

(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2006-515829

(P2006-515829A)

(43) 公表日 平成18年6月8日(2006.6.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 19/16 (2006.01)	C 0 7 H 19/16 C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 104 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-583427 (P2003-583427)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月10日 (2003.4.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年12月9日 (2004.12.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/011146
 (87) 国際公開番号 W02003/086408
 (87) 国際公開日 平成15年10月23日 (2003.10.23)
 (31) 優先権主張番号 60/371,434
 (32) 優先日 平成14年4月10日 (2002.4.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/387,184
 (32) 優先日 平成14年6月7日 (2002.6.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

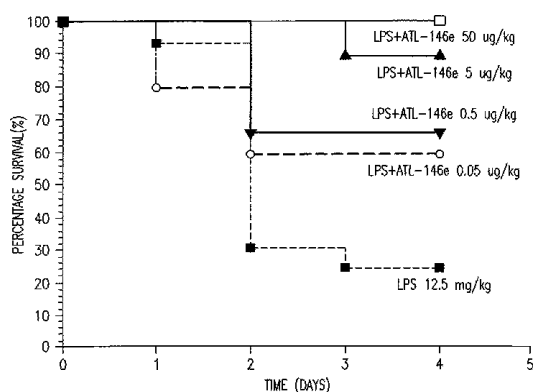
(71) 出願人 501149684
 ユニバーシティ オブ バージニア パテ
 ント ファウンデーション
 アメリカ合衆国22902バージニア州シ
 ャーロットビル、スウィート300、ウエ
 スト・メイン・ストリート250番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性疾患の処置のための、A₂Aアデノシン受容体アゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明は、生物学的疾患を処置するための治療上の方法を提供し、これは、有効量の適当な抗生物質、抗真菌薬、または抗ウイルス薬を、A₂Aアデノシン受容体アゴニストと共に投与することを含む。抗病原薬が既知でなければ、A₂Aアゴニストを単独で用いて、抗生物質耐性細菌、またはSARSまたはエボラ出血熱を引き起こすものの様なある種のウイルスに感染中に生じるような、炎症が低減され得る。必要に応じて、方法は、タイプ I V P D E 阻害剤の投与を含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

病原性生物により引き起こされる炎症を処置するための治療上の方法であって、それを必要とする患者に有効量の抗病原薬、および A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含む、方法。

【請求項 2】

ウイルス生物により引き起こされる炎症を処置するための治療上の方法であって、それを必要とする患者に有効量の A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含む、方法。

【請求項 3】

病原体が細菌であり、かつ抗病原薬が抗生物質である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

病原体がウイルスであり、かつ抗病原薬が抗ウイルス薬である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

病原体が酵母または真菌であり、かつ抗病原薬が抗真菌薬である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

炎症が大腸菌により引き起こされる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

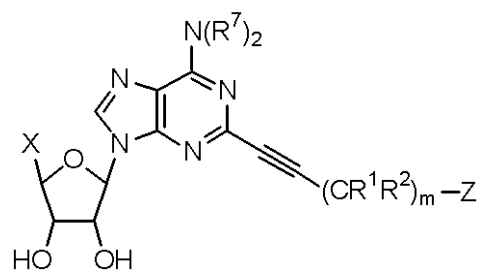
細菌が溶血性尿毒症症候群を引き起こす、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 8】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、式 (I)

【化 1】



(I)

30

[式中、

Z は、 $CR^3R^4R^5$ 、または NR^4R^5 であり；

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

40

それぞれの R^2 は、独立して、水素、ハロ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン - であるか；あるいは

50

R^1 および R^2 、およびそれらが結合している原子は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、または $C=N$ R^d であり；

R^4 および R^5 は、それらが結合している原子と一体となって、環中に非ペルオキシド
オキシ ($-O-$)、チオ ($-S-$)、スルフィニル ($-SO-$)、スルフォニル ($-S(O)_2-$)、またはアミン ($-NR^b-$) から選択される 1、2、3、または 4 個のヘテ
ロ原子を必要に応じて含む、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の環原子を有す
る、飽和または部分的に不飽和の単環、二環、芳香環を形成し；

ここで、 R^4 および R^5 を含む任意の環は、1 から 14 個の R^6 基で置換されており；そ
れぞれの R^6 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シア
ノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_8)$ シクロアルキ
ル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、複素環または複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン
-、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール
 $(C_1 - C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、
10 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、
20 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $-NNR^b$ 、 $-OPO_2R^a$ である
か、または 2 個の R^6 基、およびそれらが結合している原子は、 $C=O$ 、 $C=S$ である
か、または；2 個の R^6 基はそれらが結合している原子 (複数の原子を含む) と一体とな
って、炭素環、または複素環を形成でき；

R^3 は、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ
、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、複素環
、複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン-、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン-
、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 R^aC
30 $(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 R^aO
 $C(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、
40 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、
 $R^aS(=O)_2-$ 、 $-NNR^b$ 、 $-OPO_2R^a$ であるか；または CR^4R^5 から形
成される環が、アリールまたはヘテロアリール、あるいは部分的に不飽和であると、 R^3
は存在できず；

それぞれの R^7 は、独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロ
アルキル、アリールまたはアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロ
アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン- であり；

X は、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、
50 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-CH$
 $_2OC(S)R^a$ 、または $-C(S)NR^bR^c$ または $-CH_2N(R^b)(R^c)$ であ
り；

ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール、
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、および R^7 の基は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$
60 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、複素環または複素環 $(C_1 -$
 $C_8)$ アルキレン-、アリール、アリールオキシ、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン-
、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 R^aC
70 $(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 R^aO
 $C(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、
80 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)_p$
-、 $R^bR^cNS(O)_p$ 、 $N=NR^b$ 、および $-OPO_2R^a$ からなる群から選択さ
れる 1 個以上 (例えば、1、2、3、または 4 個) の置換基により、炭素上で必要に応じ
90

て置換されており；

ここで、任意の ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_6 - C_{12}$) ビシクロアルキル、($C_1 - C_8$) アルコキシ、($C_1 - C_8$) アルカノイル、($C_1 - C_8$) アルキレン、または複素環は、必要に応じて、部分的に不飽和であり；

それぞれの R^a 、 R^b 、および R^c は、独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、または 1 ~ 3 個の ($C_1 - C_8$) アルコキシ、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_1 - C_8$) アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール ($C_1 - C_8$) アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール ($C_1 - C_8$) アルキレンで置換されている ($C_1 - C_8$) アルキルであるか；または、 R^b 、および R^c は、それらが結合している窒素と一体となって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し；そして R^d は、水素、または ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

m は、0 から約 8 であり、そして p は、0 から 2 である] を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

R^1 が、水素、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHAc$ である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

R^1 が、水素、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHAc$ である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

R^1 が、水素、 OH 、 OMe 、または NH_2 である、請求項 8 から 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

R^1 が、水素、 OH 、または NH_2 である、請求項 8 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

R^1 が、水素、または OH である、請求項 8 から 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

R^2 が、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、シクロプロピル、シクロヘキシル、またはベンジルである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 15】

R^2 が、水素、メチル、エチル、またはプロピルである、請求項 9 から 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

R^2 が、水素、またはメチルである、請求項 8 から 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

R^2 が、水素である、請求項 8 から 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

R^1 、 R^2 およびそれらが結合している炭素原子が、カルボニル ($C=O$) である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 19】

R^3 が、水素、 OH 、 OMe 、 OAc 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $NHAc$ である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 20】

R^3 が、水素、 OH 、 OMe 、または NH_2 である、請求項 8 から 19 に記載の方法。

【請求項 21】

R^3 が、水素、 OH 、または NH_2 である、請求項 8 から 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

R^3 が、水素、または OH である、請求項 21 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

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

【請求項 24】

R^4 、 R^5 、およびそれらが結合している原子を含む環が、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、およびピラゾリジンである、請求項 8 から 23 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 25】

R^4 および R^5 、およびそれらが結合している原子を含む環が、シクロヘキサン、ピペリジン、またはピペラジンである、請求項 8 から 24 のいずれかに記載の方法。

【請求項 26】

R^6 が、 $(C_1 - C_8)$ アルキルまたは置換 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、またはアリールである、請求項 8 に記載の方法。

20

【請求項 27】

R^6 が、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、またはアリールである、請求項 8 から 26 のいずれかに記載の方法。

【請求項 28】

R^6 が、メチル、エチル、ブチル、 OH 、 OR^a 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、またはフェニルである、請求項 8 から 27 のいずれかに記載の方法。

【請求項 29】

R^6 が、 OH 、 OMe 、メチル、エチル、 t -ブチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 OAc 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、または $N(Et)_2$ である、請求項 28 に記載の方法。

30

【請求項 30】

R^6 が、メチル、エチル、 t -ブチル、フェニル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、または $-(=O)CR^a$ である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

R^6 が、メチル、エチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、または OAc である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

R^6 が、 $-(CH_2)_{1-2}OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NHR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NHR^a$ 、または $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NR^bR^c$ である、請求項 31 に記載の方法。

40

【請求項 33】

R^6 が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(=O)CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2OCO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、または $-(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ である、請求項 8 から 32 のいずれかに記載の方法。

50

【請求項 34】

R^6 が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 OCO_2CH_3 、 $-OCO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、または $-(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ である、請求項 8 から 33 のいずれかに記載の方法。

【請求項 35】

R^4 R^5 環上で置換されている R^6 基の数が、1 から約 4 である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 36】

R^a 、および R^b が、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、アリール、またはアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレンである、請求項 8 に記載の方法。

10

【請求項 37】

R^a 、および R^b が、独立して、水素、メチルまたはエチル、フェニルまたはベンジルである、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

R^a が、 $(C_1 - C_8)$ アルキルである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

R^a が、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

R^a が、メチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチルまたは *tert*-ブチルである、請求項 39 に記載の方法。

20

【請求項 41】

R^b および R^c 、およびそれらが結合している原子が環を形成する、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

R^7 が、水素、アルキル、アリール、またはアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレンである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

R^7 が、水素、メチルまたはエチル、フェニルまたはベンジルである、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

R^7 が、H、またはメチルである、請求項 43 に記載の方法。

30

【請求項 45】

$N(R^7)_2$ が、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ；エチルアミノ；ベンチルアミノ、ジフェニルエチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、ジエチルアミノ、またはベンジルアミノである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

$N(R^7)_2$ が、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ；エチルアミノ；ジエチルアミノ、またはベンジルアミノである、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

$N(R^7)_2$ が、アミノ、またはメチルアミノである、請求項 46 に記載の方法。

40

【請求項 48】

X が、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

X が、 $-CH_2OR^a$ 、または $-C(O)NR^bR^c$ である、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

X が、 $-CH_2OH$ 、または $-C(O)NHCH_2CH_3$ である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

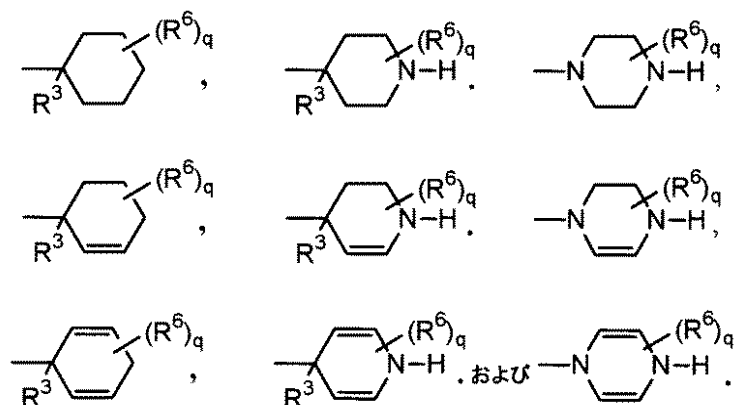
50

m が、0、1、または2である、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

R⁴、R⁵、およびそれらが結合している原子を含む環が、

【化2】



10

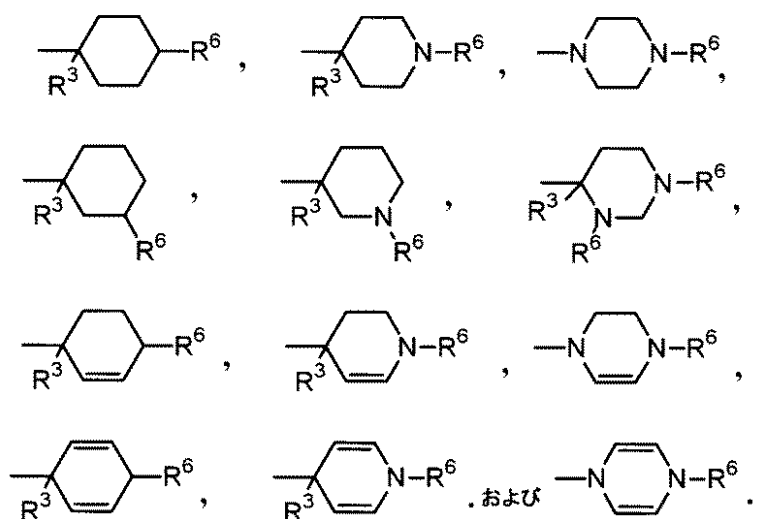
からなる群から選択される、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

R⁴、R⁵、およびそれらが結合している原子を含む環が、

20

【化3】



30

からなる群から選択される、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

R⁴ および R⁵ を含む環が、2-メチルシクロヘキサン、2,2-ジメチルシクロヘキサン、2-フェニルシクロヘキサン、2-エチルシクロヘキサン、2,2-ジエチルシクロヘキサン、2-tert-ブチルシクロヘキサン、3-メチルシクロヘキサン、3,3-ジメチルシクロヘキサン、4-メチルシクロヘキサン、4-エチルシクロヘキサン、4-フェニルシクロヘキサン、4-tert-ブチルシクロヘキサン、4-カルボキシメチルシクロヘキサン、4-カルボキシエチルシクロヘキサン、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン、2,4-ジメチルシクロペンタン、4-シクロヘキサンカルボン酸、4-シクロヘキサンカルボン酸エステル、または4-メチルオキシアルカノイルシクロヘキサンである、請求項53に記載の方法。

40

【請求項55】

R⁴ および R⁵ を含む環が、4-ピペリジン、4-ピペリジン-1-カルボン酸、4-

50

ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸プロピルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1, 4 - ピペラジン、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1, 3 - ピペラジン、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸プロピルエステル、または 1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルである、請求項 54 に記載の方法。

10

【請求項 56】

R^4 および R^5 を含む環が、2 - メチルシクロヘキサン、2, 2 - ジメチルシクロヘキサン、2 - フェニルシクロヘキサン、2 - エチルシクロヘキサン、2, 2 - ジエチルシクロヘキサン、2 - *tert* - ブチルシクロヘキサン、3 - メチルシクロヘキサン、3, 3 - ジメチルシクロヘキサン、4 - メチルシクロヘキサン、4 - エチルシクロヘキサン、4 - フェニルシクロヘキサン、4 - *tert* - ブチルシクロヘキサン、4 - カルボキシメチルシクロヘキサン、4 - カルボキシエチルシクロヘキサン、3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサン、2, 4 - ジメチルシクロペンタン、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、4 - ピペリジン、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、*tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステルまたは 1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、3 - ピペリジン、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルである、請求項 55 に記載の方法。

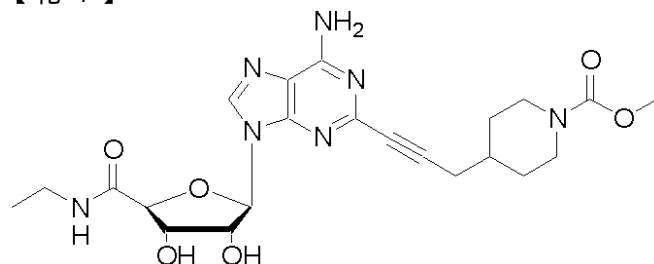
20

30

【請求項 57】

式：

【化 4】



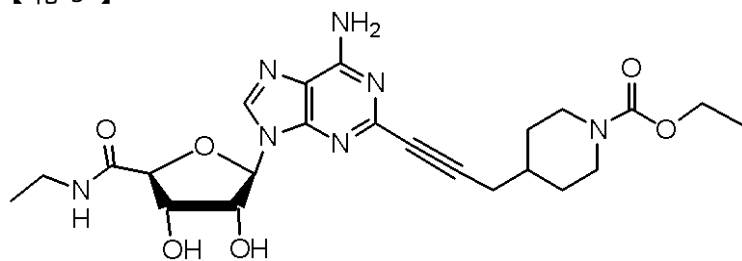
40

を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 58】

式：

【化 5】

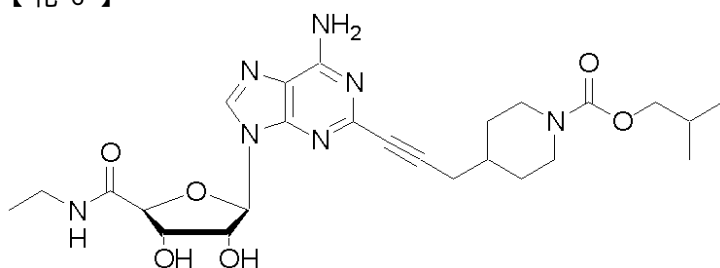


を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 59】

式：

【化 6】

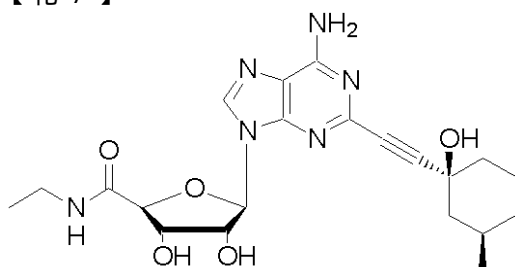


を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 60】

式：

【化 7】

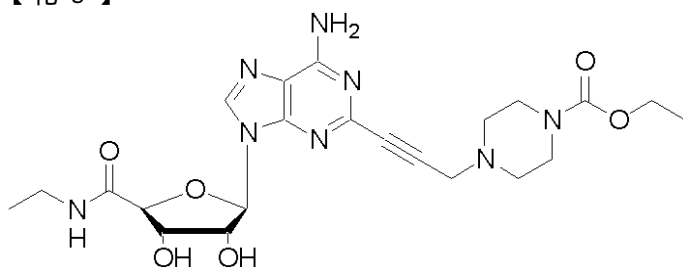


を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 61】

式：

【化 8】



を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 62】

式：

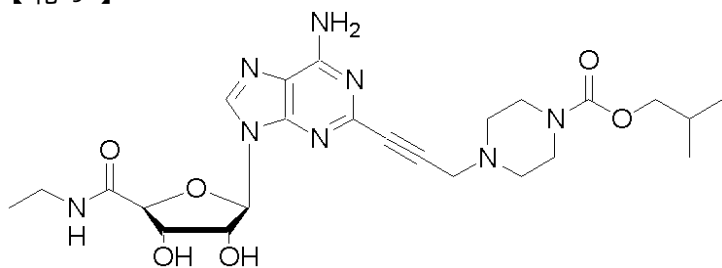
10

20

30

40

【化 9】



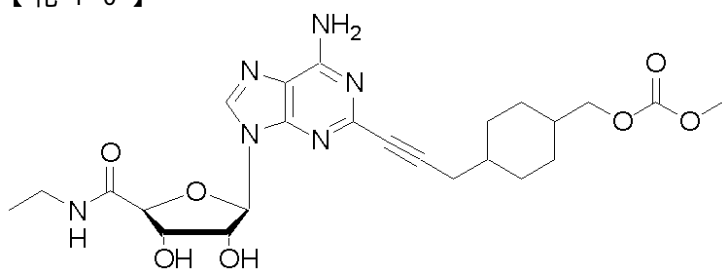
を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

10

式：

【化 1 0】



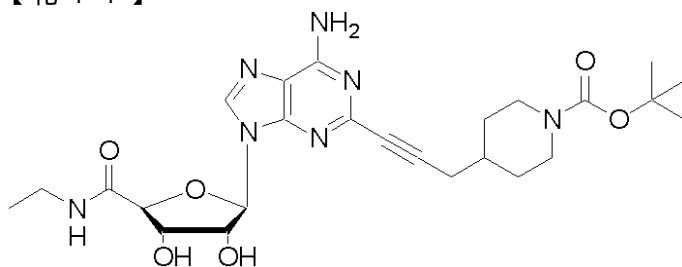
を有する、請求項 8 に記載の化合物。

20

【請求項 6 4】

式：

【化 1 1】



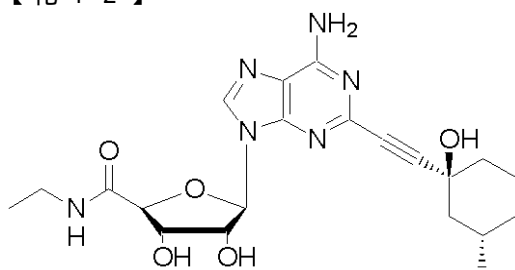
を有する、請求項 8 に記載の化合物。

30

【請求項 6 5】

式：

【化 1 2】



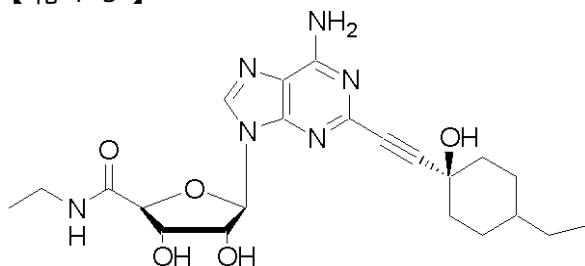
を有する、請求項 8 に記載の化合物。

40

【請求項 6 6】

式：

【化 1 3】

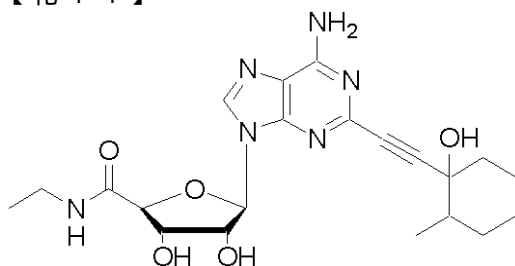


を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

式：

【化 1 4】

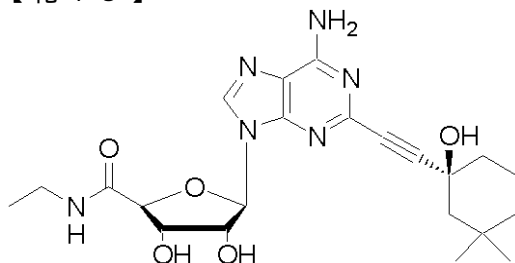


を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

式：

【化 1 5】



を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

Z が、 $C R^3 R^4 R^5$ であり；それぞれの R^1 、 R^2 、および R^3 が、水素であり； R^4 および R^5 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の環原子を有するシクロアルキル環を形成し；そして

