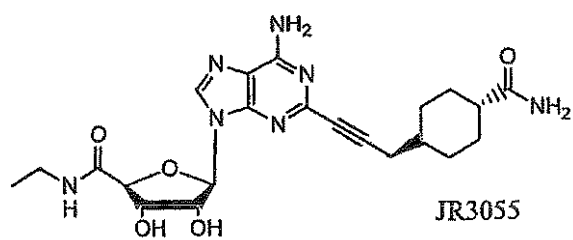
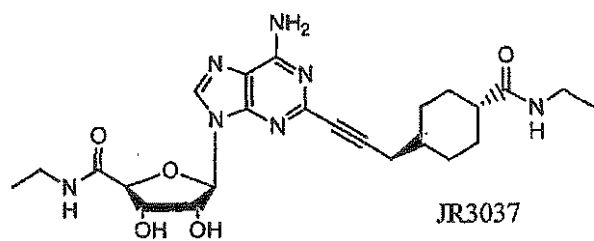


10

20

30

【化 28】

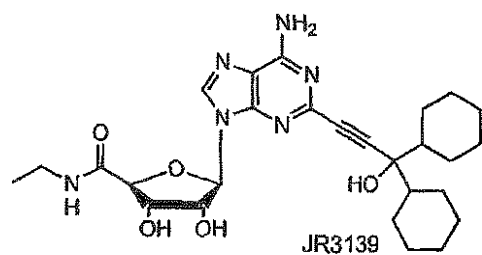


10

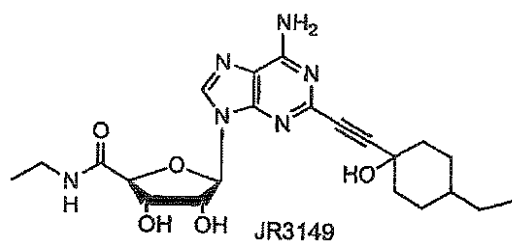
20

30

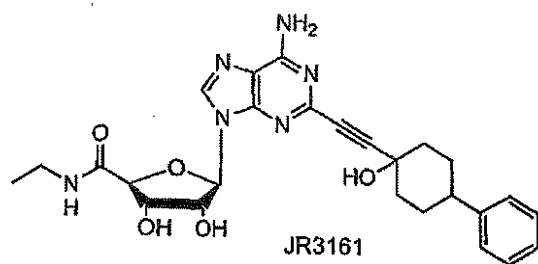
【化 2 9】



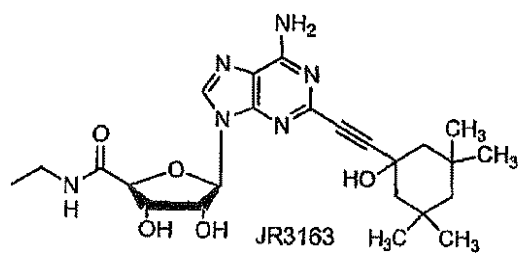
10



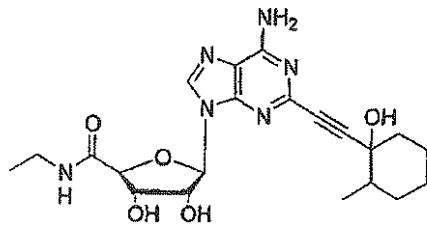
20



30

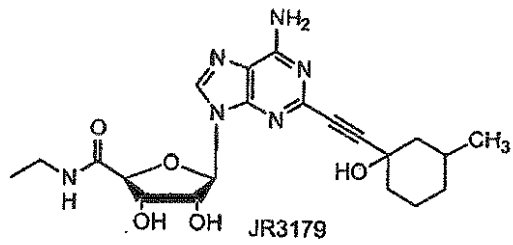


【化 3 0】



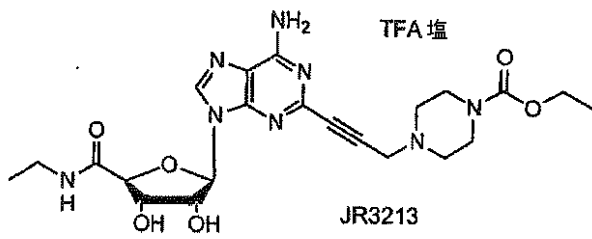
JR3177

10



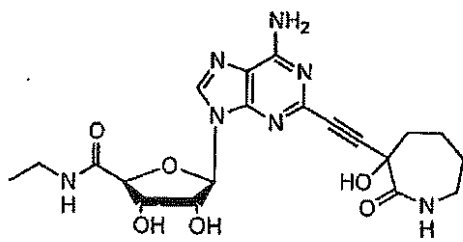
JR3179

20



JR3213

