

(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2008-540685  
(P2008-540685A)

(43) 公表日 平成20年11月20日(2008.11.20)

(51) Int.Cl.

C07H 19/167 (2006.01)  
 A61K 31/7076 (2006.01)  
 A61P 9/00 (2006.01)  
 A61P 9/04 (2006.01)  
 A61P 25/08 (2006.01)

F 1

C07H 19/167 C S P  
 A61K 31/7076  
 A61P 9/00  
 A61P 9/04  
 A61P 25/08

テーマコード(参考)

4C057  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-512588 (P2008-512588)  
 (86) (22) 出願日 平成18年5月19日 (2006.5.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月19日 (2007.11.19)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2006/019694  
 (87) 國際公開番号 WO2006/125211  
 (87) 國際公開日 平成18年11月23日 (2006.11.23)  
 (31) 優先権主張番号 60/683,505  
 (32) 優先日 平成17年5月19日 (2005.5.19)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

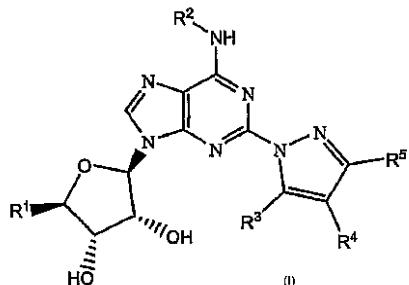
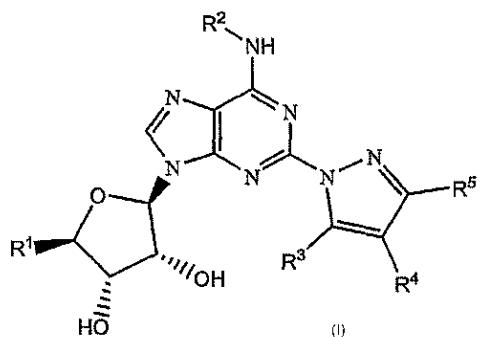
(71) 出願人 504003226  
 シーブイ・セラピューティクス・インコーポレイテッド  
 C V Therapeutics, Inc.  
 アメリカ合衆国 94304 カリフォルニア  
 州パロ・アルト、ポーター・ドライブ 31  
 72 番  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A<sub>1</sub>アデノシンレセプターagonist

## (57) 【要約】

A<sub>1</sub>アデノシンレセプター部分アゴニストおよびA<sub>1</sub>アデノシンレセプター完全アゴニストである、新規化合物が開示される。これらの化合物は、式I:



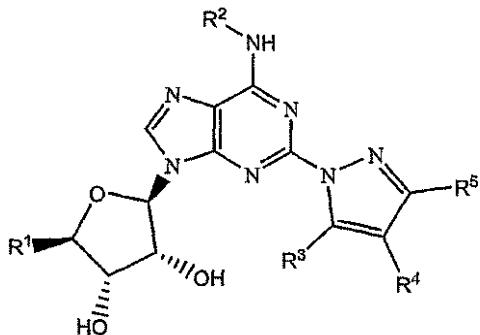
の構造を有し、これらの化合物は、種々の疾患状態、特に、心頻拍および心房細動、狭心症、ならびに心筋梗塞を処置するために、有用である。これらの化合物はまた、中枢神経系(CNS)障害、糖尿病性疾患、肥満を処置するのに有用である。本発明はまた、そのような化合

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

20

30

40

50

の構造を有する化合物、またはその塩、水和物、もしくは薬学的に受容可能なエステルであって、式 Iにおいて：

R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチル、-C(O)OR<sup>6</sup>、または-C(O)NHR<sup>6</sup>であり、ここで、R<sup>6</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；

R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、-CH(OH)R<sup>6</sup>、または-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>からなる群より選択され、ここで、R<sup>7</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである、

化合物。

## 【請求項 2】

R<sup>2</sup>が、必要に応じて置換された複素環式部分である、請求項 1に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sup>2</sup>が、少なくとも1個の窒素原子または酸素原子を有する、必要に応じて置換された五員複素環式環である、請求項 2に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が、水素または必要に応じて置換された低級アルキルである、請求項 3に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>4</sup>が、必要に応じて置換されたアリールである、請求項 4に記載の化合物。

## 【請求項 6】

2 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { 4 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピラゾリル } プリン - 9 - イル ) ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - カルボン酸；

( 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - イル ) - N - エチルカルボキサミド；および

5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - { 2 - [ 4 - (4 - メチルフェニル) ピラゾリル] - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール

からなる群より選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^4$  が、必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

(5 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (4 - (4 - ピリジル) ピラゾリル) プリン - 9 - イル } (2S, 4S, 3R, 5R) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - イル) - N - エチルカルボキサミド;

(5 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (4 - (2 - キノリル) ピラゾリル) プリン - 9 - イル } (2S, 4S, 3R, 5R) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - イル) - N - エチルカルボキサミド;

6 - (1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 9 - [ 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - カルボン酸;

2 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (4 - ピラジン - 2 - イルピラゾリル) 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;

2 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (4 - (2 - ピリジル) ピラゾリル) プリン - 9 - イル } (4S, 3R) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

2 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (4 - (4 - ピリジル) ピラゾリル) プリン - 9 - イル } (4S, 3R) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3 , 4 - ジオール; および

2 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (4 - (2 - キノリル) ピラゾリル) プリン - 9 - イル } (4S, 3R) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3 , 4 - ジオール、

からなる群より選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^4$  が、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、-CH(OH)R<sup>6</sup>、または-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 10】

(1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - [ (4 - フルオロフェニル) スルホニル ] カルボキサミド;

4 - { [ (1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 9 - [ (4S, 2R, 3R, 5R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] メチル } 安息香酸メチル;

4 - { [ (1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 9 - [ (4S, 2R, 3R, 5R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] メチル } 安息香酸;

(1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル) アミノ] - 9 - [ (4S, 2R, 3R, 5R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] カ

10

20

30

40

50

ルボキサミド；

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

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

(1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 3 S , 2 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - { [ 5 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } カルボキサミド；

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

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

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

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

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

からなる群より選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R<sup>4</sup> が、水素または必要に応じて置換されたアルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - [ 4 - ( ヒドロキシフェニルメチル ) ピラゾリル ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオールである、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R<sup>2</sup> が、必要に応じて置換されたシクロアルキル部分である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が、水素または必要に応じて置換された低級アルキルである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R<sup>4</sup> が、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、-CH(OH)R<sup>6</sup>、または-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル；

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾー

10

20

30

40

50

ル - 4 - カルボン酸；

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

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル；

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸；

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

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

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

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル；

( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - メチルカルボキサミド；

1 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル；

1 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸；

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

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド；

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

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸；

( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド；

2 - { [ ( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] スルホニル } 安息香酸メチル；

( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オ

10

20

30

40

50

キソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) - N - (エチルスルホニル) カルボキサミド;  
 (1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - [ ( 2 - クロロフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド;  
 (1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリメチル - 3 - アザブチル ) カルボキサミド;  
 (1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド;  
 (1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - [ ベンジルスルホニル ] カルボキサミド;  
 (1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - ( フェニルスルホニル ) カルボキサミド;  
 (1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } カルボキサミド; 10 および  
 (1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) - N - [ ( 3 - クロロフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド、  
 からなる群より選択される、請求項 15 に記載の化合物。

#### 【請求項 17】

R<sup>4</sup> が、水素、または必要に応じて置換されたアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルである、請求項 14 に記載の化合物。

#### 【請求項 18】

(4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチルピラゾリル ) - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) 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; 30  
 (4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - 4 - プロピルピラゾリル ) - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) 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;  
 (4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 4 - ブチル - 3 , 5 - ジメチルピラゾリル ) - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) 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;  
 (4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール; 40  
 (4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;  
 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボニトリル;  
 (2 E ) - 3 - ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) プロパ - 2 - エン酸エチル;  
 3 - ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒド 50

ロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)プロパン酸エチル;

(4S,3R,5R)-2-[6-(シクロヘキシルアミノ)-2-ピラゾリルプリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール;

3-(1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)-N-メチルプロパンアミド;

2-{6-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]-2-ピラゾリルプリン-9-イル}(2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール;

(2R,5R)-2-{2-[4-(アミノメチル)ピラゾリル]-6-(シクロペンチルアミノ)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

[(1-{9-[(2R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)メチル][(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミン、

からなる群より選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>2</sup>が、必要に応じて置換されたアリールまたはベンジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が、水素または必要に応じて置換された低級アルキルである、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R<sup>4</sup>が、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、-CH(OH)R<sup>6</sup>、または-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>である、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-[ベンジルアミノ]プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボン酸エチル;

(1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-[ベンジルアミノ]プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)-N-プロピルカルボキサミド;

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

(1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-[ベンジルアミノ]プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)-N-メチルカルボキサミド; および

4-{9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-2-[4-(エトキシカルボニル)ピラゾリル]プリン-6-イル}アミノ)ベンゼンスルホン酸、

からなる群より選択される、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

A<sub>1</sub>アデノシンレセプター部分アゴニストまたは完全アゴニストで処置され得る疾患または状態を処置するための方法であって、該方法は、該処置を必要とする哺乳動物への、アデノシンA<sub>1</sub>レセプターを完全にかまたは部分的にアゴナイズするために治療的に有効な量の請求項1に記載の化合物の投与を包含する、方法。

【請求項24】

前記疾患状態が、心房性細動、心房粗動、うっ血性心不全、癲癇、発作、糖尿病、肥満

症、虚血、安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心臓移植、高脂質血症、高トリグリセリド血症、および代謝症候群から選択される、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項23に記載の方法。

【請求項26】

薬学的組成物であって、少なくとも1種の薬学的に授与可能な賦形剤、および治療有効量の請求項1に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(関連出願の引用)

本願は、2005年5月19日に出願した米国特許仮出願第60/683,505号に對して優先権を主張するものであり、その仮出願の完全な開示が、参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本願発明は、A<sub>1</sub>アデノシンレセプター(アデノシン受容体)の部分アゴニストまたは完全アゴニストである新規の化合物、および種々の疾患状態にある動物を処置するための(心活動の改変、特に、不整脈の処置を含む)それらの新規化合物の使用に関するものである。これらの化合物はまた、中枢神経系(CNS)障害、糖尿病性疾患、肥満を処置するのに有用であり、そして、脂肪細胞の機能を改変するのに有用である。本発明はまた、そのような化合物の調製方法およびそのような化合物を含む薬学的組成物に関する。

20

【背景技術】

【0003】

(背景)

アデノシンは、天然に存在するヌクレオシドであり、A<sub>1</sub>、A<sub>2a</sub>、A<sub>2b</sub>、およびA<sub>3</sub>として知られているアデノシンレセプターのファミリーと相互作用することによりその生物学的効果を奏するものであり、ここで、このアデノシンレセプターのファミリーの全ては、生理学的プロセスを調節するものである。例えば、A<sub>2A</sub>アデノシンレセプターの活性化によって、冠状血管拡張が生じ、A<sub>2B</sub>レセプターは、肥胖細胞の活性化、喘息、血管拡張、細胞増殖の調節、腸管機能、神経分泌の調節と関連しており(「Adenosine A<sub>2B</sub> Receptors as Therapeutic Targets」、Drug Dev Res 45:198; Feoktistov et al., Trends Pharmacol Sci 19:148-153を参照)、そして、A<sub>3</sub>アデノシンレセプターは、細胞増殖プロセスを調節する。

30

【0004】

上述のA<sub>1</sub>アデノシンレセプターは、心臓細胞における別個のシグナル伝達経路(シグナル伝達パスウェイ)に共役している。第1の経路は、「A<sub>1</sub>アデノシンレセプター」-「抑制性(inhibitory)G<sub>c</sub>タンパク質」-「アデニレートシクラーゼ活性の阻害」-「カテコールアミンの心刺激性効果の減衰」である。第2のシグナル伝達経路は、「A<sub>1</sub>アデノシンレセプター」-「抑制性Gタンパク質」-「サブユニット」-「I<sub>KAd</sub>の活性化」-「心房にある洞房結節(SA node)での歩調取りおよびその房室結節(AV node)へと伝わる電気的インパルス刺激伝導の両方の緩徐化」である(B. Lerman and L. Belardinelli Circulation, Vol. 83 (1991)、P1499-1509 and J. C. Shryock and L. Belardinelli The Am. J. Cardiology, Vol. 79 (1997) P2-10)。A<sub>1</sub>アデノシンレセプターを刺激することで、房室結節細胞(AV nodal cell)の活動電位の持続時間を短縮させ、その活動電位の振幅を減少させ、過分極させ、そして、房室結節細胞の不応期を延ばす。したがって、A<sub>1</sub>レセプターの刺激によって、結節内回帰性頻拍(nodal re-ent

40

50

rant tachycardias) を含む上室性頻拍 (supraventricular tachycardia) を処置する方法、および心房性細動および心房性粗動の間の心室拍数 (ventricular rate) を制御する方法を提供する。

【0005】

したがって、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターアゴニストは、心臓律動に関する急性または慢性的な障害を処置するのに有用であり、特に、心拍数が高いことにより特徴付けられる疾患であって、その心拍数が洞房結節組織、心房組織および房室結節組織における異常に起因しているような疾患の処置において有用である。このよう異常としては、心房性細動、上室性頻拍症および心房性粗動が挙げられるが、これらに限定されない。A<sub>1</sub>アゴニストに曝露されることよって、心拍数の減少、異常な律動の調節を引き起こし、それによって、心血管機能を改善する。

10

【0006】

A<sub>1</sub>アデノシンレセプターアゴニストは、カテコールアミンの効果を阻害するその能力により、細胞内cAMPを低減し、したがって、機能不全の心臓に対して有益な効果を有し、交感神経性の鼓動 (tone) が増大することによって細胞内cAMPレベルが増大する。その後者の状態が、心室不整脈および突然死の可能性が増大することを関連する。例えば、B. Lerman and L. Belardinelli Circulation, Vol. 83 (1991)、P 1499-1509 and J. C. Shryock and L. Belardinelli, Am. J. Cardiology, Vol. 79 (1997) P 2-10を参照のこと。

20

【0007】

A<sub>1</sub>アデノシンレセプターアゴニストは、環状AMP生成に対するその阻害性作用の結果として、非エステル化脂肪酸 (NEFA) の放出の減少に結びつく脂肪細胞における抗脂肪分解効果を有する (E. A. van Schaick et al. J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol. 25 (1997) p 673-694 and P. Strong Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663-669)。インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) は、高血糖症を生じてしまいインシュリン耐性により特徴付けられる。観察されるような高血糖症に寄与している要因は、正常なグルコースの取込みおよび骨格筋グリコゲンシンターゼ (GS) の活性化を欠いていることである。NEFAのレベルが上昇すると、インシュリン刺激性グルコースの取込みおよびグリコゲン合成を阻害することが示されている (D. Thiebaud et al. Metab. Clin. Exp. Vol. 31 (1982) p 1128-1136 and G. Boden et al. J. Clin. Invest. Vol. 93 (1994) p 2438-2446)。グルコース-脂肪酸サイクルが、P. J. Randleにより1963初頭に提唱された (P. J. Randle et al. (1963) Lancet p. 785-789)。この仮説の立場は、末梢組織への脂肪酸の供給を制限すると、炭水化物の使用が促進されるというものである (P. Strong et al. Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663-669)。

30

【0008】

中枢神経系障害においてA<sub>1</sub>アデノシンレセプターアゴニストが有益な点については、すでに概説されている (L. J. S. Knutsen and T. F. Murray In Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics, Eds. K. A. Jacobson and M. F. Jarvis (1997) Wiley-Liss, N. Y., p-423-470)。手短にいうと、癲癇における実験モデルに基づいて、混成したA<sub>2A</sub>:A<sub>1</sub>アゴニスト、メトリフジル (metrifudil) は、ベンゾジアゼピン系インバースアゴニストであるメチル6,7-ジメトキシ-4-エチル- -カルボリン-3-カルボキシレート (DMCM; H. Klitgaard Eur. J. Pharmacol. (1993) Vol. 224 p. 221-228) により誘導される、痙攣を抑える強力な鎮痙薬であるこ

40

50

とが示している。A<sub>2A</sub>アゴニストである、CGS 21680を使用する他の研究において、その鎮痙活性はA<sub>1</sub>アデノシンレセプターAゴニストの活性化に起因することが結論付けられている(G. Zhang et al. Eur. J. Pharmacol. Vol. 255 (1994) p. 239-243)。さらに、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターAゴニストは、DMCMモデルにおける鎮痙活性を有することが示されている(L. J. S. Knutsen, Adenosine and Adenine Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative Physiology; eds. L. Belardinelli and A. Pellegrin, Kluwer: Boston, 1995, pp 479-487)。A<sub>1</sub>アデノシンアゴニストが有益である第2の領域は、Knutsenらにより実証されるような前脳虚血の動物モデルに存在する(J. Med. Chem. Vol. 42 (1999) p. 3463-3477)。神経保護において有益な点は、部分的には興奮性のアミノ酸の放出を阻害することによるものと考えられている(同書)。

10

20

30

## 【0009】

アデノシン自体は、例えば、発作性上室性頻拍の停止などのA<sub>1</sub>アデノシンレセプターに関連する疾患状態を処置することにおいて有効であることが証明されている。しかしながら、これらの効果は、短命である。なぜならば、アデノシンの半減期が10秒間に満たないからである。さらに、アデノシンが、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも、A<sub>2A</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも、A<sub>2B</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも、そしてA<sub>3</sub>アデノシンレセプターサブタイプにも無差別に作用するために、アデノシンは、交感神経活動による心拍(tone)、冠状血管拡張、全身性血管拡張および肥厚細胞脱顆粒に直接的な影響を与えててしまう。

20

30

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

したがって、アデノシンの半減期よりも長い半減期を有し、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターに選択性なものであって、そのことにより、他のアデノシンレセプターを刺激または拮抗してしまうことに関する所望しない副作用が回避されることを確実にする、強力な、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターの完全アゴニストまたはA<sub>1</sub>レセプター部分アゴニストである化合物を提供することが本発明の目的である。

30

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

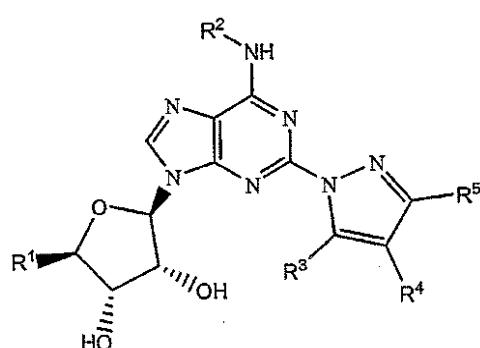
## (発明の要旨)

本発明の目的は、A<sub>1</sub>アデノシンレセプター部分アゴニストまたはA<sub>1</sub>アデノシンレセプター完全アゴニストである、式I:

40

## 【0012】

## 【化2】



の構造を有する化合物を提供することである。式Iにおいて:

R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチル、-C(O)OR<sup>6</sup>、または-C(O)NHR<sup>6</sup>であり、ここで、R<sup>6</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロ

50

アルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；

R<sup>2</sup> は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup> は、独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、-CH(OH)R<sup>6</sup>、または-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> からなる群より選択され、ここで、R<sup>7</sup> は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