ここで、 R^4 および R^5 を含む環が、 $-(CH_2)_0-6-Y$ で置換されており；Y は、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-CH_2OC(S)R^a$ 、または $-C(S)NR^bR^c$ または $-CH_2N(R^a)(R^b)$ であり；

それぞれの R^7 が、独立して、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、アリール、またはアリール (C_1-C_8) アルキレンであり；

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

それぞれの R^a 、 R^b 、および R^c が、独立して、水素、 (C_1-C_8) アルキル、または 1～3 個の (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレンで置換されている (C_1-C_8) アルキルであり；または R^b および R^c が、それらが結合している窒素と一体となって

10

20

30

40

50

、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し；そして
mが、0から約6であるもの、またはその医薬的に許容される塩である、請求項8に記載の方法。

【請求項70】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、ATL-146e、AB-1、AB-3、またはJR-3213である、請求項8に記載の方法。

【請求項71】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、ATL-146eである、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

タイプIV ホスホジエステラーゼ阻害剤を式(I)の化合物と組合せて投与することをさらに含む、請求項1、2、3、4、または5に記載の方法。

【請求項73】

タイプIV ホスホジエステラーゼ阻害剤がロリプラムである、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

病原性毒素により引き起こされる炎症を処置するための医薬の製造のための、請求項8の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

政府の財政的援助

本明細書に記載の発明は、国立衛生研究所により授与された研究費番号RO1 HL37942の下、政府の支援により行われた。アメリカ合衆国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0002】

関連特許出願

本出願は、2002年4月10日に出願された米国仮特許出願番号60/371,434、および2002年6月7日に出願された米国仮特許出願番号60/387,184（共に引用により本明細書に取り込まれる）に基づく優先権を主張する。

【0003】

発明の分野

本発明は、細菌、真菌、またはウイルス感染症により引き起こされる炎症、および該感染症の処置により（例えば、細菌またはウイルス細胞の死により）引き起こされる炎症を処置するための方法を提供する。

【0004】

発明の背景

細菌、真菌、およびウイルス病原体は、重症疾患、そして死ですら導き得る感染症を引き起こし得る。例えば、芽胞を形成するグラム陽性桿菌である、*Bacillus anthracis*は、主に草食動物を襲う世界的な疾病である炭疽を引き起こす。ヒト感染は、感染動物、または汚染された動物産物との接触から散在性に生じる。芽胞は何年間も土の中で生き残ることができるため、該疾病は、特定の領域に常に存在する驚異である。アメリカ合衆国での最近の事件は、生物テロ兵器としての炭疽の可能性を強く示唆する。

【0005】

致死性感染症の病因は複雑であり、これは、芽胞種の発芽、全身性侵襲、増殖、および毒素産生を経て死に至る経過からなる。大抵、感染症の症状は、致命的な炎症性（敗血症）ショックの発症を含み得る。従って、炎症性ショックの有害な作用を最小とするための補助的療法が、意欲的な研究下にある。

【0006】

炎症性ショックは、病原体により直接的に、または病原体を死滅させる薬物で患者を処

10

20

30

40

50

置した後、該病原体の死により、引き起こされ得る。しばしば、致命的な炎症性（敗血性）ショックの突発的発症、そして該疾病の進行は、細菌学的または抗ウイルス治療の有効性にもかかわらず、該病原体による死亡率の多くを占める。

【0007】

該炎症性ショックは、細菌、真菌、またはウイルス病原体により直接的に、または、その処置、すなわち、抗菌薬、抗真菌薬、または抗ウイルス薬での処置による、該病原体の死により、引き起こされ得る。A_{2A} アデノシン受容体のアゴニストは、死にかけの病原体により引き起こされる炎症を阻害する。従って、炎症性の細菌、真菌、およびウイルス感染を処置するための補助的療法で使用するのための、選択的、有効的、かつ特異的 A_{2A} AR アゴニストの必要性がある。

10

【0008】

本発明に従い、選択的、有効的、かつ特異的 A_{2A} AR アゴニストは、例えば、炭疽、野兔病、大腸菌感染症、およびペストの様な細菌、真菌、およびウイルス感染症を鎮める他の薬物と組合せた処置のため、可能性のある補助的処置としての有用性を有する。

【0009】

現時点において、細菌、真菌、またはウイルスの浸潤による炎症応答を低減させるため、または生存中、またはそれらが抗菌薬、抗真菌薬、または抗ウイルス薬を用いて死滅させられた後、細菌、真菌、またはウイルスにより放出される毒素による炎症応答を低減させるのに有効な医薬製剤の必要性がある。

【0010】

発明の要約

20

本発明は、生物学的疾病を処置するための治療上の方法を提供し、これは、適当な抗生物質、抗真菌薬、または抗ウイルス薬を有効量、A_{2A} アデノシン受容体アゴニストと共に投与することを含む。既知の抗病原薬がなければ、A_{2A} アゴニストを単独で用いて、抗生物質耐性細菌、またはSARSまたはエボラ出血熱（Ebola）を引き起こすものの様なある種のウイルスの感染中に生じる様な炎症が低減され得る。必要に応じて、方法は、タイプIV PDE 阻害剤の投与を含む。A_{2A} アデノシン受容体アゴニストは、例えば、炭疽、野兔病、大腸菌感染症、ペストなどの様な生物テロ兵器の処置において抗生物質と共に投与される場合、敗血症により引き起こされる炎症の様な状態、例えば、ヒト尿毒症症候群を処置するための補助的療法を提供し得る。本発明は、炭疽、野兔病、大腸菌感染症、ペストの様な致死性細菌、真菌、およびウイルス感染症の処置のための補助的療法も提供し、これは、抗菌薬、抗真菌薬、または抗ウイルス薬を選択的 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストと共に投与することを含む。

30

【0011】

本発明は、炎症を誘発する生物学的疾病を単独、または疾病を鎮める医薬と組合せて、処置する方法を提供する。これは、抗生物質と組合せた細菌（炭疽、野兔病、ペスト、ライム病、および炭疽を引き起こす細菌を含む（これらに限定されない））を含む。RSV、重症急性呼吸器症候群（SARS）、インフルエンザ、およびエボラ出血熱を引き起こすものを含む（これらに限定されない）ウイルスも、抗ウイルス療法と共に、またはなしで含まれる。酵母および真菌感染も、抗酵母薬または抗真菌薬と共に、またはなしで含まれる。

40

【0012】

抗菌薬、抗真菌薬、または抗ウイルス薬は、A_{2A} アデノシン受容体アゴニストと共に共投与（例えば、同時に）され得るか、あるいは、それらは同時に、または混合物として投与され得るか、またはそれらは順次連続して投与され得る。A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの連続投与は、該薬物の前、または該薬物の投与後、数分または最大約48時間以内であり得る。好ましくは、A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与は、約24時間以内、そしてより好ましくは、約12時間以内であろう。

【0013】

本発明の方法は、敗血症、重症敗血症、そして敗血性ショックに加えて、全身性炎症性

50

反応症候群の可能性のある患者を処置するのにも有効であろう。A_{2A} AR アゴニストは、炎症性カスケードの初期で多くの抗炎症作用を発揮し、それ故、A_{2A} AR アゴニストは短期間、吸入炭疽、野兔病、大腸菌感染症、およびペストを含む、重篤な生命にかかわるヒト感染性疾患および炎症性疾患において、十分な効果を生じることができた。

【0014】

A_{2A} AR アゴニストの抗炎症作用は、髄膜炎、腹膜炎、および関節炎の実験的モデルにおいて、生体内で証明された。細菌性敗血症の可能性のある致命的な症候群は、救急治療室でますます共通する問題である。現在、アメリカ合衆国で11番目の主な死亡原因である、敗血症および敗血性ショックは、頻度が増加しつつある。現時点での推定は、年間、約900,000のケースの新たな敗血症（約60%がグラム陰性）が、推定粗死亡率35%を伴いアメリカ合衆国で生じること示す。さらに、最近の臨床試験で判断された死亡率は約25%であるが、約10%の患者が基礎疾病で死亡する。ショックは、年間、約200,000ケースで、起因性死亡率46%（死亡者数92,000）を伴い発症する。敗血症は、年間で医療費の推定5~10億ドルを占める。非冠疾患集中治療室の入院患者の間で、敗血症は最も一般的な死亡原因であることは、すでに十分に理解されている。敗血症症候群は、主に重要な社会的健康問題である。A_{2A} AR アゴニストは、罹患率および死亡率を低減させるための新規かつ固有の補助的治療法としての用途を有すると期待される。該処置は、全身性炭疽、野兔病、大腸菌感染症、およびペストの結末を改善するだと信じられている。

10

【0015】

本発明のA_{2A} アデノシン受容体アゴニストは、好中球、マクロファージ、およびT細胞の活性化を阻害し、これにより、細菌およびウイルス感染により引き起こされる炎症を低減し得る。該化合物は、抗生物質または抗ウイルス薬と共に、敗血症または溶血性尿毒症症候群により引き起こされる死亡率、または他の炎症状態を改善、または低減し得る。アデノシンA_{2A} アゴニストの作用は、ロリプラムの様なタイプIV ホスホジエステラーゼ阻害剤により増強される。

20

【0016】

本発明は、炭疽、野兔病、大腸菌感染症、ペスト、または他の細菌またはウイルス感染症の様な可能性のある致死性細菌感染症の処置、および細菌および/またはウイルス感染症により引き起こされる全身性中毒（intoxification）の処置での薬物療法で使用するための（例えば、補助として使用するための）式Iの化合物、ならびに細菌またはウイルスにより引き起こされる炎症を低減させるため、またはヒトの様な哺乳類でのそれを処置するための医薬の製造のための式Iの化合物の使用も提供する。本発明の化合物は、細菌またはウイルスの媒介物が、直接的に、または例えば、抗生物質または抗ウイルス薬での処置の結果として炎症を引き起こしている、全身性中毒を処置するためにも有効である。

30

【0017】

敗血症は、毒素産生細菌またはウイルスによる、圧倒的血流感染により引き起こされる重症疾患である。炎症として現れ得る感染症は、細菌またはウイルス病原体により直接的に、またはその処置、すなわち、抗菌薬または抗ウイルス薬での処置による該病原体の死により、引き起こされ得る。敗血症は、感染症に対する身体の反応としても見ることができ。感染症は、微生物または「病原菌」（普通、細菌）が身体へ侵入することにより引き起こされ得るか、特定の身体領域に限定され得るか（例えば、歯の膿瘍）、または血流中に広がり得る（しばしば、「敗血症（septicemia）」または「血液中毒（blood poisoning）」としても言及される）。

40

【0018】

全身性中毒、または炎症性ショックは、しばしば、敗血性ショック；細菌性ショック；内毒素性ショック；敗血症性ショック；またはワームショックとしても言及される。

【0019】

敗血性ショックは、圧倒的感染症が、血圧および血流を低下させる場合に生じる、重篤な異常状態である。脳、心臓、腎臓、および肝臓の様な重要器官は、ほとんど機能しない

50

か、または全く機能しない。敗血性ショックは、高齢および若年で最もよく生じる。それは、基礎疾患のある患者でも生じる。任意の細菌性生物は、敗血性ショックを引き起こし得る。真菌およびウイルスも該状態を引き起こす。細菌、真菌、またはウイルスにより放出される毒素は、直接的な組織傷害を引き起こし、そして、血圧および/または器官の機能を低下させる。該毒素は、身体から活発な炎症応答も引き起こし得る。これが敗血性ショックの原因となる。

【0020】

別の態様において、本発明は、重症急性呼吸器症候群（SARS）を処置するための方法も提供し、これは、該治療に必要な哺乳類に有効な抗炎症用量の A_2A アデノシン受容体アゴニストを、必要に応じて、ロリプラムの様な PDE - IV 阻害剤と共に投与することを含む。

10

【0021】

図面の説明

図1は、 A_2A ARアゴニスト ATL146e (ATL) 由来の用量依存性応答、および大腸菌 026:B6 LPS 誘導性内毒素血症からのマウスの保護を説明する。該マウスは、示された用量の ATL を腹腔注射した1時間後、LPS (12.5 μ g/kg) で処置され、そして、6時間間隔で計8用量/48時間処置された。

【0022】

図2は、LPSで処置されたマウスの生存での ATL146e (DWH) の用量依存性応答を説明する。該処置スケジュールは、図1と同じである。

20

図3は、 A_2A ARアゴニスト ATL146e (ATL) が、治療の開始が遅れた後に、LPS 誘導性内毒素血症からマウスを保護することを説明する。動物は、ATLでの最初の処置が示された時間遅らされたこと以外、図1のように、LPS および ATL146e (50 μ g/kg) で処置された。

【0023】

図4は、 A_2A ARアンタゴニスト ZM241385 (ZM) が、LPSで処置されたマウスでの ATL146e (ATL) による保護を阻害することを説明する。

図5は、 A_2A ARアゴニスト ATL146e が、野生型マウスと比較して、 A_2A ARノックアウトマウスを、大腸菌 026:B6 LPS 誘導性内毒素血症からほとんど保護しないことを説明する。

30

【0024】

図6は、ATL146e (ATL) が、抗生物質のみで処置されたマウスと比較して、生きた大腸菌を注射され、かつ抗生物質（セフトリアキソン）で処置されたマウスの生存率の増加を説明する。全マウスは、20,000,000の大腸菌を時間0で腹腔注射された。示されたマウスは、時間0で1回、セフトリアキソンで処置されるか、または6時間間隔で8回、50 μ g/kg ATL146eで処置された。

【0025】

図7は、ATL146e および ATL203 を用いての、LPS/Stx2 に6時間曝露されたマウスでの腎IL-6の減少を説明する。

図8は、ATL146e および ATL203 を用いての、LPS/Stx2 に6時間曝露されたマウスの腎臓試料でのケモカイン腎ランテスの減少を説明する。

40

図9は、ATL203を用いての、C57BL/6マウスの腎臓での好中球の侵襲の減少を説明する。

【0026】

本発明の詳細な説明

特に記載されない限り、次の定義が用いられる。ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。アルキル、アルコキシ、アラキル、アルキルアリールなどは、直鎖および分枝状アルキル基を共に示すが、「プロピル」の様な個々のラジカルへの言及は、直鎖ラジカルのみを包含し、「イソプロピル」の様な分枝鎖異性体は特異的に言及される。アリールは、フェニルラジカル、または約9から10個の環原子（ここで、少なくとも

50

も 1 個の環が芳香環である)を有する、オルト縮合二環式炭素環ラジカルを含む。ヘテロアリアルは、炭素、および 1 から 4 個のヘテロ原子(それぞれ、非ペルオキシド酸素、イオウ、および N (X) (ここで、X は存在しないか、または H、O、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルである)からなる群から選択される)からなる 5 または 6 個の環原子を含有する単環式芳香環の環の炭素により結合されたラジカル、ならびに、それから誘導される約 8 から 10 個の環原子のオルト縮合二環式複素環のラジカル、特に、ベンゾ誘導体、またはプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンジラジカルをそれと融合させることにより誘導されるものを包含する。

【0027】

式(I)、(II)、(III)、および(IV)の化合物は、1 個以上のキラル中心を有し、そして光学活性形およびラセミ体形で単離されることは、当該技術分野の技術者により理解されるだろう。好ましくは、該化合物のリボシド部分は、D リボースから誘導される(すなわち、3', 4'-ヒドロキシル基は、糖環に対してであり、2' および 5' 基は、(3R, 4S, 2R, 5S)である)。シクロヘキシル基上の 2 個の基が 1 位および 4 位にある場合、それらは好ましくはトランスである。多型性を示す化合物もある。本発明は、本明細書に記載される有用な特性を有する、本発明の化合物の任意のラセミ体形、光学活性形、多型形、または立体異性体形、またはそれらの混合物を包含することは理解されるべきであり、光学活性形を製造する方法(例えば、再結晶技術または酵素技術によるラセミ体形の分割、光学的活性体出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離による)、および本明細書に記載の試験、または当該技術分野でよく知られている他の類似の試験を用いて、アデノシンアゴニスト活性を決定する方法は、当該技術分野でよく知られている。

【0028】

ラジカル、置換基、および範囲について以下で挙げられる、具体的かつ好ましい意味は、説明のためだけであり、それらは、他の定義された意味、またはラジカルおよび置換基について定義された範囲内の他の意味を除外しない。

【0029】

具体的に、(C₁ - C₈) アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルであり得る。本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、必要に応じて、1 ~ 2 個の N、O、または S を含む、ビスシクロアルキル(ノルボルニル、2, 2, 2-ビスシクロオクチル等)およびトリシクロアルキル(アダマンチル等)を包含する。シクロアルキルは、(シクロアルキル)アルキルも包含する。従って、(C₃ - C₆) シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等であり得る。(C₁ - C₈) アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキシルオキシであり得る；(C₂ - C₆) アルケニルは、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、または 5-ヘキセニルであり得る；(C₂ - C₆) アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、または 5-ヘキシニルであり得る；(C₁ - C₆) アルカノイルは、アセチル、プロパノイル、またはブタノイルであり得る；ハロ(C₁ - C₆) アルキルは、ヨードメチル、ブロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルであり得る；ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキルは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、5-ヒド

ロキシペンチル、1 - ヒドロキシヘキシル、または6 - ヒドロキシヘキシルであり得る；
 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル $(CO_2 R^2)$ は、メトキシカルボニル、エトキシ
 カルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、
 ペントキシカルボニル、またはヘキシルオキシカルボニルであり得る； $(C_1 - C_6)$ アル
 キルチオは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ
 、イソブチルチオ、ペンチルチオ、またはヘキシルチオであり得る； $(C_2 - C_6)$ アル
 カノイルオキシは、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイ
 ルオキシ、ペンタノイルオキシ、またはヘキサノイルオキシであり得る；アリールは、フ
 ェニル、インデニル、またはナフチルであり得る；そしてヘテロアリールは、フリル、イ
 ミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイル、イソオキサゾイル、チアゾリ
 ル、イソチアゾリル、ピラキソリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、プリジル（
 またはそのN - オキシド）、チエニル（thientyl）、ピリミジニル（またはそのN - オキ
 シド）、インドリル、イソキノリル（またはそのN - オキシド）、またはキノリル（また
 はそのN - オキシド）であり得る。

10

【0030】

アリールは、フェニルラジカル、または約9から10個の環原子（少なくとも1個の環
 が芳香環である）を有する、オルト縮合二環式炭素環ラジカルを示す。ヘテロアリールは
 、炭素原子、および1、2、3、または4個のヘテロ原子（それぞれ、非ペルオキシド酸
 素、硫黄、およびN（Y）（ここで、Yは存在しないか、またはH、O、 $(C_1 - C_8)$
 アルキル、フェニル、またはベンジルである）からなる群から選択される）からなる5
 または6個の環原子を含有する単環式芳香環のラジカル、ならびに、それから誘導される約
 8から10個の環原子のオルト縮合二環式複素環のラジカル、特に、ベンゾ誘導体、また
 はプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンジラジカルをそれと縮合させること
 により、誘導されるものを示す。

20

【0031】

用語「複素環」は一般に、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくと
 も1個のヘテロ原子（例えば、1、2、または3個）を含有する、3から約10個の環原
 子を有する非芳香族複素環基（飽和、または部分的に非飽和であり得る）を示す。具体的
 には、「複素環」基は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1個以上のヘ
 テロ原子を含有する、単環、二環、または三環基を示す。「複素環」基は、環原子と結合
 した1個以上のオキシ基（=O）も含み得る。複素環基の非限定的な例は、1,3 - ジオ
 キソラン、1,4 - ジオキサン、1,4 - ジチアン、2H - ピラン、2 - ピラゾリン、4
 H - ピラン、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソクロ
 マニル、イソインドリニル、モルホリン、ピペラジニル、ピペリジン、ピペリジル、ピラ
 ゴリジン、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジン、ピロリン、キヌクリジン（quin
 uelidine）、チオモルホリンなどを含む。