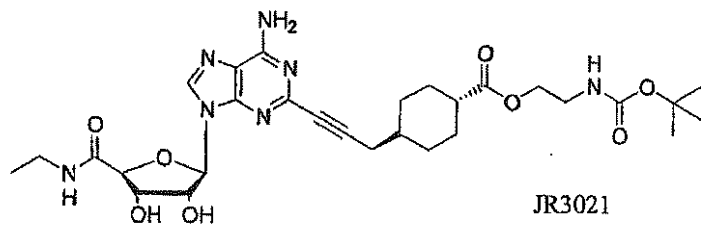
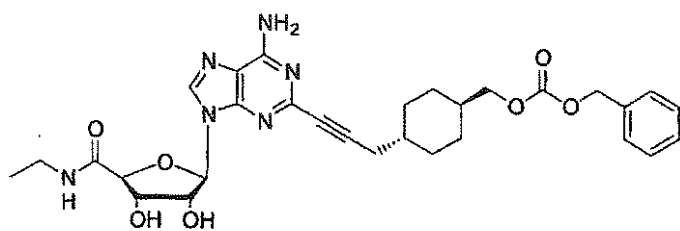
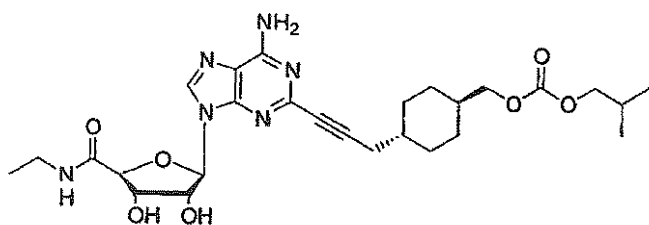
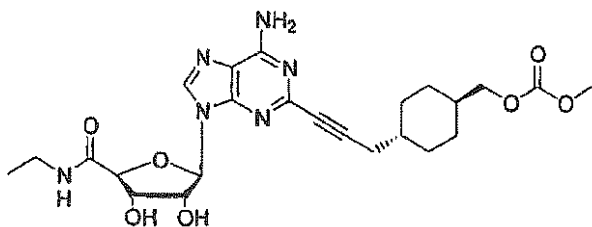
TFA 塩



JR3243

30

【化 3 1】



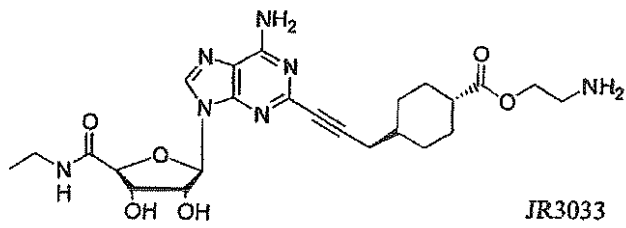
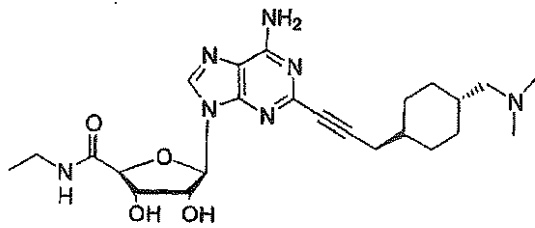
JR3021

10

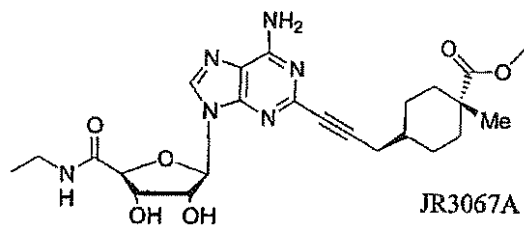
20

30

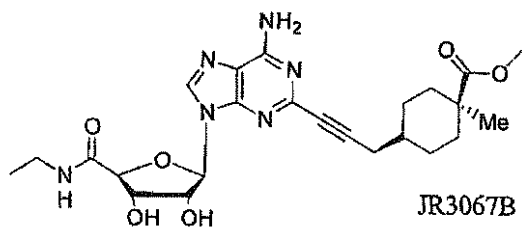
【化 3 2】



10

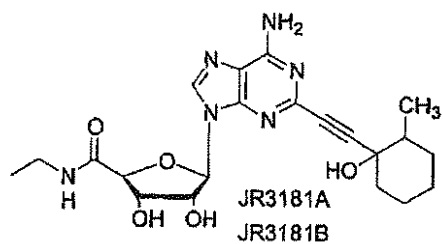
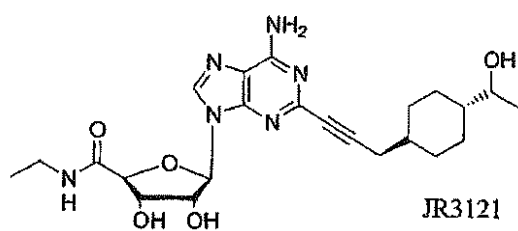
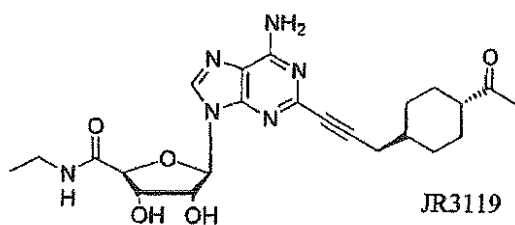
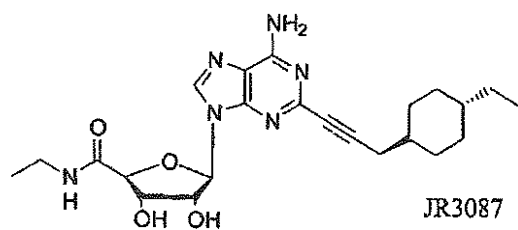