### 【0013】

本発明の別の目的は、本発明のA<sub>1</sub>アデノシンレセプター部分アゴニストまたはA<sub>1</sub>アデノシンレセプター完全アゴニストを使用して処置され得る状態を処置するための方法を提供することである。本発明の方法を使用して処置され得る疾患としては、心房性細動、心房粗動、うつ血性心不全、癲癇、発作、糖尿病、肥満症、虚血、安定狭心症、不安定狭心症および心筋梗塞が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法はまた、高類脂質血症の状態を処置する際に有用であり、従って、代謝障害（I型糖尿病、高トリグリセリド血症、および代謝症候群が挙げられる）を処置するために有用である。本発明の方法はまた、移植のために維持されている組織を保護する際に有用である。

### 【発明を実施するための最良の形態】

### 【0014】

本発明の好ましい実施形態は、以下が挙げられるがそれらに限定されない、化合物を利用する：

(5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]プリン-9-イル}(2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド；

(5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-[4-(2-キノリル)ピラゾリル]プリン-9-イル}(2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド；

1-{9-[((4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボン酸エチル；

(4S,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)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,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチル-4-プロピルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)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；

4-{[(1-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[((4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル}安息香酸メチル；

4-{[(1-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[((4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル}安息香酸；

10  
20  
30  
40  
50

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

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

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ;

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

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

( 4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルアミノ ) - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;

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

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

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

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

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ピラジン - 2 - イルピラゾリル ) 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 ;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - キナゾリン - 2 - イルピラゾリル ) 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 ;

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

1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - [ ベンジルアミノ ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ;

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

( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - [ ベンジルアミノ ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - プロピルカルボキサミド ;

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

10

20

30

40

50

ール - 4 - イル) - N - エチルカルボキサミド;

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

6 - ( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - カルボン酸;

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

( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] カルボキシアミド;

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

( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 3 S , 2 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - { [ 5 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } カルボキシアミド;

( 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ( 4 - ピリジル ) ピラゾリル ) プリン - 9 - イル } ( 2 S , 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - カルボン酸;

5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - カルボン酸;

5 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ( 2 - ピリジル ) ピラゾリル ) プリン - 9 - イル } ( 4 S , 3 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ( 4 - ピリジル ) ピラゾリル ) プリン - 9 - イル } ( 4 S , 3 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ( 2 - キノリル ) ピラゾリル ) プリン - 9 - イル } ( 4 S , 3 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

( 4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

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

2 - ( 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { 4 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピラゾリル } プリン - 9 - イル ) ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル }

10

20

30

40

50

- 5 - メチルピラゾール - 3 - イル) - N - メチルカルボキサミド ;  
 4 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 2 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) ピラゾリル ] プリン - 6 - イル } アミノ ) ベンゼンスルホン酸 ;  
 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボニトリル ;  
 ( 2 E ) - 3 - ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) プロパ - 2 - エン酸エチル ;  
 3 - ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) プロパン酸エチル ;  
 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ;  
 ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 3 - ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - メチルプロパンアミド ;  
 ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - メチルカルボキサミド ;  
 1 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ;  
 ( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリメチル - 3 - アザブチル ) カルボキサミド ;  
 2 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル } ( 2 R , 5 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 1 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 ( 1 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - メチルカルボキサミド ;  
 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 1 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 ( 2 R , 5 R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( アミノメチル ) ピラゾリル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 9 - イル } - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオ

10

20

30

40

50

ール；

[ ( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) メチル ] [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] アミン；

( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド；

( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド；

2 - { [ ( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] スルホニル } 安息香酸メチル；

( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( エチルスルホニル ) カルボキサミド；

( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 2 - クロロフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド；

N - ( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド；

N - ( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) [ ベンジルスルホニル ] カルボキサミド；

N - ( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) ( フェニルスルホニル ) カルボキサミド；

N - ( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } カルボキサミド；および

( 1 - { 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 3 - クロロフェニル ) スルホニル ] カルボキサミド。

### 【 0 0 1 5 】

( 定義および一般的なパラメータ )

用語「アルキル」とは、1個～20個の炭素原子を有する、一価の分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖をいう。この用語は、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル、n - ヘキシリル、n - デシリル、テトラデシリルなどの基によって例示される。

### 【 0 0 1 6 】

用語「置換されたアルキル」とは、以下をいう：

1) 1個～5個の置換基(例えば、1個～3個の置換基)を有する、上で定義されたようなアルキル基であって、この置換基は、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、第四級アミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される；あるいは

2) 酸素、硫黄および-N(R<sub>a</sub>)<sub>v</sub>から独立して選択される1個～5個の原子または基が介在している、上で定義されたようなアルキル基であって、ここで、vは、1または2であり、そしてR<sub>a</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される；あるいは

3) 1個～5個の、上で定義されたような置換基を有し、かつ1個～5個の、上で定義されたような原子または基が介在している、上で定義されたようなアルキル基。

#### 【0017】

用語「低級アルキル」とは、1個～6個の炭素原子を有する、一価の分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖をいう。メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ヘキシルなどの基が、この用語を例示する。

#### 【0018】

用語「置換された低級アルキル」とは、置換されたアルキルについて定義されたような1個～5個の置換基（例えば、1個～3個の置換基）を有する、上で定義されたような低級アルキル基、または置換されたアルキルについて定義されたような1個～5個の原子が介在している、上で定義されたような低級アルキル基、あるいは上で定義されたような1個～5個の置換基を有し、かつ上で定義されたような1個～5個の原子が介在している、上で定義されたような低級アルキル基をいう。

#### 【0019】

用語「アルキレン」とは、例えば、1個～20個の炭素原子、例えば、1～10個の炭素原子、さらに例えば、1～6個の炭素原子を有する、分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。この用語は、例えば、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、プロピレン異性体（例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-）などの基によって例示される。

#### 【0020】

用語「低級アルキレン」とは、例えば、1個～6個の炭素原子を有する、分枝鎖もしくは非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。

#### 【0021】

用語「置換されたアルキレン」とは、以下をいう：

(1) 1個～5個の置換基を有する、上で定義されたようなアルキレン基であって、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、第四級アミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される；あるいは

(2) 酸素、硫黄および-N(R<sub>a</sub>)<sub>v</sub>から独立して選択される1個～5個の原子または基が介在している、上で定義されたようなアルキレン基であって、ここで、vは、1または2であり、そしてR<sub>a</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミドおよびスルホニルから選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、第四級アミノ、シアノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される；あるいは

(3) 上で定義されたような1個～5個の置換基を有し、かつ上で定義されたような1個～20個の原子が介在している、上で定義されたようなアルキレン基。置換されたアルキレンの例は、クロロメチレン(-CH(C1)-)、アミノエチレン(-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-)、メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH<sub>2</sub>-)、2-カルボキシプロピレン異性体(-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>-)、エトキシエチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、エチルメチルアミノエチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)などである。

#### 【0022】

用語「アラルキル」とは、アルキレン基に共有結合したアリール基をいい、ここで、アリールおよびアルキレンは、本明細書中に定義されている。「必要に応じて置換されたアラルキル」とは、必要に応じて置換されたアルキレン基に共有結合した、必要に応じて置換されたアリール基をいう。このようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどによって例示される。

#### 【0023】

用語「アルコキシ」とは、基R-O-をいい、ここで、Rは、必要に応じて置換されたアルキルまたは必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか、あるいはRは、基-Y-Zであり、ここで、Yは、必要に応じて置換されたアルキレンであり、そしてZは、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアルキニル；または必要に応じて置換されたシクロアルケニルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは、本明細書中で定義されるとおりである。好ましいアルコキシ基は、必要に応じて置換されたアルキル-O-であり、そして例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

#### 【0024】

用語「アルキルチオ」とは、基R-S-をいい、ここで、Rは、アルコキシについて定義されたとおりである。

#### 【0025】

用語「アルケニル」とは、例えば、2個～20個の炭素原子、さらに例えば、2個～1

10

20

30

40

50

0 個の炭素原子、そしてなおさらには、2 個～6 個の炭素原子を有し、そして1 個～6 個、例えば、1 個の二重結合（ビニル）を有する、分枝鎖もしくは非分枝鎖の不飽和炭化水素基のモノラジカルをいう。好ましいアルケニル基としては、エテニルまたはビニル（- C H = C H<sub>2</sub>）、1-プロピレンまたはアリル（- C H<sub>2</sub> C H = C H<sub>2</sub>）、イソプロピレン（- C ( C H<sub>3</sub> ) = C H<sub>2</sub>）、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどが挙げられる。アルケニルが窒素に結合している場合、その二重結合は、この窒素に対して 1 位ではあり得ない。

#### 【0026】

用語「低級アルケニル」とは、2 個～6 個の炭素原子を有する、上で定義されたようなアルケニルをいう。

10

#### 【0027】

用語「置換されたアルケニル」とは、1 個～5 個の置換基、例えば、1 個～3 個の置換基を有する、上で定義されたようなアルケニル基をいい、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、第四級アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- S O<sub>3</sub> H、- SO - アルキル、- SO - アリール、- SO - ヘテロアリール、- SO<sub>2</sub> - アルキル、SO<sub>2</sub> - アリールおよび- SO<sub>2</sub> - ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1 個～3 個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、C F<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、- S O<sub>3</sub> H、および- S ( O )<sub>n</sub> R（ここで、R は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そして n は、0、1 または 2 である）から選択される。

20

#### 【0028】

用語「アルキニル」とは、例えば、2 個～20 個の炭素原子、さらに例えば、2 個～10 個の炭素原子、そしてなおさらには、2 個～6 個の炭素原子を有し、そして少なくとも 1 部位、そして例えば、1 部位～6 部位のアセチレン（三重結合）不飽和を有する、不飽和炭化水素のモノラジカルをいう。好ましいアルキニル基としては、エチニル（- C C H）、プロパルギル（すなわちプロパ-1-イン-3-イル、- C H<sub>2</sub> C C H）などが挙げられる。アルキニルが窒素に結合している場合、その三重結合は、この窒素原子に対して 1 位ではあり得ない。

30

#### 【0029】

用語「置換されたアルキニル」とは、1 個～5 個の置換基、そして例えば、1 個～3 個の置換基を有する、上で定義されたようなアルキニル基をいい、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、第四級アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- S O<sub>3</sub> H、- SO - アルキル、- SO - アリール、- SO - ヘテロアリール、- SO<sub>2</sub> - アルキル、SO<sub>2</sub> - アリールおよび- SO<sub>2</sub> - ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1 個～3 個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、C F<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級

40

50

アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。

【0030】

用語「アミノカルボニル」とは、基-C(O)NRRをいい、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであるか、または両方のR基が一緒になって、複素環式基（例えば、モルホリノ）を形成する。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。

10

【0031】

用語「アシルアミノ」とは、基-NRC(O)Rをいい、ここで、各Rは、独立して、水素、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である。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。

20

【0032】

用語「アシルオキシ」とは、基-O(O)C-アルキル、-O(O)C-シクロアルキル、-O(O)C-アリール、-O(O)C-ヘテロアリール、および-O(O)C-ヘテロシクリルをいう。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、または-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）によってさらに置換され得る。

30

【0033】

用語「アリール」とは、6個～20個の炭素原子を有し、単一の環（例えば、フェニル）もしくは複数の環（例えば、ビフェニル）、または複数の縮合した環（例えば、フェニルもしくはアントリル）を有する、芳香族炭素環式基をいう。好ましいアリールとしては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

【0034】

アリール置換基についての定義によって他に制限されない限り、このようなアリール基は、必要に応じて、1個～5個の置換基、例えば、1個～3個の置換基によって置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、第四級アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、必要に応じて、1個～3個の置換基によってさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは

40

50

、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される。

【0035】

用語「アリールオキシ」とは、基アリール-O-をいい、ここで、このアリール基は、上で定義されたとおりであり、そして必要に応じて置換されたアリール基(これもまた、上で定義されたとおりである)を含む。用語「アリールチオ」とは、基R-S-をいい、ここで、Rは、アリールについて定義されたとおりである。

【0036】

用語「アミノ」とは、基-NH<sub>2</sub>をいう。

【0037】

用語「置換されたアミノ」とは、基-NRRをいい、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、ただし、R基が両方とも水素にはならない。または、各Rは、基-Y-Zであり、ここで、Yは、必要に応じて置換されたアルキレンであり、そしてZは、アルケニル、シクロアルケニル、またはアルキニルである。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個~3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される。

10

20

【0038】

用語「第四級アミノ」とは、基-NRRRをいい、ここで、各Rは、独立して、置換されたアミノについて定義されたとおりである。R置換基のうちの任意の2つが、一緒になって、本明細書中でさらに定義されるような複素環式基を形成し得る。

【0039】

用語「カルボキシアルキル」とは、基-C(O)O-アルキル、-C(O)O-シクロアルキルをいい、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは、本明細書中で定義されたとおりであり、そして必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、または-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)によってさらに置換され得る。

30

【0040】

用語「シクロアルキル」とは、3個~20個の炭素原子の、單一の環または複数の縮合した環を有する環状アルキル基をいう。このようなシクロアルキル基としては、例えば、单環構造(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなど)、または多環構造(例えば、アダマンタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、(2,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)、もしくはアリール基が縮合した環状アルキル基(例えば、インダン)など)が挙げられる。

40

【0041】

用語「置換されたシクロアルキル」とは、1個~5個の置換基、そして例えば、1個~3個の置換基を有する、シクロアルキル基をいい、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-ア

50

リール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。

【0042】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、ブロモ、クロロ、およびヨードをいう。

10

【0043】

用語「アシル」とは、基-C(O)Rを表し、ここで、Rは、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたアリール、および必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0044】

用語「ヘテロアリール」とは、1個～15個の炭素原子、ならびに少なくとも1つの環内に、酸素、窒素および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を含む、芳香族基（すなわち、不飽和のもの）をいう。

【0045】

ヘテロアリール置換基についての定義によって他に制限されない限り、このようなヘテロアリール基は、1個～5個の置換基、例えば、1個～3個の置換基で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、置換されたアミノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。

20

【0046】

定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R（ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選択される。このようなヘテロアリール基は、単一の環を有しても（例えば、ピリジルまたはフリル）、複数の縮合した環を有してもよい（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾチエニル）。

30

【0047】

ヘテロアリールの例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、ならびにN-アルコキシ-窒素含有ヘテロアリール化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

## 【0048】

用語「ヘテロアラルキル」とは、アルキレン基に共有結合したヘテロアリール基をいい、ここで、ヘテロアリールおよびアルキレンは、本明細書中で定義されている。「必要に応じて置換されたヘテロアラルキル」とは、必要に応じて置換されたアルキレン基に共有結合した、必要に応じて置換されたヘテロアリール基をいう。このようなヘテロアラルキル基は、3-ピリジルメチル、キノリン-8-イルエチル、4-メトキシチアゾール-2-イルプロピルなどによって例示される。

## 【0049】

用語「ヘテロアリールオキシ」とは、基ヘテロアリール-O-をいう。

## 【0050】

用語「ヘテロシクリル」とは、単一の環または複数の縮合した環を有し、環内に1個～40個の炭素原子、ならびに窒素、硫黄、リン、および/または酸素から選択される、1個～10個のヘテロ原子、例えば、1個～4個のヘテロ原子を有する、飽和または部分的に不飽和の一価の基をいう。

## 【0051】

複素環式置換基についての定義によって他に制限されない限り、このような複素環式基は、1個～5個の置換基、そして例えば、1個～3個の置換基で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される。定義によって他に制限されない限り、全ての置換基は、1個～3個の置換基によって、必要に応じてさらに置換され得、この置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、第四級アミノ、-SO<sub>3</sub>H、および-S(O)<sub>n</sub>R(ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選択される。複素環式基は、単一の環を有しても、複数の縮合した環を有してもよい。好ましい複素環としては、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、およびピペリジニルが挙げられる。

## 【0052】

用語「チオール」とは、基-SHをいう。

## 【0053】

用語「置換されたアルキルチオ」とは、基-S-置換されたアルキルをいう。

## 【0054】

用語「ヘテロアリールチオール」とは、基-S-ヘテロアリールをいい、ここで、ヘテロアリール基は、上で定義されたとおりであり、必要に応じて置換されたヘテロアリール基(これもまた、上で定義された)を含む。

## 【0055】

用語「スルホキシド」とは、基-S(O)Rをいい、ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換されたスルホキシド」とは、基-S(O)Rをいい、ここで、Rは、本明細書中で定義されるような、置換されたアルキル、置換されたアリール、または置換されたヘテロアリールである。

## 【0056】

用語「スルホン」とは、基-S(O)<sub>2</sub>Rをいい、ここで、Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換されたスルホン」とは、基-S(O)<sub>2</sub>Rをいい

10

20

30

40

50

、ここで、Rは、本明細書中で定義されるような、置換されたアルキル、置換されたアリール、または置換されたヘテロアリールである。

【0057】

用語「ケト」とは、基-C(=O)-をいう。用語「チオカルボニル」とは、基-C(=S)-をいう。用語「カルボキシ」とは、基-C(=O)-OHをいう。

【0058】

「任意の」または「必要に応じて」とは、その次に記載される事象または状況が、起こっても起こらなくてもよいことを意味し、そしてこの記載は、このような事象または状況が起こる例と、このような事象または状況が起こらない例とを含むことを意味する。

【0059】

用語「式Iの化合物」は、開示されるような本発明の化合物、ならびにこのような化合物の薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能なエステル、およびプロドラッグを包含することを意図される。さらに、本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得、従って、ラセミ混合物として、または個々のエナンチオマーもしくはジアステレオ異性体として、生成し得る。任意の所定の式Iの化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する(nを不斉中心の数とすると、2^n個の可能な立体異性体が存在する)。個々の立体異性体は、合成のいずれかの適切な段階において、中間体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を分割することによってか、または従来の手段による式Iの化合物の分割によって、得られ得る。個々の立体異性体(個々のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を含む)、ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本発明の範囲内に含まれ、これらの全ては、他に明白に示されない限り、本明細書の構造によって記載されることが意図される。

10

20

30

40

【0060】

「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物である。

【0061】

「立体異性体」とは、原子が空間中で配置する様式のみが異なる、異性体である。

【0062】

「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせられない鏡像である、1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1の混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」は、適切である場合、ラセミ混合物を表すために使用される。

30

【0063】

「ジアステレオ異性体」とは、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない、立体異性体である。

【0064】

絶対的な立体化学は、Cahn-Ingold-PrelogのR-S系に従って、特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかとして特定され得る。絶対配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向(右旋性または左旋性)に依存して、(+)または(-)と表示される。

【0065】

用語「治療有効量」とは、以下に定義されるような処置を必要とする哺乳動物に投与される場合に、このような処置を行うために充分な、式Iの化合物の量をいう。治療有効量は、処置される被験体および疾患状態、被験体の体重および年齢、疾患状態の重篤性、投与の様式などに依存して変動し、当業者によって容易に決定され得る。