30

【0032】

用語「アルキレン」は、二価の直鎖または分枝状炭化水素鎖（例えば、エチレン - CH_2
 CH_2 - ）を意味する。

【0033】

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

40

【0034】

用語「全身性中毒」または「炎症性ショック」は、毒素の蓄積、または細菌、真菌、ま
 たはウイルスの侵入および/または処置による、体での強度の炎症応答を意味する。

【0035】

本明細書で用いられる「抗病原薬」は、抗細菌、抗真菌、および抗ウイルス活性を有す
 る化合物を意味する。

【0036】

本明細書で用いられる用語「と共に」は、抗細菌、抗真菌、または抗ウイルス薬のA₂

50

A_2A アデノシン受容体アゴニストとの共投与を意味する。該薬物および A_2A アデノシン受容体アゴニストは、同時、または混合物として投与され得るか、または連続して投与され得る。 A_2A アデノシン受容体アゴニストの連続投与は、該薬物の前、または該薬物の投与後数分または最大約 48 時間以内であり得る。好ましくは、 A_2A アデノシン受容体アゴニストの投与は、約 24 時間以内、そしてより好ましくは、約 12 時間以内であろう。

【0037】

様々な炭化水素含有部分の炭素原子含有量は、該部分の炭素原子の最小数および最大数を表す接頭辞により示される（すなわち、接頭辞 $C_i - C_j$ は、整数「 i 」から整数「 j 」個の炭素原子（これを含む）の部分を示す）。従って、例えば、 $(C_1 - C_8)$ アルキルは、1 から 8 個の炭素原子（これを含む）のアルキルを意味する。

10

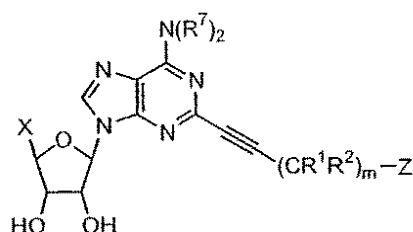
【0038】

本発明の化合物は一般に、IUPAC または CAS 命名法に従い、名付けられる。当該技術分野の通常の技術者によく知られている略語が用いられる（例えば、フェニルについて「Ph」、メチルについて「Me」、エチルについて「Et」、時間（複数形を含む）について「h」、および室温について「rt」）。

【0039】

1 つの実施態様において、本発明の実施で有効な A_2A アデノシン受容体アゴニストは、式 (I)

【化 1】



(I)

20

[式中、

Z は、 $CR^3R^4R^5$ 、または NR^4R^5 であり；それぞれの R^1 は、独立して、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $R^aS(=O)_2-$ 、 $-N=NR^b$ 、または $-OPO_2R^a$ であり；

30

それぞれの R^2 は、独立して、水素、ハロ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン - であるか；または、

40

R^1 および R^2 、およびそれらが結合している原子は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、または $C=N$ R^d であり、

R^4 および R^5 は、それらが結合している原子と一体となって、環中の非ペルオキシドオキシ $(-O-)$ 、チオ $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-S(O)_2-)$ 、またはアミン $(-NR^b-)$ から選択される 1、2、3、または 4 個のヘテロ原子を必要に応じて含む、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の環原子を有する

50

、飽和、または部分的に不飽和の単環、二環、または芳香環を形成し；

ここで、 R^4 および R^5 を含む任意の環は、1 から 14 個の R^6 基で置換されており；それぞれの R^6 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、複素環または複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $-NNR^b$ 、 $-OPO_2R^a$ であるか、または 2 個の R^6 基、およびそれらが結合している原子は、 $C=O$ 、 $C=S$ であるか、または；2 個の R^6 基は、それらが結合している原子（または複数の原子）と一体となって、炭素環または複素環を形成でき；

R^3 は、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $R^aS(=O)_2-$ 、 $-NNR^b$ 、 $-OPO_2R^a$ であるか；または、 CR^4R^5 から形成される環が、アリールまたはヘテロアリールであるか、または部分的に不飽和であると、 R^3 は存在せず；

それぞれの R^7 は、独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、アリール、またはアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン - であり；

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

ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、および R^7 基は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、複素環または複素環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリールオキシ、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)_p-$ 、 $R^bR^cNS(O)_p-$ 、 $N=NR^b$ 、および $-OPO_2R^a$ からなる群から選択される 1 個以上（例えば、1、2、3、または 4 個）の置換基により、炭素上で必要に応じて置換されており；

ここで、任意の $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_8)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、または複素環は、必要に応じて部分的に不飽和であり；

それぞれの R^a 、 R^b 、および R^c は、独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、または 1 ~ 3 個の $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$

10

20

30

40

50

）アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール（ $C_1 - C_8$ ）アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール（ $C_1 - C_8$ ）アルキレンにより置換されている（ $C_1 - C_8$ ）アルキルであるか；または、 R^b 、および R^c は、それらが結合している窒素と一体となつて、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し；そして、 R^d は、水素、または（ $C_1 - C_6$ ）アルキルであり； m は、0から約8であり、そして p は、0から2である」を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む。

【0040】

別の実施態様において、本発明は、式（I）（ただし、 CR^4R^5 は炭素環であり、 R^1 、 R^2 、または R^3 の少なくとも1個が、水素以外の基であるか、少なくとも1個の R^6 基が、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)OCH_2-$ 、または $R^bR^cNC(=O)-$ であり、かつ Z が NR^4R^5 である場合、 m は少なくとも1である）の化合物の使用を含む。

10

【0041】

ラジカル、置換基、および範囲について以下で挙げられる、具体的かつ好ましい意味は、説明のためだけであり、それらは、他の定義された意味、またはラジカルおよび置換基について定義された範囲内の他の意味を除外しない。

【0042】

R^1 の具体的な意味は、水素、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHAc$ である。

20

R^1 の別の具体的な意味は、水素、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHAc$ である。

R^1 の別の具体的な意味は、水素、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-NH_2$ である。

R^1 の別の具体的な意味は、水素、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である。

R^1 のより具体的な意味は、水素、または $-OH$ である。

【0043】

R^1 、 R^2 、およびそれらが結合している炭素原子の具体的な意味は、カルボニル（ $C=O$ ）である。

R^2 の具体的な意味は、水素または（ $C_1 - C_8$ ）アルキル、シクロプロピル、シクロヘキシル、またはベンジルである。

30

R^2 の別の具体的な意味は、水素、メチル、エチル、またはプロピルである。

R^2 の別の具体的な意味は、水素、またはメチルである。

R^2 のより具体的な意味は、水素である。

【0044】

R^3 の具体的な意味は、水素、 OH 、 OMe 、 OAc 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $NHAc$ である。

R^3 の別の具体的な意味は、水素、 OH 、 OMe 、または NH_2 である。

R^3 の別の具体的な意味は、水素、 OH 、または NH_2 である。

R^3 のより具体的な意味は、水素、または OH である。

【0045】

R^4 、 R^5 、およびそれらが結合している原子を含む環の具体的な意味は、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン、デカリン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、およびピラゾリジンである。

40

【0046】

R^4 および R^5 、およびそれらが結合している原子を含む環のより具体的な意味は、シクロヘキサン、ピペリジン、またはピペラジンである。

【0047】

50

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

【0048】

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

【0049】

R^6 の別の具体的な意味は、メチル、エチル、ブチル、 OH 、 OR^a 、 $-CO_2R^a$ 、
 $R^aC(=O)-$ 、 $OC(=O)CH_2CH_3-$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、またはフェニルである。 10

【0050】

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

【0051】

R^6 の別の具体的な意味は、 $-(CH_2)_{1-2}OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)OR^a$ 、
 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OCO_2R^a$ 、
 $-(CH_2)_{1-2}NHR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NHR^a$ 、または $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NR^bR^c$ である。 20

【0052】

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

【0053】

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

【0054】

R^6 の別の具体的な意味は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、
 $-C(=O)CH_3$ 、 OCO_2CH_3 、 $-OCO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、または $-(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ である。 30

【0055】

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

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

【0056】

R^a 、および R^b の具体的な意味は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、アリール、
 またはアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレンである。 40

【0057】

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

R^a のより具体的な意味は、 $(C_1 - C_8)$ アルキルである。

R^a のより具体的な意味は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。

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

R^b 、および R^c の別の具体的な意味は、環である。

【0058】

R^7 の具体的な意味は、水素、アルキル、アリール、またはアリール $(C_1 - C_8)$ アル 50

ルキレンである。

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

R^7 のより具体的な意味は、H、またはメチルである。

【0059】

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

【0060】

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

10

$N(R^7)_2$ の具体的な意味は、アミノ、またはメチルアミノである。

【0061】

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

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

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

【0062】

mの具体的な意味は、0、1、または2である。

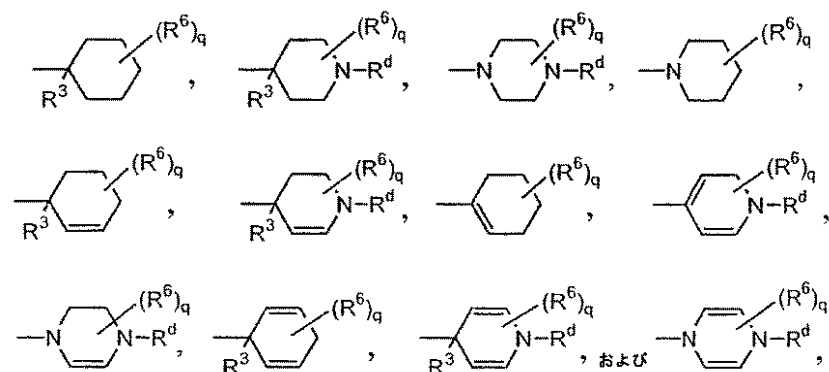
20

mのより具体的な意味は、0または1である。

【0063】

R^4 、 R^5 、およびそれらが結合している原子を含む環の具体的な例は、

【化2】



30

(q は 0 から 14 であり、そして R^d は水素である (ただし、 q が 0 である場合、 R^d は水素ではない)) を含む。

【0064】

R^4 、 R^5 、およびそれらが結合している原子を含む環のより具体的な例は、

40

[illegible]

10

20

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

R⁴、R⁵、およびそれらが結合している原子を含む環のより具体的な意味は、4 - ピペリジン、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸プロピルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1、4 - ピペラジン、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1、3 - ピペラジン、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸プロピルエステル、または1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルである。

50

【 0 0 6 7 】

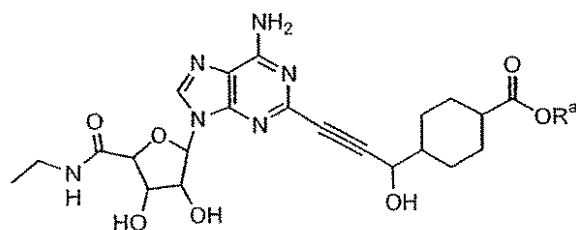
別の群の R^4 および R^5 を含む環の具体的な意味は、2 - メチルシクロヘキサン、2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン、2 - フェニルシクロヘキサン、2 - エチルシクロヘキサン、2 , 2 - ジエチルシクロヘキサン、2 - *tert* - ブチルシクロヘキサン、3 - メチルシクロヘキサン、3 , 3 - ジメチルシクロヘキサン、4 - メチルシクロヘキサン、4 - エチルシクロヘキサン、4 - フェニルシクロヘキサン、4 - *tert* - ブチルシクロヘキサン、4 - カルボキシメチルシクロヘキサン、4 - カルボキシエチルシクロヘキサン、3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、2 , 4 - ジメチルシクロペンタン、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、4 - ピペリジン、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - 10
ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、*tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステルまたは1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、3 - ピペリジン、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルである。

【 0 0 6 8 】

式 (I) の具体的な化合物は、それぞれの R^7 が H であり、X がエチルアミノカルボニルであり、かつ 20

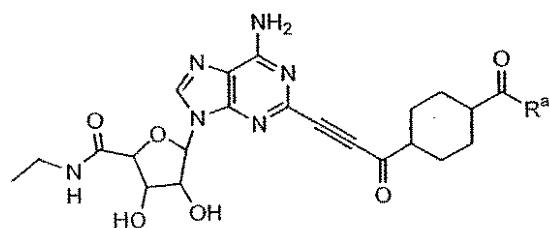
R^1 がヒドロキシであり、 R^2 が水素であり、そしてZが、4 - カルボキシシクロヘキシルであり、ここで R^a が水素であるもの (4) ; Z が 4 - メトキシカルボニルシクロヘキシルメチルであり、 R^a がメチルであるもの (5) ; R^1 と R^2 が一体となってオキソであり、Z が 4 - カルボニルシクロヘキシル基であり、ここで R^a がメチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、イソプロポキシ、イソブチル、*tert* - ブチル、アミン、メチルアミン、またはジメチルアミンであるもの (6) である。

【 化 4 】



4, R^a は H

5, R^a は CH_3



6

【 0 0 6 9 】

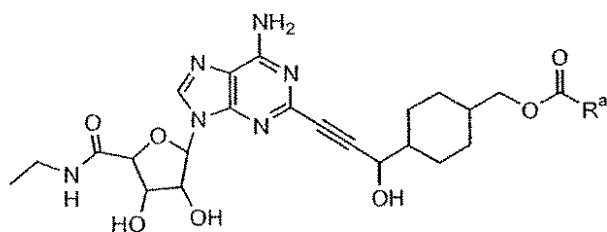
30

40

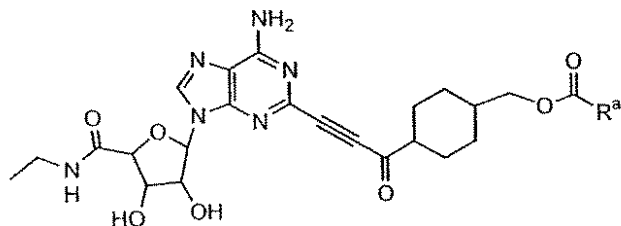
50

別の群の式 (I) の具体的な化合物は、それぞれの R^7 が H であり、X がエチルアミノカルボニルであり、 R^1 がヒドロキシであり、 R^2 が水素であり、そして Z が置換 4 - (メチレンオキシカルボニル) シクロヘキシル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、プロピル、tert - ブチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミン、またはジメチルアミンであるもの (7) ; または、 R^1 と R^2 が一体となってオキソであり、そして Z が置換 (メチレンオキシカルボニル) シクロヘキシル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、プロピル、tert - ブチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミン、またはジメチルアミンであるもの (8) である。

【化 5】



7

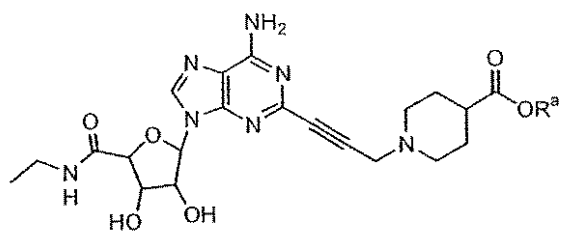


8

【0070】

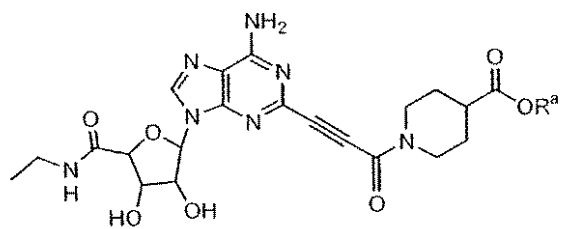
別の群の式 (I) の具体的な化合物は、それぞれの R^7 が H であり、X がエチルアミノカルボニルであり、そして R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、そして Z が 1 - ピペリジル - 4 - カルボン酸またはエステル基であり、ここで R^a が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または t - ブチルであるもの (9) ; R^1 と R^2 が一体となってオキソであり、そして Z が 1 - ピペリジル - 4 - カルボン酸またはエステル基であり、ここで R^a が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または t - ブチルであるもの (10) ; R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、そして Z が 4 - (メチレンオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、プロピルまたは t - ブチル、アミン、メチルアミン、ジメチルアミンであるもの (11) ; または R^1 と R^2 が一体となってオキソであり、そして Z が 4 - (メチレンオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イルであり、ここで R^a が、メチル、エチル、プロピルまたは t - ブチル、アミン、メチルアミン、ジメチルアミンであるもの (12) ; R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、そして Z が 4 - (メチレンオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシであり、ここで R^a が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t - ブチルであるもの (13) ; または、 R^1 と R^2 が一体となってオキソであり、Z が 4 - (メチレンオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシであり、ここで R^a が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t - ブチルであるもの (14) である。

【化 6】



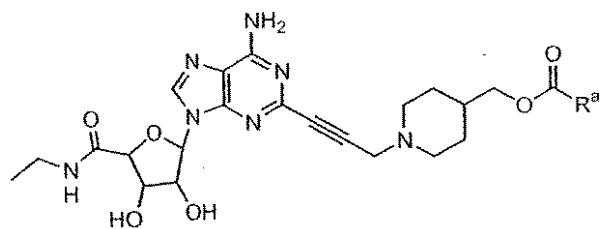
9

10



10

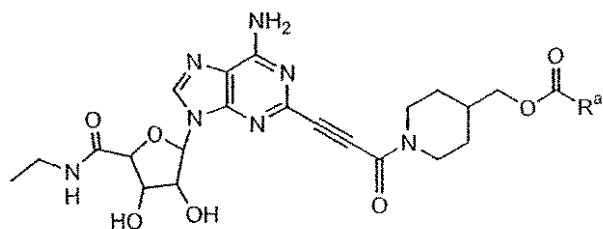
20



11

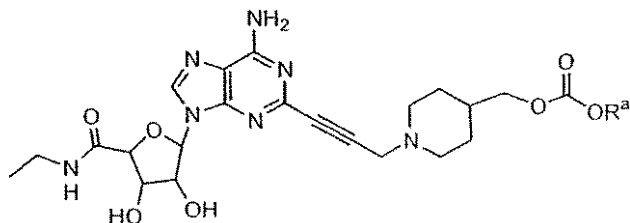
30

【化 7】



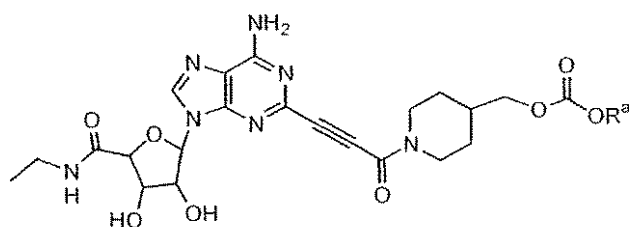
12

10



13

20



14

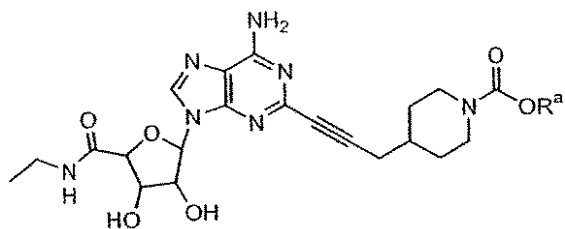
30

【0071】

別の群の式 (I) の具体的な化合物は、それぞれの R^7 が H であり、X がエチルアミノカルボニルであり、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、そして Z が 4 - ピペリジル - 1 - カルボン酸またはエステル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t - ブチルであるもの (15) ; R^1 がヒドロキシであり、 R^2 が水素であり、そして Z が 4 - ピペリジル - 1 - カルボン酸またはエステル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t - ブチルであるもの (16) ; または、 R^1 および R^2 が一体となってオキソであり、そして Z が 4 - ピペリジル - 1 - カルボン酸またはエステル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または t - ブチルであるもの (17) である。

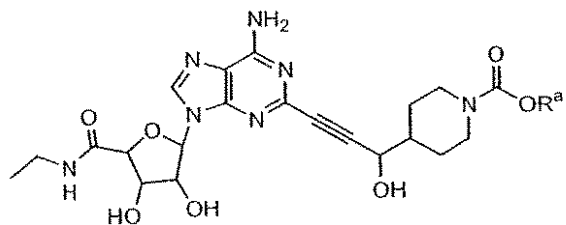
40

【化 8】



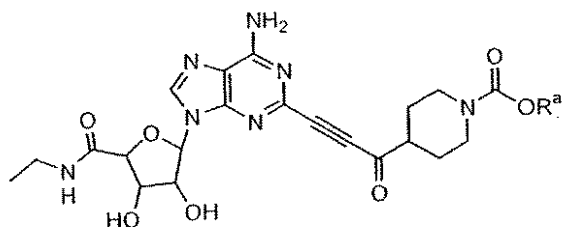
15

10



16

20



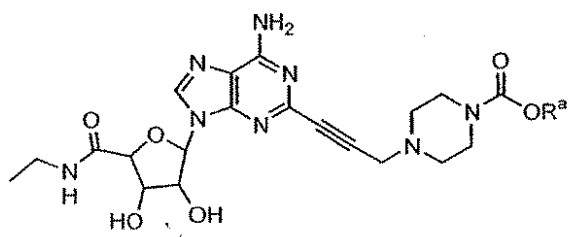
17

30

【0072】

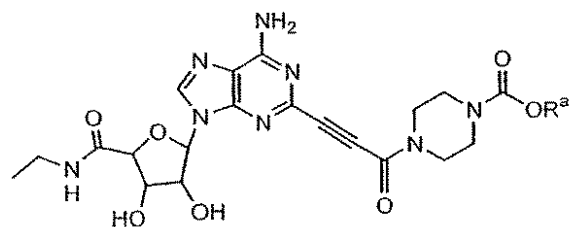
別の群の式(I)の具体的な化合物は、それぞれの R^7 がHであり、Xがエチルアミノカルボニルであり、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、Zが4-ピペラジン-1-カルボン酸またはエステル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、またはt-ブチルであるもの(18)；または、 R^1 と R^2 が一体となってオキソであり、Zが4-ピペラジン-1-カルボン酸またはエステル基であり、ここで R^a が、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、またはt-ブチルであるもの(19)である。