20



30

【化 3 3】

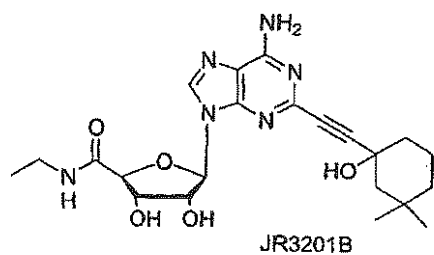


10

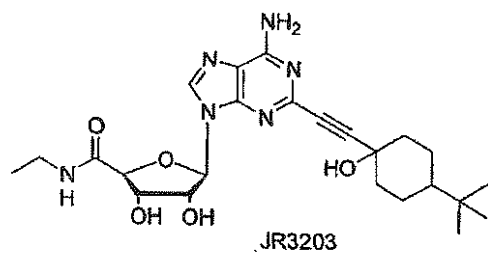
20

30

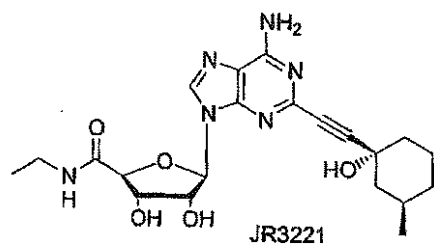
【化 3 4】



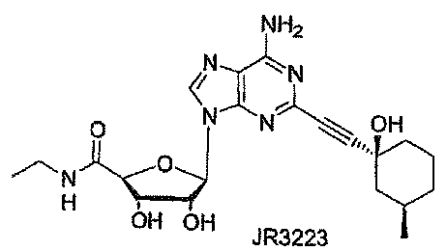
10



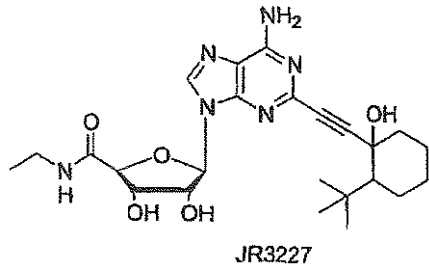
20



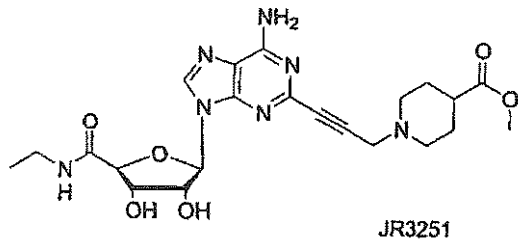
30



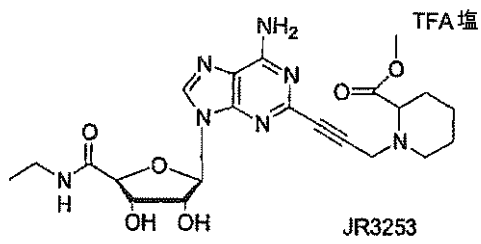
【化 3 5】



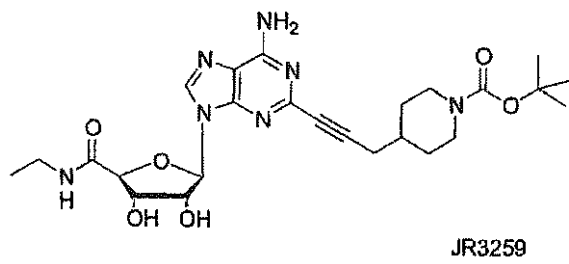
10



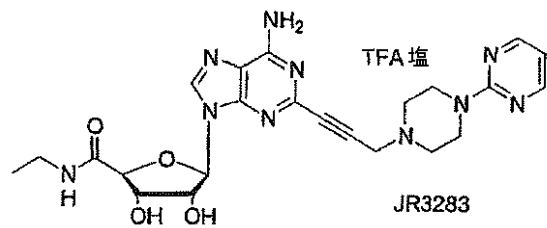
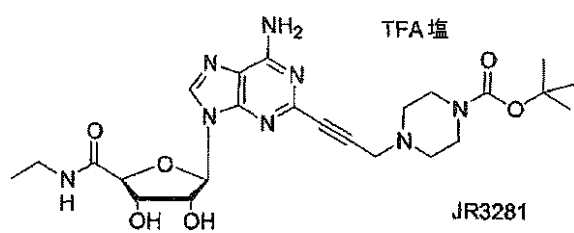
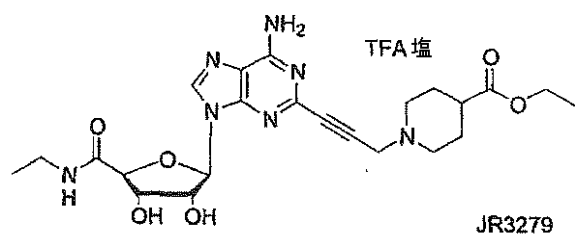
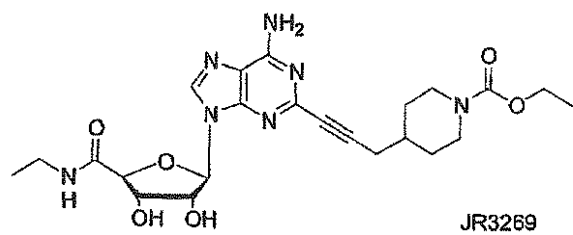
20