【0066】

用語「処置」または「処置する」とは、哺乳動物における疾患の任意の処置を意味し、処置としては、以下が挙げられる：

(i) 疾患を予防すること。すなわち、疾患の臨床的症状が発生しないようにすること；

(ii) 疾患を抑止すること。すなわち、臨床的症状の発生を止めること；および/ま

50

たは

(i i i) 疾患を軽減すること。すなわち、臨床的症状の回復を引き起こすこと。

【0067】

多くの場合において、本発明の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基、あるいはこれらに類似の基の存在によって、酸塩および/または塩基塩を形成し得る。用語「薬学的に受容可能な塩」とは、式Iの化合物の生物学的有効性および特性を維持し、そして生物学的に他の点でも望ましくないことがない、塩をいう。薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基から誘導される塩としては、例のみとして、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン(例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換されたアルキルアミン、ジ(置換されたアルキル)アミン、トリ(置換されたアルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換されたアルケニルアミン、ジ(置換されたアルケニル)アミン、トリ(置換されたアルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換されたシクロアルキルアミン、ジ置換されたシクロアルキルアミン、トリ置換されたシクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換されたシクロアルケニルアミン、ジ置換されたシクロアルケニルアミン、トリ置換されたシクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジ複素環式アミン、トリ複素環式アミン、混合されたジアミンおよびトリアミン)の塩が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、アミン上の置換基のうちの少なくとも2つは、異なっており、そしてアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などからなる群より選択される。2個または3個の置換基が、アミノ窒素と一緒にになって、複素環式基またはヘテロアリール基を形成しているアミンもまた、含まれる。

【0068】

適切なアミンの具体的な例としては、例のみとして、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソプロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、クロリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ビペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが挙げられる。

【0069】

薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。

【0070】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」としては、任意の全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが挙げられる。薬学的に活性な物質に対するこのような媒体および薬剤の使用は、当該分野において周知である。いずれかの従来の媒体または薬剤が活性成分と非適合性である限りを除いて、治療用組成物における媒体または薬剤の使用が、企図される。追加の活性成分もまた、これらの組成物に組み込まれ得る。

【0071】

10

20

30

40

50

高い内因性効力を有するアゴニストである化合物は、生物学的系が可能である最大の効果を引き出す。これらの化合物は、「完全アゴニスト」として公知である。完全アゴニストは、エフェクターに結合するプロセスの効率が高い場合、全てのレセプターを占有する必要なく、最大の可能な効果を引き起こし得る。逆に、「部分アゴニスト」は、応答を引き起こすが、生物学的系が可能である最大の応答を引き起こすことはできない。部分アゴニストは、合理的な親和性を有し得るが、内因性効力は低い。A<sub>1</sub>アデノシン部分アゴニストは、慢性治療について、さらなる利点を有し得る。なぜなら、これらは、A<sub>1</sub>レセプターの脱感作を誘導しにくく(R. B. Clark, B. J. Knoll, R. Barber TIPS, 第20巻(1999) p. 279-286)、そして副作用を起こしにくいからである。

10

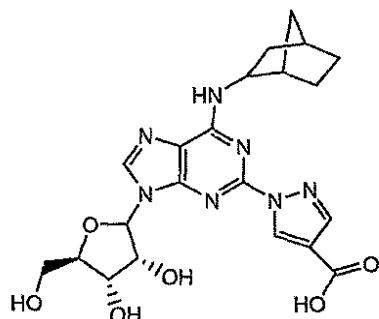
## 【0072】

(命名法)

本発明の化合物の命名および番号付けを、R<sup>1</sup>がヒドロキシメチル4であり、R<sup>2</sup>がビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルであり、R<sup>4</sup>が-C(O)OR<sup>6</sup>であり、そしてR<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>が水素である、代表的な式Iの化合物：

## 【0073】

## 【化3】



20

を用いて説明する。この化合物は、1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボン酸と命名される。

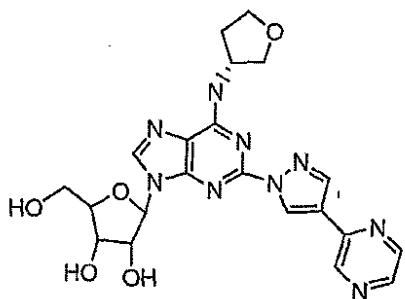
30

## 【0074】

同様に、R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>が(3R)オキソラン-3-イルであり、R<sup>4</sup>がピラジン-2-イルであり、そしてR<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>が水素である、代表的な式Iの化合物：

## 【0075】

## 【化4】



40

は、2-[(3R)オキソラン-3-イルアミノ]-2-(4-ピラジン-2-イルピラゾリル)プリン-9-イル}-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオールと命名される。

## 【0076】

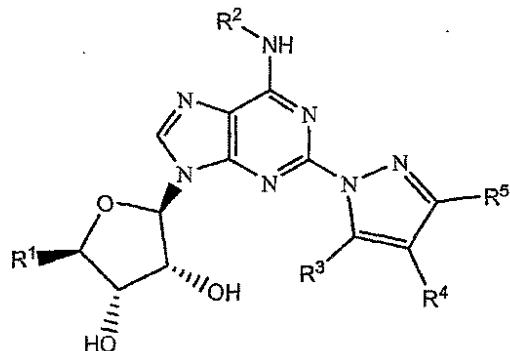
50

(本発明の化合物)

発明の要旨に提示されたように、本発明は、式 I :

【0077】

【化5】



10

20

30

40

50

の構造を有する化合物に関する。式 I において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、上で定義されたとおりである。

【0078】

先に記載されたように、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチル、-C(O)OR<sup>6</sup>、または-C(O)NHR<sup>6</sup>であり、ここで、R<sup>6</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである。代表的に、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシメチルである。

【0079】

式 I の化合物において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたアルキル部分、必要に応じて置換されたシクロアルキル部分、必要に応じて置換されたヘテロシクリル部分、必要に応じて置換されたアリール部分、または必要に応じて置換されたヘテロアリール部分であり得る。1つの実施形態において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換された複素環式部分である。好ましいR<sup>2</sup>複素環は、少なくとも1個の窒素原子または酸素原子を有する、五員複素環式環である。特に好ましいR<sup>2</sup>複素環としては、必要に応じて置換されたピロリジン環およびオキソラン環が挙げられるが、これらに限定されない。

【0080】

他の実施形態において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたシクロアルキル部分である。好ましくは、このシクロアルキル部分は、五~八員環の構造である。適切なシクロアルキル基の例としては、シクロペンチル構造およびビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル構造が挙げられるが、これらに限定されない。なお他の実施形態において、R<sup>2</sup>は、必要に応じて置換されたアリール部分(例えば、必要に応じて置換されたフェニル環およびナフチル環であるが、これらに限定されない)である。R<sup>2</sup>が、必要に応じて置換されたアルキル基である場合、これは、通常、C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>アルキルの、分枝鎖または直鎖のアルキル部分である。

【0081】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)OR<sup>6</sup>、または-C(O)NHR<sup>6</sup>であり得る。好ましいR<sup>3</sup>置換基としては、必要に応じて置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ベンジル、4-メチルカルボキシベンジル、4-カルボキシベンジル、およびヒドロキシフェニルメチル)；必要に応じて置換されたアリール(例えば、メチルフェニル)；必要に応じて置換されたヘテロアリール(例えば、ピラゾール-4-イル、キノリ-2-イル、ピラジン-2-イル、キナゾリン-2-イル、ピリジ-2-イル、およびピリジ-4-イル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0082】

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、または $R^5$ のいずれかが、 $-C(O)OR^6$ 、 $-CH(OH)R^6$ 、または $-C(O)NR^6R^7$ である場合、好ましい $R^6$ 置換基および $R^7$ 置換基としては、水素、 $C_{1-4}$ アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、および必要に応じて置換されたベンジル基（例えば、4-カルボキシベンジル、4-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、および3-トリフルオロメチル-5-フルオロベンジル）が挙げられるが、これらに限定されない。 $-SO_3H$ 基の末端第四級アミノを有する置換された $C_{1-4}$ アルキル基もまた、適切である。

## 【0083】

（合成反応パラメータ）

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とは、それと組み合わせて記載される反応の条件下で不活性である溶媒を意味する〔例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（すなわちジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどが挙げられる〕。逆のことが特に言及されない限り、本発明の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒である。

10

## 【0084】

用語「 $q.s.$ 」とは、言及された機能（例えば、溶液を望ましい体積（すなわち、100%）にすること）を達成するために充分な量を添加することを意味する。

## 【0085】

本発明の化合物は、一般に、市販されている保護された2,6-ジハロプリンリボシド（例えば、アシル保護された2,6-ジクロロプリンリボシド）の連続的な修飾によって、合成される。最初の工程は、保護されたリボシドと、望ましい $R^2$ 置換基のアミンとの、塩基の存在下での反応による、 $R^2$ 部分の付加を包含する。一旦、 $R^2$ 基が付加されると、ピラゾール環の形成が、プリン残基の2位へのヒドラジン誘導体の付加によって、開始する。次いで、このピラゾール環は、ヒドラジン修飾されたプリンと、必要に応じて置換された1,3-プロパンジオン誘導体などの反応によって、形成される。最終工程として、保護基が除去される。

20

## 【0086】

上記合成経路の多数のバリエーションが誘導され得ることが、当業者に明らかである。例えば、脱保護工程は、必要に応じて置換された1,3-プロパンジオン誘導体との反応の前に実施され得る。ピラゾール環のさらなる修飾および/または $R^1$ 位の修飾もまた、糖残基の脱保護の前または後のいずれかに、実施され得る。

30

## 【0087】

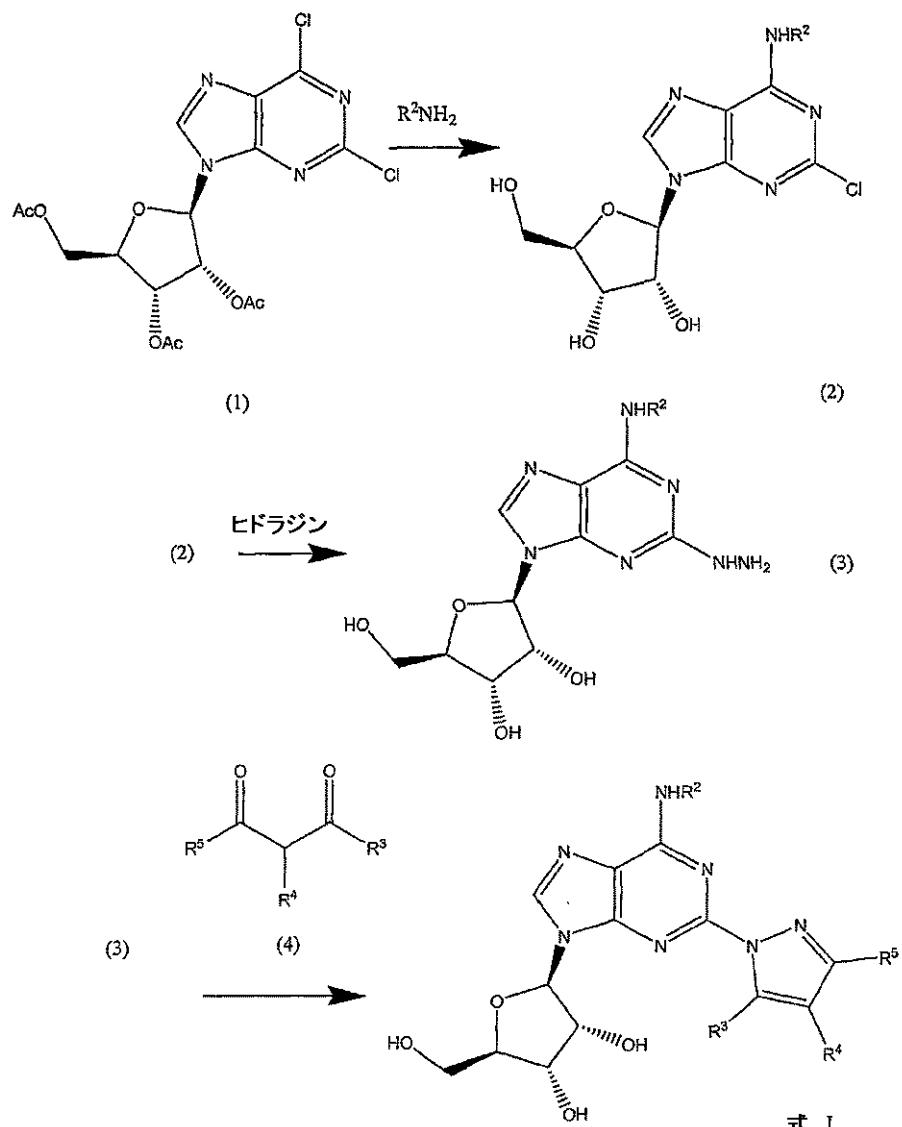
$R^1$ がヒドロキシメチルである式Iの化合物を調製するための方法の例が、反応スキームIに示される。

## 【0088】

（反応スキームI）

## 【0089】

## 【化6】



ここで、A c は、アセチルである。

## 【0090】

## (工程1 - 式(2)の調製)

式(2)の化合物は、式(1)の化合物(これは、J. F. Gorrster および R. K. Robins, J. Org. Chem. 1966, 第31巻, 3258-62に記載されるように調製される)の6-クロロを置換することによって、調製される。式(1)の化合物は、式  $R^1 NH_2$  の化合物と、塩基の存在下で反応する。この反応は、不活性プロトン性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、n-ブタノール)などの中で、室温とおよそ還流温度との間の温度で、約12時間～約48時間行われる。この反応が実質的に完了したら、式(2)の生成物が、従来の手段(例えば、減圧下での溶媒の除去、引き続くその残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィー)によって、単離される。あるいは、式(2)の化合物は、さらに精製せずに、次の工程において使用される。

## 【0091】

## (工程2 - 式(3)の調製)

式(2)の化合物は、ヒドラジン水和物との反応によって、式(3)の化合物に変換される。この反応は、溶媒なしでか、または必要に応じてプロトン性溶媒(例えば、エタノール)中で、室温とおよそ還流温度との間の温度で、約12時間～約48時間実施される。この反応が実質的に完了したら、式(3)の生成物が、従来の手段(例えば、減圧下での溶媒の除去およびエーテルでの生成物の粉碎)によって、単離される。あるいは、式(

3) の化合物は、精製せずに次の工程において使用される。

【0092】

(工程3-式Iの調製)

式(3)の化合物は、式(4)の必要に応じて置換された1,3-プロパンジオン誘導体との反応によって、式Iの化合物に変換される。この反応は、式(3)の化合物をプロトン性溶媒(好ましくは、エタノール)中に懸濁させ、式(4)の化合物を添加し、そしてこの混合物を約2時間~約16時間還流させることによって、実施される。この反応が実質的に完了したら、式Iの生成物は、従来の手段(例えば、この生成物の濾過)によって単離される。

【0093】

例えば、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が水素であり、そしてR<sup>3</sup>が4-メトキシフェニルである、式(4)の化合物から出発すると、R<sup>3</sup>が同様に4-メトキシフェニルである式Iの化合物が得られる。

【0094】

(R<sup>3</sup>置換基、R<sup>4</sup>置換基、またはR<sup>5</sup>置換基の修飾)

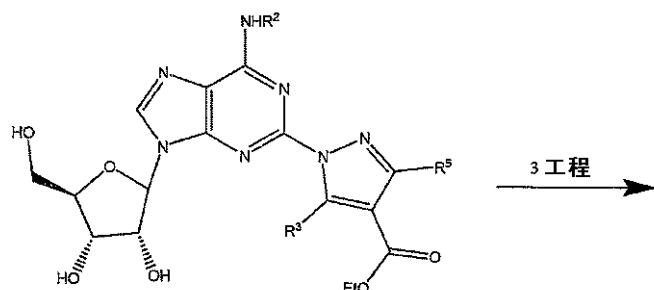
望ましいR<sup>3</sup>置換基、R<sup>4</sup>置換基、およびR<sup>5</sup>置換基は、適切に置換されたプロパン-1,3-ジオンの反応を介して付加され得るが、これらの位置におけるさらなる修飾は、ピラゾール環が形成された後に実施され得る。例えば、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が水素であり、そしてR<sup>4</sup>が-CO<sub>2</sub>Etである、式(4)の化合物から出発すると、R<sup>4</sup>が4-エトキシカルボニルである式Iの化合物が得られる。次いで、このエステル基は、塩基性条件下で加水分解されて、遊離酸を与え得、これが次に、当業者に周知の手段によってか、または反応スキームIIに示される方法によって、酸誘導体(例えば、必要に応じて置換されたアミド)に変換され得る。

【0095】

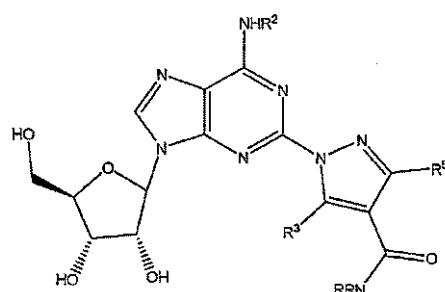
(反応スキームII)

【0096】

【化7】



R<sup>4</sup>がエトキシカルボニルである式I



R<sup>4</sup>がアミドである式I

(工程1-R<sup>4</sup>がエトキシカルボニルである式Iの化合物の保護)

R<sup>4</sup>がエトキシカルボニルである式Iの化合物が、極性溶媒(好ましくは、DMF)に

10

20

30

40

50

溶解され、そしてイミダゾールおよび第三級ブチルジメチルシリルクロリドが添加される。この反応は、50～100の温度で、約12時間～48時間実施される。この反応が実質的に完了したら、この生成物は、従来の手段（例えば、減圧下での溶媒の除去、引き続くシリカゲルでのその残渣のフラッシュクロマトグラフィー）によって、単離される。

【0097】

（工程2 - エチルエステルのカルボン酸への加水分解）

工程1からの生成物は、水と、アルコールと、強塩基（好ましくは、メタノール中の水酸化カリウム）との混合物中に、懸濁される。この反応は、0～40（好ましくは、約25）の温度で、約2日間～5日間（好ましくは、約3日間）実施される。この反応が実質的に完了したら、その溶媒が減圧下で除去され、その残渣が、約5のpHまで酸性化され、そしてこの生成物は、従来の手段（例えば、濾過）によって、単離される。

10

【0098】

（工程3 - アミドの調製）

工程2からの生成物が、不活性溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）に溶解され、ここに、HBTU、HOBT、N-メチルモルホリン、触媒量のDMAP、および上で定義されたような必要に応じて置換された式HNR<sub>2</sub>のアミンが、添加される。この反応は、0～40（好ましくは、約25）の温度で、約8時間～48時間（好ましくは、約24時間）実施される。この反応が実質的に完了したら、その生成物は、従来の手段によって単離される。

20

【0099】

（工程4 - 脱保護）

工程3からの生成物は、メタノール中のフッ化アンモニウムの溶液で処理される。この反応は、およそ還流温度で、約8～48時間（好ましくは、約24時間）実施される。この反応が実質的に完了したら、その溶媒が減圧下で除去され、その残渣は、約5のpHまで酸性化され、そしてこの生成物は、従来の手段（例えば、分取TLC）によって、単離される。

【0100】

（R<sup>3</sup>置換基、R<sup>4</sup>置換基、またはR<sup>5</sup>置換基の代替の修飾）

エステル基から生成された遊離酸はまた、冷テトラヒドロフラン中での還元剤との反応によって、アルコールに変換され得る。次いで、このアルコールは、酸化剤（例えば、クロロクロム酸ピリジニウム）との反応により修飾されて、アルデヒドを提供し得る。このアルデヒドを使用して、他の修飾（例えば、必要に応じて置換されたアルキル基、アルケニル基、またはアリール基の付加）がなされ得る。