【化 9】



18

10



19

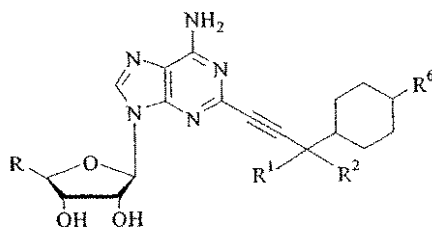
20

【 0 0 7 3 】

本発明の実施に有効なさらなる化合物は、次の表 1、2、3、4、5、6、および 7 に示される。

表 1

【表 1】



化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶
ATL2037	NECA	H	H	CH ₂ OH
MP9056	NECA	OH	H	CH ₂ OH
ATL146a	NECA	H	H	CO ₂ H
MP9057	NECA	OH	H	CO ₂ H
ATL146e	NECA	H	H	CO ₂ Me
MP9058	NECA	OH	H	CO ₂ Me
JR2145	CH ₂ OH	H	H	CO ₂ Me
MP9059	CH ₂ OH	OH	H	CO ₂ Me
ATL193	NECA	H	H	CH ₂ Oac
MP9060	NECA	OH	H	CH ₂ Oac
JR2147	CH ₂ OH	H	H	CH ₂ Oac
MP9061	CH ₂ OH	OH	H	CH ₂ Oac
JR3023	NECA	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
MP9062	NECA	OH	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
JR3021	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
MP9063	NECA	OH	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
JR3033	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂
MP9064	NECA	OH	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂

10

20

30

【 0 0 7 4 】

表 1 の 続 き

【表 2】

JR3037	NECA	H	H	CONHCH ₂ CH ₃
MP9065	NECA	OH	H	CONHCH ₂ CH ₃
JR3055	NECA	H	H	CONH ₂
MP9072	NECA	OH	H	CONH ₂
JR3065	NECA	H	H	CONHMe
MP9066	NECA	OH	H	CONHMe
JR3067B	NECA	H	H	Me, cis CO ₂ Me
MP9067	NECA	OH	H	Me, cis CO ₂ Me
JR3067A	NECA	H	H	Me, trans CO ₂ Me
MP9068	NECA	OH	H	Me, trans CO ₂ Me
JR3087	NECA	H	H	CH ₂ CH ₃
MP9069	NECA	OH	H	CH ₂ CH ₃
JR3159A	NECA	OH	H	H
JR3159B	NECA	OH	H	H
JR3119	NECA	H	H	COCH ₃
MP9070	NECA	OH	H	COCH ₃
JR3121	NECA	H	H	CHCH ₃ (OH)
MP9071	NECA	OH	H	CHCH ₃ (OH)
JR3139	NECA	OH	C ₆ H ₁₁	H

10

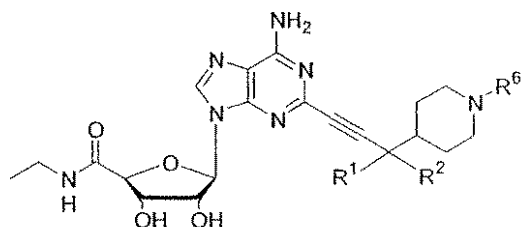
20

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

【 0 0 7 5 】

表 2

【表 3】



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

10

20

30

【 0 0 7 6 】

表 2 の 続 き

【表 4】

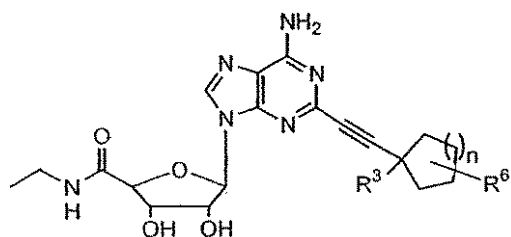
TX4051	OH	H	COC(CH ₃) ₃
TX4047	OH	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃
TX9047	OH	H	COCH ₃
TX9048	OH	H	C(O)N(CH ₃) ₂
TX9049	OH	H	C(O)N(CH ₃)Et
TX9050	OH	H	C(O)N(CH ₃)iPr
TX9051	OH	H	C(O)N(CH ₃)iBu
TX9052	OH	H	C(O)NH(CH ₃)
TX9053	OH	H	C(O)NH(Et)
TX9054	OH	H	C(O)NH(iPr)
TX9055	OH	H	C(O)NH(iBu)

10

【0077】

表 3

【表 5】



20

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

30

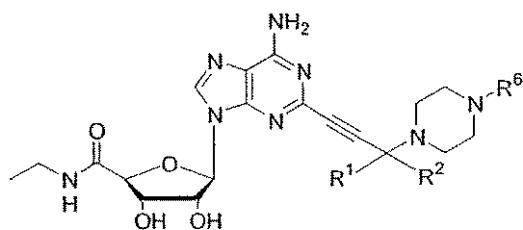
40

50

【 0 0 7 8 】

表 4

【 表 6 】



10

化合物	R ¹	R ²	R ⁶
JR3213	H	H	CO ₂ Et
JR3281	H	H	CO ₂ tBu
JR3289	H	H	H
JR4025	H	H	シクロヘキシル
JR4053	H	H	COMe
JR4049	H	H	CO ₂ iBu
JR3283	H	H	2-ピリミジニル
MP9029	H	H	COMe
MP9030	H	H	COC(CH ₃) ₃
MP9031	H	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃
MP9032	H	H	COCH ₃
MP9033	H	H	C(O)N(CH ₃) ₂
MP9034	H	H	C(O)N(CH ₃)Et
MP9035	H	H	C(O)N(CH ₃)iPr
MP9036	H	H	C(O)N(CH ₃)iBu
MP9037	H	H	C(O)NH(CH ₃)
MP9038	H	H	C(O)NH(Et)
MP9039	H	H	C(O)NH(iPr)
MP9040	H	H	C(O)NH(iBu)

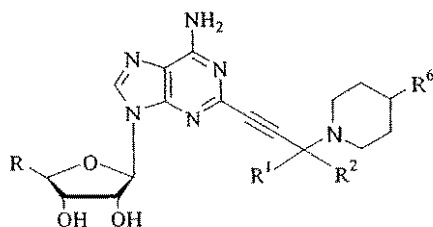
20

30

【 0 0 7 9 】

表 5

【表 7】



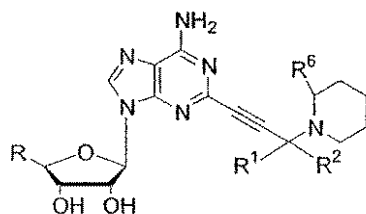
化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶
MP9021	NECA	H	H	CH ₂ OH
MP9022	NECA	H	H	CO ₂ H
JR3251	NECA	H	H	CO ₂ Me
JR3279	NECA	H	H	CO ₂ Et
MP9027	CH ₂ OH	H	H	CO ₂ Me
MP9028	NECA	H	H	CO ₂ MeCH ₂ OAc
MP9015	CH ₂ OH	H	H	CH ₂ OAc
MP9016	NECA	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
MP9017	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
MP9018	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂
MP9019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

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

【 0 0 8 0 】

表 6

【表 8】



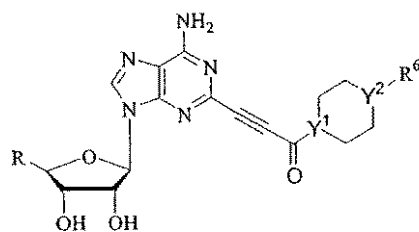
化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶
MP9001	NECA	H	H	CH ₂ OH
MP9002	NECA	H	H	CO ₂ H
JR3253	NECA	H	H	CO ₂ Me
MP9003	CH ₂ OH	H	H	CO ₂ Me
MP9004	NECA	H	H	CH ₂ OAc
MP9005	CH ₂ OH	H	H	CH ₂ OAc
MP9006	NECA	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
MP9007	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc
MP9008	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂
MP9009	NECA	H	H	CONHCH ₂ CH ₃
MP9010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

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

【 0 0 8 1 】

表 7

【表 9】



化合物	R	Y	Y'	R6
RJ1111	NECA	CH	CH	CO ₂ Me
RJ1112	NECA	CH	N	CO ₂ Me
RJ1113	NECA	N	CH	CO ₂ Me
RJ1114	NECA	N	N	CO ₂ Me
RJ1115	NECA	CH	CH	CH ₂ OH
RJ1116	NECA	CH	N	CH ₂ OH
RJ1117	NECA	N	CH	CH ₂ OH
RJ1118	NECA	N	N	CH ₂ OH
RJ1119	NECA	CH	CH	CO ₂ H
RJ1120	NECA	CH	N	CO ₂ H
RJ1121	NECA	N	CH	CO ₂ H
RJ1122	NECA	N	N	CO ₂ H
RJ1123	NECA	CH	CH	CH ₂ OAc
RJ1124	NECA	CH	N	CH ₂ OAc
RJ1125	NECA	N	CH	CH ₂ OAc
RJ1126	NECA	N	N	CH ₂ OAc
RJ1127	NECA	CH	CH	CONH ₂
RJ1128	NECA	CH	N	CONH ₂
RJ1129	NECA	N	CH	CONH ₂
RJ1130	NECA	N	N	CONH ₂
RJ1131	NECA	CH	CH	CONHMe
RJ1132	NECA	CH	N	CONHMe
RJ1133	NECA	N	CH	CONHMe
RJ1134	NECA	N	N	CONHMe
RJ1135	NECA	CH	CH	CO ₂ tBu
RJ1136	NECA	CH	N	CO ₂ tBu
RJ1137	NECA	N	CH	CO ₂ tBu
RJ1138	NECA	N	N	CO ₂ tBu
RJ1139	NECA	CH	CH	CO ₂ Et

10

20

30

【 0 0 8 2 】

表 7 の 続 き

【表 1 0】

RJ1140	NECA	CH	N	CO ₂ Et
RJ1141	NECA	N	CH	CO ₂ Et
RJ1142	NECA	N	N	CO ₂ Et
RJ1143	NECA	CH	CH	CO ₂ iBu
RJ1144	NECA	CH	N	CO ₂ iBu
RJ1145	NECA	N	CH	CO ₂ iBu
RJ1146	NECA	N	N	CO ₂ iBu
RJ1147	NECA	CH	CH	CO ₂ iPr
RJ1148	NECA	CH	N	CO ₂ iPr
RJ1149	NECA	N	CH	CO ₂ iPr
RJ1150	NECA	N	N	CO ₂ iPr
RJ1151	NECA	CH	CH	COMe
RJ1152	NECA	CH	N	COMe
RJ1153	NECA	N	CH	COMe
RJ1154	NECA	N	N	COMe
RJ1155	NECA	CH	CH	COC(CH ₃) ₃
RJ1156	NECA	CH	N	COC(CH ₃) ₃
RJ1157	NECA	N	CH	COC(CH ₃) ₃
RJ1158	NECA	N	N	COC(CH ₃) ₃
RJ1159	NECA	CH	CH	COCH ₂ (CH ₃) ₃
RJ1160	NECA	CH	N	COCH ₂ (CH ₃) ₃
RJ1161	NECA	N	CH	COCH ₂ (CH ₃) ₃
RJ1162	NECA	N	N	COCH ₂ (CH ₃) ₃
RJ1163	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃) ₂
RJ1164	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃) ₂
RJ1165	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃) ₂
RJ1166	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃) ₂
RJ1167	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)Et
RJ1168	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)Et
RJ1169	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)Et
RJ1170	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)Et
RJ1171	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)iPr
RJ1172	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)iPr
RJ1173	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)iPr
RJ1174	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)iPr
RJ1175	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)iBu
RJ1176	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)iBu
RJ1177	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)iBu
RJ1178	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)iBu

10

20

30

【0 0 8 3】

表 7 の 続 き

【表 1 1】

RJ1179	NECA	CH	CH	C(O)NH(Et)
RJ1180	NECA	CH	N	C(O)NH(Et)
RJ1181	NECA	N	CH	C(O)NH(Et)
RJ1182	NECA	N	N	C(O)NH(Et)
RJ1183	NECA	CH	CH	C(O)NH(iPr)
RJ1184	NECA	CH	N	C(O)NH(iPr)
RJ1185	NECA	N	CH	C(O)NH(iPr)
RJ1186	NECA	N	N	C(O)NH(iPr)
RJ1187	NECA	CH	CH	C(O)NH(iBu)
RJ1188	NECA	CH	N	C(O)NH(iBu)
RJ1189	NECA	N	CH	C(O)NH(iBu)
RJ1190	NECA	N	N	C(O)NH(iBu)
RJ1191	NECA	CH	CH	CH ₂ OCOCH ₃
RJ1192	NECA	N	CH	CH ₂ OCOCH ₃
RJ1193	NECA	CH	CH	CH ₂ COEt
RJ1194	NECA	N	CH	CH ₂ COEt
RJ1195	NECA	CH	CH	CH ₂ COiPr
RJ1196	NECA	N	CH	CH ₂ COiPr
RJ1197	NECA	CH	CH	CH ₂ COiBu
RJ1198	NECA	N	CH	CH ₂ COiBu

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

10

20

【0084】

本発明での使用に適した抗細菌薬の例は、アセジアスルホン、アセトスルホン、アミカシン、アモキシシリン、アムホテリシン B、アンピシリン、アブラマイシン、アルベカシン、アスポキシリン、アズトレオナム、プロジモプリム、ブチロシン、カプレオマイシン、カルモナム、セファドロキシル、セファトリジン、セフクリジン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフメノキシム、セフミノクス、セフォジジム、セフォラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セフピロム、セフプロジル、セフロキサジン、セフトラジジム、セフテラム、セフチブテン、セフトリアキソン、セフゾナム、セファレキシン、セファログリシン、セファロスポリン C、セフラジン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、コリスチン、シクラシリン、ダブソン、ジアチモスルホン (diathymosulfone)、ジベカシム (dibekacin)、エンビオミシム (enviomycin)、エピシリン、フォーチミシン、ゲンタマイシン、グラミシジン S、イセパマイシン、カナマイシン、ルセンソマイシン、リメサイクリン、ミクロノミシン、ナタマイシン、ネオマイシン、ネチルミシン、パロモマイシン、パズフロキサシン、ペニシリン N、ペプロマイシン、ペリマイシン A、ポリミキシン、p - スルファニリルベンジルアミン、リボスタマイシン、リストセチン、シソマイシン、スパルフロキサシン、サクシスルホン (succisulfone)、2 - p - スルファニリルアニリノエタノール、4 , 4 ' - スルフィニルジアニリン、スルファクリソイジン (sulfachrysoidine)、スルファミドクリソイジン (sulfamidochrysoidine)、スルファニル酸、スルホキソン、テイコプラニン、テトロキシプロリム、チアゾスルホン、チゲモナム (tigemonam)、トブラマイシン、トスフロキサシン、トリメトプリム、トロパフロキサシン、ツベラクチノマイシン、バンコマイシンなどを含むが、これらに限定されない。好ましい抗生物質は、シプロフロキサシン、およびセフトリアキソンである。

30

40

【0085】

本発明での使用に適した抗真菌 (抗酵母) 薬の例は、アムホテリシン B、アザセリン、カンジシジン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ツベルシジン (tubercidin) などを含むが、これらに限定されない。

【0086】

本発明での使用に適した抗ウイルス薬の例は、アバカビル、アシクロビル、アマンタジ

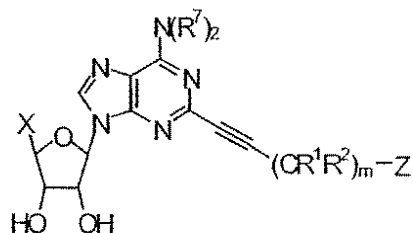
50

ン、ファミシクロビル、ホスカビル、ガンシクロビル、インディナビル、ラミブジン、ロピナビル、リトナビルなどを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 8 7 】

別の実施態様において、本発明の実施で有効な A_2A アデノシン受容体アゴニストは、式 (II)

【 化 1 0 】



(II)

10

[式中、

Z は、 $CR^3R^4R^5$ であり；それぞれの R^1 、 R^2 、および R^3 は、水素であり； R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一体となって、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有するシクロアルキル環を形成し；そして

20

ここで、 R^4 および R^5 を含む環は、 $-(CH_2)_0-6-Y$ により置換されており；Y は、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-CH_2OC(S)R^a$ 、または $C(S)NR^bR^c$ または $-CH_2N(R^b)(R^c)$ であり；

それぞれの R^7 は、独立して、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、アリール、またはアリール (C_1-C_8) アルキレンであり；

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

30

それぞれの R^a 、 R^b 、および R^c は、独立して、水素、 (C_1-C_8) アルキル、または1～3個の (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール (C_1-C_8) アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール (C_1-C_8) アルキレンで置換されている (C_1-C_8) アルキルであるか；または、 R^b および R^c は、それらが結合している窒素と一体となって、ピロリジノ、ペリリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し；そして m は、0 から約 6 である] を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む。

【 0 0 8 8 】

$-N(R^7)_2$ の具体的な意味は、アミノ、モノメチルアミノ、またはシクロプロピルアミノである。

40

Z の具体的な意味は、カルボキシ - または $-(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニル - シクロヘキシル (C_1-C_4) アルキルである。

【 0 0 8 9 】

R^a の具体的な意味は、H、または (C_1-C_4) アルキル、すなわち、メチルまたはエチルである。

R^b の具体的な意味は、H、メチル、またはフェニルである。

R^c の具体的な意味は、H、メチル、またはフェニルである。

【 0 0 9 0 】

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

50

Xの具体的な意味は、 CO_2R^a 、 $(\text{C}_2 - \text{C}_5)$ アルカノイルメチル、またはアミドである。

Yの具体的な意味は、 CO_2R^a 、 $(\text{C}_2 - \text{C}_5)$ アルカノイルメチル、またはアミドである。

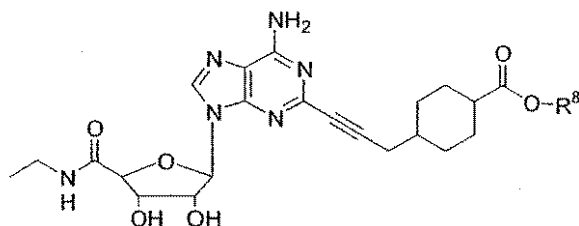
mの具体的な意味は、1である。

【0091】

式(II)を有する、本発明での使用に適した具体的な $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシン受容体アゴニストは、米国特許番号6,232,297に記載されたものを含む。式(II)の好ましい化合物は、それぞれの R^7 がHであり、Xがエチルアミノカルボニルであり、そしてZが4-カルボキシシクロヘキシルメチルであるもの(DWH-146a)、Zが4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチルであるもの(DWH-146e)、Zが4-イソプロピルカルボニルシクロヘキシルメチルであるもの(AB-1)、Zが4-アセトキシメチル-シクロヘキシルメチルであるもの(JMR-193)、またはZが4-ピロリジン-1-カルボニルシクロヘキシルメチルであるもの(AB-3)を含む。該化合物は以下に示される。

10

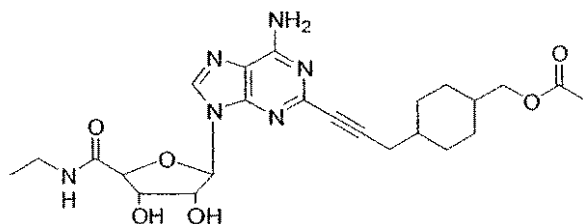
【化11】



20

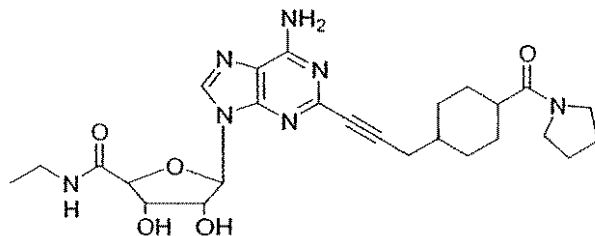
DWH-146: $\text{R}^8 = \text{H}$ またはMe

AB-1: $\text{R}^8 = \text{iPr}$



30

JMR-193



40

AB-3

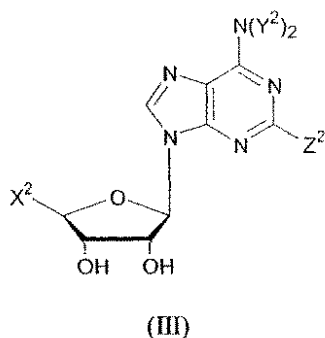
【0092】

式(II)を有する、本発明での使用に適した特定の $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシン受容体アゴニストは、米国特許番号6,232,297に記載されたものを含む。式(II)を有する該化合物は、そこに記載された方法に従い、製造され得る。

【0093】

別の具体的な群の、本発明の実施で有効な $\text{A}_{2\text{A}}$ アデノシン受容体アゴニストは、式(III)を有する。

【化 1 2】



10

[式中、

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

それぞれの Y^2 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、フェニル、またはフェニル C_1-C_3 アルキルであり；

R^{12} は、

a) C_1-C_4 - アルキル；

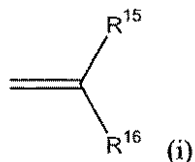
b) 1 個以上の C_1-C_4 - アルコキシ基、ハロゲン（フッ素、塩素、または臭素）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ（ C_1-C_4 - アルキル）アミノ基、ジ（ C_1-C_4 - アルキル）アミノ基、または C_6-C_{10} - アリール基（アリール基は、1 個以上のハロゲン（フッ素、塩素、または臭素）、 C_1-C_4 - アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ（ C_1-C_4 - アルキル）アミノ基、またはジ（ C_1-C_4 - アルキル）アミノ基で置換されている）で置換されている C_1-C_4 - アルキル；または

c) C_6-C_{10} - アリール；または d) 1 個以上のハロゲン（フッ素、塩素、または臭素）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ（ C_1-C_4 - アルキル）アミノ基、ジ（ C_1-C_4 - アルキル）アミノ基、または C_1-C_4 - アルキル基で置換されている C_6-C_{10} - アリール