30



【化 3 6】

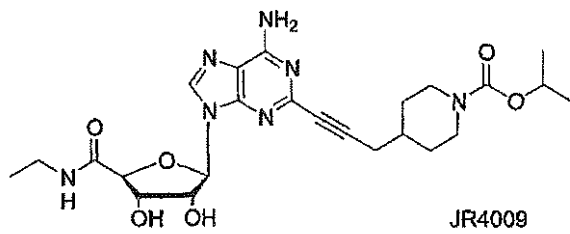
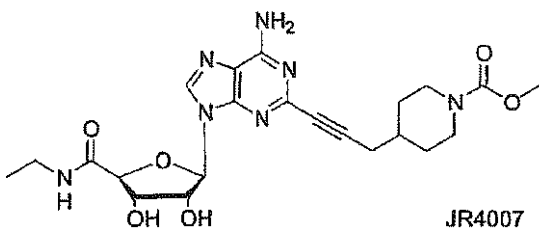
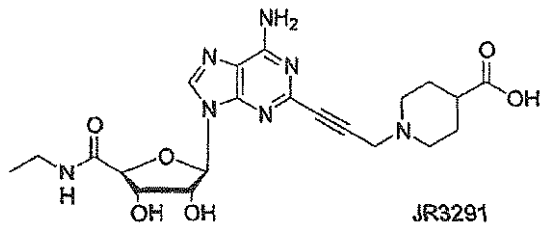
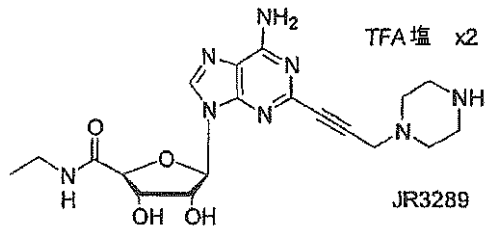


10

20

30

【化 3 7】

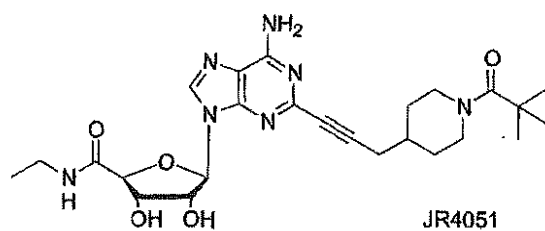
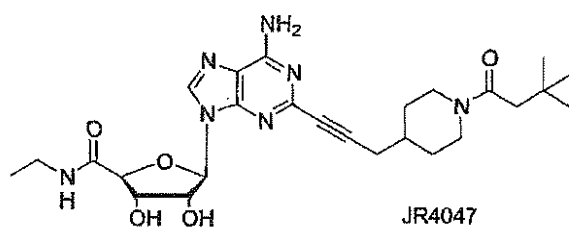
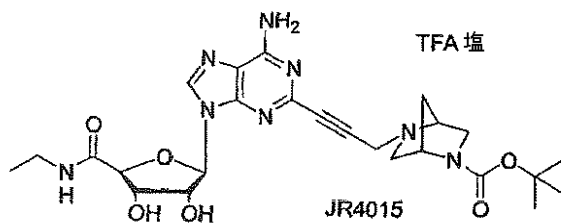
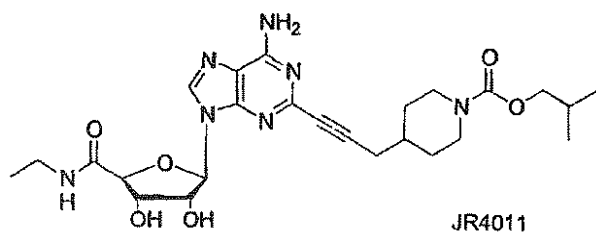


10

20

30

【化 3 8】

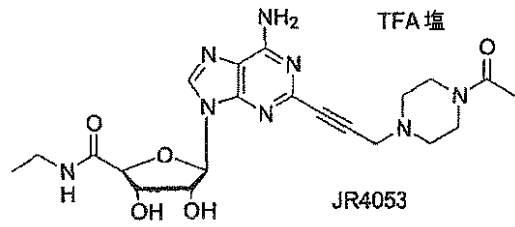
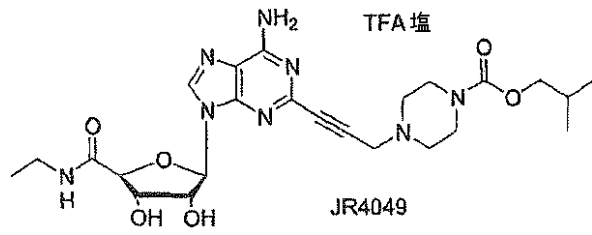