30

【0101】

上記エステル基はまた、当業者に周知の手段（例えば、適切に置換されたアミン誘導体との、メタノール中での反応）によって、直接変換されて置換されたアミドを形成し得る。あるいは、非置換アミドでのエステル基の置き換えは、メタノール中のエステル置換された式Iの化合物の、無水NH<sub>3</sub>ガスとの、冷却条件下での反応によって、達成され得る。次いで、得られたカルボキサミド基は、例えば、ジメチルホルムアミド中での、トリメチルアミンと冷POCl<sub>3</sub>との反応を介する、シアノ基での置き換えによって、さらに修飾され得る。

40

【0102】

シアノ基のなおさらなる修飾もまた可能であることは、当業者によって容易に理解される。1つの例において、シアノ基は、まずテトラヒドロフラン中での反応を介して、アミノメチル基に変換され得、次いで、プロトン性溶媒中でのハロゲン化置換基との、塩基性条件下（例えば、第三級アミン（例えば、トリエチルアミン）の存在下）での反応によって、二次修飾され得る。

【0103】

上記修飾の任意のものは、糖部分のヒドロキシル基を最初に保護しても保護しなくても

50

、実施され得る。また、保護される場合、糖部分は、行われ得る任意の二次修飾または三次修飾の前に、脱保護され得る。

【0104】

(R<sup>1</sup>置換基の修飾)

R<sup>1</sup>置換基の修飾が、ピラゾール環の形成後に実施され得ることは、当業者によって理解される。例えば、R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が水素であり、そしてR<sup>4</sup>が4-メチルフェニルである、式Iの化合物を使用して、3位および4位のヒドロキシル基を、2,2-ジメトキシプロパンとの反応によって、選択的に保護し得る。得られる5'ヒドロキシ化合物は、次いで、[ビス(アセトキシ)ヨード]ベンゼン(BAIB)と組み合わせた触媒量の2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシル(TEMPO)との反応によって、必要に応じて置換されたカルボニル基に変換され得る。次いで、このカルボン酸は、必要に応じて置換されたカルボキサミド基で置き換えられ得、そして保護基が、従来の技術を使用して除去され得る。

10

【0105】

(R<sup>2</sup>置換基の修飾)

R<sup>2</sup>置換基の修飾が、ピラゾール環の形成後に実施され得ることもまた、当業者によって理解される。例えば、R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>5</sup>が水素であり、そしてR<sup>4</sup>が4-メチルフェニルである、式Iの化合物を使用して、3位および4位のヒドロキシル基を、無水酢酸との反応によって、選択的に保護し得る。次いで、R<sup>2</sup>位が、望ましいR<sup>2</sup>部分のハロゲン誘導体との反応によって、修飾され得る。R<sup>2</sup>基が付加された後に、この化合物は、従来の方法を使用して脱保護される。

20

【0106】

(有用性、試験および投与)

(一般的な有用性)

式Iの化合物は、A<sub>1</sub>アデノシンレセプターの部分アゴニストまたは完全アゴニストの投与に応答することが既知である状態の処置において、有効である。このような状態としては、心臓の律動の急性障害および慢性障害(特に、速い心拍数によって特徴付けられる疾患であって、この速度が、洞房組織、房組織、および房室結節組織の異状によって駆動される、疾患)が挙げられるが、これらに限定されない。このような障害としては、心房性細動、および心房粗動、うっ血性心不全、インスリン非依存性真性糖尿病、抗血糖症、癲癇(鎮痙性活性)、および神経保護が挙げられるが、これらに限定されない。A<sub>1</sub>アデノシンレセプターアゴニストはまた、脂肪細胞において、抗脂肪親和性効果を有し、これは、エステル化されていない脂肪酸の放出の減少をもたらす。

30

【0107】

(試験)

活性試験は、上で引用された特許および文献、ならびに以下の実施例に記載されるように、当業者に明らかな方法によって、実施される。

【0108】

(薬学的組成物)

式Iの化合物は、通常、薬学的組成物の形態で投与される。従って、本発明は、活性成分としての1種以上の式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはエステル、ならびに1種以上の薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア(不活性な固体希釈剤および充填剤が挙げられる)、希釈剤(滅菌水溶液および種々の有機溶媒が挙げられる)、浸透増強剤、可溶化剤およびアジュバントを含有する、薬学的組成物を提供する。式Iの化合物は、単独で投与されても、他の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。このような組成物は、薬学の分野において周知である様式で、調製される(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA第17版(1985)およびModern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc.第3版(G. S. Bunker & C. T. Rhodes編)を参照のこと)。

40

50

## 【0109】

(投与)

式Iの化合物は、単回用量または複数用量のいずれかで、類似の用途を有する薬剤の、任用される投与様式（例えば、参考として援用される特許および特許出願に記載されるような様式であり、直腸経路、頸経路、鼻腔内径路および経皮投与、動脈内注射によるもの、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤として、または例えばステントもしくは動脈に挿入される円筒形ポリマーなどの含浸もしくはコーティングされたデバイスを介するものが挙げられる）のいずれかによって、投与され得る。

## 【0110】

投与のための1つの様式は、非経口投与であり、特に、注射によるものである。本発明の新規組成物が、注射による投与のために組み込まれ得る形態としては、水性懸濁物、油性懸濁物、またはエマルジョンが挙げられ、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、もしくは落花生油、ならびに賦形剤、マンニトール、ブドウ糖、または滅菌水溶液、および類似の薬学的ビヒクルを用いる。生理水溶液中の水溶液もまた、注射のために好都合に使用されるが、本発明の観点においては、さほど好ましくない。エタノール、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など（およびこれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体ならびに植物油もまた、使用され得る。適切な流動性は、例えば、コーティング（例えば、レシチン）の使用によって、分散物の場合には必要とされる粒子サイズを維持することによって、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（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、チメロサールなど）の使用によって、もたらされ得る。

10

20

30

40

50

## 【0111】

滅菌された注射可能溶液は、必要とされる量の式Iの化合物を、適切な溶媒中に、必要に応じて、上に列挙されたような他の種々の成分と一緒に組み込み、引き続いて滅菌濾過することによって、調製される。一般に、分散物は、種々の滅菌された活性成分を、滅菌されたビヒクル（これは、基本的な分散媒体、および上に列挙されたものからの他の必要とされる成分を含有する）中に組み込むことによって、調製される。滅菌された注射可能溶液の調製のための、滅菌された粉末の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥の技術であり、これにより、活性成分と、予め滅菌濾過された溶液からの任意のさらなる望ましい成分とが得られる。

## 【0112】

経口投与は、式Iの化合物の別の投与経路である。投与は、カプセルまたは腸溶コーティングされた錠剤などを介し得る。少なくとも1種の式Iの化合物を含有する薬学的組成物を作製する際に、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、そして／またはカプセル、サシェ剤（sachet）、紙もしくは他の容器の形態であり得るようなキャリア内に収納される。この賦形剤が、希釈剤として働く場合、この賦形剤は、固体、半固体、または液体の物質（上記のような）であり得、これは、活性成分のためのビヒクル、キャリアまたは媒体として働く。従って、これらの組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤（cache）、エリキシル、懸濁物、エマルジョン、液剤、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体中のものとして）、軟膏（例えば、10重量%までの活性化合物を含有する）、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル、滅菌注射可能溶液、ならびに滅菌パッケージされた散剤の形態であり得る。

## 【0113】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トライガカルト、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。これらの処方物は、滑沢剤（例えば、滑石、ステアリン酸マグネシウム、および鉛油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；防腐剤（例えば、安息香酸メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート）；甘味料；ならびに矯味矯臭剤をさらに含有し得る。

## 【0114】

本発明の組成物は、当該分野において公知である手順を使用することによって、患者への投与後に、活性成分の迅速な放出、徐放、または遅延放出を提供するように、処方され得る。経口投与のための制御放出薬物送達システムとしては、ポリマーでコーティングされたレザバまたは薬物・ポリマーマトリックス処方物を含有する、浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムが挙げられる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902514号；および同第5,616,345号に提供されている。本発明の方法において使用するための別の処方物は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、制御された量での、本発明の化合物の連続的注入または不連続な注入を提供するために、使用され得る。薬学的薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野において周知である。例えば、米国特許第4,992,445号、同第5,023,252号および同第5,001,139号を参照のこと。このようなパッチは、薬学的薬剤の連続的な送達、パルス化された送達、または要求に応じた送達のために、構築され得る。

10

## 【0115】

上記組成物は、例えば、単位投薬形態で処方される。用語「単位投薬形態」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物のための単一の投薬量として適切な、物理的に不連続な単位であって、各単位が、望ましい治療効果を生じるように計算された所定の量の活性物質を、適切な薬学的賦形剤（例えば、錠剤、カプセル、アンプル）と組み合わせて含有する、単位をいう。式Iの化合物は、広い投薬範囲にわたって有効であり、そして一般に、薬学的に有効な量で投与される。例えば、経口投与については、各投薬単位は、10mg～2gの式Iの化合物、さらに例えば、10mg～700mgの式Iの化合物を含有し、そして非経口投与については、例えば、10mg～700mgの式Iの化合物、さらに例えば、約50mg～200mgの式Iの化合物を含有する。しかし、実際に投与される式Iの化合物の量は、関連する状況（処置される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度などが挙げられる）を考慮して、医師によって決定されることが理解される。

20

## 【0116】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主要な活性成分は、薬学的賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均質であると称する場合、その活性成分が、この組成物全体にわたって等しく分布しており、その結果、この組成物が、錠剤、丸剤およびカプセルなどの、等しく有効な単位投薬形態に容易に部分分割され得ることを意味する。

30

## 【0117】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングされ得るか、または他の様式で配合されて、延長された作用という利益を得る投薬形態を提供し得るか、または胃の酸性条件から保護し得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬成分と外側投薬成分とを含み得、外側投薬成分は、内側投薬成分を覆うエンベロープの形態であり得る。これらの2つの成分は、腸溶層によって分離され得、この腸溶層は、胃内での分解に抵抗し、そして内側成分が無傷で十二指腸に通ること、または放出を遅くされることを可能にするように、働く。種々の材料が、このような腸溶層またはコーティングのために使用され得、これらの材料としては、多数のポリマー酸、およびポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの混合物が挙げられる。

40

## 【0118】

吸入または通気のための組成物は、薬学的に受容可能な水性溶媒もしくは有機溶媒、またはこの混合物中の、溶液および懸濁物と、粉末とを含有する。液体組成物または固体組成物は、上記のような、適切な薬学的に受容可能な賦形剤を含有し得る。例えば、これらの組成物は、局所効果または全身効果のために、経口的または経鼻的な呼吸経路によって、投与される。例えば、薬学的に受容可能な溶媒中の組成物は、不活性気体の使用によって、噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得るか、または噴

50

霧デバイスは、フェイスマスクテントもしくは断続的な正圧呼吸器に取り付けられ得る。溶液組成物、懸濁物組成物、または粉末組成物は、適切な様式で処方物を送達するデバイスから、例えば、経口的にかまたは経鼻的に投与され得る。

【0119】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を説明するために含まれる。以下の実施例に開示される技術は、本発明の実施において良好に機能することが本発明者によって発見された技術を表し、従って、その実施のための好ましい様式を構成するとみなされ得ることが、当業者によって理解されるべきである。しかし、当業者は、本開示を考慮して、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示される特定の実施形態において多くの変更がなされ得、そして依然として、同じ結果または類似の結果を得ることができることを、理解するべきである。

10

【実施例】

【0120】

(実施例1)

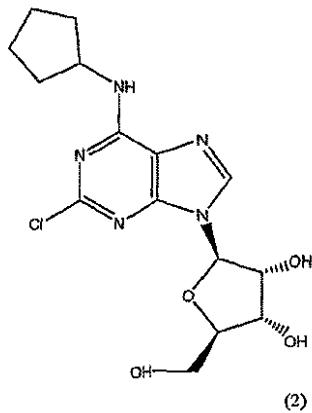
(式(2)の化合物の調製)

(A. R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がシクロペンチルである、式(2)の化合物の調製)

【0121】

【化8】

20



30

[3,4-ジアセトキシ-5-[(2,6-ジクロロプリン-9-イル)オキソラン-2-イル]メチルアセテート(式(1)の化合物)(2.2mmol)を、20mLのエタノールの混合物中に懸濁させた。次いで、トリエチルアミン(20mmol)およびシクロペンチルアミン(11.2mmol)を添加した。この溶液を、24時間還流させた。

【0122】

その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を100mLの酢酸エチルに溶解し、そして50mLの水で2回、および10%のクエン酸で2回洗浄した。その有機層を、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を除去して、(4S,2R,3R,5R)5-[(2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール(式(2)の化合物)を得た。

40

【0123】

(B. R<sup>2</sup>を変化させた、式(2)の化合物の調製)

同様に、上記1Aの手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに、テトラヒドロフラン-3-アミン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミン、およびベンジルアミンを用いて、以下の式(2)の化合物を調製した：

(4S,2R,3R,5R)-5-[(2-クロロ-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-5-[(6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-クロロプリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,

50

## 4 - ジオール；および

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( ベンジルアミノ ) - 2 - クロロプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール。

## 【 0 1 2 4 】

( C . R <sup>2</sup> を変化させた、式 ( 2 ) の化合物の調製 )

同様に、上記 1 A の手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに、式 R <sup>2</sup> NH <sub>2</sub> の他の化合物を用いて、以下の式 ( 2 ) の化合物を調製する：

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( シクロプロピルメチルアミノ ) - 2 - クロロプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( シクロプロピルアミノ ) - 2 - クロロプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( アニリノプリン - 2 - クロロプリン - 9 - イル ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( 4 - クロロベンジルアミノ ) - 2 - クロロプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( 2 - フルオロベンジルアミノ ) - 2 - クロロプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( ピリジ - 2 - イルアミノ ) - 2 - クロロプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール；および

( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - [ 6 - ( ピロール - 3 - イルアミノ ) - 2 - クロロプリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール。

## 【 0 1 2 5 】

( D . R <sup>2</sup> を変化させた、式 ( 2 ) の化合物の調製 )

同様に、上記 1 A の手順に従って、ただし、シクロペンチルアミンの代わりに式 R <sup>2</sup> NH <sub>2</sub> の他の化合物を用いて、式 ( 2 ) の他の化合物を調製する。

## 【 0 1 2 6 】

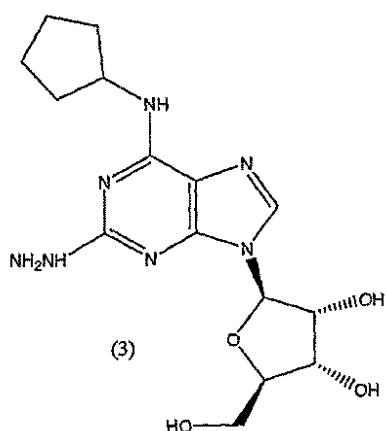
( 実施例 2 )

( 式 ( 3 ) の化合物の調製 )

( A . R <sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、そして R <sup>2</sup> がシクロペンチルである、式 ( 3 ) の化合物の調製 )

## 【 0 1 2 7 】

## 【 化 9 】



( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) 5 - [ 2 - クロロ - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 実施例 1 A において調製された式 ( 2 ) の化合物 ) を、ヒドラジン水和物 ( 5 mL ) 中に懸濁させ、そしてこの混合物を、室温で 24 時間攪拌した。このヒドラジンを濾過により除去し、そしてその残渣をエタノールで粉碎し、そして濾過して、( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 2 - ヒドラジノ - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキ

10

20

30

40

50

シメチル)オキソラン-3,4-ジオール(式(3)の化合物)を、白色固体として得た。

【0128】

(B. R<sup>2</sup>を変化させた、式(3)の化合物の調製)

同様に、上記2Aの手順に従って、ただし、2-(2-クロロ-6-メチルアミノブリノ-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールの代わりに、テトラヒドロフラン-3-アミン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミン、および式(2)のベンジルアミンを用いて、以下の式(3)の化合物を調製した：

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(オキソラン-3-イルアミノ)ブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；  
10

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-ヒドラジノブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[6-(ベンジルアミノ)-2-ヒドラジノブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール。

【0129】

(C. R<sup>2</sup>を変化させた、式(3)の化合物の調製)

同様に、上記2Aの手順に従って、ただし、2-(2-クロロ-6-メチルアミノブリノ-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールの代わりに式(2)の他の化合物を用いて、以下の式(3)の化合物を調製した：

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(シクロプロピルメチルアミノ)ブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；  
20

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(シクロプロピルアミノ)ブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-アミノブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(4-クロロベンジルアミノ)ブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(2-フルオロベンジルアミノ)ブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；  
30

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(ピリジ-2-イルアミノ)ブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R)-5-[2-ヒドラジノ-6-(ピロール-3-イルアミノ)ブリノ-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール。

【0130】

(D. R<sup>2</sup>を変化させた、式(3)の化合物の調製)

同様に、上記2Aの手順に従って、ただし、2-(2-クロロ-6-シクロペンチルアミノブリノ-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールの代わりに、式(2)の他の化合物を用いて、式(3)の他の化合物を調製する。

【0131】

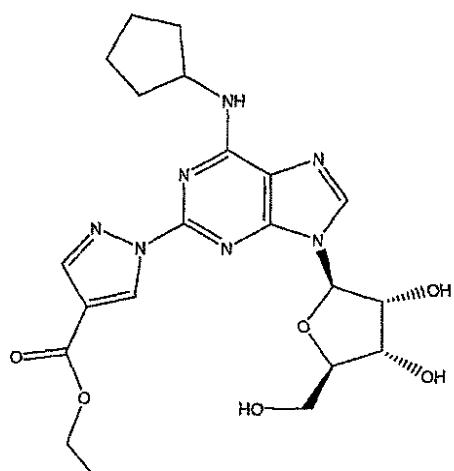
(実施例3)

(式Iの化合物の調製)

(A. R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>がシクロペンチルであり、R<sup>4</sup>がカルボキシエチルであり、そしてR<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が水素である、式Iの化合物の調製)

【0132】

## 【化10】



式 I

10

20

30

40

50

(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-ヒドロジノ-6-(シクロペンチルアミノ)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 (0.2 mmol) および 2, 2-ジホルミル酢酸エチル (0.28 mmol) を、3 mL のエタノール中に懸濁させ、そしてこの懸濁物に、5 mmol のジイソプロピルエチルアミンを添加した。この混合物を、3 時間加熱還流した。室温まで冷却させたら、形成した沈殿物を濾過により収集し、そしてエタノールおよびエーテルで洗浄して、1-{(4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル}-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボン酸エチル (式 I の化合物) を得た。

## 【0133】

(B. R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>を変化させた、式 I の化合物の調製)

同様に、上記 3 A の手順に従って、ただし、必要に応じて、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[2-ヒドロジノ-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに、式(3)の他の化合物を用い、そして必要に応じて、2, 2-ジホルミル酢酸エチルの代わりに、式(4)の他の化合物を用いて、以下の式 I の化合物を調製した：