であり；

R^{13} および R^{14} の 1 個が、 R^{12} と同じ意味を有し、そして他が水素であり；そして R^{17} は、式 (i)

【化 1 3】



30

(式中、 R^{15} および R^{16} は、それぞれ独立して、水素、(C_3-C_7) シクロアルキル、または R^{12} の任意の意味（ただし、 R^{15} および R^{16} は共に水素でない）である) を有する基であり、

X^2 は、 CH_2OH 、 CH_3 、 CO_2R^{20} 、または $C(=O)NR^{21}R^{22}$ （ここで、 R^{20} は、 R^{13} と同じ意味を有し、かつ R^{21} および R^{22} は、 R^{15} および R^{16} と同じ意味を有するか、または R^{21} および R^{22} は共に H である）であり；

Z^3 は、次の意味

a) 必要に応じて、1 から 3 個のハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル、 C_2-C_6 アルコキシアルキル、 C_1-C_6 アルキルチオ、チオ、 CHO 、シア

40

50

ノメチル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $C_2 - C_6$ アシル、アミノ $C_1 - C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_2 - C_6$ ジアルキルアミノ、メチレンジオキシ、またはアミノカルボニルで置換されている、 $C_6 - C_{10}$ アリール；

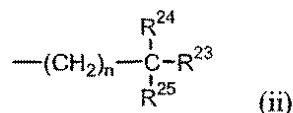
b) 式 $-(CH_2)_q - Het$ (式中、 q は、0、または 1 から 3 の整数であり、そして Het は、炭素原子または窒素原子により結合された、非ペルオキシド酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する、必要に応じて、ベンゾ縮合された 5 または 6 員の複素環式芳香環、または非芳香環である) の基；

c) 不飽和または $C_2 - C_4$ アルケニルを必要に応じて含有する $C_3 - C_7$ シクロアルキル；

d)

10

【化 1 4】



(式中、

R^{23} は、水素、メチル、またはフェニルであり；

R^{24} は、水素、 $C_1 - C_6$ 直鎖または分枝状アルキル、 $C_5 - C_6$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、フェニル- $C_1 - C_2$ -アルキルであるか、または R^{23} と R^{24} は一体となって、5 または 6 員の炭素環を形成するか、あるいは R^{25} は水素であり、かつ R^{23} と R^{24} は一体となって、オキシ基、または対応するアセタール誘導体を形成し；

20

R^{25} は、OH、 NH_2 ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノであり；そして n は、0、または 1 から 4 である)；または

e) 1 ~ 2 個の二重結合、O、S、または NY^2 を必要に応じて含む $C_1 - C_{16}$ アルキル；

の 1 つを有する] を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む。

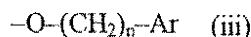
【0094】

30

具体的な $C_6 - C_{10}$ -アリール基は、フェニルおよびナフチルを含む。

好ましくは、式 (I) の化合物において、 Z^2 は、式 (iii)

【化 1 5】



(式中、 n は 1 ~ 4 の整数、好ましくは、2 であり、そして Ar は、フェニル基、トリル基、ナフチル基、キシリル基、またはメシチル基である) の基である。最も好ましくは、 Ar は、パラ-トリル基であり、そして n は 2 である。

【0095】

40

好ましくは、式 (II) の化合物において、 Z^2 は、式 (iv)

【化 1 6】

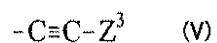


(式中、 Cy は、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル基、好ましくは、シクロヘキシル、または $C_1 - C_4$ アルキル基、好ましくは、イソプロピルである) の基である。

【0096】

好ましくは、式 (II) の化合物において、 Z^2 は、式 (v)

【化 1 7】

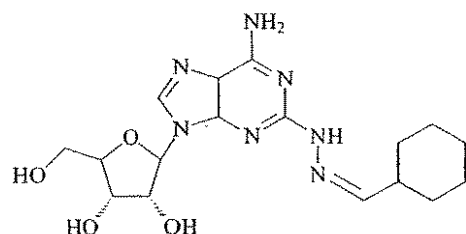


(式中、 Z^3 は、 $C_3 - C_{16}$ アルキル、ヒドロキシ $C_2 - C_6$ アルキル、または (フェニル) (ヒドロキシメチル) である) の基である。

【0097】

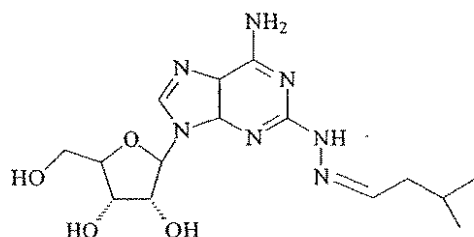
式 (I) の該化合物の具体的な例は、以下に示される、

【化 1 8】



WRC-0470

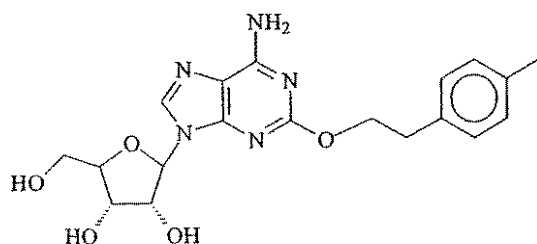
10



WRC-0474

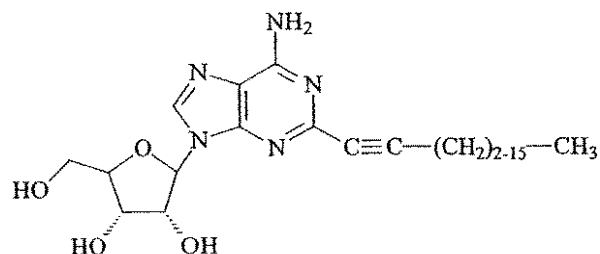
20

【化 1 9】



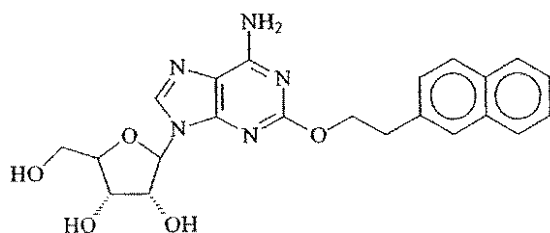
WRC-0090

30



および

40



WRC-0018;

50

、WRC - 0470、WRC - 0474 [SHA 211]、WRC - 0090、および WRC - 0018を含む(式中、 CH_2OH 上のHは、必要に応じて、エチルアミノカルボニルにより置き換えられ得る)。該具体的な例のうち、WRC - 0474 [SHA 211]およびWRC - 0470が特に好ましい。

【0098】

該化合物は、Olsson et al. (米国特許番号 5,140,015 および 5,278,150) ; Cristalli (米国特許番号 5,593,975) ; Miyasaka et al. (米国特許番号 4,956,345) ; Hutchinson, A. J. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 47 (1989) ; Olsson, R. A. et al., *J. Med. Chem.*, **29**, 1683 (1986) ; Bridges, A. J. et al., *J. Med. Chem.*, **31**, 1282 (1988) ; Hutchinson, A. J. et al., *J. Med. Chem.*, **33**, 1919 (1990) ; Ukeeda, M. et al., *J. Med. Chem.*, **34**, 1334 (1991) ; Francis, J. E. et al., *J. Med. Chem.*, **34**, 2570 (1991) ; Yoneyama, F. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **213**, 199-204 (1992) ; Peet, N. P. et al., *J. Med. Chem.*, **35**, 3263 (1992) ; および Cristalli, G. et al., *J. Med. Chem.*, **35**, 2363 (1992) ; (これら全てが、引用により本明細書に取り込まれる)に記載されるように、合成される。

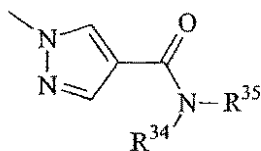
10

【0099】

別の実施態様は、式 (III)

[式中、 Z^2 は、式 (vi)]

【化20】



(vi)

20

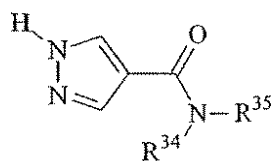
(式中、 R^{34} および R^{35} は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルであるか、または R^{34} と R^{35} は窒素原子と一体となって、非ペルオキシド酸素、窒素 ($N(R^{13})$)、または硫黄原子から選択される1~2個のヘテロ原子を含有する、5または6員の複素環である)を有する基である]を有する化合物を含む。好ましくは、 R^{34} および R^{35} のうちの1個は水素であり、そして他は、エチル、メチル、またはプロピルである。より好ましくは、 R^{34} および R^{35} のうちの1個は、水素であり、そして他は、エチルまたはメチルである。

30

【0100】

本発明の2-(ピラゾール-1-イル)アデノシン化合物(Z^2 は、式 (vi) を有する基である)は、2-クロロ-または2-ヨード-アデノシン誘導体を、式 (vii)

【化21】



(vii)

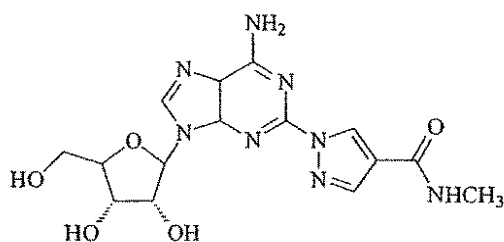
40

(式中、 R^{34} および R^{35} は、上で定義されたものであり、アミノ基の選択的保護/脱保護が、必要に応じて用いられる)を有する1H-ピラゾール-4-カルボキサミド化合物と反応させることにより、製造され得る。本発明の実施で有効な、好ましいピラゾール

50

誘導体は、式

【化 2 2】



10

を有する化合物である。

【0101】

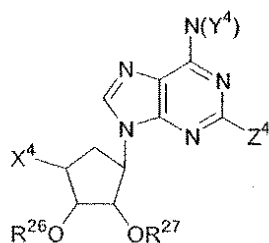
1H-ピラゾール-4-カルボキサミドは、1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (Aldrich Chemical Co.より市販) から出発して、製造され得る。第1の段階において、該酸が、エステル、例えば、メチルまたはエチルエステルに転換される。該エステルは、アミノ分解 (例えば、メチルアミドを形成するためのメチルアミン) によりアミドに転換される。ピラゾール-4-カルボキサミドは、式 (III) を有する2-(ピラゾール-1-イル) アデノシン化合物を得るために、強塩基の存在下で、2-ハプロプリン (haplopurine) と反応させる。

20

【0102】

本発明の実施で有効な A_2A アデノシン受容体の別の具体的な群は、一般式 (IV)

【化 2 3】



(IV)

30

[式中、 Z^4 は、 $-NR^{28}R^{29}$ であり；

R^{28} は、水素、または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；そして R^{29} は、

a) $(C_1 - C_4)$ アルキル；

b) 1個以上の $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、または $(C_6 - C_{10})$ アリール (アリールは、1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $R^{30}OOC - ((C_1 - C_4)$ アルキル) -、 $R^{31}R^{32}NC(=O) - ((C_1 - C_4)$ アルキル) -、モノ $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、またはジ $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノで必要に応じて置換されている) で置換されている $(C_1 - C_4)$ アルキル；

40

c) $(C_6 - C_{10})$ アリール；または

d) 1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、または $(C_1 - C_4)$ アルキルで置換されている $(C_6 - C_{10})$ アリール、

であり；
それぞれの Y^4 は、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、フェニル、またはフェニル $(C_1 - C_3)$ アルキルであり；そして X^4 は、 $-C$

50

(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-COOR^{3 0}、または-CH₂OR^{3 0}であり；
 ここで、R^{3 1}およびR^{3 2}のそれぞれは独立して；水素；C₃-₇-シクロアルキル；
 (C₁-C₄)アルキル；1個以上の(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ
 、-COOR^{3 3}、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)
)アルキル)アミノ、または(C₆-C₁₀)アリール(アリールは、1個以上のハロゲ
 ン、(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)ア
 ミノ、またはジ((C₁-C₄)アルキル)アミノで必要に応じて置換されている)で置
 換されている(C₁-C₄)アルキル；(C₆-C₁₀)アリール；または1個以上のハ
 ロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C
 4)アルキル)アミノ、または(C₁-C₄)アルキルで置換されている(C₆-C₁₀ 10
)アリールであり；

R^{2 6}およびR^{2 7}は、独立して、水素、低級アルカノイル、低級アルコキシ-低級ア
 ルカノイル、アロイル、カルバモイル、またはモノ-またはジ-低級アルキルカルバモイ
 ルを表し；そしてR^{3 0}およびR^{3 3}は、独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C
 6-C₁₀)アリール、または(C₆-C₁₀)アリール((C₁-C₄)アルキル)
 である]を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む。

【0103】

式(IV)の1つの実施態様において、R^{2 8}およびR^{2 9}の少なくとも1個は、1個
 以上の(C₁-C₄)アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)
)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、または(C₆-C₁₀)ア
 リール(アリールは、1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄)アル
 キル、R^{3 0}OOC-(C₁-C₄)アルキル、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、
 またはジ((C₁-C₄)アルキル)アミノで、必要に応じて置換されている)で置換さ
 れている(C₁-C₄)アルキルである。 20

【0104】

別の実施態様において、R^{3 1}およびR^{3 2}の少なくとも1個は、1個以上の(C₁-
 C₄)アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)ア
 ミノ、ジ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、またはC₆-₁₀-アリール(アリールは
 、1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄)アルキル、R^{3 0}OOC-
 (C₁-C₄)アルキレン-、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、またはジ((C
 1-C₄)アルキル)アミノで、必要に応じて置換されている)で置換されているC₁-
 4-アルキルである。 30

【0105】

別の実施態様において、R^{2 8}およびR^{2 9}の少なくとも1個は、1個以上のハロゲン
 、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アル
 キル)アミノ、または(C₁-C₄)アルキルで置換されているC₆-₁₀-アリール
 である。

【0106】

別の実施態様において、R^{3 1}およびR^{3 2}の少なくとも1個は、1個以上のハロゲン
 、ヒドロキシ、アミノ、モノ((C₁-C₄)アルキル)アミノ、ジ((C₁-C₄)アル
 キル)アミノ、または(C₁-C₄)アルキルで置換されているC₆-₁₀-アリール
 である。 40

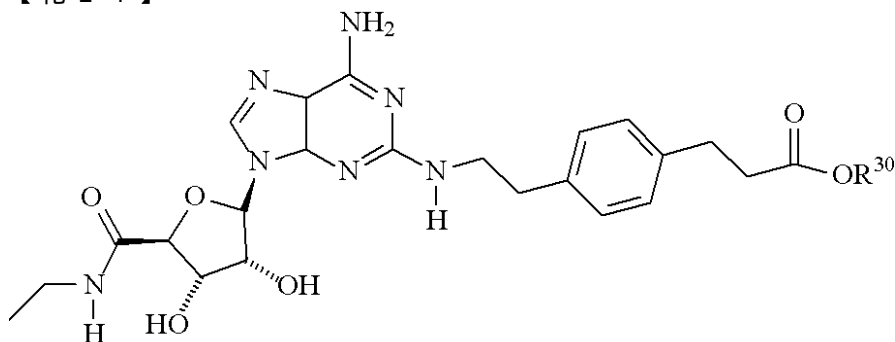
【0107】

好ましい組合せにおいて、R^{3 1}は水素であり、そしてR^{3 2}は、(C₁-C₄)アル
 キル、シクロプロピル、またはヒドロキシ-(C₂-C₄)アルキルである。好ましいR^{2 8}
 基は、(C₆-C₁₀)アリールで置換されている(C₁-C₄)アルキルであり、
 そしてそれは次に、R^{3 0}O(O)C(C₁-C₄)アルキレン(alkylene)-で置換さ
 れる。

【0108】

式(IV)を有する好ましい化合物は、

【化 2 4】



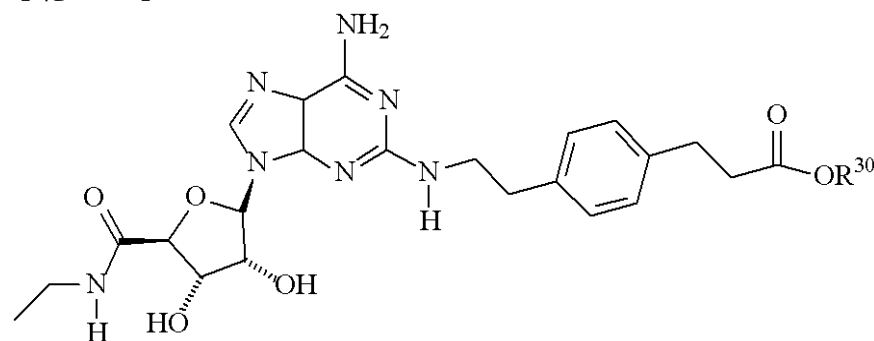
10

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

【0109】

本発明の実施で特に有効な2つの化合物は、式

【化 2 5】



20

(式中、 R^{30} は水素である(酸、CGS 21680))、および(式中、 R^{30} はメチルである(エステル、JR 2171))を有する。

【0110】

式(I V)を有する本発明の化合物は、米国特許番号4,968,697、またはJ. M ed. Chem., 33, 1919-1924, (1990)に記載されるように、合成される。

30

【0111】

具体的には、本発明は、哺乳類(例えば、ヒト)の全身性中毒を処置するための医薬を製造するための、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用も提供する。

【0112】

具体的には、本発明は、細菌、真菌、またはウイルス感染症により引き起こされる炎症、および該感染症の処置、例えば、哺乳類(例えば、ヒト)での細菌またはウイルス細胞の死により引き起こされる炎症を処置するための医薬を製造するための、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用も提供する。

40

【0113】

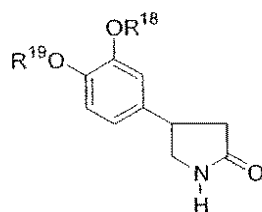
本発明の方法は、タイプI V ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤を式(I)、(I I)、(I I I)、および(I V)を有する化合物と組合せて投与することを含む。本発明の化合物のタイプI V ホスホジエステラーゼ阻害剤との組合せは、免疫細胞の炎症応答において相乗的な減少をもたらす。タイプI V ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤の例は、米国特許番号4,193,926およびWO 92/079,778、およびMolnar-Kimber, K. L. et al., J. Immunol., 150, 295A (1993)(全て、引用により本明細書に取り込まれる)に記載されるものを含む。

【0114】

適当なタイプI V ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤は、一般式(V I)

50

【化 2 6】



(VI)

10

(米国特許番号 4, 193, 926 で開示、かつ記載される) (式中、 R^{18} および R^{19} は、独立して、同じであるかまたは異なり、そして少なくとも 1 個が、メチル、複素環、または 1 個以上のハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基またはアミノ基、またはアミノにより置換されている 1 ~ 5 個の炭素原子のアルキル以外である、最大 18 個の炭素原子を有する炭化水素ラジカルである) のラセミ体、および光学活性体 4 - (ポリアルコキシフェニル) - 2 - ピロリドンを含む。

【0115】

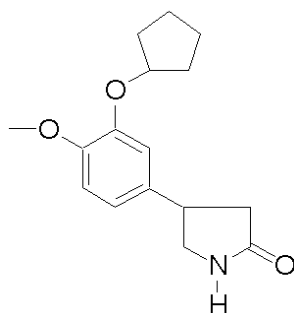
炭化水素 R^{18} および R^{19} 基の例は、1 ~ 18 個、好ましくは、1 ~ 5 個の炭素原子、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキル、好ましくは、3 ~ 7 個の炭素原子、およびアリール、およびアラルキル、好ましくは、6 ~ 10 個の炭素原子、特に単環の飽和および不飽和、直鎖および分枝状アルキルである。

20

【0116】

ロリプラムは、上記の式に含まれる、適当なタイプ I V ホスホジエステラーゼまたは PDE 阻害剤の例である。ロリプラムは、以下の式

【化 2 7】



30

を有する。

【0117】

化合物が、安定な非毒性酸性または塩基性塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、塩としての該化合物の投与が適している。医薬的に許容される塩の例は、生理的に許容される陰イオンを形成する酸と形成される有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、および β -グリセロリン酸塩である。適当な無機塩も形成され、これは、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、および炭酸塩を含む。

40

【0118】

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

【0119】

本発明の化合物は、便宜上、該化合物を適当な添加剤と共に含有する、医薬組成物で投

50

与され得る。該医薬組成物は、方法により製造され、そして当該技術分野でよく知られている添加剤を含有し得る。該方法および成分の一般的に認められている概論は、Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15th Ed., 1975)である。本発明の化合物および組成物は、非経腸（例えば、静脈内、腹腔内、または筋肉注射による）、局所、経口、または直腸投与され得る。

【0120】

治療上の経口投与のため、活性化合物は、1種類以上の添加剤と組み合わせられ、摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシェ剤等の形で用いられる。該組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物および製剤のパーセントは、もちろん変更され、便宜上、所定の単位投薬量剤形の約2から約60重量%である。該治療上有用な組成物の活性化合物の量は、有効な投与量レベルが得られるものである。

10

【0121】

錠剤、トローチ剤、ピル剤、およびカプセル剤などは、次の；トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチ、またはゼラチンの様な結合剤；第二リン酸カルシウムの様な賦形剤；コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などの様な崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムの様な滑沢剤；およびスクロース、フルクトース、ラクトース、またはアスパルテームの様な甘味剤、またはウインターグリーン油、またはペパーミント、サクランボ香味剤の様な香味剤を含有する。単位投薬量剤形がカプセル剤である場合、それは、上記種類の原料に加えて、植物油またはポリエチレングリコールの様な液体担体を含有する。様々な他の原料は、被覆剤として、その他、固体単位投薬量剤形の物理的形態を変更するために存在する。例えば、錠剤、ピル剤、またはカプセル剤は、ゼラチン、蠟、セラック、または糖などで被覆される。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてスクロースまたはフルクトース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、着色剤、およびチェリーまたはオレンジ香味剤の様な香味剤を含有する。もちろん、任意の単位投薬量剤形を製剤するのに用いられる任意の原料は、医薬的に許容され、かつ利用される量で十分に非毒性でなければならない。さらに、活性化合物は、持続性放出製剤および装置に取り込まれる。