10

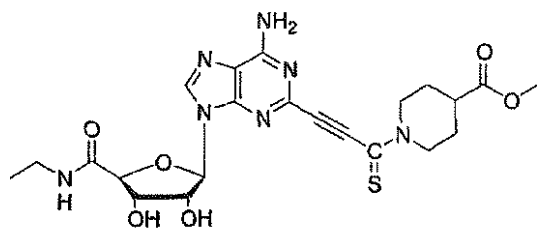
20

30

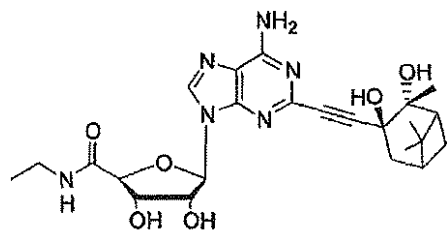
【化 3 9】



10

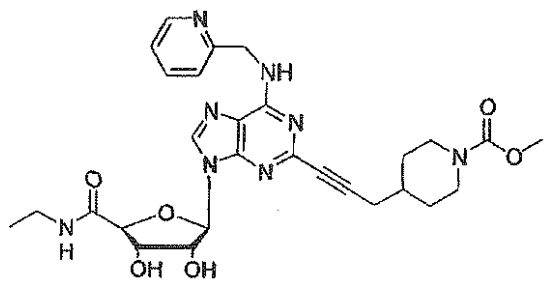


20

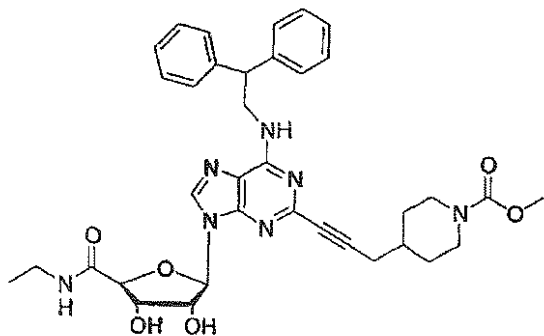


30

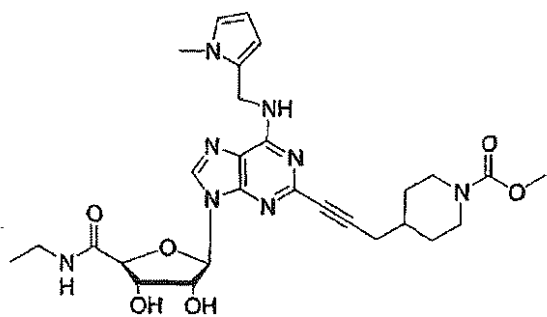
【化 4 0】



10

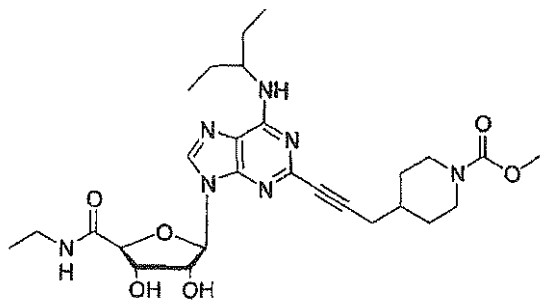


20

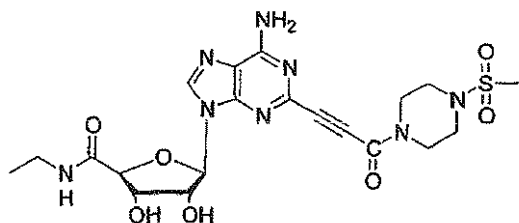


30

【化 4 1】



10



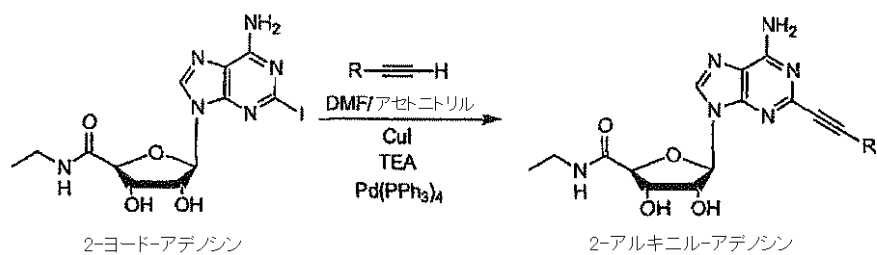
20

【 0 1 4 2 】

【化 4 2】

スキームB

2-アルキニル-アデノシン合成のための一般的カップリングスキーム



30

【 0 1 4 3 】

次の略語が本明細書で用いられる。

2-Aas	2-アルキニルアデノシン	
¹²⁵ I-ABA	N ⁶ -(4-アミノ-3- ¹²⁵ ヨード-ベンジル)アデノシン	
APCI	大気圧下化学イオン化	
ATL146e	4-{3-[6-アミノ-9-(5-エチルカルバモイル -3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}	
	シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル	
CCPA	2-クロロ-N ⁶ -シクロペンチルアデノシン	
CGS21680	2-[4-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ] -5'-N-エチル-カルボキサミドアデノシン	10
CI-IB-MECA	N ⁶ -3-ヨード-2-クロロベンジルアデノシン-5' -N-メチルウロナミド	
CPA	N ⁶ -シクロペンチルアデノシン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO-d ₈	重水素化ジメチルスルホキシド	
EtOAc	酢酸エチル	
eq	当量	
GPCR	Gタンパク質共役受容体	
hA _{2a} AR	組換えヒトA _{2A} アデノシン受容体	20
IADO	2-ヨードアデノシン	
¹²⁵ I-APE	2-[2-(4-アミノ-3-[¹²⁵ I] ヨードフェニル)エチルアミノ]-アデノシン	
NECA	5'-n-エチルカルボキサミドアデノシン	
IB-MECA	N ⁶ -3-ヨードベンジルアデノシン-5'-N-メチルウロナミド	