(4S, 3R, 5R)-2-[2-(3, 5-ジメチルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)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, 3R, 5R)-2-[2-(3, 5-ジメチル-4-プロピルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)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, 3R, 5R)-2-[2-(4-ブチル-3, 5-ジメチルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)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；

1-{9-[(4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボン酸エチル；

(4S, 3R, 5R)-2-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-ピラゾリルプリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3, 4-ジオール；

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

2-{6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ}-2-(4-ピラジン-2-

イルピラゾリル)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;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - キナゾリン - 2 - イルピラゾリル ) 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;

1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - [ ベンジルアミノ ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル;

6 - ( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - カルボン酸;

5 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ( 2 - ピリジル ) ピラゾリル ) プリン - 9 - イル } ( 4 S , 3 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ( 4 - ピリジル ) ピラゾリル ) プリン - 9 - イル } ( 4 S , 3 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - ( 2 - キノリル ) ピラゾリル ) プリン - 9 - イル } ( 4 S , 3 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

( 4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

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

2 - ( 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { 4 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピラゾリル } プリン - 9 - イル ) ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル;

( 4 S , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

1 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 9 - [ ( 2 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル; および

2 - { 6 - [ ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) アミノ ] - 2 - ピラゾリルプリン - 9 - イル } ( 2 R , 5 R ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール。

#### 【0134】

( C . R <sup>2</sup> 、 R <sup>3</sup> 、 R <sup>4</sup> 、 および R <sup>5</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 3 A の手順に従って、ただし、必要に応じて、( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 2 - [ 2 - ヒドラジノ - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 9 - イル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに、式 ( 3 ) の他の化合物を用い、そして必要に応じて、2 , 2 - ジホルミル酢酸エチルの代わりに、式 ( 4 ) の他の化合物を用いて、他の式 I の化合物を調製した。

#### 【0135】

10

20

30

40

50

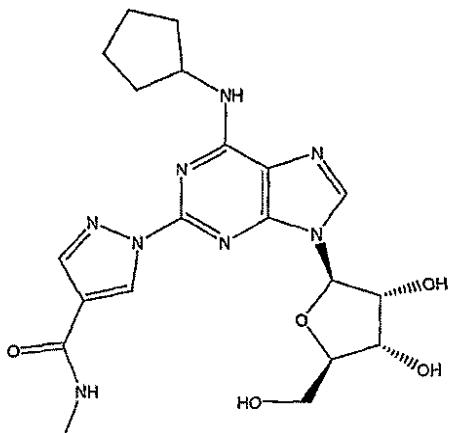
(実施例 4)

(式 I の化合物の調製)

(A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> がシクロペンチルであり、R<sup>4</sup> がN - メチルカルボキサミドであり、そして R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が水素である、式 I の化合物の調製)

【0136】

【化11】



式 I

10

20

30

70 mg の実施例 3において調製された 1 - { ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを、密閉したチューブ内で、メタノール中 2 M のメチルアミン 5 mL に溶解した。この混合物を、50 で 24 時間攪拌した。次いで、その溶媒を除去し、そしてその残渣を、15 : 1 ジクロロメタン : メタノール溶液を用いる TLC を使用して精製して、( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - メチルカルボキサミドを得た。

【0137】

(B . R<sup>4</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製)

同様に、上記 3 A の手順に従って、ただし、必要に応じて、1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの代わりに、式 I の他の R<sup>4</sup> カルボキシレート化合物を用い、そして必要に応じて、メチルアミンの代わりに他のアミンを用いて、以下の式 I の化合物を調製した：

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

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

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

( 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - [ ベンジルアミノ ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - プロピルカルボキサミド；

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

40

50

ール - 4 - イル) - N - エチルカルボキサミド; および

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

【0138】

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

(1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロヘキシルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) - N - メチルカルボキサミド;

(1 - { 6 - [ ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) アミノ] - 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) - N - メチルカルボキサミド; および

(1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) - N - (3, 3, 3 - トリメチル - 3 - アザブチル) カルボキサミド。

【0139】

(C, R<sup>4</sup> を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記3Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの代わりに、式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレート化合物を用い、そして必要に応じて、メチルアミンの代わりに他のアミンを用いて、他の式Iの化合物を調製した。

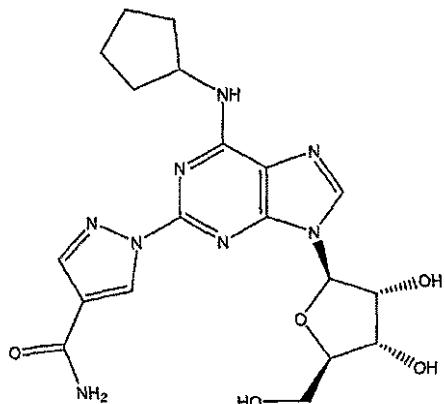
【0140】

(実施例5)

(R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> がシクロペンチルであり、R<sup>4</sup> がカルボキサミドであり、そしてR<sup>3</sup> およびR<sup>5</sup> が水素である、式Iの化合物の調製)

【0141】

【化12】



式 I

30 mg の実施例3において調製された1 - { 9 - [ (4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを、チューブ内で、3 mL のメタノールに溶解した。このチューブを0まで冷却し、そして無水N H<sub>3</sub>ガスを、この溶液中に1分間バブリングした。次いで、このチューブを密封し、そしてこの混合物を、50で72時間攪拌した。次いで、その溶媒を除去し、そしてその残渣を、15

10

20

30

40

50

：1ジクロロメタン：メタノール溶液を用いるTLCを使用して精製して、1-{9-[  
(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-  
2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボ  
キサミドを得た。

## 【0142】

(B.R<sup>2</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記5Aの手順に従って、1-{9-[  
(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルア  
ミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに、式の他のR<sup>4</sup>  
カルボキシレート化合物を用いて、以下の式Iの化合物を調製した：

1-{9-[  
(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロヘキシルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボキサミド；および

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

## 【0143】

(C.R<sup>2</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記5Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-{9-[  
(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレート化合物を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

## 【0144】

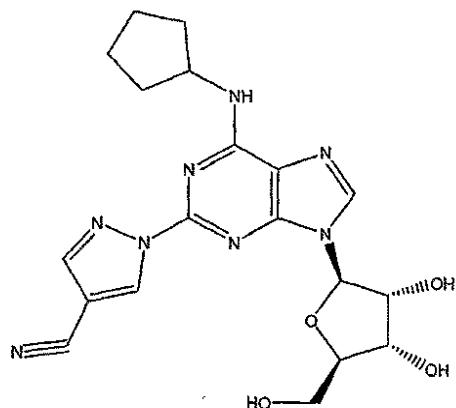
(実施例6)

(式Iの化合物の調製)

(A.R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>がシクロペンチルであり、R<sup>4</sup>がシアノであり、そしてR<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が水素である、式Iの化合物の調製)

## 【0145】

## 【化13】



式 I

429mgの実施例5Aにおいて調製された1-{9-[  
(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペ  
ンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-カルボキサミドを、5mLのジメチ  
ルホルムアミド(DMF)に溶解した。この溶液に、0.68mLのトリエチルアミンを  
添加し、続いて冷(0)POCl<sub>3</sub>(0.44mL)を添加した。この混合物を攪拌し、  
そして室温まで温めた。室温での攪拌を、4時間続けた。その溶媒を除去し、そしてそ

10

20

30

40

50

の残渣を、10:1ジクロロメタン:メタノール溶液を用いるTLCを使用して精製して、1-[9-[ (2R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボニトリルを得た。

## 【0146】

(B.R<sup>2</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記6Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-[9-[ (4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロヘキシルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボキサミドの代わりに、式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキサミドを用いて、式Iの他のR<sup>4</sup>カルボニトリル化合物を調製する。

10

## 【0147】

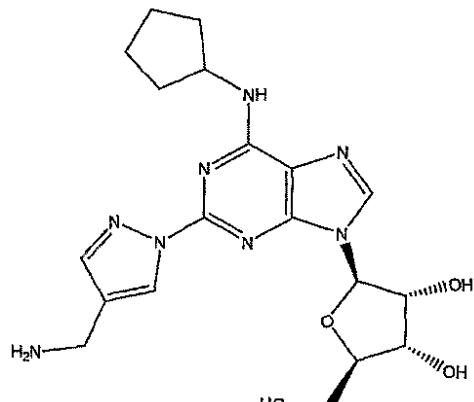
(実施例7)

(式Iの化合物の調製)

(A.R<sup>1</sup>がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup>がシクロペンチルであり、R<sup>4</sup>がアミノメチルであり、そしてR<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が水素である、式Iの化合物の調製)

## 【0148】

## 【化14】



20

30

式 I

380mgの実施例6Aにおいて調製された1-[9-[ (2R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボニトリルを、5mLのテトラヒドロフラン(THF)に溶解した。この溶液に、THF中1.5M BH<sub>3</sub>の溶液40mLを添加した。この混合物を、室温で一晩攪拌した。翌朝に、この反応混合物を、80mLの氷冷MeOHにゆっくりと注いだ。その溶媒を除去し、そしてその残渣を、HPLCを使用して精製して、(2R,5R)-2-[2-[4-(アミノメチル)ピラゾリル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオールを得た。

40

## 【0149】

(B.R<sup>2</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記6Aの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-[9-[ (2R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボニトリルの代わりに、式Iの他のR<sup>4</sup>カルボニトリル化合物を用いて、式Iの他のR<sup>4</sup>アミノメチル化合物を調製する。

## 【0150】

(実施例8)

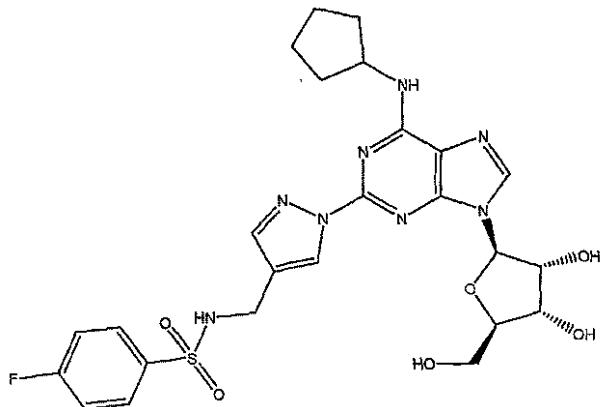
50

## (式 I の化合物の調製)

(A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> がシクロペンチルであり、R<sup>4</sup> が [ (4 - フルオロフェニル) スルホニル ] アミノメチルであり、そして R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が水素である、式 I の化合物の調製)

【0151】

【化15】



式 I

60 mg の実施例 7 A において調製された (2R, 5R) - 2 - { 2 - [ (4 - (アミノメチル) ピラゾリル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3 , 4 - ジオールを、10 mL の D M F に溶解した。この溶液に、0.04 mL のトリエチルアミンを添加し、続いて 54 mg の (4 - フルオロフェニル) スルホニルクロリドを添加した。この混合物を、室温で一晩攪拌した。翌朝に、その溶媒を除去し、そしてその残渣を、分取 T L C を使用し、続いて H P L C を使用して精製して、[ (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) メチル ] [ (4 - フルオロフェニル) スルホニル ] アミンを得た。

【0152】

(B . R<sup>2</sup> および / または R<sup>4</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製)

同様に、上記 7 A の手順に従って、ただし、必要に応じて、(2R, 5R) - 2 - { 2 - [ (4 - (アミノメチル) ピラゾリル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3 , 4 - ジオールの代わりに式 I の他の R<sup>4</sup> アミノメチル化合物を用い、そして / または (4 - フルオロフェニル) スルホニルクロリドの代わりに他の置換されたスルホニルクロリドを用いて、式 I の他の R<sup>4</sup> スルホニルアミノメチル化合物を調製する。

【0153】

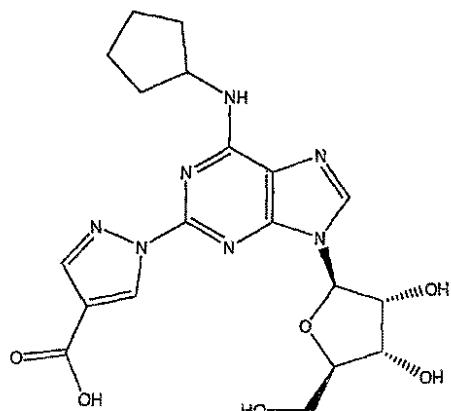
(実施例 9)

(式 I の化合物の調製)

(A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> がシクロペンチルであり、R<sup>4</sup> がカルボキシルであり、そして R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が水素である、式 I の化合物の調製)

【0154】

## 【化16】



10

40 mg の実施例 3 において調製された  $1 - \{ 9 - [ ( 4S, 3R, 5R ) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキソラン} - 2 - \text{イル} ] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ}) \text{プリン} - 2 - \text{イル} \} \text{ピラゾール} - 4 - \text{カルボン酸エチル}$  を、メタノール中 1 N の KOH 2 mL に溶解した。次いで、200 mL の水を添加し、そしてこの混合物を、50 で 24 時間攪拌した。次いで、その溶媒を除去し、そしてその残渣を 3 mL の水に溶解し、そして 37% HCl の添加により、3~4 の pH にした。得られた固体を濾過により収集し、そして水およびエーテルで洗浄し、次いで風乾して、生成物である  $1 - \{ 9 - [ ( 4S, 3R, 5R ) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキソラン} - 2 - \text{イル} ] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ}) \text{プリン} - 2 - \text{イル} \} \text{ピラゾール} - 4 - \text{カルボン酸}$  を得た。

20

## 【0155】

(B. R<sup>2</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製)

同様に、上記 9A の手順に従って、ただし、必要に応じて、 $1 - \{ 9 - [ ( 4S, 3R, 5R ) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキソラン} - 2 - \text{イル} ] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ}) \text{プリン} - 2 - \text{イル} \} \text{ピラゾール} - 4 - \text{カルボン酸エチル}$  の代わりに式 I の他の R<sup>4</sup> カルボキシレート化合物を用いて、以下の式 I の化合物を調製した：

30

$1 - \{ 9 - [ ( 4S, 3R, 5R ) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキソラン} - 2 - \text{イル} ] - 6 - (\text{ビシクロ} [ 2.2.1 ] \text{ヘプタ} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{プリン} - 2 - \text{イル} \} \text{ピラゾール} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；および

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

$1 - \{ 6 - [ ( ( 1R, 2R ) - 2 - \text{ヒドロキシシクロペンチル}) \text{アミノ} ] - 9 - [ ( 2R, 5R ) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキソラン} - 2 - \text{イル} ] \text{プリン} - 2 - \text{イル} \} \text{ピラゾール} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；および

$1 - \{ 9 - [ ( 4S, 3R, 5R ) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキソラン} - 2 - \text{イル} ] - 6 - (\text{シクロヘキシルアミノ}) \text{プリン} - 2 - \text{イル} \} \text{ピラゾール} - 4 - \text{カルボン酸}$ 。

40

## 【0156】

(C. R<sup>2</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製)

同様に、上記 9A の手順に従って、ただし、必要に応じて、 $1 - \{ 9 - [ ( 4S, 3R, 5R ) - 3, 4 - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{オキソラン} - 2 - \text{イル} ] - 6 - (\text{シクロペンチルアミノ}) \text{プリン} - 2 - \text{イル} \} \text{ピラゾール} - 4 - \text{カルボン酸エチル}$  の代わりに式 I の他の R<sup>4</sup> カルボキシレート化合物を用いて、他の式 I の化合物を調製した。

50

## 【0157】

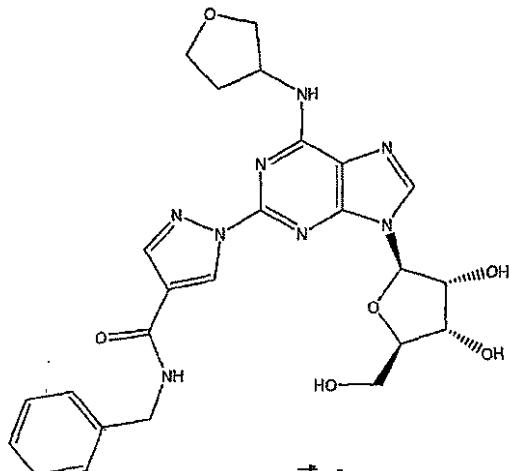
(実施例 10)

(式 I の化合物の調製)

(A . R<sup>1</sup> がヒドロキシメチルであり、R<sup>2</sup> が (3R) オキソラン - 3 - イルであり、R<sup>4</sup> が N - ベンジルカルボキサミドであり、そして R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が水素である、式 I の化合物の調製)

【0158】

【化17】



式 I

10

20

30

150 mg の実施例 9B において調製された 1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4S , 2R , 3R , 5R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸を、5 mL のジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、そして以下のものと混合した：

254 mg の 2 - ( 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 、

90.5 mg の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 、

440 mL のベンジルアミン；および

触媒量のジメチルアミノピリジン (DMAP) 。

【0159】

この混合物を、室温で一晩攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその残渣を、15 : 1 ジクロロメタン : メタノール溶液を用いる TLC を使用して精製して、(1 - { 9 - [ ( 4S , 3R , 5R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - メチルカルボキサミドを得た。

【0160】

(B . R<sup>2</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製)

同様に、上記 10A の手順に従って、ただし、必要に応じて、1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4S , 2R , 3R , 5R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸の代わりに式 I の他の R<sup>4</sup> カルボン酸を用いるか、またはベンジルアミンの代わりに他の望ましいベンジルアミン残基を用いて、以下の式 I の化合物を調製した：

4 - { [ ( 1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4S , 2R , 3R , 5R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] メチル } 安息香酸メチル；

4 - { [ ( 1 - { 6 - [ ( (3R) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4S ,

40

50

2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) カルボニルアミノ ] メチル } 安息香酸 ;

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

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

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

( 1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 3 S , 2 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - { [ 5 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } カルボキサミド。

【 0161 】

( C . R <sup>2</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 10 A の手順に従って、ただし、必要に応じて、1 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] - 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸の代わりに式 I 他の R <sup>4</sup> カルボン酸を用いるか、またはベンジルアミンの代わりに他の望ましいベンジルアミン残基を用いて、他の式 I の化合物を調製した。

【 0162 】

( 実施例 11 )

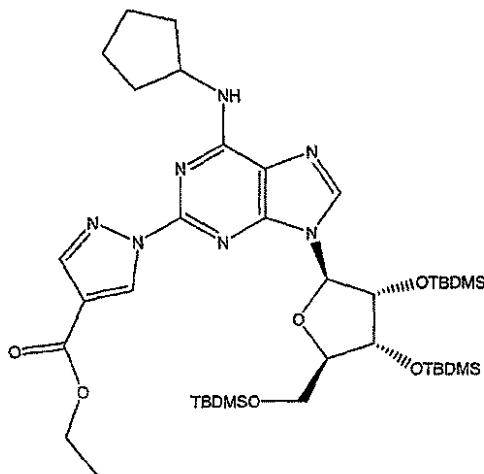
( 式 I の化合物の調製 )

( R <sup>4</sup> 置換基の保護および二次修飾 )

( A . 糖残基の保護 )

【 0163 】

【 化 18 】



3 . 3 g の実施例 3 において調製された 1 - { 9 - [ ( 4 S , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを、120 mL の DMF に溶解した。これに、5 . 76 g の t - ブチルジメチルクロロシランおよび 2 . 6 g のイミダゾールを添加した。この混合物を、70 °C で一晩攪拌した。次いで、その溶媒を留