20

【0122】

化合物または組成物はまた、静脈内または腹腔内に点滴または注射により投与され得る。活性化合物またはその塩の液剤は、必要に応じて、非毒性界面活性剤と混合して、水中で製造され得る。分散液も、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびその混合物中、および油中で製剤され得る。保存および使用の通常条件下で、該製剤は、微生物の成長を防ぐために、保存剤を含有する。

30

【0123】

注射または点滴に適した医薬投薬量剤形は、滅菌済みの注射または点滴用液剤または分散剤の用時製剤に適合され、必要に応じて、リポソームに被覆されている有効成分を含む、滅菌済み水溶液剤または分散剤、または滅菌済み粉剤を含み得る。全ての場合で、最終的な投薬量剤形は、滅菌済み、流動性、かつ製造および保存条件下で安定でなければならない。液体担体またはビークルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびそれらの適当な混合物を含む、溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成、分散剤の場合、必要な粒子径の維持、または界面活性剤の使用により、維持され得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等により、もたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、バッファー、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長時間吸収は、吸収遅延剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物での使用により、もたらされ得る。

40

【0124】

50

滅菌済み注射用液剤は、必要量の活性化合物を、上記の様々な他の成分と共に適当な溶媒中に取り込み、必要に応じて、次に濾過滅菌することにより、製造され得る。滅菌済み注射用液剤の製剤のための滅菌済み粉剤の場合、製剤の好ましい方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これは、既に濾過滅菌済み液剤に存在する、有効成分および任意のさらに所望の成分の粉剤を生じる。

【0125】

局所投与のため、本発明の化合物は、そのままの形で適用される（すなわち、それが液体である場合）。しかしながら、一般に、皮膚治療上許容される担体と組合せた組成物または製剤として、それらを皮膚に投与することが望まれるだろう。この場合、化合物は固体であっても、液体であってもよい。

10

【0126】

有効な固体担体は、タルク、クレー、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの様な微粉化固体を含む。有効な液体担体は、水、アルコールまたはグリコール、または水・アルコール/グリコール混合物を含む。ここで、本発明の化合物は、必要に応じて、非毒性界面活性剤の助けにより、有効レベルで溶解または分散され得る。芳香剤およびさらに抗菌剤の様な添加剤が、性質が所定の使用に最適となるように添加され得る。生じた液体組成物は、吸収性パッドから適用されるか、救急絆および他の包帯を含浸させるために用いられるか、またはポンプ式または噴霧式スプレーを用いて、罹患領域に噴霧され得る。合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、改良セルロース、または改良鉱物原料の様な増粘剤も、使用者の皮膚に直接的に適用するための塗布用ペースト剤、ゲル剤、軟膏、石けんなどを形成するために、液体担体と共に利用され得る。

20

【0127】

式Iの化合物の有効投薬量は、その試験管内活性と動物モデルでの生体内活性を比較することにより、決定され得る。マウスおよび他の動物での有効投薬量のヒトへの外挿方法は、当該技術分野で知られている（例えば、米国特許番号4,938,949を参照）。

【0128】

化合物は、便宜上、単位投薬量剤形（例えば、単位投薬量剤形当たり、有効成分約0.05mgから約500mg、都合良くは、約0.1mgから約250mg、最も都合良くは、約1mgから約150mgを含有する）で投与される。所望の用量は、便宜上、単一用量に存在するか、または分割用量として、適当な間隔で、例えば、1日当たり、2、3、4、またはそれ以上の部分用量として投与される。部分用量自体が、例えば、不連続な自由に時間を空けた投与回数にさらに分割されてもよい。

30

【0129】

組成物は、便宜上、哺乳類の体重当たり、約0.01から約150 μ g/kg、好ましくは、約0.1から約50 μ g/kg、そしてより好ましくは、約0.1から約10 μ g/kgの用量レベルで、経口、舌下、経皮、または非経腸投与され得る。

【0130】

非経腸投与のため、化合物は、約0.1から10%、より好ましくは、約0.1から7%の濃度で水溶液に存在する。該液剤は、乳化剤、酸化防止剤、またはバッファーの様な他の成分を含有してもよい。

40

【0131】

本明細書に開示される、化合物および組成物の投与の的確な処方計画は、処置される個々の対象の要求、処置の種類、そしてもちろん、主治医である従事者の判断に当然依存するであろう。

【0132】

本発明の実施に有効な化合物の製剤は、2002年10月1日付けで出願された、米国特許出願番号10/236,379で開示され、そして、一般的に、以下のスキーム1Aおよび1Bで説明されるように製造され得る。出発物質は、該スキームに記載の方法、以下の一般的方法に記載の方法、または有機化学の通常の技術者によく知られた方法により、製造され得る。スキーム1Aおよびスキーム1Bで用いられる変更は、本明細書で定義

50

されるもの、または請求項に記載のものである。

【0133】

アルキニルシクロアルカノールの製造は、スキーム1Aで説明される。適当なシクロアルカノン（ここで、jは、0～5である）溶液を、THFの様な溶媒中で製造する。溶媒中の適当なハロゲン化エチニルマグネシウム化合物の溶液を、該シクロアルカノンに添加する。添加後、該溶液を約20で約20時間攪拌する。出発物質が使い尽くされるまで、反応をTLCによりモニターする。反応を水で終結させ、砂とシリカの層で濾過し、EtOAcの様な溶媒で洗浄し、蒸発させて、生成物を得る。典型的には、2つの生成物を形成する。これは、アルキン（ここで、mは上で定義されたものであり、かつm1とm2の合計が、0から約7である）のケトンへのアキシャル/エクアトリアル付加により形成される異性体である。該化合物を、EtOAc/ヘキサンを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物を得る。

10

【0134】

本発明の1つの実施態様に従い、A_{2A}ARアゴニストを含む組成物が、敗血性ショックおよび全身性炎症性反応症候群を処置するために患者に投与される。本明細書で用いられる用語「処置する」は、特定の疾患または状態の予防、または特定の疾患または状態と関係する症状の緩和、および/または該症状の予防または排除を含む。1つの実施態様において、敗血性ショックまたは全身性炎症性反応症候群を処置する方法が提供され、これは、A_{2A}ARアゴニストが、炎症を低減させるため、および敗血性ショックまたは全身性炎症性反応症候群に罹患している患者の生存率を改善するため、患者に投与されるものである。1つの実施態様において、A_{2A}ARアゴニストは、ATL146e、AB-1、AB-3、およびJR-3213からなる群から選択される。

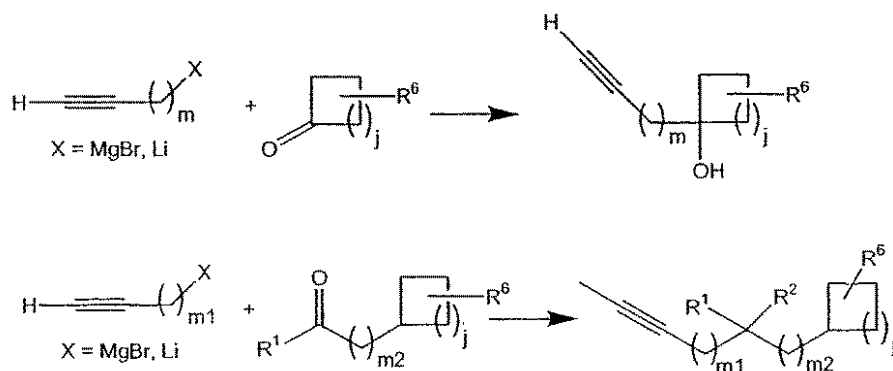
20

【0135】

スキーム1A

アルキン前駆体の一般的合成経路

【化28】



30

【0136】

2-アルキニルアデノシンの製造は、スキーム1Bで説明される。窒素下で火炎乾燥丸底容器に、5-(6-アミノ-2-ヨード-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド(NECA 2-ヨードアデノシン)、およびDMFの様な溶媒を入れる。適当なアルキン、続いて、アセトニトリルおよびTEAを添加する（溶媒は脱気されている）。適当なアルキンを、アセトニトリル中に、次に、TEA、5mol% Pd(PPh₃)₄、およびCuIを添加する。該溶液を室温で約24時間攪拌し、完結するまで、HPLCによりモニターする。この時点で反応が完結していないなら、さらに触媒、CuI、およびTEAを添加する。反応完結後、溶媒を高真空下で除去し、残渣を少量のDMFにとる。該生成物を製造的シリカTLCを用いて単離する。該生成物をRP-HPLCにより精製する。

40

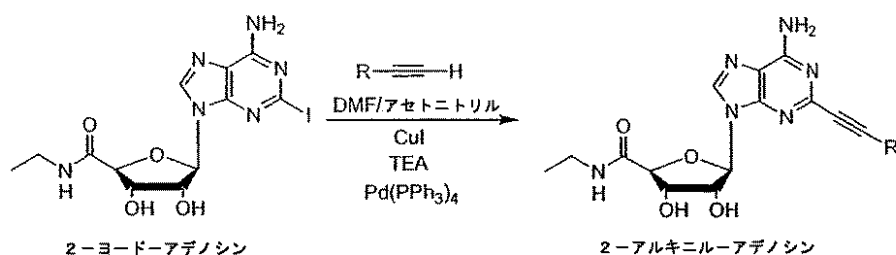
【0137】

スキーム1B

50

2 - アルキニル - アデノシンの合成の一般的結合スキーム

【化 2 9】



10

【0138】

次の略語が本明細書で用いられる。

【表 1 2】

2-A a s	2-アルキニルアデノシン
¹²⁵ I-ABA	N ⁶ -(4-アミノ-3- ¹²⁵ ヨード-ベンジル) アデノシン
APCI	大気圧下化学イオン化
ATL146e	4-{3-[6-アミノ-9-(5-エチルカルバモイル -3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}
CCPA	シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル
CGS21680	2-クロロ-N ⁶ -シクロペンチルアデノシン
C1-IB-MEC	2-[4-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ] -5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン
A	N ⁶ -3-ヨード-2-クロロベンジルアデノシン-5' -N-メチルウロナミド
CPA	N ⁶ -シクロペンチルアデノシン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
eq	当量
GPCR	Gタンパク質共役受容体
hA _{2A} AR	組換えヒトA _{2A} アデノシン受容体
IADO	2-ヨードアデノシン
¹²⁵ I-APE	2-[2-(4-アミノ-3-[¹²⁵ I] ヨードフェニル)エチルアミノ]-アデノシン
NECA	5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン
IB-MECA	N ⁶ -3-ヨードベンジルアデノシン-5'-N -メチルウロナミド

20

30

40

【0139】

【表 13】

2-ヨードアデノシン	5-(6-アミノ-2-ヨードプリン-9-イル)- 3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2- カルボン酸エチルアミド	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能質量分析	
¹²⁵ I-	¹²⁵ I-4-(2-[7-アミノ-2-[2-フリル] [1,2,4]トリアゾロ[2,3-a]- [1,3,5]トリアジン-5-イル-アミノ] エチル)フェノール	10
ZM241385		
INECA	2-ヨード-N-エチルカルボキサミドアデノシン	
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析	
m. p.	融点	
MHz	メガヘルツ	
MRS 1220	N-(9-クロロ-2-フラン-2-イル- [1,2,4]トリアゾエロ[1,5-c]- キナゾリン-5-イル)-2-フェニルアセトアミド	
MS	質量分析	
NECA	N-エチルカルボキサミドアデノシン	20
NMR	核磁気共鳴	
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	tert-ブチルジメチルシリル	
TBDMSCl	塩化tert-ブチルジメチルシリル	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄相クロマトグラフィー	
p-TSOH	パラトルエンスルホン酸	30
XAC	8-(4-((2-アミノエチル)アミノカルボニル- メチルオキシ)-フェニル)-1,3- ジプロピルキサンチン	

【0140】

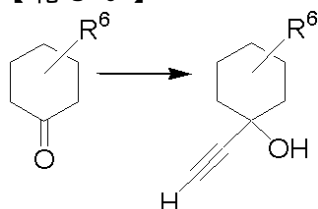
全ての融点を、Thomas Hooverキャピラリー融点測定装置で測定した(未補正)。プロトンについての核磁気共鳴スペクトル(¹H NMR)を、300 MHzのGE分光光度計で記録した。化学的シフト値を、テトラメチルシランと比較してppm(100万分の1)で表す。データ記録については、s = シングレット、d = ダブレット、t = トリプレット、q = カルテット、そしてm = マルチプレットとする。質量分析を、FinniganLCQクラシックで測定した。高分解能質量分析(HRMS)データは、質量分析ナプラスカセンターによりもたらされた。分析的HPLCを、室温で操作する、WatersシンメトリC8(2.1×150 mm)を有するWaters2690セパレーションモジュールで処理した。化合物を、200 μl/分で、0.5% 酢酸を含有する、アセトニトリル：水(70：30)で溶出し、Waters486調節可能検出器を用いて、214 nmでUV検出した。製造的HPLCを、室温で操作する、シム-パックVP-ODS C₁₈(20×100 mm)カラムを有する島津製作所のディスカバリーHPLC上で行った。化合物を、30 ml/分で、水(0.1% TFA含有)からメタノールへの勾配20~80%により15分かけて溶出し、SPD10A VP調節可能検出器を用いて、214 nmでUV検出

した。ここで存在する最終化合物全てを、HPLCにより、98%以上純粋であると決定した。フラッシュクロマトグラフィーを、Silicycle 60 Aゲル(230~400メッシュ)上、または再利用可能なクロマトグラフィーカラムおよびシステム(RT Scientific, Manchester NHより)を用いて行った。分析的薄層クロマトグラフィーを、MerckのKieselgel 60 F 254アルミニウムシートで行った。製造的薄層クロマトグラフィーを、シリカゲルを有する1000ミクロンのAnaltech Uniplatを用いて、行った。特に記載されない限り、全反応を、窒素雰囲気下、火炎乾燥ガラス器具中で行った。

【0141】

一般的方法1：アルキニルシクロヘキサノールの製造

【化30】

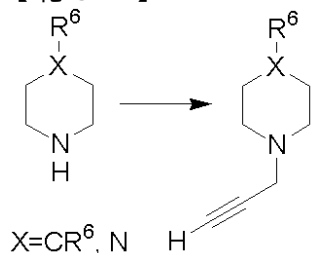


THF約50ml中の適当なシクロヘキサノン約10mmol溶液に、THF中の0.5Mの臭化エチニルマグネシウム約60ml(30mmol)を添加する。該溶液を約20で約20時間攪拌する。TLCによりモニターし、出発物質を使い尽くした後、反応を水約5mlで終結させ、砂とシリカの層で濾過し、EtOAcで洗浄し、そして蒸発させて、黄色油を得る。通常、該油は、パリンで可視化する20% EtOAc/ヘキサンでのTLC上に2つのスポットを含有していた。通常、該2つの生成物は、ケトンへのアルキンのアキシャル/エクアトリアル付加により形成される、異なる異性体である。該化合物を、10% EtOAc/ヘキサンを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、透明油または白色固体を収率約50~80%で得る。

【0142】

一般的方法2：プロパルギルピペラジン(piperadine)/ピペラジンの製造

【化31】



アセトニトリル約20ml中の適当なピペラジン/ピペラジン(piperadine)(約10.0mmol)の溶液に、臭化プロパルギル(80% トルエン中で安定化)約12.0mmol、および無水炭酸カリウム約50.0mmolを添加する。該反応混合物を濾過し、蒸発させ、乾燥させる。残渣をジクロロメタン/水約50mlにとり、有機相を取り除く。水相を、さらにジクロロメタン(3×25ml)で洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得る。これをカラムクロマトグラフィーを用いて精製する。

【0143】

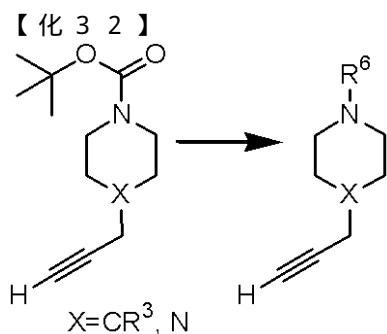
一般的方法3：修飾ピペラジン(piperadine)/ピペラジンの製造

10

20

30

40

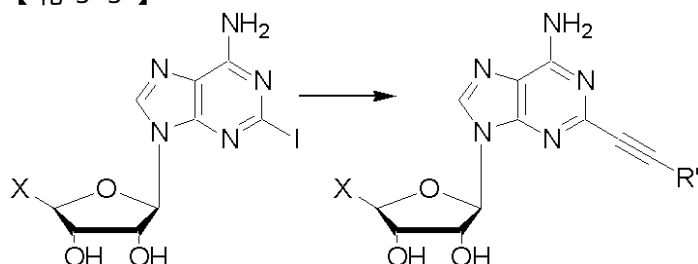


適当な B o c 保護ピペラジン / ピペラジン (piperadine) 約 1 0 0 m g に、精製 T F A 2 ~ 4 m l を添加する。該溶液を 6 時間攪拌する。T F A を減圧下で除去し、黄色油を得る。該油を、ジクロロメタン約 1 0 m l にとり、これに 1 0 倍量を超える T E A 、および適当な塩化アシル 3 当量を添加する。該黄色溶液を室温で約 1 2 時間攪拌し、その後、溶媒を除去し、生成物を、1 . 1 x 3 0 c m 、1 4 g のカラム (Robert Thompson Scientific より) を用いて、5 % ~ 3 0 % 勾配の酢酸エチル / ヘキサンで精製する。

【 0 1 4 4 】

一般的方法 4 : 2 - A A s (2 - アルキニルアデノシン) の製造

【化 3 3】

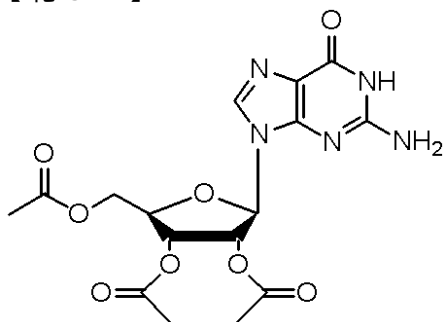


窒素下の火炎乾燥 2 5 m l 丸底容器に、5 - (6 - アミノ - 2 - ヨード - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (2 - ヨードアデノシン) (約 4 0 m g) ($X = CH_3, CH_2, NH, C(O) -$) を入れ、DMF 約 2 m l に溶解する。次に、適当なアルキン (約 0 . 1 m l) 、続いて、アセトニトリル約 4 m l 、および T E A 約 0 . 1 m l を添加する。3 種類の溶媒全てを少なくとも 2 4 時間窒素で脱気した。該溶液に、5 m o l % $Pd(PPh_3)_4$ 、および 6 m o l % ヨウ化銅を添加する。黄色がかった溶液を室温で 2 4 時間攪拌するか、または H P L C により完結するまで攪拌する。反応がこの時点で完結していないと、さらに触媒、C u I 、および T E A を添加する。反応完結後、溶媒を高真空下で除去し、赤色 / 黒色残渣を少量の DMF 中にとる。該溶液を、製造的シリカ T L C プレート (Analtech 1 0 0 0 ミクロン、2 0 c m x 2 0 c m) に添加し、まず 4 0 % ヘキサン / CH_2Cl_2 1 2 0 m l 、次に、MeOH 4 0 m l を添加して溶出する。プレートの中央付近の UV 活性バンド (通常、黄色) を集め、2 0 % MeOH / CH_2Cl_2 (4 x 2 5 m l) でゆっくりと洗浄し、濃縮する。次に、該生成物を R P - H P L C により精製する。

【 0 1 4 5 】

製造例 1 : [(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (2 - アミノ - 6 - オキソヒドロプリン - 9 - イル) オキソラン - 2 - イル] 酢酸メチル (6 . 2)

【化 3 4】



10

乾燥グアノシン（6.1）113 g（0.4 mol）、無水酢酸（240 ml、2.5 mol）、乾燥ピリジン（120 ml）、および乾燥DMF（320 ml）の懸濁液を、温度が80を超えないように75で、3.75時間加熱した。次に、透明な溶液を3 Lのエレンマイヤーフラスコに移し、2-プロパノールで満たした。該溶液を室温まで冷却すると、結晶化が始まり、これを4で一晩進めた。白色固体を濾取し、2-プロパノールで洗浄し、2-プロパノールから再結晶させ、6.2（96%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.20 (s, 1H, H-8), 6.17 (d, $J = 5.41$ Hz, 1H, H-1) 5.75 (t, $J = 5.39$ Hz, 1H, H-2), 5.56 (t, $J = 5.0$, H-3), 4.41 (m, 3H, H-4,5), 2.14 (s, 3H, Ac), 2.11 (s, 3H, Ac), 2.10 (s, 3H, Ac).

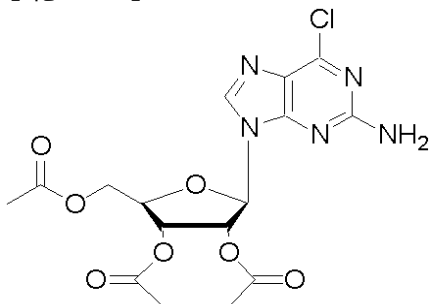
^{13}C NMR (300 MHz, CD_3OD) 171.0, 170.3, 170.2, 157.7, 154.8, 152.4, 136.7, 117.7, 85.5, 80.4, 73.0, 71.3, 64.0, 31.3, 21.2, 21.0.