2-ヨードアデノシン	5-(6-アミノ-2-ヨード-プリン-9-イル)- 3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2- カルボン酸エチルアミド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HRMS	高分解能質量分析
¹²⁵ I-ZM241385	¹²⁵ I-4-(2-[7-アミノ-2-[2-フリル] [1,2,4]トリアゾロ[2,3-a]- [1,3,5]トリアジン-5-イル-アミノ]エチル)フェノール 2-ヨード-N-エチルカルボキサミドアデノシン
INECA	液体クロマトグラフィー／質量分析
LC/MS	融点
m. p.	メガヘルツ
MHz	N-(9-クロロ-2-フラン-2-イル- [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]- キナゾリン-5-イル)-2-フェニルアセトアミド
MRS 1220	質量分析
MS	N-エチルカルボキサミドアデノシン
NECA	核磁気共鳴
NMR	逆相高速液体クロマトグラフィー
RP-HPLC	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBAF	tert-ブチルジメチルシリル
TBS	塩化tert-ブチルジメチルシリル
TBDMSCl	トリエチルアミン
TEA	トリフルオロ酢酸
TFA	テトラヒドロフラン
THF	薄相クロマトグラフィー
TLC	パラートルエンスルホン酸
p-TSOH	8-(4-((2-アミノエチル)アミノカルボニル- メチルオキシ)-フェニル)-1,3-ジプロピルキサンチン
XAC	

10

20

30

【実施例】

【0144】

本発明の実施に有用な化合物の合成

融点はいずれも、Thomas Hooverキャピラリー融点測定装置で測定した（未補正）。プロトンについての核磁気共鳴スペクトル（¹H NMR）を、300MHzのGE分光光度計で記録した。化学的シフト値を、テトラメチルシランと比較してppm（100万分の1）で表す。データ記録については、s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、およびm=マルチプレットとする。質量スペクトルを、Finnigan LcQ Classicで測定した。高分解能質量分析（HRMS）データは、Nebraska Center for Mass Spectrometryによりもたらされた。分析用HPLCを、室温で操作する、Waters Symmetry C8（2.1 x 150 mm）カラムを有するWaters 2690 Separation Moduleで行った。化合物を、200 μl / 分で、アセトニトリル：水（70:30）（0.5% 酢酸含有）で溶出し、Waters 486 Tunable Detectorを用いて、214 nmでUV検出した。分離用HPLCを、室温で操作する、Shim pack VP-ODS C₁₈（20 x 100 mm）カラムを有するShimadzu Discovery HPLC上で行った。化合物を、30ml / 分で、水（0.1% TFA含有）からメタノールへの勾配20～80%により15分かけて溶出し、SPD10A VP Tunable detectorを用いて、214 nmでUV検出した。ここで存在する最終化合物はいずれも、HPLCにより98%以上純粋であると決定された。フラッシュクロマトグラフィーを、Silicycle 60Aゲル（230～400メッシュ）上、または再利用可能なクロマトグラフィーカラムおよびシステム（RT Scientific, Manchester NHより）を用いて行った。分析用薄層クロマトグラフィーを、Merck Kieselgel 60 F254アルミニウムシートで行った。分離用薄層ク

40

50

ロマトグラフィーを、シリカゲルを有する1000ミクロンのAnaltech Uniplateを用いて行った。特記なき限り、全反応を、窒素雰囲気下、火力乾燥ガラス器具中で行った。

【0145】

実施例1：STZ (45 mg/kg) 糖尿病モデルにおけるATL146eの血中グルコース、体重、収縮期血圧および尿量に対する効果 (各群n=5)

【0146】

ラットに、STZ (50 mg/kg, iv)による糖尿病の誘導に先立ちATL146e (10 ng/kg/分)または媒体を浸透圧ミニポンプにより投与し、続いて6週間まで観察した。以下の表Iは、血中グルコース、体重、収縮期血圧および24時間の尿量に対するSTZの効果、ならびにATL146eの効果を示す。

10

[表I]

表I

		正常	糖尿病	糖尿病 + ATL146e
血中グルコース (mg/dl)	ベースライン	71 ± 3	74 ± 4	75 ± 5
	1週	67 ± 3	366 ± 46**	311 ± 37**
	6週	73 ± 3	375 ± 29***	359 ± 23***
体重 (g)	ベースライン	250 ± 17	250 ± 9	250 ± 13
	3週	391 ± 17**	344 ± 9*	323 ± 13*
	6週	505 ± 37***	341 ± 22**	358 ± 24*
収縮期血圧 (mmHg)	3週	120 ± 5	117 ± 2	123 ± 4
	6週	115 ± 2	145 ± 4***++	114 ± 2
24時間 尿量 (ml)	ベースライン	27 ± 4	18 ± 3	15 ± 2
	2週	18 ± 3	72 ± 3***	53 ± 13*
	4週	13 ± 3	66 ± 6***	57 ± 15*
	6週	18 ± 1	124 ± 14***+	59 ± 23

20

* =0.05, ** =0.005, *** =0.0001 (対正常)

+=0.05, ++=0.0001 (対D+ATL146e)