10

20

30

40

50

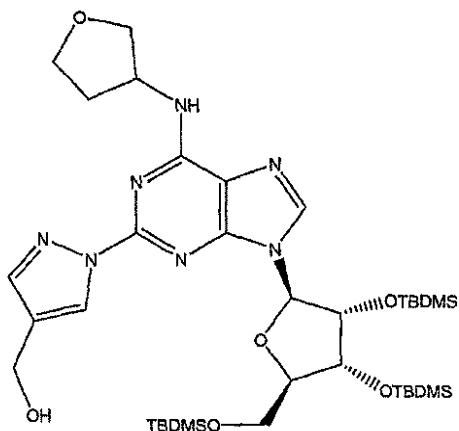
去し、そしてその残渣を、20%酢酸エチル/ヘキサン溶液を用いるTLCを使用して精製して、1-(9-{(2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)-5-[ (1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)メチル]オキソラン-2-イル}-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得た。

## 【0164】

(B. アルコール中間体の形成)

## 【0165】

## 【化19】



10

20

30

1. 3 g の実施例 11 A に記載される方法に従って調製された 1-(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}-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-2-イル)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを、7 mL の THF に溶解し、そして 0 の浴内で冷却した。1. 9 1 mL の LiAlH<sub>4</sub> を、この溶液に滴下した。次いで、この混合物を、数時間にわたって、室温まで温めた。NH<sub>4</sub>CL の飽和溶液を、気泡が観察されなくなるまで、この室温の溶液に滴下した。得られた沈殿物を濾別し、そしてその濾液を濃縮して、残留する溶媒の全てを除去した。残りの水溶液をジクロロメタンで抽出し、そしてその有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、褐色油状物を形成した。生成物である [1-(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}-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-2-イル)ピラゾール-4-イル] メタン-1-オールを、5%メタノール/ジクロロメタン溶液でのクロマトグラフィーにより精製した。

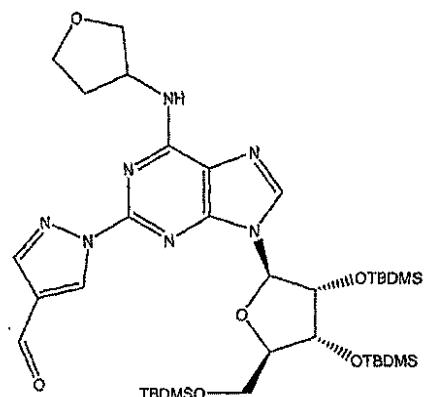
## 【0166】

(C. アルデヒド中間体の形成)

## 【0167】

40

## 【化 2 0】



10

324 mg のクロロクロム酸ピリジニウム (PCC) を、10 mL の乾燥ジクロロメタン中で攪拌した。この懸濁物中に、780 mg の実施例 11B において調製された [1 - (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} - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - イル] メタン - 1 - オールを添加した。この混合物を、室温で 24 時間攪拌し、そして濾過した。得られた濾液を濃縮して、溶媒を除去した。生成物である 1 - (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} - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - カルバルデヒドを、クロマトグラフィーにより精製した。

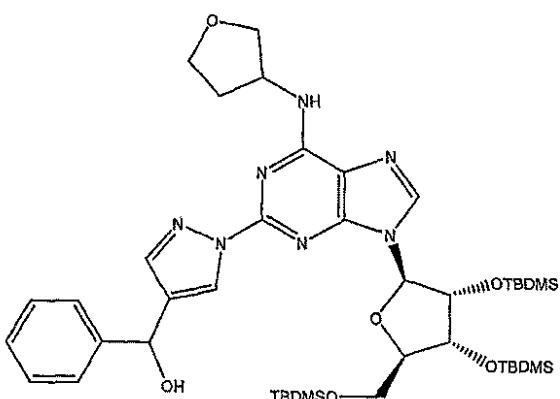
20

## 【0168】

(D. R<sup>4</sup> 置換基の付加)

## 【0169】

## 【化 2 1】



30

500 mg の上記パート C において調製された 1 - (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} - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - カルバルデヒドの、3 mL の THF 中の溶液を、ドライアイス / アセトン浴中で冷却した。この冷却した溶液に、1.3 mL の 1 M フェニルマグネシウムプロミド / THF 溶液を滴下様式で添加した。次いで、この反応混合物を、24 時間かけて室温まで温めた。次いで、その溶媒を除去し、そしてその残渣を濃縮した。次いで、この残渣を水と混合し、そして NH<sub>4</sub>Cl の飽和溶液を添加した。生成物である [1 - (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} - 6 - (

40

50

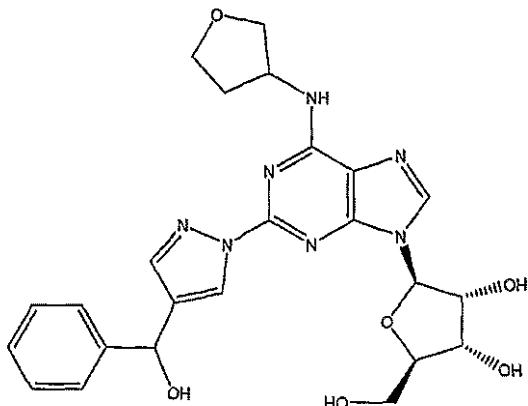
オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - イル] フェニルメタン - 1 - オールを、酢酸エチルで抽出し、そしてクロマトグラフィーにより精製した。

【0170】

(E. 糖残基の脱保護)

【0171】

【化22】



180 mg のパートDの保護生成物を、3 mL のメタノールに入れた。この溶液に、メタノール中0.5 M の NH<sub>4</sub> F 3 mL を添加した。この反応混合物を、8時間還流に維持し、次いで、その溶媒を除去した。その残渣を、10%メタノール/ジクロロメタン溶液でのクロマトグラフィーにより精製して、最終生成物である(3S, 2R, 4R, 5R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - {2 - [4 - (ヒドロキシフェニルメチル) ピラゾリル] - 6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル} オキソラン - 3, 4 - ジオールを得た。

10

20

30

【0172】

(F. R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記11A-Eの手順に従って、ただし、必要に応じて、1 - {9 - [(4S, 3R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレートを用いるか、またはフェニルマグネシウムプロミドの代わりに異なる修飾をされた臭化マグネシウム残基を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

【0173】

(実施例12)

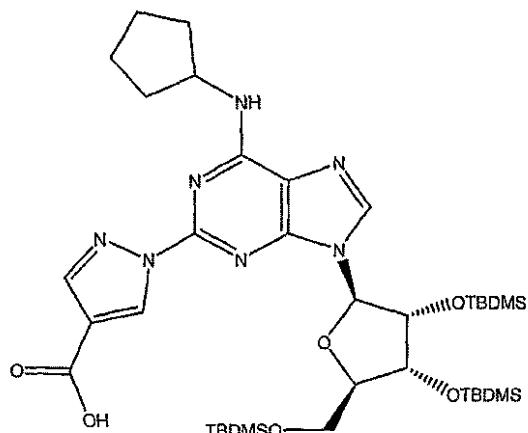
(式Iの化合物の調製)

(R<sup>4</sup>置換基の保護および二次修飾)

(A. 酸中間体の形成)

【0174】

## 【化23】



10

2.75 g の実施例 11A に記載されたように調製された 1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 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 } - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル ) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル、および 0.5 g の KOH を、50 mL のエタノール中で、室温で一晩攪拌した。翌朝に、この混合物を 1.5 時間還流した。還流後、その生成物を濃縮し、そしてその残渣を、30 mL の水に溶解し、そして 2 N の HCl 水溶液を使用して、2.0 の pH まで酸性化した。次いで、その生成物を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。その溶媒をエバボレーションにより除去し、そしてその生成物を、2:3~3:2 の勾配の酢酸エチル / ヘキサンカラムを使用して精製して、1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 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 } - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル ) ピラゾール - 4 - カルボン酸を得た。

20

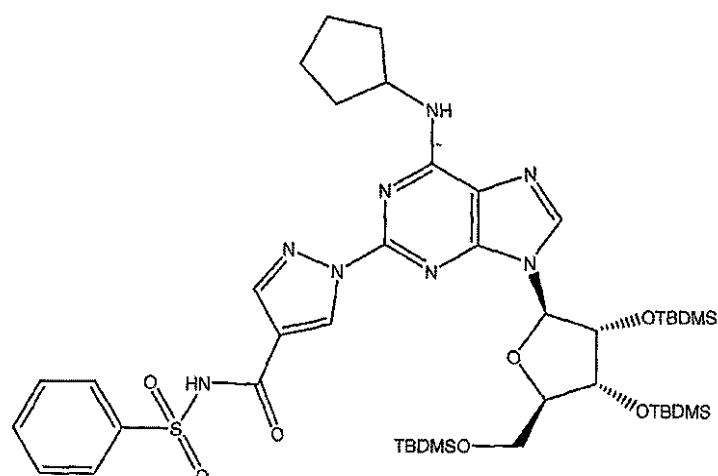
## 【0175】

(B. R<sup>4</sup> 置換基の付加)

30

## 【0176】

## 【化24】



40

7.9 mg の上記パート A に開示されたように調製された 1 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 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 } - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル ) ピラゾール - 4 - カルボン酸を、5 mL のジクロロメタンに入れた。この溶液に、1.7 mg のベンゼンスルホンアミド

50

、14mgの4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、および21mgの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC1)を添加した。この反応混合物を、週末の間、室温で攪拌した。次いで、その溶媒を除去し、そしてその残渣を濃縮した。生成物である[1-(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]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-イル]-N-(フェニルスルホニル)カルボキサミドを、5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を用いる分取TLCを使用して精製した。

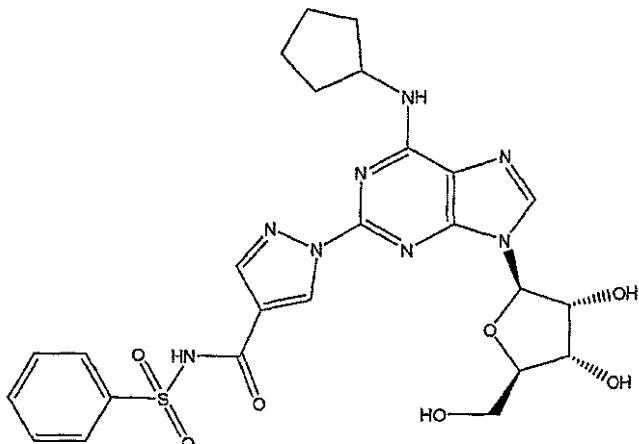
【0177】

10

(C. 糖残基の脱保護)

【0178】

【化25】



20

180mgのパートBの保護生成物を、3mLのメタノールに入れた。この溶液に、メタノール中0.5MのNH<sub>4</sub>Fを3mL添加した。この反応混合物を8時間還流に維持し、次いで、その溶媒を除去した。その残渣を、10%メタノール/ジクロロメタン溶液でのクロマトグラフィーにより精製して、最終生成物である(1-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-(フェニルスルホニル)カルボキサミドを得た。

30

【0179】

30

(D. R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および/またはR<sup>5</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記12A-Cの手順に従って、ただし、ベンゼンスルホンアミドの代わりに異なるように置換されたスルホンアミドを用いてか、または1-[(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]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに他の保護されたカルボン酸化合物を用いて、以下の式Iの化合物を調製した：

40

(1-[(9-[(2R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]カルボキサミド；

(1-[(9-[(2R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]カルボキサミド；

2-[(1-[(9-[(2R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラ

50

ゾール - 4 - イル) カルボニルアミノ] スルホニル} 安息香酸メチル;  
 (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) - N - (エチルスルホニル) カルボキサミド;  
 (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) - N - [(2 - クロロフェニル) スルホニル] カルボキサミド;  
 N - (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) [(4 - メチルフェニル) スルホニル] カルボキサミド;  
 N - (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) [ベンジルスルホニル] カルボキサミド;  
 N - (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) (フェニルスルホニル) カルボキサミド;  
 N - (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} カルボキサミド;  
 ; および  
 (1 - { 9 - [ (2R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - イル) - N - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] カルボキサミド。

## 【0180】

(E . R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記12A-Cの手順に従って、ただし、必要に応じて、ベンゼンスルホンアミドの代わりに異なるように置換されたスルホンアミドを用いて、そして/または1 - { (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} - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 2 - イル} ピラゾール - 4 - カルボン酸の代わりに他の保護されたカルボン酸化合物を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

## 【0181】

(実施例13)

(式Iの化合物の調製)

(R<sup>4</sup>置換基の保護および二次修飾)

(A . R<sup>4</sup>置換基の付加)

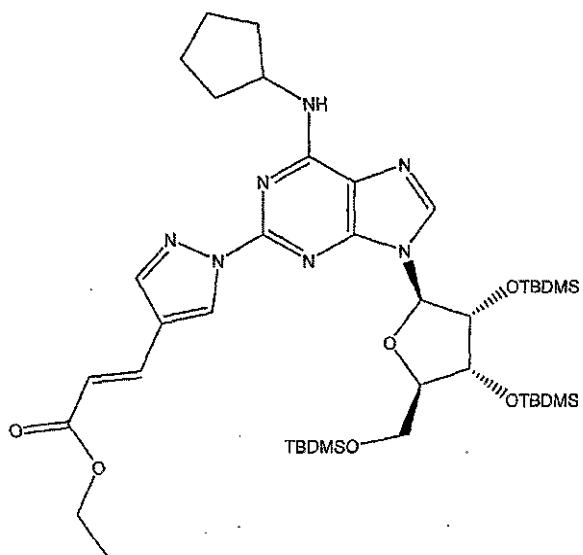
## 【0182】

10

20

30

## 【化26】



10

(エトキシカルボニルメチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(79mg)の、1mLの5%水性NaOH中の溶液を調製した。このNaOH溶液に、1-(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]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル)ピラゾール-4-カルバルデヒド(71mg)(上記実施例11A-Cに記載される方法に従って調製した)の、3mLのジクロロメタン中の溶液を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、そして生成物である(2E)-3-[(1-(9-[(3S,4S,5S,2R)-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]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル)ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エン酸エチルを、分取TLC(10%MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を使用して精製した。

20

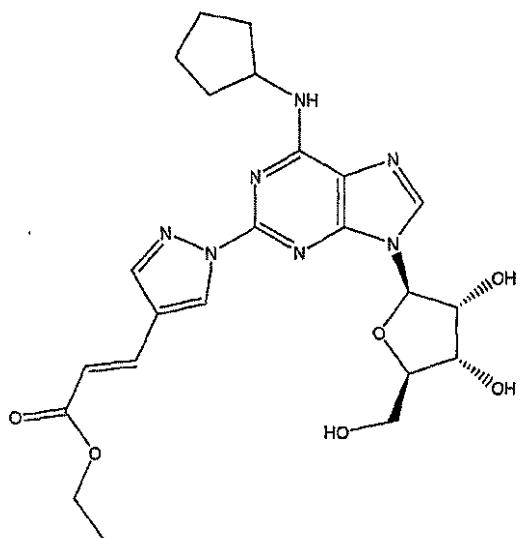
## 【0183】

30

(B. 糖残基の脱保護)

## 【0184】

## 【化27】



40

81mgのパートAの保護生成物を、3mLのメタノールに入れた。この溶液に、メタノール中0.5MのNH<sub>4</sub>F 3mLを添加した。この反応混合物を一晩還流に維持し、

50

次いで、その溶媒を除去した。その残渣を、10%メタノール/ジクロロメタン溶液でのクロマトグラフィーにより精製して、最終生成物である(2E)-3-(1-[(3S,5S,2R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルを得た。

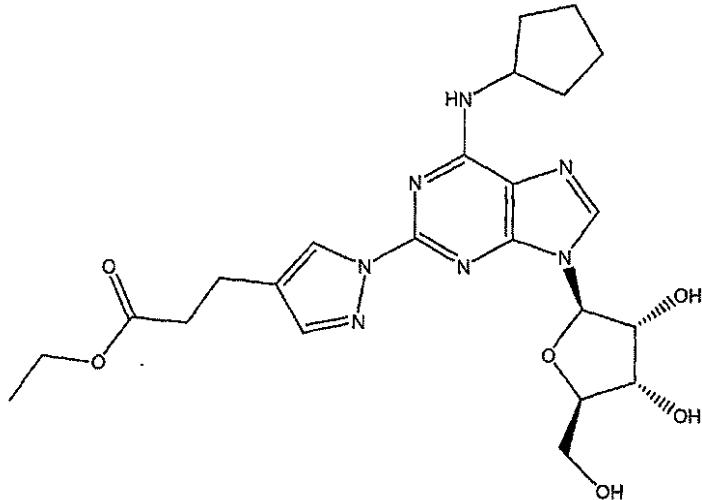
【0185】

(C. 二重結合の任意の水素化)

【0186】

【化28】

10



20

10mgの先の工程において調製された(2E)-3-(1-[(3S,5S,2R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルを、パー・ボトル(p a r b o t t l e)内で、3mLのMeOHおよび約5mgの10%Pd/C(Aldrich)と混合し、そしてこの溶液を、25psi~30psiで室温で水素化した。このPd/Cを濾別し、そしてその濾液を濃縮して、3-(1-[(3S,5S,2R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)プロパン酸エチルを得た。

30

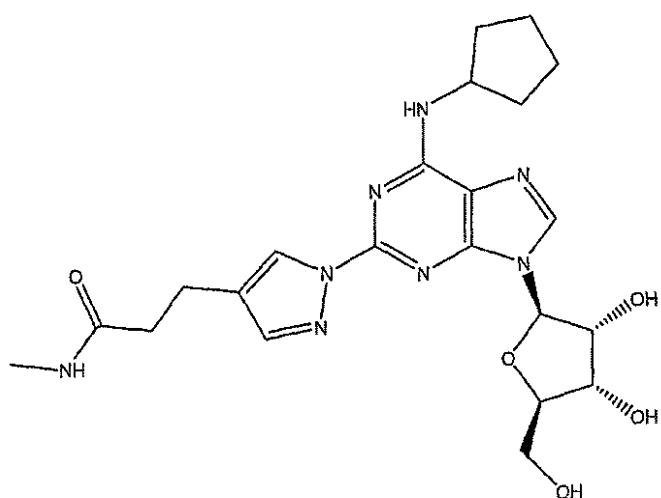
【0187】

(D. R<sup>4</sup>置換基の任意のさらなる修飾)

【0188】

【化29】

30



40

50

15 mg の先の工程において調製された 3 - ( 1 - { 9 - [ ( 3 S , 5 S , 2 R , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) プロパン酸エチルを、H<sub>2</sub>O 中 40 % の MeNH<sub>2</sub> 2 mL および 2 mL の MeOH と混合した。この反応混合物を、55 °C で一晩加熱した。翌朝に、この反応混合物を濃縮し、そして生成物である 3 - ( 1 - { 9 - [ ( 3 S , 5 S , 2 R , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル ) - N - メチルプロパンアミドを、分取 TLC を使用して精製した。

## 【0189】

10

( E . R<sup>1</sup> 、 R<sup>2</sup> 、 R<sup>3</sup> 、 R<sup>4</sup> 、 および R<sup>5</sup> を変化させた、式 I の化合物の調製 )