20

【0 1 4 6】

製造例 2：[(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (2 - アミノ - 6 - クロロプリン - 9 - イル) オキシラン - 2 - イル] 酢酸メチル（6.3）

【化 3 5】



30

1 L のフラスコに、[(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (2 - アミノ - 6 - オキソヒドロプリン - 9 - イル) オキシラン - 2 - イル] 酢酸メチル（6.2）80 g（0.195 mol）、塩化テトラメチルアンモニウム（44 g、0.4 mol）、無水アセトニトリル（400 ml）、およびN, N - ジメチルアニリン（25 ml）を入れる。該フラスコを氷塩浴に置き、2に冷却した。該溶液に POCl_3 （107 ml、1.15 mol）を、温度が5以下に維持される速度で滴下した（45分）。次に、該フラスコを氷浴から取り出し、冷却器を取り付け、油浴に入れ、10分間還流した。該溶液は赤色/褐色に変化した。溶媒を減圧下で除去し、油状残渣を得た。これを、氷1000 gおよび CHCl_3 400 mlを含有するビーカーに移し、1.5時間攪拌し、残存する POCl_3 を分解した。有機相を除去し、そして水相を CHCl_3 （3 × 50 ml）で抽出し、有機相と一緒に集めた。集めた有機相を、水50 mlで再び抽出し、次に、飽和 NaHCO_3 200 mlと共に攪拌した。有機相を、水性抽出物が中性となるまで、 NaHCO_3 でさらに抽出した（2回）。有機相を最後に塩水で抽出し、 MgSO_4 で16時間乾燥させた。該溶液に2-プロパノール800 mlを添加し、その後、該溶液を減圧下で濃縮した。油状固体に2-プロパノール200 mlを添加し、該溶液を一晩冷蔵庫にいた。結晶生成物を濾取し、洗浄し、そして一晩乾燥させて、6.3（77%）を得た。

40

50

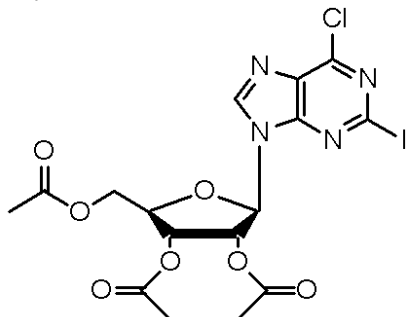
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.31 (s, 1H, H-8), 7.00 (s, 2H, NH_2), 6.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 5.83 (t, $J = 6.16$ Hz, 1H, H-2), 5.67 (m, 1H, H-3), 4.29 (m, 3H, H-4,5), 2.07 (s, 3H, Ac), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.98 (s, 3H, Ac).

^{13}C NMR (300 MHz, CD_3OD) 171.0, 170.4, 170.2, 160.8, 154.6, 150.8, 142.2, 124.5, 85.8, 80.6, 72.8, 71.2, 63.9, 21.4, 21.3, 21.1.

【0147】

製造例3：[(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (6 - クロロ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) オキシラン - 2 - イル] 酢酸メチル (6.4)

【化36】



10

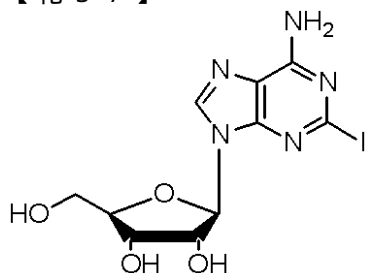
亜硝酸イソアミル (5 ml, 37 mmol) を、THF (60 ml) 中の [(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (2 - アミノ - 6 - クロロプリン - 9 - イル) オキシラン - 2 - イル] 酢酸メチル (6.3) 5.12 g (12 mmol)、 I_2 (3.04 g, 12 mmol)、 CH_2I_2 (10 ml, 124 mmol)、および CuI (2.4 g, 12.6 mmol) の混合物に添加した。該混合物を還流しながら45分間加熱し、次に、室温まで冷却した。該溶液に、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 100 ml を添加した。該段階で赤みを取り除いた。水相をクロロホルムで3回抽出し、これを集め、 MgSO_4 で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。次に、生成物を、 CHCl_3 - MeOH (98:2) を用いてシリカゲルカラムで精製し、[(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (6 - クロロ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) オキシラン - 2 - イル] 酢酸メチル (6.4) (80% EtOHより結晶化) を集めた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.20 (s, 1H H-8), 6.17 (d, $J = 5.41$ Hz, 1H, H-1), 5.75 (t, $J = 5.39$ Hz, 1H, H-2), 5.56 (t, $J = 5.40$ Hz, 1H, H-3), 4.38 (m, 3H, H-4,5), 2.14 (s, 1H, Ac), 2.11 (s, 1H, Ac), 2.10 (s, 1H, Ac).

【0148】

製造例4：(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキシラン - 3, 4 - ジオール (6.5)

【化37】



40

[(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (6 - クロロ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) オキシラン - 2 - イル] 酢酸メチル (6.4) 6.0 g (11.1 mmol) を含有するフラスコに、-78 の液体 NH_3 100 ml を添加し、該溶液を6時間攪拌した。その後、一晩で室温まで戻し、同時に NH_3 を蒸発させ、褐色油を得た。該生成物を、熱イソプロパノールから結晶化し、6.5 (80%) を得た。融点 143 ~ 145 r.f. = 0.6 (20% MeOH / CHCl_3 中)

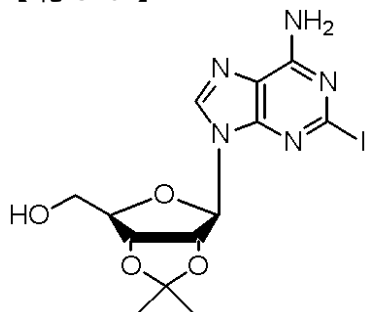
50

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) 8.24 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 5.75 (d, $J = 6.16$, 1H), 5.42 (d, $J = 5.40$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 4.62$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 5.39$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 4.81$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 3.37$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.54 (m, 2H).

【0149】

製造例5：[(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン - 2 - イル]メタン - 1 - オール(6.6)

【化38】



10

アセトン100ml中の(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3, 4 - ジオール(6.6) 2.0g (5.08 mmol) 溶液に、p - トルエンスルホン酸9.6g、およびジメトキシプロパン5mlを添加した。該反応物を室温で1時間攪拌した。固体NaHCO₃ 15gを該溶液に添加した。該懸濁液をさらに3時間攪拌した。残渣を濾去し、EtOAcで2回洗浄した。次に、該濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、MeOH - CHCl₃ (1 : 99) によるシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーを行い、固体として6.6 (72%)を得た。融点185 ~ 187

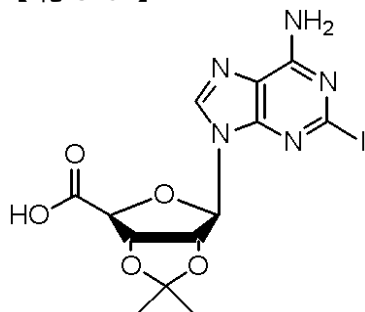
20

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) 8.22 (s, 1H, H-8), 7.69 (s, 2H, NH₂), 6.00 (d, $J = 2.70$ Hz, 1H, H-1), 5.21 (m, 1H, H-2), 5.07 (bs, 1H, OH), 4.88 (m, 1H, H-3), 4.13 (m, 1H, H-4), 3.47 (m, 2H, H-5), 1.49 and 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂).

【0150】

製造例6：(2S, 1R, 4R, 5R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 7, 7 - ジメチル - 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(6.7)

【化39】



40

H₂O 200ml中の[(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン - 2 - イル]メタン - 1 - オール(6.6) 1.6g (3.7 mmol) の攪拌溶液に、KOH 0.60gを添加し、H₂O 50ml中のKMnO₄ 1.70g (10.8 mmol) 溶液を滴下した。該混合物を暗所に室温で2 ~ 4日間置いた。次に、該反応混合物を5 ~ 10℃に冷却し、水16ml中の30% H₂O₂ 40mlの溶液で脱色した。この際、温度を、氷塩浴を用いて10℃以下に維持した。該混合物をセライトで濾過

50

し、濾液を減圧下で濃縮して約 10 ml とし、次に、2 N HCl で pH 4 の酸性とした。生じた沈殿を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥後、白色固体として 6.7 (70%) を得た。融点 187 ~ 190

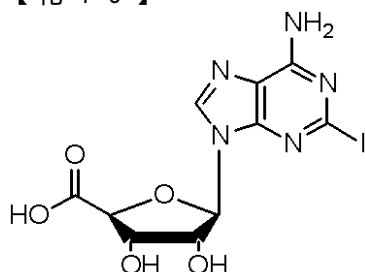
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.11 (s, 1H, H-8), 7.62 (s, 2H, NH₂), 7.46 (s, 1H, COOH), 6.22 (s, 1H, H-1), 5.42 (d, J = 5.71 Hz, 1H, H-2), 5.34 (d, J = 6.16 Hz, 1H, H-3), 4.63 (s, 1H, H-4), 1.46 and 1.30 (s, 3H, C(CH₃)₂).

【0151】

製造例 7: (2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - カルボン酸 (6.8)

【化 40】

10



50% HCOOH 80 ml 中の (2S, 1R, 4R, 5R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 7, 7 - ジメチル - 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 (6.7) 1.72 g (3.85 mmol) 溶液を 80 で 1.5 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で蒸発させ、H₂O に溶解し、溶媒を再び蒸発させた。残渣のギ酸臭がなくなるまで、該工程を繰り返した。水からの再結晶により、白色固体として 6.8 1.33 g (85%) を得た。融点 221 ~ 223 (dec)

20

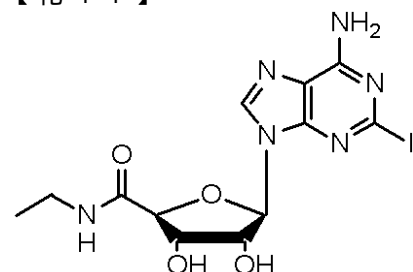
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.31 (s, 1H, H-8), 7.68 (s, 2H, NH₂), 5.90 (d, J = 6.55 Hz, 1H, H-1), 4.42 (m, 1H, H-2), 4.35 (d, J = 2.31 Hz, 1H, H-4), 4.22 (m, 1H, H-3).

【0152】

製造例 8: [(2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 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 (6.9)

30

【化 41】



40

無水エタノール 150 ml 中の (2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - カルボン酸 (6.8) 1.29 g (3.17 mmol) の冷却 (5) 攪拌溶液に、氷冷 SOCl₂ 1.15 ml を滴下した。該混合物を室温で一晩攪拌し、次に、飽和 NaHCO₃ 水溶液により pH 8 にした。該混合物を濾過し、次に、該濾液を減圧下で濃縮し、白色固体を得た。これを乾燥させ、次に、乾燥エチルアミン 20 ml に溶解し、-20 で 3 時間、次に室温で一晩置いた。該反応混合物を無水エタノールで希釈し、沈殿生成物を濾取し、乾燥エーテルで洗浄し、純粋固体として 6.9 530 mg (72%) を得た。融点 232 ~ 234

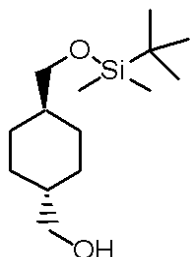
50

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.34 (s, 1H, H-8), 8.12 (t, 1H, NH), 7.73 (s, 2H, NH_2), 5.85 (d, $J = 6.93$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (m, 1H, H-2), 4.25 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H, H-4), 4.13 (m, 1H, H-3), 3.28 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

【0153】

製造例 9 : [4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - シクロヘキシル] メタノール (83)

【化 4 2】



10

DMF (40 ml) 中の 79 (4.0 g、27.8 mmol) を含有する 100 ml のフラスコに、TBDMSCl (3.56 g、23.6 mmol) およびイミダゾール (3.79 g、55.6 mmol) を添加した。該反応液を 25 で 16 時間攪拌し、その後、飽和 LiBr 水溶液 (50 ml) を添加し、該反応液をエーテル (2 × 50 ml) で抽出した。エーテル相を集め、LiBr (2 × 35 ml) で再び抽出した。エーテル相は透明となった。次に、該エーテル相を真空下で濃縮し、生成物をシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、エーテル / 石油エーテル (1 : 2) で溶出し、均一な油として 83 (3.80 g、62%) を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3) 3.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.95-1.72 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.03-0.89 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3) 69.2, 69.1, 41.2, 41.1, 29.5, 26.5, 18.9, 4.8;

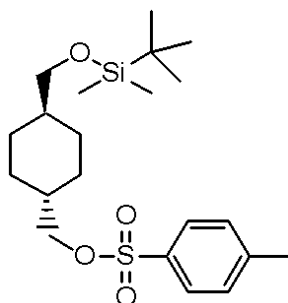
APCI m/z (相対強度) 259 (MH^+ , 100).

【0154】

製造例 10 : トルエン - 4 - スルホン酸 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - シクロヘキシルメチルエステル (84)

30

【化 4 3】



40

CHCl_3 (30 ml) 中の 83 (3.4 g、13.2 mmol) を含有する 100 ml のフラスコに、塩化トシル (3.26 g、17.1 mmol) およびピリジン (3.2 ml、39.6 mmol) を添加した。該反応物を 25 で 14 時間攪拌し、その後、反応物を真空下で濃縮し、湿潤白色固体を得た。該固体にエーテル (50 ml) を添加し、該固体を濾取し、続いて、さらにエーテル (2 × 50 ml) で洗浄した。エーテル相を集め、真空下で濃縮し、透明な油を得た。これを、シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、エーテル / 石油エーテル (1 : 4) で溶出し、白色固体として 84 (4.5 g、83%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 7.78 (d, $J = 7.7$, 2H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 6.2$, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.95-1.72 (m, 4H), 1.65 (

50

m, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.03-0.89 (m, 4 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

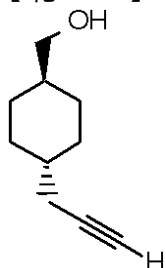
^{13}C NMR (CDCl_3) 145.1, 133.7, 130.3, 128.4, 75.8, 68.9, 40.7, 38.0, 29.1, 26.5, 22.1, 18.9, 4.9;

APCI m/z (相対強度) 413 (MH^+ , 100).

【0155】

製造例 11: (4-プロパ-2-イニル-シクロヘキシル)-メタノール(86)

【化44】



10

ガス注入口管およびドライアイス冷却器を備えた、250 ml の3頸フラスコを -78 に冷却し、液体アンモニア(40 ml)を入れた。該反応混合物にリチウムワイヤー(600 mg、86.4 mmol)を加え、深青色溶液を得た。該混合物を1時間攪拌した。リチウム全てが反応するまで、炭乾燥管を通したアセチレンを該アンモニアに添加した。該溶液が無色となったときに、アセチレンの流入を止め、アセチレン注入管および冷却器を取りはずし、そして該フラスコに温度計を取り付けた。DMSO(20 ml)を添加し、混合物が30 となるまで、アンモニアを加温水浴で蒸発させた。該溶液が発泡しなくなるまで、溶液をこの温度で2時間攪拌した。該混合物を5 まで冷却し、DMSO(10 ml)中の化合物84(11.25 g、27.3 mmol)を添加した。温度を5 に維持した。該混合物を5 で0.5時間攪拌した。次に、溶液を室温まで徐々に温め、さらに18時間攪拌した。褐色/黒色反応混合物を氷(300 g)にゆっくり注ぎ、エーテル(4×100 ml)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で濃縮し、黄色油を得た。次に、該油をTHF(200 ml)に溶解し、TBAF水和物(11.20 g、35.5 mmol)の添加により、褐色がかった色に変化させた。該溶液を、 N_2 雰囲気下で24時間攪拌した。攪拌後、反応を水(200 ml)で終結させ、エーテル(3×100 ml)で抽出した。該エーテル抽出物を合併し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーにより精製し、エーテル/石油エーテル(1:1)で溶出し、黄色油として86(3.91 g、93%)を得た。

20

30

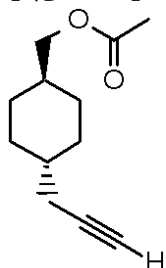
^1H NMR (CDCl_3) 3.45 (d, $J = 6.2$, 2 H), 2.10 (d, $J = 6.2$, 2 H), 1.9 (s, 1 H), 1.94-1.69 (m, 4 H), 1.52-1.34 (m, 2 H), 1.16-0.83 (m, 4 H);

^{13}C NMR (CDCl_3) 83.8, 69.5, 69.0, 40.8, 37.7, 32.3, 29.7, 26.5.

【0156】

製造例 12: (4-プロパ-2-イニルシクロヘキシル)酢酸メチル(87)

【化45】



40

DMF 6 ml 中の86 960 mg (6.31 mmol) 溶液に、ピリジン 0.62 ml (7.57 mmol) および無水酢酸 0.78 ml (8.27 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。16時間後に出発物質はまだ残っていた。該反応混合物を

50

75 で3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、黄色油を得た。これを、シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、エーテル/石油エーテル(1:3)で溶出し、油として87 1.12 g (91%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.06 (d, $J = 4.3$ Hz, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.98-1.93 (m, 1 H), 1.92-1.83 (m, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.63-1.36 (m, 2 H), 1.12-0.90 (m, 4 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 171.7, 83.7, 69.9, 69.6, 37.4, 37.3, 32.1, 29.7, 26.5, 21.4;

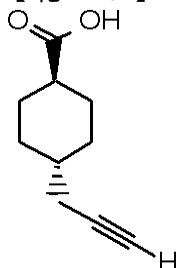
APCI m/z (相対強度) 195 (M^+ , 30), 153 (M^+ , 70), 135 (M^+ , 100).

【0157】

製造例13; 4-プロパ-2-イニル-シクロヘキサンカルボン酸(88)

10

【化46】



1.5 M H_2SO_4 (2.6 ml, 150 mmol)中の三酸化クロミウム溶液を5に冷却し、アセトン(15 ml)中の86(280 mg, 1.84 mmol)の溶液に添加した。該混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。イソプロパノール(4 ml)を緑色/黒色溶液に添加すると、1時間後、淡青色に変化した。水(15 ml)を添加後、該溶液を CHCl_3 (6×25 ml)で抽出した。有機相を集め、真空下で濃縮し、白色固体を得た。該固体をエーテル(50 ml)の溶解し、1 M NaOH (2×30 ml)で抽出した。塩基性抽出物を集め、10% HCl で酸性とし、エーテル(3×30 ml)で抽出した。エーテル相を合併し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、白色固体を得た。該生成物をアセトン/水から再結晶し、白色針状固体として88(222 mg, 73%)を得た。融点84~85

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.30-2.23 (m, 1 H), 2.17-2.11 (m, 2 H), 2.07-2.03 (m, 2 H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.51-1.39 (m, 3 H), 1.13-1.01 (m, 2 H);

30

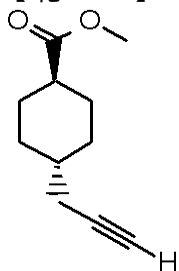
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 182.5, 83.8, 69.6, 40.7, 37.7, 32.3, 29.6, 26.5;

APCI m/z (相対強度) 165 (M^+ , 100).

【0158】

製造例14: メチル4-プロパ-2-イニルシクロヘキサンカルボン酸塩(89)

【化47】



40

CH_2Cl_2 : MeOH (7:3) (10 ml)中の88(240 mg, 1.45 mmol)溶液に、 TMS ジアゾメタン(ヘキサン中2.0 M) (0.9 ml, 1.8 mmol)を0.2 ml等量ずつ、黄色が残るまで添加した。反応物を室温でさらに0.25時間攪拌した。攪拌後、溶液が無色となるまで、氷酢酸を滴下した。該反応物を真空下で濃縮し、油を得た。これを、エーテル:石油エーテル(1:9)を用いて、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、透明な油として89(210 mg, 80%)を得た。

50

^1H NMR (CDCl_3) 3.60 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 1 H), 2.08-1.94 (m, 3 H), 1.95-1.90 (m, 2 H), 1.49-1.31 (m, 3 H), 1.10-0.93 (m, 2 H);

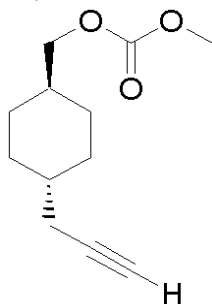
^{13}C NMR (CDCl_3) 176.7, 83.3, 69.8, 51.9, 43.4, 36.7, 31.9, 29.2, 26.3;

APCI m/z (相対強度) 181 (MH^+ , 100).

【0159】

製造例15：トランス[4-(1-プロパルギル)シクロヘキシルメチル]メチル炭酸塩(90)

【化48】



10

収量：345 mg (81%)

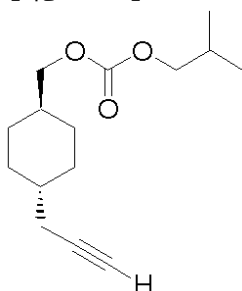
^1H NMR (CDCl_3) 0.98-1.07, 1.40-1.52, 1.57-1.70, 1.78-1.93 (4 x m, 10H, シクロヘキシル), 1.96 (t, 1H, アセチレン), 2.10 (dd, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{CCH}$), 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.96 (d, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{O}-$).