【0147】

表1に、血中グルコース (BG)、体重 (BW)、収縮期血圧 (SBP)および24時間の尿量 (UV)についてのデータをまとめる。基礎BGレベルは74 ± 4 mg/dlであり、糖尿病のSTZ誘導後48時間で325 ± 4 mg/dlまで増加し、本試験期間の3および6週目の時点でも上昇したままであった。正常ラットは予想どおりの体重増加を示した。糖尿病および糖尿病 + ATL146e ラットにおけるBWの増加はそれほど大きくなく、年齢適合正常ラットと比較して有意であった。糖尿病のSTZ誘導後3週間ではいずれの群間においてもSBPに有意な変化はなかった。SBPは、6週間後に正常動物と比較して糖尿病群において有意に増加した。ATL146eによりA_{2A} レセプターを刺激すると、処置なし糖尿病において観察されたSBPの増加が元に戻った。UVは、糖尿病のSTZ誘導後全試験期間にわたり糖尿病および糖尿病 + ATL146e群において予想したとおり有意に増加した。

40

【0148】

実施例2：糖尿病における尿アルブミン排泄に対するATL146eの効果

尿アルブミン排泄 (UAE)の測定のため、24時間尿を収集した。UAE速度はベースラインで135 ± 35 μg/24時間であり、糖尿病群において2および6週目にそれぞれ1265 ± 500 μg/24時間および2921 ± 335 μg/24時間 (P<0.0001) に増加した。これらのデータにより、本発明者らのSTZ誘導糖尿病動物モデルがアルブミン尿 (糖尿病性腎症のマーカー)を示すことが確認される。ATL146eによるA_{2A} レセプター活性化により、糖尿病群における糖尿病性腎症の特徴であるUAEの増加が最小限となる。結果を図1に示す。

【0149】

実施例3：糖尿病における血漿クレアチニンに対するATL146eの効果

50

糖尿病ラットにおいて、ATL146eは、媒体処置の糖尿病マウスにおいて観察された血漿クレアチニンの増加を有意に正常まで回復した。UAEおよび血漿クレアチニンレベルの減少はいずれも、糖尿病性腎症における A_{2A} レセプター活性化の保護的効果を機能的に示す。結果を図2に示す。

【0150】

実施例4：糖尿病における尿および血漿TNF- α に対するATL146eの効果

尿TNF- α は、STZ処置前は各群間で相違しなかった。糖尿病群において、尿TNF- α は、糖尿病後6週目の時点で有意に増加した($p<0.05$)。 A_{2A} レセプター刺激、すなわちATL146eは、血漿TNF- α の増加を有意に減少させた($P<0.05$)。血漿TNF- α は、本試験期間のいずれの時点でも、いずれの群においても検出できなかった(データ非提示)。これらのデータは以下のことを示す：(1) 糖尿病の誘導に続く炎症性サイトカインTNF- α の増加は、ATL146eにより顕著に減少する、および(2) TNF- α が血漿中で検出されないことから、TNF- α は主に腎臓由来である。結果を図3に示す。

10

【0151】

実施例5：糖尿病における尿一酸化窒素最終生成物(亜硝酸塩および硝酸塩)(NOX)に対するATL146eの効果

以下に示すように、NOX(腎臓における内皮機能の指標)は、糖尿病群において糖尿病のSTZ誘導後6週目の時点で減少した。NOXの減少はATL146eにより改善した。この結果は、NOの産生が糖尿病において減少し、ATL146eによる A_{2A} レセプター活性化によって正常レベルまで回復することを示唆する。結果を図4に示す。

20

【0152】

実施例6：糖尿病誘導後のフィブロネクチンに対するATL146eの効果

糖尿病ラットからRNAを抽出し、ポリメラーゼ連鎖反応にかけ、繊維形成促進因子について調べた。以下に示すように、糖尿病により誘導されるフィブロネクチンmRNAの増加は、ATL146e処置を受けた糖尿病の動物においてコントロールレベル近くまで減少した。図7は、糖尿病6週間後の腎臓組織像に対するATL146e処置の効果を示す。媒体(パネルa、c)またはATL146e -10 ng/kg/分(パネルb、d)処置6週間の糖尿病ラットの腎臓の三重染色である。倍率は400倍である。各パネルは、異なる試験動物の写真を表す。結果は図5に示す。

30

【0153】

実施例7：腎臓組織像に対する A_{2A} ARアゴニスト(ATL146e)処置の効果

糖尿病ラットの腎臓を解析した。媒体またはATL146eを6週間処置したラット由来の腎臓サンプルの三重染色(倍率400倍)を図6に示す。パネルaおよびcは媒体のみ処置したラットのサンプルである。パネルbおよびdはATL146e(10 ng/kg/分)を処置したラットのサンプルである。データは、糖尿病6週間後の腎臓組織像に対する A_{2A} ARアゴニスト(ATL146e)処置の効果を示す。各パネルは異なる試験動物のサンプルを表す。

【0154】

引用されるすべての文献、特許および特許文献は、個々に引用され含まれるように、引用により本明細書に含まれる。本発明は、様々な具体的かつ好ましい実施形態および技術に関連して説明されている。しかしながら、多くの変更および改変が本発明の精神および範囲内においてなされうることが理解されるべきである。