同様に、上記 13A および 13B 、 13A - C 、または 13A - D の手順に従って、ただし、必要に応じて、 1 - ( 9 - { ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 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 } - 6 - ( シクロペンチルアミノ ) プリン - 2 - イル ) ピラゾール - 4 - カルバルデヒドの代わりに式 I 他の R<sup>4</sup> カルバルデヒドを用いてか、または ( エトキシカルボニルメチル ) トリフェニルホスホニウムプロミドの代わりに異なる修飾をされたトリフェニルホスホニウムプロミドを用いるか、または MeNH<sub>2</sub> の代わりに他のアミンを用いて、他の式 I の化合物を調製した。

## 【0190】

20

( 実施例 14 )

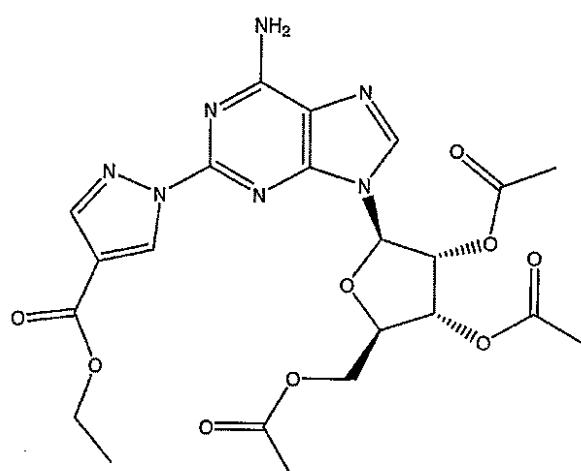
( 式 I の化合物の調製 )

( R<sup>2</sup> 置換基の保護および二次修飾 )

( A . 糖残基の保護 )

## 【0191】

## 【化 30】



30

2 . 03 g の実施例 3 において調製された 1 - { 9 - [ ( 4 S , 2 R , 3 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 2 - イル ] - 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを、40 mL の DMF に入れた。これに、5 g のイオン交換樹脂 ( Ambrelyst 15 ( Rohm & Haas ) ) を添加した。次いで、10 mL の無水酢酸を、室温でゆっくりと添加した。この反応を、攪拌を続けながら、室温で一晩続けた。

40

## 【0192】

12 時間後、この反応混合物を濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 40 mL ) でリーン / 洗浄した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、橙色のゲル様スラリーを得た。このスラリーをクロロホルム ( 50 mL ) に溶解させ、50 mL の NH<sub>4</sub>Cl ( aq ) 、H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) 、および 50 mL のブラインで分配 / 洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた

50

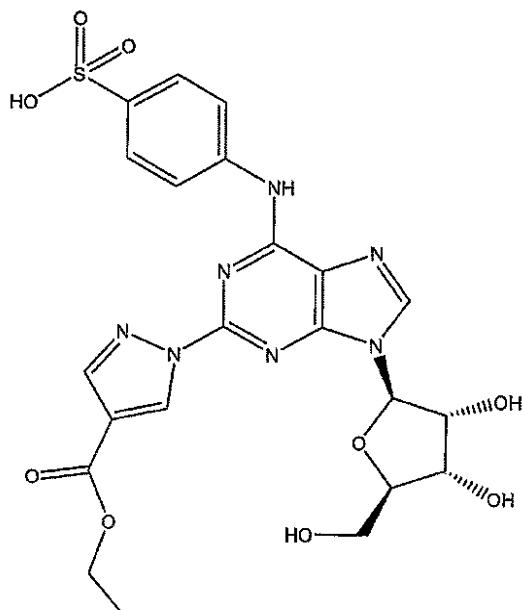
。この反応混合物を、濃縮してスラリーにした。次いで、生成物である(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-5-(アセチルオキシメチル)-2-{6-アミノ-2-[4-(エトキシカルボニル)ピラゾリル]プリン-9-イル}オキソラン-3-イルアセテートを、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を用いるシリカゲルでの分取TLCを使用して、精製した。

## 【0193】

(B. R<sup>2</sup>置換基の付加および脱保護)

## 【0194】

## 【化31】



10

20

30

以下のものを、攪拌棒を備える5mlのチューブに入れた：

115mgの、上で調製された(2R, 3R, 4R, 5R)-4-アセチルオキシ-5-(アセチルオキシメチル)-2-{6-アミノ-2-[4-(エトキシカルボニル)ピラゾリル]プリン-9-イル}オキソラン-3-イルアセテート；

51mgの4-プロモベンゼンスルホン酸；

2mgのPd(OAc)<sub>2</sub>；

56mgのカリウムtert-ブトキシド；

1.5mLのt-BuOH；および

0.5mLのトルエン。

## 【0195】

この反応混合物を、窒素ガス下で2時間攪拌し、次いで、8mgのジシクロヘキシル{2-[2, 4, 6-トリス(メチルエチル)フェニル]フェニル}ホスフィンを、一度に添加した。次いで、このチューブを密封し、そしてPersonal Chemistry Microwave System<sup>TM</sup>に入れ、180で15分間の照射した。

## 【0196】

照射後、この混合物を冷却し、セライトの層に通して濾過し、そしてメタノール(4×10mL)で洗浄した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、そして得られた液体を、酢酸エチル(3×25mL)で溶解した。次いで、この溶液を、0.5% HCl(25mL)、NH<sub>4</sub>Cl(25mL)、およびブライン(150)で洗浄した。洗浄後、この溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮してスラリーを形成し、MeOHに溶解し、そして10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>での分取TLCに供して、脱保護された最終生成物である4-{9-[4S, 2R, 3R, 5R]-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-2-[4-(エトキシカルボニル)ピラゾリル]プリン-6-イル}アミノ)ベンゼンスルホン酸を得た。

40

50

## 【0197】

(C . R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>を変化させた、式Iの化合物の調製)

同様に、上記14Aおよび14Bの手順に従って、ただし、必要に応じて、1-[9-[4S,3R,5R]-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)プリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに式Iの他のR<sup>4</sup>カルボキシレートを用いてか、または4-ブロモベンゼンスルホン酸の代わりに異なるように修飾されたブロミド残基を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

## 【0198】

(実施例15)

(式Iの化合物の調製)

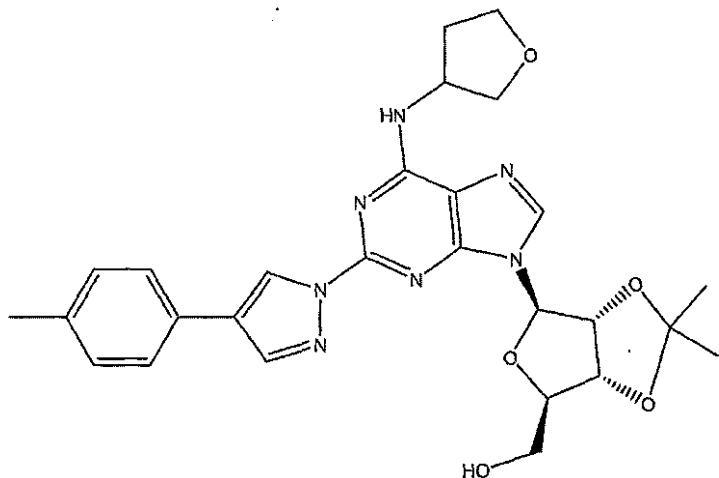
(R<sup>1</sup>置換基の保護および二次修飾)

(A. 糖残基上の3'ヒドロキシル部分および4'ヒドロキシル部分の保護)

10

## 【0199】

## 【化32】



20

0.513gの実施例3に記載される方法に従って調製された(3S,2R,4R,5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-{2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール、1.3mLの2,2-ジメトキシプロパン、および1mLの(0.190g pT S O H / 10mL D M F)溶液を、10mLのD M F中で混合した。この溶液を、圧力チューブ内で、80で一晩加熱した。

30

## 【0200】

翌朝、揮発性物質を除去し、そして10滴の濃N H<sub>4</sub> O H溶液の添加によって、酸触媒をクエンチした。生成物である((1R,2R,4R,5R)-7,7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3,6,8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタ-2-イル)メタン-1-オールを、ジクロロメタン中0%、5%、10%、15%、および20%のメタノール溶液の段階的な200mLのアリコートを使用するB i o t a g e<sup>TM</sup>クロマトグラフィー(405カートリッジ)により精製した。生成物は、5%~15%の溶媒強度の画分中に溶出した。この物質を、さらに操作せずに次の工程に持ち越した。

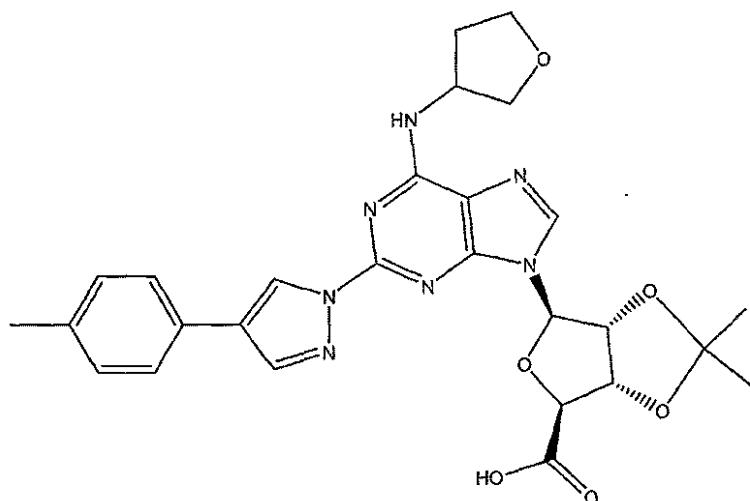
40

## 【0201】

(B. 5'カルボン酸の調製)

## 【0202】

## 【化33】



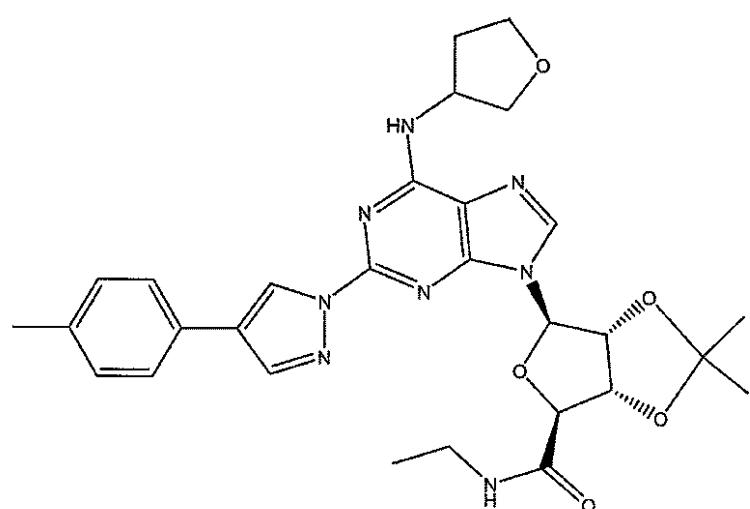
0.514 g の上記パート A において調製された ((1R, 2R, 4R, 5R)-7, 7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3, 6, 8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタ-2-イル)メタン-1-オール、30.1 mg の TEMPO、および 0.683 g の BAIIB を、フラスコ内で混合し、CH<sub>3</sub>CN (1.5 mL) および H<sub>2</sub>O (1.5 mL) を添加し、そして得られた溶液を、周囲温度で 3 時間攪拌した。生成物である (2S, 1R, 4R, 5R)-7, 7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3, 6, 8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-カルボン酸が、溶液から沈殿し、これを濾過により収集して、ジエチルエーテルで粉碎した。

## 【0203】

(C. 5'カルボン酸から 5'カルボキサミドへの変換)

## 【0204】

## 【化34】



0.0821 g の上記パート C において調製された (2S, 1R, 4R, 5R)-7, 7-ジメチル-4-{2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}-3, 6, 8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-カルボン酸を、4 mL のジクロロメタンに溶解した。この溶液に、以下のものを添加した：

0.114 g の 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、

10

20

30

40

50

0.041 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( H O B t ) 、  
触媒量のジメチルアミノトリジン ( D M A P ) ; および  
0.12 mL のトリエチルアミン。

## 【0205】

この混合物を、周囲温度で 20 分間攪拌し、次いで、0.049 g のエチルアミン塩酸塩を添加した。この混合物を、室温で一晩攪拌した。

## 【0206】

翌朝、この反応混合物を、50 mL のジクロロメタンで希釈し、そして 10 mL の 10 % クエン酸溶液、10 mL の Na H C O<sub>3</sub> ( aq ) 、および 10 mL のブラインで洗浄した。この有機溶液を、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させた。次いで、その溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そしてその生成物を、ジクロロメタン中 10 % メタノールを使用する分取 T L C によって精製して、( ( 2 S , 1 R , 4 R , 5 R ) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] o c t - 2 - イル ) - N - エチルカルボキサミドを得た。

10

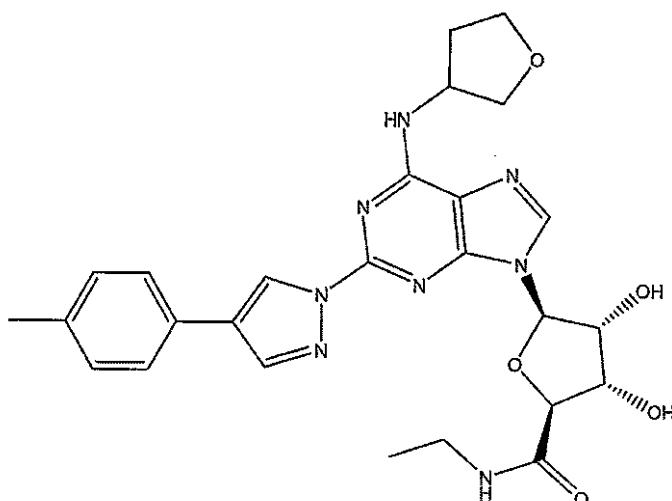
## 【0207】

( D . 糖残基上の 3 ' ヒドロキシル部分および 4 ' ヒドロキシル部分の脱保護 )

## 【0208】

## 【化 35】

20



30

72 mg の上記パート C において調製された 3 ' , 4 ' 保護されたカルボキサミド、( ( 2 S , 1 R , 4 R , 5 R ) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクタ - 2 - イル ) - N - エチルカルボキサミドを、酢酸 ( 4 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 1 mL ) に溶解した。得られた溶液を、80 で一晩加熱した。翌朝、この反応混合物を、室温まで冷却した。

40

## 【0209】

その溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして得られた固体をメタノールに溶解した。いくらかの固体が溶解せずに残ったので、この固体を、濾過により収集した。その母液を使用して、分取 T L C プレートにスポットティングし、これを、溶出液としてジクロロメタン中 10 % メタノールを使用して溶出した。低い方の蛍光スポットを収集した。脱着および溶媒の除去後、さらなる量の生成物が回収された。この生成物および最初の不溶性生成物を、G C / M S によって、( ( 2 S , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - { 2 - [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピラゾリル ] - 6 - ( オキソラン - 3 - イルアミノ ) プリン - 9 - イル } オキソラン - 2 - イル ) - N - エチルカルボキサミドであると確認した。

## 【0210】

50

(E, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>を変化させた、式Iの他の化合物の調製)

同様に、上記9A-Cまたは9A-Dの手順に従って、ただし、必要に応じて、(3S, 2R, 4R, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-{2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに式Iの他のR<sup>1</sup>ヒドロキシメチル化合物を用い、そして必要に応じて、エチルアミン塩酸塩の代わりに他のアミン塩を用いて、以下の他の化合物を調製した：

5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(2-キノリル)ピラゾリル)プリン-9-イル}(2S, 4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシオキソラン-2-カルボン酸；  
10

5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(4-ピリジル)ピラゾリル)プリン-9-イル}(2S, 4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシオキソラン-2-カルボン酸

(5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(2-キノリル)ピラゾリル)プリン-9-イル}(2S, 4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド；および

(5-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(4-ピリジル)ピラゾリル)プリン-9-イル}(2S, 4S, 3R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド。

【0211】

(D, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>を変化させた、式Iの他の化合物の調製)

同様に、上記9A-Cまたは9A-Dの手順に従って、ただし、必要に応じて、(3S, 2R, 4R, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-{2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]-6-(オキソラン-3-イルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3, 4-ジオールの代わりに式Iの他のR<sup>1</sup>ヒドロキシメチル化合物を用い、そして必要に応じて、エチルアミン塩酸塩の代わりに他のアミン塩を用いて、他の式Iの化合物を調製した。

【0212】

(実施例16)

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを調製した：

【0213】

【表1】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセルに充填した。

【0214】

(実施例17)

以下の成分を使用して、錠剤処方物を調製する：

【0215】

10

20

30

40

## 【表2】

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	25.0
微結晶セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

これらの成分をブレンドして圧縮し、錠剤を形成する。

## 【0216】

10

(実施例18)

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを調製した：

## 【0217】

## 【表3】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

20

上記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセルに充填した。

## 【0218】

(実施例19)

以下の成分を使用して、錠剤処方物を調製する：

## 【0219】

## 【表4】

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	25.0
微結晶セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

30

これらの成分をブレンドして圧縮し、錠剤を形成する。

## 【0220】

(実施例20)

以下の成分を含有する、乾燥粉末吸入処方物を調製する：

## 【0221】

## 【表5】

成分	重量 %
活性成分	5
ラクトース	95

40

活性成分をラクトースと混合し、そしてこの混合物を、乾燥粉末吸入器具に添加する。

## 【0222】

(実施例21)

各々が30mgの活性成分を含有する錠剤を、以下のように調製する：

## 【0223】

【表6】

成分	量 (mg/錠剤)	10
活性成分	30.0 mg	
デンプン	45.0 mg	
微結晶セルロース	35.0 mg	
ポリビニルピロリドン (滅菌水中10%溶液として)	4.0 mg	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg	
滑石	<u>1.0 mg</u>	
合計	120 mg	

活性成分、デンプンおよびセルロースを、No. 20 メッシュのU.S.シーブに通し、そして徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を、得られた粉末と混合し、これを次いで、16 メッシュのU.S.シーブに通す。このように生成した顆粒を50 ~ 60で乾燥させ、そして16 メッシュのU.S.シーブに通す。次いで、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、および滑石（予めNo. 30 メッシュのU.S.シーブに通したもの）を、これらの顆粒に添加し、これを混合後、打錠機で圧縮して、それぞれ120 mg の重量の錠剤を得る。

## 【0224】

20

(実施例22)

各々が25 mg の活性成分を含有する坐剤を、以下のように作製する：

## 【0225】

【表7】

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg になるまで

活性成分を、No. 60 メッシュのU.S.シーブに通し、そして必要とされる最少量の熱を使用して予め溶解させた飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。次いで、この混合物を、公称2.0 g の容量の坐剤金型に注ぎ、そして冷却する。

30

## 【0226】

(実施例23)

各々が5.0 mL の用量あたり50 mg の活性成分を含有する懸濁物を、以下のように作製する：

## 【0227】

【表8】

成分	量	40
活性成分	50.0 mg	
キサンタンガム	4.0 mg	
カルボキシメチルセルロースナトリウム(11%)		
微結晶セルロース (89%)	50.0 mg	
スクロース	1.75 g	
安息香酸ナトリウム	10.0 mg	
矯味矯臭剤および着色剤	q.v.	
精製水	5.0 mL になるまで	

活性成分、スクロースおよびキサンタンガムを、ブレンドし、No. 10 メッシュのU.S.シーブに通し、次いで、微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナト

50

リウムの、予め作製した水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、矯味矯臭剤、および着色料を、いくらかの水で希釈し、そして攪拌しながら添加する。次いで、必要とされる体積を生じるために充分な量の水を添加する。

## 【0228】

(実施例24)

皮下処方物を、以下のように調製し得る：

## 【0229】

## 【表9】

成分	量
活性成分	5.0 mg
トウモロコシ油	1.0 mL

10

(実施例25)

以下の組成を有する注射可能調製物を調製する：

## 【0230】

## 【表10】

成分	量
活性成分	2.0 mg/mL
マニトール (USP)	50 mg/mL
グルコン酸 (USP)	q.s. (pH 5-6)
水 (蒸留、滅菌)	1.0 mL になるために十分な量
窒素ガス , NF	q.s.