40

【図面の簡単な説明】

【0155】

【図1】図1-5は、糖尿病性腎症の処置または予防における A_{2A} ARアゴニスト(ATL146e)の使用を示す。

【図2】図1-5は、糖尿病性腎症の処置または予防における A_{2A} ARアゴニスト(ATL146e)の使用を示す。

【図3】図1-5は、糖尿病性腎症の処置または予防における A_{2A} ARアゴニスト(ATL146e)の使用を示す。

【図4】図1-5は、糖尿病性腎症の処置または予防における A_{2A} ARアゴニスト(ATL146

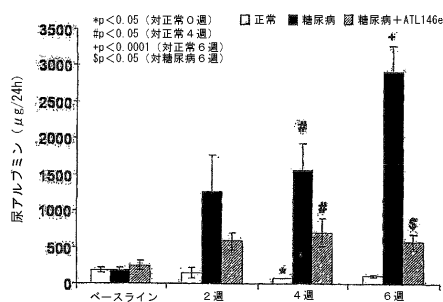
50

e) の使用を示す。

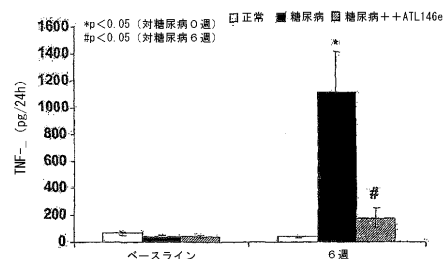
【図5】図1 - 5は、糖尿病性腎症の処置または予防における A_{2A} ARアゴニスト (ATL146e) の使用を示す。

【図6】図6は、糖尿病6週の腎臓組織像に対する A_{2A} ARアゴニスト (ATL146e) 処置の効果を示す。媒体 (パネルaおよびc) またはATL146e 10 ng/kg/分 (パネルbおよびd)を6週間処置した糖尿病ラットの腎臓の三重染色。倍率 x 400。各パネルは別々の動物の写真を表す。

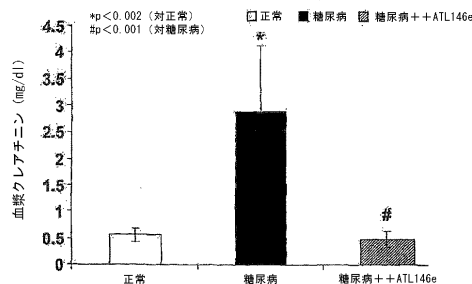
【図1】



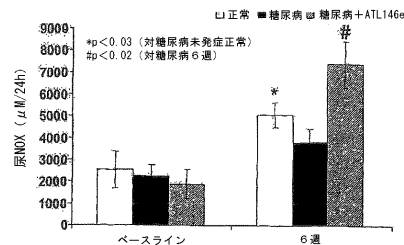
【図3】



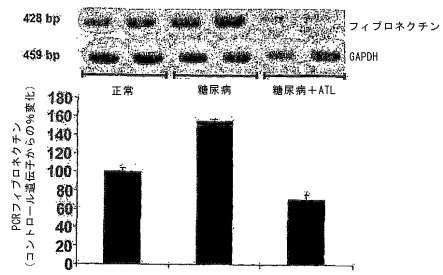
【図2】



【図4】



【図 5】



【図 6】

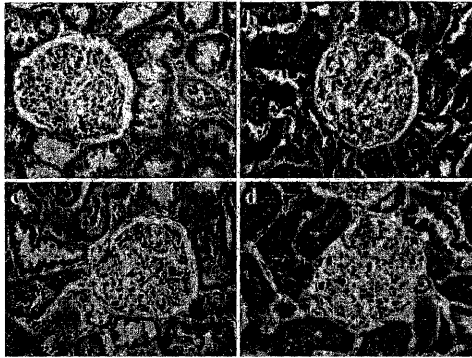


FIGURE 6

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/15241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A01N 43/04; A61K 31/70

US CL : 514/43, 45, 46, 48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/43, 45, 46, 48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY, CAPLUS, WEST, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,531,457 B2 (LINDEN et al) 11 March 2003.	1-3 and 52-55
A	OKUSA et al. "Selective A2A adenosine receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in rat kidney", Am. J. Physiol. 1999, Vol. 277, pages F404-F412.	1-3 and 52-55
A	OKUSA et al. "Enhanced protection from renal ischemia: Reperfusion injury with A2A-adenosine receptor activation and PDE 4 inhibition", Kidney International, 2001, Vol. 59, pages 2114-2125.	1-3 and 52-55

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2005 (19.08.2005)

Date of mailing of the international search report

14 SEP 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Patrick T. Lewis

Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/15241

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-51 and 56-58
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/4425 (2006.01)	A 6 1 K 31/4425	
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	

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

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(72)発明者 マーク・ディ・オクサ

アメリカ合衆国 2 2 9 0 1 バージニア州シャーロットビル、コーンウォール・ロード 2 2 5 0 番

(72)発明者 ジョエル・エム・リンデン

アメリカ合衆国 2 2 9 0 1 バージニア州シャーロットビル、ブラックウッド・ロード 1 6 7 0 番

(72)発明者 ティモシー・エル・マクドナルド

アメリカ合衆国 2 2 9 0 2 バージニア州シャーロットビル、ユニット・3 ビー、ダグラス・アベニュー 2 0 0 番

(72)発明者 アラー・エス・アワード

アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャーロットビル、アイビー・ロード 2 0 2 1 番、アパートメント・ディ 5

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC01 DD01 LL29 LL41

4C084 AA17 AA20 MA02 NA14 ZA812 ZC022 ZC202 ZC352

4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BC17 BC41 CB05 CB09 CB11 EA18

GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZC02 ZC20 ZC35

4C206 AA01 AA02 AA03 HA13 MA01 MA04 MA12 MA13 MA14 MA17

NA14 ZA81 ZC02 ZC20 ZC35