20

(実施例26)

以下の組成を有する局所調製物を調製する：

## 【0231】

## 【表11】

成分	グラム数
活性成分	0.2-10
Span 60	2.0
Tween 60	2.0
鉱油	5.0
ワセリン	0.10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	100 になるために十分な量

30

水以外の全ての上記成分を混合し、そして攪拌しながら 60 に加熱する。次いで、充分な量の 60 の水を、激しく攪拌しながら添加して、これらの成分を乳化させ、次いで、100 g になるために充分な量の水を添加する。

40

## 【0232】

(実施例27)

(徐放組成物)

## 【0233】

【表12】

成分	重量範囲	好ましい 範囲 (%)	最も 好ましい
	(%)	(%)	
活性成分	50-95	70-90	75
微結晶セルロース(充填剤)	1-35	5-15	10.6
メタクリル酸コポリマー	1-35	5-12.5	10.0
水酸化ナトリウム	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5-5.0	1-3	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5-5.0	1-3	2.0

10

本発明の徐放処方物を、以下のように調製する：化合物およびpH依存性結合剤および任意の賦形剤を、しっかりと混合する（乾燥ブレンド）。次いで、この乾燥ブレンドされた混合物を、強塩基の水溶液（これは、ブレンドされた粉末に噴霧される）の存在下で顆粒化する。この顆粒を乾燥させ、篩い分けし、任意の滑沢剤（例えば、滑石またはステアリン酸マグネシウム）と混合し、そして錠剤に圧縮する。強塩基の好ましい水溶液は、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）の溶液であり、例えば、水中の水酸化ナトリウム（必要に応じて、25%までの水混和性溶媒（例えば、低級アルコール）を含有する）である。

## 【0234】

得られた錠剤を、識別のため、風味をマスクする目的、および嚥下の容易さを改善するために、任意のフィルム形成剤でコーティングし得る。このフィルム形成剤は、代表的に、錠剤の重量の2%と4%との間の範囲の量で存在する。適切なフィルム形成剤は、当該分野において周知であり、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリレートコポリマー（ジメチルアミノエチルメタクリレート/メチル-ブチルメタクリレートコポリマー（Eudragit（登録商標）E-Rohm. Pharma））などが挙げられる。これらのフィルム形成剤は、必要に応じて、着色料、可塑剤、および他の補助的な成分を含有し得る。

20

## 【0235】

圧縮された錠剤は、例えば、8Kpの圧縮に耐えるために充分な硬度を有する。錠剤のサイズは、主として、その錠剤中の化合物の量に依存する。錠剤は、300mg～1100mgの、化合物を含まない基材を含有する。例えば、錠剤は、400mg～600mg、650mg～850mg、および900mg～1100mgの範囲の量の、化合物を含まない基材を含有する。

30

## 【0236】

溶解速度に影響を与える目的で、化合物を含有する粉末が湿式混合される時間が、制御される。例えば、全粉末混合時間（すなわち、粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝露される時間）は、1分間～10分間の範囲であり、例えば、2分間～5分間である。顆粒化後、これらの粒子は、造粒機から取り出され、そして乾燥のために、約60の流動床乾燥機に入れられる。

30

## 【0237】

40

（実施例28）

（結合アッセイ - DDT<sub>1</sub>細胞）

（細胞培養）

DDT<sub>1</sub>細胞（ハムスター輸精管の平滑筋細胞株）を、95%大気および5%CO<sub>2</sub>加湿雰囲気にてペトリ皿上で2.5μg·mL<sup>-1</sup>アンホテリシンB、1000U mL<sup>-1</sup>ペニシリンG、0.1mg·mL<sup>-1</sup>ストレプトマイシン硫酸塩および5%胎仔ウシ血清を含むダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）を使用して増殖させた。細胞を、2価のカチオンを含まず1mM EDTAを含んだハンクス液中に分散させることによって1週間に2回継代した。次いで、それらの細胞を、プレート当たり1.2×10<sup>5</sup>細胞の密度で増殖培地に播種して、実験は、コンフルエンスに達するほぼ1日前である播種から4日後

50

に行った。

【0238】

(膜調製)

結合した細胞を H B S S ( 2 × 1 0 m L ) で 2 回洗浄して、 4 で 5 m l の 5 0 m M Tris - H C l 緩衝液 ( p H 7 . 4 ) 中でラバー・ポリスマンを用いてプレートから擦り取って、その懸濁液を 1 0 秒間ホモジエナライズした。次いで、その懸濁液を 1 0 分間にわたって 2 , 7 0 0 0 × g で遠心分離した。このペレットを、ボルテックスすることより均質化緩衝液に再懸濁し、上述のように再度遠心分離をおこなった。その最終的なペレットを、 A<sub>1</sub> アデノシンレセプター・アッセイのために、 5 m M MgCl<sub>2</sub> を含む 1 v o l の 5 0 m M Tris - H C l 緩衝液 ( p H 7 . 4 ) に再懸濁した。 [ <sup>35</sup> S ] G T P - S 10 結合アッセイのために、この最終ペレットを、 5 m M MgCl<sub>2</sub> 、 1 0 0 m M NaC l および 1 m M ジチオトレイトールを含む 5 0 m M Tris - H C l ( p H 7 . 4 ) に再懸濁した。次いで、この膜懸濁液を、 1 0 分間に亘って液体窒素中に置き、 - 8 0 で貯蔵した。この膜懸濁液のアリコートを、その後、解凍してアッセイに使用した。このタンパク質含有量を、仔ウシ血清アルブミンを標準として使用して Bradford<sup>TM</sup> アッセイキットにより決定した。

【0239】

(競合結合アッセイ)

式 I の化合物を、 D D T 細胞の膜にある A<sub>1</sub> アデノシンレセプター部位についてそれらの親和性を決定するために競合的放射性リガンド結合アッセイ法を利用することでアッセイした。手短にいうと、 5 0 ~ 7 0 μ g の膜タンパク質を、 5 0 m M Tris - H C l ( p H 7 . 4 ) に 2 U / m l のアデノシンデアミナーゼおよび 1 0 μ M G T P - S を含む混合物中で、 1 m M E D T A とともにガラス製試験管でインキュベートした。本発明の化合物のストック溶液を、 Tris 緩衝液で連続希釈して ( 1 0 <sup>-1</sup> 0 M ~ 1 0 <sup>-4</sup> M ) 、そのインキュベート混合液に添加した。最後に、トリチウム 8 - シクロペンチル - 1 , 1 - ジブロピルキサンチン ( <sup>3</sup> H - C P A ) を、最終濃度 1 . 5 n M まで添加した。 23 で 9 0 分間のインキュベートした後に、この反応物を、 B r a n d e l M R 2 4 細胞ハーベスターにて濾過して、氷冷した Tris - E D T A 緩衝液 ( 1 回の洗浄あたり容量として約 1 0 m l で 3 回 ) W h a t m a n G F / B フィルター ( 1 時間に亘って、 0 . 3 % ポリエチレンイミンに事前に浸漬して非特異的結合を低減した ) を通して洗浄することにより停止した。フィルターを、シンチレーションバイアルに移して、 5 m l の S c i n t i s a f e ( V W R 、 B r i s b a n e 、 C A ) を加えた。フィルター上で保持される放射能量を、液体シンチレーションスペクトルスコピーにより決定した。タンパク質の定量を、仔ウシ血清アルブミンを標準として使用したブラッドフォード法 ( B r a d f o r d ; 1 9 7 6 . A n a l . B i o c h e m . 7 2 : 2 4 8 ) により行った。

【0240】

式 I の化合物は、このアッセイにおいて、 A<sub>1</sub> アデノシンレセプターについて高い親和性、中程度の親和性、または低い親和性であることが示された。本発明における数種の化合物についての K<sub>i</sub> 値を、以下の表 1 に示した。

【0241】

10

20

30

40

## 【表 1 3 - 1】

表 1. A<sub>1</sub>結合親和性

番号	名称	K <sub>i</sub> nM
I.	(5-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]ブリ-9-イル](2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド	2000
II.	(5-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(2-キノリル)ピラゾリル)ブリン-9-イル](2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド	74
III.	I-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)ブリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボン酸エチル	36
IV.	(4S,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)ブリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	134
V.	(4S,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチル-4-プロピルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)ブリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	39
VI.	(5-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-[4-(4-メチルフェニル)ピラゾリル]ブリ-9-イル](2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド	2
VII.	(5-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-2-(4-(2-キノリル)ピラゾリル)ブリン-9-イル](2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド	24
VIII.	I-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロペンチルアミノ)ブリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボン酸エチル	23
IX.	(4S,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)ブリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	20
X.	(4S,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチル-4-プロピルピラゾリル)-6-(シクロペンチルアミノ)ブリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	160
XI.	(I-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-エチルカルボキサミド	10
XII.	I-[9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-[ベンジルアミノ]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-カルボン酸エチル	1720
XIII.	(I-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-プロピルカルボキサミド	10
XIV.	(I-[9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-[ベンジルアミノ]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-プロピルカルボキサミド	1090
XV.	(I-[9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-[ベンジルアミノ]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-エチルカルボキサミド	1530
XVI.	(I-[9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-[ベンジルアミノ]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-メチルカルボキサミド	1790
XVII.	6-(I-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-カルボン酸	64
XVIII.	(I-[6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]-9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリン-2-イル]ピラゾール-4-イル)-N-[(4-クロロフェニル)メチル]カルボキサミド	27

【 0 2 4 2 】

【表13-2】

番号	名称	K <sub>i</sub> nM
XIX.	(1-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-イル)-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]カルボキサミド	43
XX.	(1-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-イル)-N-ベンジルカルボキサミド	1
XXI.	(1-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-9-[(3S,2R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-イル)-N-[(5-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]カルボキサミド	56
XXII.	(5-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-2-[(4-(4-ビリジル)ビラゾリル)ブリノ-9-イル](2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド	1060
XXIII.	5-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-2-[(4-(4-メチルフェニル)ビラゾリル)ブリノ-9-イル](2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-カルボン酸	121
XXIV.	(5-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-2-[(4-(4-メチルフェニル)ビラゾリル)ブリノ-9-イル](2S,4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)-N-エチルカルボキサミド	89
XXV.	1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロベンチルアミノ)ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-カルボン酸エチル	0.9
XXVI.	(4S,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチルビラゾリル)-6-(シクロベンチルアミノ)ブリノ-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	94
XXVII.	(4S,3R,5R)-2-[2-(3,5-ジメチル-4-プロピルビラゾリル)-6-(シクロベンチルアミノ)ブリノ-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	395
XXVIII.	(4S,3R,5R)-2-[2-(4-ブチル-3,5-ジメチルビラゾリル)-6-(シクロベンチルアミノ)ブリノ-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	188
XXIX.	4-[(1-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]安息香酸メチル	6
XXX.	4-[(1-[6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ]-9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]安息香酸	8
XXXI.	1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロベンチルアミノ)ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-カルボン酸	8
XXXII.	1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロベンチルアミノ)ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-カルボキサミド	0.59
XXXIII.	1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-カルボン酸エチル	2
XXXIV.	1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-カルボン酸	1
XXXV.	(1-[9-[(4S,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(シクロベンチルアミノ)ブリノ-2-イル]ビラゾール-4-イル)-N-メチルカルボキサミド	1
XXXVI.	(4S,3R,5R)-2-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)-2-ビラゾリルブリノ-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール	0.4

## (実施例29)

( [<sup>3</sup><sub>5</sub> S ] G T P S 結合アッセイ )

A<sub>1</sub> アデノシンレセプターアゴニストに刺激された [<sup>3</sup><sub>5</sub> S ] G T P S 結合を、 Gierschik et al. (1991) および Lorenzen et al. (1993) に記載されたものの改変法により決定した。膜タンパク質 (30 ~ 50 μg) を、30 度 90 分間に亘って種々の濃度の C P A の存在下またはその非存在下で、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4)、5 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaCl、1 mM ジチオトレイトール、0.2 U · mL<sup>-1</sup> アデノシンデアミナーゼ、0.5 % B S A、1 mM EDTA、10 mM G D P、0.3 nM [<sup>3</sup><sub>5</sub> S ] G T P S を含む容積として 0.1 mL のものの中でインキュベートした。非特異的結合を、10 μM G T P S を添加することにより決定した。アゴニストに刺激された結合を、C P A の存在下の全結合と C P A の非存在下で決定された基底結合量との間の差として決定した。アゴニストにより刺激された [<sup>3</sup><sub>5</sub> S ] G T P S 結合は G D P の存在に依存していたと以前の報告で示されている (Gierschik et al., 1991; Lorenzen et al., 1993; Traynor & Nahorski, 1995)。予備実

10

20

30

40

50

験において、 $10 \mu M$  GDP が CPA 依存性 [ $^{35}S$ ] GTP S 結合の最適な刺激をもたらしたことが見出され、したがって、この濃度を全ての研究において使用した。飽和実験において、 $0.5 nM$  [ $^{35}S$ ] GTP S を、 $0.5 \sim 1000 nM$  GTP S とインキュベートした。インキュベートが終了した時点で、懸濁物の各々を濾過して、その保持していた放射線量を決定した。

## 【0243】

式 I の化合物が、このアッセイにおいて、 $A_1$  アデノシンレセプターの部分アゴニストまたは完全アゴニストであることが示された。

## 【0244】

(実施例 30)

(cAMP アッセイ)

Amersham Pharmacia Biotech (Biotrak cellular communication assays) に記載されるように、cAMP に対するウサギ抗体ならびに添加するトレーサーとしてアデノシン 3', 5' - 環式リン酸 2' - O - スクシニル - 3 - [ $^{125}I$ ] ヨードチロシンメチルエステルおよび抗ウサギ特異的抗体を含むフルオロマイクロスフィアを使用する、シンチレーション近接アッセイ (scintillation proximity assay; SPA) を使用した。手短に言うと、DDT<sub>1</sub> 細胞を、37 (5% CO<sub>2</sub> かつ 95% 湿度) にて  $40 \mu l$  の HBSS 中で  $10^4 \sim 10^6$  細胞 / ウエルにて不透明なウェルを備える透明底 96 ウエルマイクロタイプレートで培養した。本発明の完全  $A_1$  アゴニストまたは部分  $A_1$  アゴニスト ( $5 \mu l$ ) を、種々の濃度で DDT<sub>1</sub> 細胞とロリプラム ( $50 \mu M$ ) および  $5 \mu M$  フォルスコリン (forskolin) の存在下で 10 分間に亘って 37 でインキュベートした。この細胞を、 $5 \mu l$  の 10% ドデシルトリメチルアンモニウムプロミドで処理した後にマイクロプレートシェイカーを使用して振とうすることにより即座に溶解した。5 分間にわたるそのプレートのインキュベートの後に、免疫試薬溶液 ( $150 \mu l$  の溶液であって、等容量のトレーサー、抗血清および SPA フルオロマイクロスフィアを含む溶液) を、各々のウェルに加えて、その後、そのプレートを密閉した。23°C として 15 ~ 20 時間後、そのフルオロマイクロスフィアに対して結合した [ $^{125}I$ ] cAMP の量を、2 分間に亘ってマイクロタイプレートシンチレーションカウンターで 2 分間に亘ってカウントすることにより決定した。同様のプロトコルを使用して cAMP について生成した標準曲線とカウントを比較することで、細胞溶解後に存在する cAMP をえた。

10

20

30

## 【0245】

式 I の化合物が、このアッセイにおいて cAMP の部分的な減少または完全な減少を伴う  $A_1$  アゴニストとして機能的に活性であることが示された。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2006/019694
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H19/16 A61K31/7076 A61P9/06		
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) C07H A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELZEIN E ET AL: "2-Pyrazolyl-N6-Substituted Adenosine Derivatives as High Affinity and Selective Adenosine A3 Receptor Agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 47, no. 19, 7 August 2004 (2004-08-07), pages 4766-4773, XP002386102 ISSN: 0022-2623 compounds 5-21, 33-35 table 1 the whole document	1-26
X	WO 03/014137 A (CV THERAPEUTICS, INC) 20 February 2003 (2003-02-20) the whole document	1-23, 26 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report	
13 September 2006	26/09/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2290 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer de Nooy, Arjan	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		international application No PCT/US2006/019694
C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/116376 A1 (ELZEIN ELFATIH ET AL) 17 June 2004 (2004-06-17) the whole document	1-23, 26
A	HA S B ET AL: "New base-altered adenosine analogues: synthesis and affinity at adenosine A1 and A2A Receptors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 24, 16 December 1997 (1997-12-16), pages 3085-3090, XP004136590 ISSN: 0960-894X the whole document	1, 23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/019694

## Box 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:  
Although claims 23-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/019694

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03014137	A 20-02-2003	AT 307136	T	15-11-2005
		AU 2002327426	A2	24-02-2003
		CA 2456744	A1	20-02-2003
		CN 1538972	A	20-10-2004
		DE 60206775	T2	20-07-2006
		DK 1414837	T3	07-11-2005
		EP 1414837	A1	06-05-2004
		ES 2247371	T3	01-03-2006
		HU 0401437	A2	29-11-2004
		JP 2005501842	T	20-01-2005
		MX PA04001185	A	17-06-2005
		NO 20040969	A	19-04-2004
		NZ 530976	A	29-07-2005
		ZA 200401000	A	18-10-2004
US 2004116376	A1 17-06-2004	US 2003078232	A1	24-04-2003

## 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 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, L R, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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

(72)発明者 エルゼイン, エルファティ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5 , フレモント, クリークウッド ドライブ 4  
6 4 4

(72)発明者 カラ, ラオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7 , サニーベール, コネマラ ウェイ 1 2 5  
ナンバー 9

(72)発明者 ペリー, タオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 4 , サン ノゼ, アデア ウェイ 5 1 0 9

(72)発明者 ザブロッキ, ジェフ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0 , マウンテン ビュー, スリーパー アベニュー  
- 5 8 0

(72)発明者 リー, シャオフェン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0 , マウンテン ビュー, モンテレナ コート  
1 6 1

F ターム(参考) 4C057 BB02 DD01 LL36 LL41  
4C086 AA01 AA02 AA03 EA18 MA01 MA04 NA14 ZA06 ZA36 ZA70  
ZC21 ZC33 ZC35 ZC42

## 【要約の続き】

物の調製方法およびそのような化合物を含む薬学的組成物に関する。