20

【0160】

製造例16：トランス[4-(1-プロパルギル)シクロヘキシルメチル]iso-ブチル炭酸塩(91)

【化49】



30

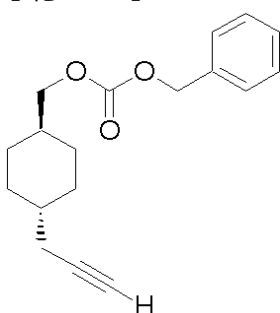
収量：433 mg (83%)

^1H NMR (CDCl_3) 0.95 (d, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98-1.09, 1.40-1.51, 1.57-1.70, 1.78-1.93 (4 x m, 10H, シクロヘキシル), 1.94-2.04 (m, 1H, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.96 (t, 1H, アセチレン), 2.10 (dd, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{CCH}$), 3.91, 3.95 (2 x d, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{O}-$).

【0161】

製造例17：トランス[4-(1-プロパルギル)シクロヘキシルメチル]ベンジル炭酸塩(92)

【化50】



40

50

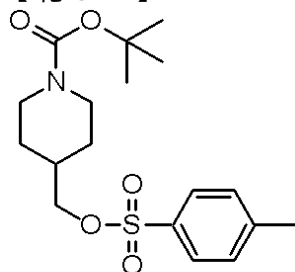
収量：340 mg (69%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.97-1.08, 1.40-1.49, 1.55-1.69, 1.77-1.93 (4 x m, 10H, シクロヘキシル), 1.96 (t, 1H, アセチレン), 2.10 (dd, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{CCH}$), 3.98 (d, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{O}-$), 5.15 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7.33-7.40 (m, 5H, Ar).

【0162】

製造例18：4-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (JR3215)

【化51】



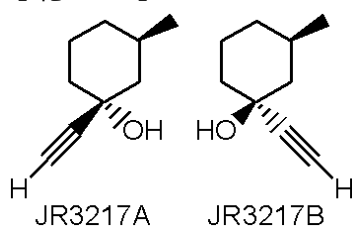
JR3215

クロロホルム 50 ml 中の N-Boc-4-ピペリジンメタノール 5.0 g (23.2 mmol) の溶液を調製した。ピリジン 5.6 ml (69.6 mmol) 中の塩化トルエンスルホニル 5.75 g (30.2 mmol) を添加した。該溶液を窒素下で 24 時間攪拌した。標準的後処理およびクロマトグラフィー精製により、表題化合物を得た。収量：6.0 g

【0163】

製造例19：(R)-1-エチニル-(R)-3-メチル-シクロヘキサノール (JR3217A)、(S)-1-エチニル-(R)-3-メチル-シクロヘキサノール (JR3217B)

【化52】



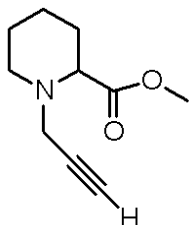
JR3217A JR3217B

THF 50 ml 中の (R)-(+)-3-メチル-シクロヘキサノン 1.0 g (8.9 mmol) 溶液に、THF 中の 0.5 M 臭化エチニルマグネシウム 54 ml (26.7 mmol) を添加した。該溶液を 20 で 20 時間攪拌した。TLC による分析は、出発物質が使い尽くされたことを示した。反応を水 5 ml で終結させ、砂とシリカの層で濾過し、EtOAc で洗浄し、黄色油 1.15 g を得た。これは、バニリンで可視化すると、2つのスポット (r.f. = 0.33 (少量、JR3217A) および 0.25 (主要、JR3217B) 20% EtOAc / ヘキサン中) を含有していた。該化合物を 10% EtOAc / ヘキサン (シリカ 225 ml) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、JR3217A および JR3217B を得た。

【0164】

製造例20：1-プロパ-2-イニル-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル (JR3249)

【化 5 3】



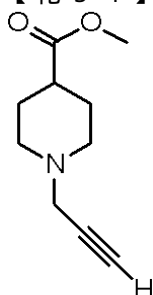
JR3249

ピペコリン酸メチル塩酸塩 4.0 g (22.3 mmol) から出発して、一般的方法 2 に従い、表題化合物を製造した。

【0165】

製造例 21: 1-プロパ-2-イニル-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル (JR3245)

【化 5 4】



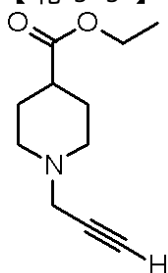
JR3245

ジクロロメタン 100 ml 中のイソニペコチン酸メチル 3.5 g (24.4 mmol、3.30 ml) 溶液に、TEA (1.5 当量、36.6 mmol、5.1 ml)、臭化プロパルギル (3.0 当量、73.2 mmol、6.5 ml) を添加し、室温で 36 時間おいた。該反応を水 35 ml で終結させ、透明溶液を得た。該溶液をジクロロメタン (2 x 25 ml) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、黄色油を得た。r.f. (40% EtOAc / ヘキサン) 0.26 は、バニリンで淡白色に染まり、出発物質の r.f. 0.05 は、バニリンで黄色に染まる。抽出後の生成物は純粋であると思われた。

【0166】

製造例 22: 1-プロパ-2-イニル-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (JR3271)

【化 5 5】



JR3271

イソニペコチン酸エチル 2.0 g (12.7 mmol) から出発し、一般的方法 2 に従い、表題化合物を製造した。

【0167】

製造例 23: 4-プロパ-2-イニル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (JR3275)

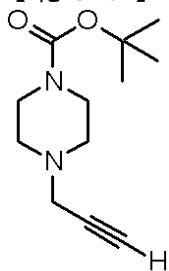
20

30

40

50

【化 5 6】



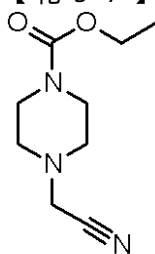
JR3275

アセトニトリル 60 ml 中の *tert*-ブチル - 1 - ピペラジン - カルボン酸塩 10 . 0 g (54 . 8 mmol) 溶液に、臭化プロパルギル 5 . 20 ml (60 . 4 mmol) および無水炭酸カリウム 37 . 9 g (274 mmol) を添加する。室温で 36 時間攪拌後、さらに、臭化プロパルギル 1 . 5 ml を添加した。残渣を蒸発させ、乾燥させた。ジクロロメタン 50 ml 、および水 50 ml を添加した。反応混合物を CH_2Cl_2 (4 × 40 ml) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして蒸発させ、褐色油を得た。該油をジクロロメタンに溶解し、ヘキサン / 酢酸エチル勾配を用いて、RT Scientific システムにより精製し、黄色油 5 . 5 g (46 %) を得た。これはおいておくと、最終的に結晶となった。

【 0 1 6 8 】

製造例 24 : 4 - シアノメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (JR 3287)

【化 5 7】



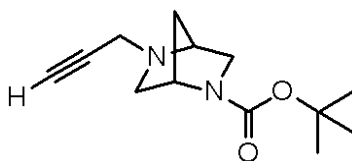
JR3287

CH_3CN 25 ml 中の *N* - ピペラジンカルボン酸エチル 3 g (19 . 0 mmol) 溶液に、2 - クロロアセトニトリル 1 . 57 g (1 . 32 ml 、 20 . 1 mmol) および $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 15 . 6 g (95 mmol) を添加した。該懸濁液を室温で 16 時間攪拌した。反応を TLC (35 % 酢酸エチル / ヘキサン、生成物の *r.f.* = 0 . 38 体、出発物質の *r.f.* = 0 . 02) を用いて分析した。該分析は、反応が完結したことを示した。黄金色溶液を蒸発させ、乾燥させた。残渣を CH_2Cl_2 / H_2O で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。

【 0 1 6 9 】

製造例 25 : 5 - プロパ - 2 - イニル - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (JR 4013)

【化 5 8】



JR4013

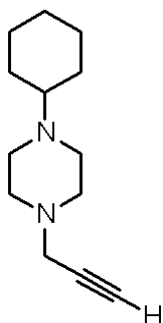
2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

エステル 500 mg (2.52 mmol) から出発し、一般的方法 2 に従い、表題化合物を製造した。

【0170】

製造例 26: 1-シクロヘキシル-4-プロパ-2-イニル-ピペラジン (JR4019)

【化59】



JR4019

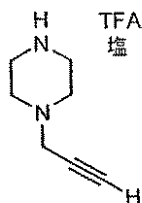
10

1-シクロヘキシルピペラジン 3 g (17.9 mmol) から出発し、一般的方法 2 に従い、表題化合物を製造した。

【0171】

製造例 27: 1-プロパ-2-イニル-ピペラジン (JR4029)

【化60】



JR4029

20

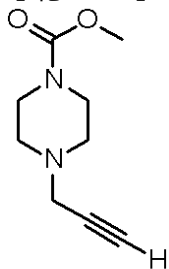
窒素下の火炎乾燥 25 ml 丸底フラスコに、4-プロパ-2-イニル-ピペラジン - 1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 2.1 g を添加した。該固体に 98% TFA 5 ml を 1 ml に分けて添加した。該溶液はワインレッドに変化し、発泡し、かつ発煙した。該活動が静まった後、TFA をさらに添加した。3 回目の TFA を添加した後は、わずかな発泡のみが生じた。該溶液を窒素下、室温でさらに 1 時間攪拌し、減圧下で蒸発させ、濃厚な赤いシロップ様の生成物を得た。予定収量の 1.16 g であった。残渣をジクロロメタン 20 ml に懸濁し、さらに精製することなく直ちに用いて、化合物 JR4031、JR4033、および JR4035 を製造した。

30

【0172】

製造例 28: 4-プロパ-2-イニル-ピペラジン - 1-カルボン酸メチルエステル (JR4031)

【化61】



JR4031

40

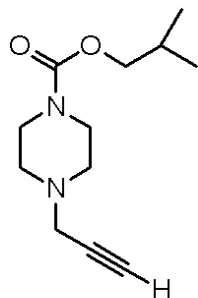
50

J R 4 0 2 9 3 8 5 m g (3 . 1 m m o l) から出発し、メチルクロロホルメートを用いて、一般的方法 3 に従い、表題化合物を製造した。

【 0 1 7 3 】

製造例 2 9 : 4 - プロパ - 2 - イニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル (J R 4 0 3 5)

【 化 6 2 】



JR4035

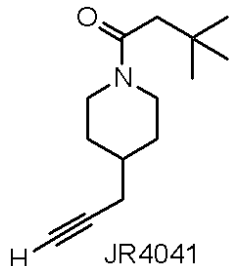
10

J R 4 0 2 9 3 8 5 m g (3 . 1 m m o l) から出発し、イソブチルクロロホルメートを用いて、一般的方法 3 に従い、表題化合物を製造した。

【 0 1 7 4 】

製造例 3 0 : 3 , 3 - ジメチル - 1 - (4 - プロパ - 2 - イニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オン (J R 4 0 4 1)

【 化 6 3 】



JR4041

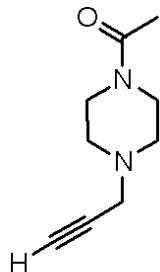
20

t e r t - ブチルエステル (J R 3 2 5 7) から出発し、t e r t - ブチルアセチル塩化物を用いて、一般的方法 3 に従い、表題化合物を製造する。

【 0 1 7 5 】

製造例 3 1 : 1 - (4 - プロパ - 2 - イニル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (J R 4 0 4 3)

【 化 6 4 】



JR4043

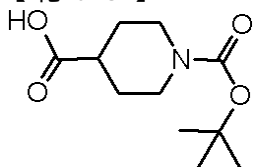
40

J R 4 0 2 9 3 8 5 m g (3 . 1 m m o l) から出発し、塩化アセチルを用いて、一般的方法 3 に従い、表題化合物を製造した。

【 0 1 7 6 】

製造例 3 2 : ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノ - t e r t - ブチルエステル

【化 6 5】



JR3183

水 150 ml 中のピペリジン - 4 - カルボン酸 (10 g、77.5 mmol) および炭酸カリウム (21.4 g、155 mmol) 溶液を調製した。THF 40 ml 中のジ - tert - ブチル二炭酸塩 (16.9 g、77.5 mmol) 溶液を、滴下漏斗により 0 10
で滴下した。反応物を 30 分かけて徐々に室温まで温め、さらに 4 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、水相をエーテル 50 ml で抽出した。次に、水相を 10% HCl で pH 2 に調整し、EtOAc (4 x 50 ml) で抽出した。合併した有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、白色固体として JR 3 1 8 3 17.2 g (97%) を得た。r.f. = 0.2 (バニリンで染色した、35% EtOAc / ヘキサン)

¹H NMR (CDCl₃) 11.83 (s, 1 H), 3.98 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 11.8, 2 H), 2.46 (m, 1 H), 1.88 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 1.2 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H).

¹³C NMR (CDCl₃) 180.0, 154.8, 79.8, 42.9, 40.8, 28.3, 27.7.

APCI m/z (相対強度) M⁻ 228.2 (100).

20

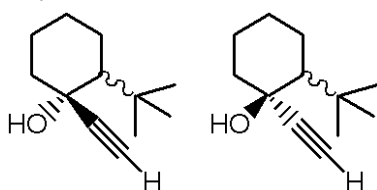
【0 1 7 7】

製造例 3 3 :

本明細書に記載の一般的方法 1、および適当な出発物質を用いて、次の中間化合物を製造する。

(R) - 1 - エチニル - 3 - tert - ブチル - シクロヘキサノール (JR 3 2 5 5 A)
(S) - 1 - エチニル - 3 - tert - ブチル - シクロヘキサノール (JR 3 2 5 5 B)

【化 6 6】



JR3225A

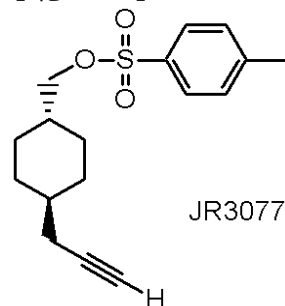
JR3225B

30

【0 1 7 8】

トルエン - 4 - スルホン酸 4 - プロパ - 2 - イニル - シクロヘキシルメチルエステル (JR 3 0 7 7)

【化 6 7】



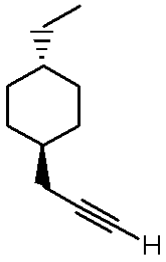
JR3077

40

【0 1 7 9】

1 - エチル - 4 - プロパ - 2 - イニル - シクロヘキサン (JR 3 0 8 3)

【化 6 8】



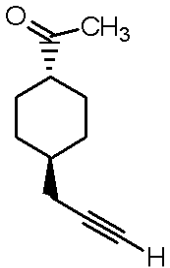
JR3083

【 0 1 8 0】

10

1 - (4 - プロパ - 2 - イニル - シクロヘキシル) エタノン (J R 3 1 1 5)

【化 6 9】



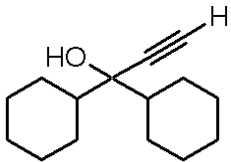
JR3115

20

【 0 1 8 1】

1 , 1 - ジシクロヘキシル - プロパ - 2 - イン - 1 - オール (J R 3 1 2 7)

【化 7 0】



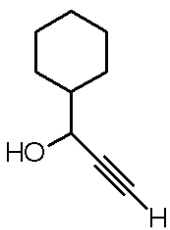
JR3127

【 0 1 8 2】

30

1 - シクロヘキシル - プロパ - 2 - イン - 1 - オール (J R 3 1 2 9)

【化 7 1】



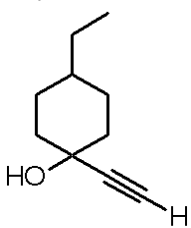
JR3129

40

【 0 1 8 3】

4 - エチル - 1 - エチニル - シクロヘキサノール (J R 3 1 4 3)

【化 7 2】



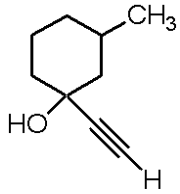
JR3143

50

【 0 1 8 4 】

1 - エチニル - 3 - メチル - シクロヘキサノール

【 化 7 3 】



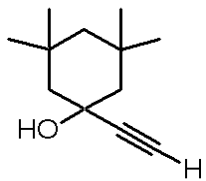
JR3147B

10

【 0 1 8 5 】

1 - エチニル - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチル - シクロヘキサノール (J R 3 1 5 1)

【 化 7 4 】

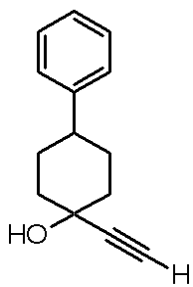


JR3151

【 0 1 8 6 】

1 - エチニル - 4 - フェニル - シクロヘキサノール (J R 3 1 5 3)

【 化 7 5 】



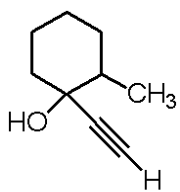
JR3153

30

【 0 1 8 7 】

1 - エチニル - 2 - メチル - シクロヘキサノール (J R 3 1 6 7 B)

【 化 7 6 】



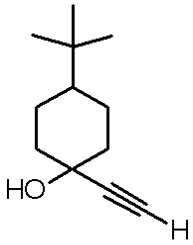
JR3167B

40

【 0 1 8 8 】

4 - t e r t - ブチル - 1 - エチニル - シクロヘキサノール (J R 3 1 9 1)

【化 7 7】



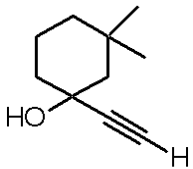
JR3191

【0 1 8 9】

10

1 - エチニル - 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキサノール (J R 3 1 9 3)

【化 7 8】

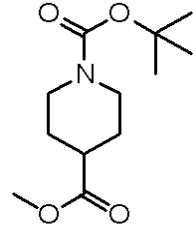


JR3193

【0 1 9 0】

ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 4 - メチルエステル (J R 3 1 9 5) 20

【化 7 9】



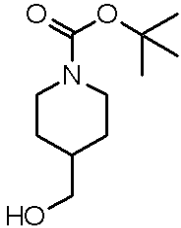
JR3195

30

【0 1 9 1】

4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (J R 3 1 9 9)

【化 8 0】



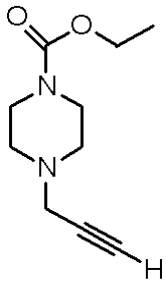
JR3199

40

【0 1 9 2】

4 - プロパ - 2 - イニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (J R 3 2 1 1)

【化 8 1】



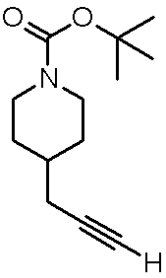
JR3211

10

【 0 1 9 3】

4 - プロパ - 2 - イニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (J R 3 2 5 7)

【化 8 2】



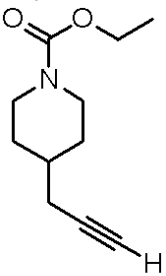
JR3257

20

【 0 1 9 4】

4 - プロパ - 2 - イニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (J R 3 2 6 7 B)

【化 8 3】



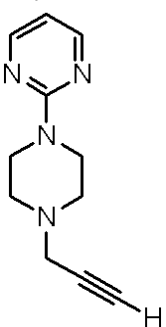
JR3267B

30

【 0 1 9 5】

2 - (4 - プロパ - 2 - イニル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン (J R 3 2 7 7)

【化 8 4】



JR3277

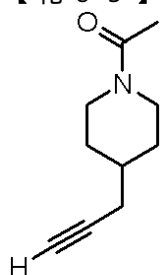
40

50

【 0 1 9 6 】

1 - (4 - プロパ - 2 - イニル - ピペリジン - 1 - イル) エタノン (J R 4 0 3 7)

【 化 8 5 】



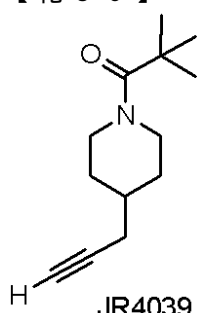
JR4037

10

【 0 1 9 7 】

2, 2 - ジメチル - 1 - (4 - プロパ - 2 - イニル - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン (J R 4 0 3 9)

【 化 8 6 】



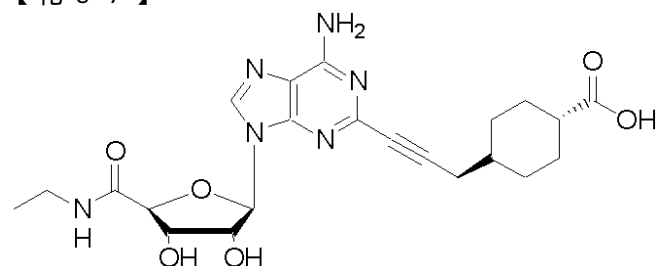
JR4039

20

【 0 1 9 8 】

実施例 1 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - シクロヘキサンカルボン酸 (1 0 9)

【 化 8 7 】



30

110 と T H F / 水中の L i O H 5 当量との 6 時間の反応により、白色固体として 1 0 9 (7 m g 、 7 2 %) を得た。これを、逆相 H P L C による精製後、M e O H / H₂ O (0 . 1 % T F A) から結晶化した。

40

¹H NMR (DMSO d₆) 8.70 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.62 (s, 2 H), 5.89 (d, J = 7.25 Hz, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 4.08 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 2.29 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.15-1.99 (m, 1 H), 1.92-1.76 (m, 4 H), 1.52-1.38 (m, 1 H), 1.38-1.19 (m, 2 H), 1.02 (t, J = 6.3 Hz, 3 H);

¹³C NMR (DMSO d₆) 176.7, 169.2, 155.6, 148.9, 145.2, 141.6, 119.0, 87.7, 85.0, 84.6, 81.6, 73.1, 71.9, 43.2, 35.9, 33.3, 31.2, 28.3, 25.6, 15.0.

HRMS (FAB) m/z 474.2196 [(M + H)⁺ C₂₂H₂₉N₆O₆ に対する計算値 474.2182].

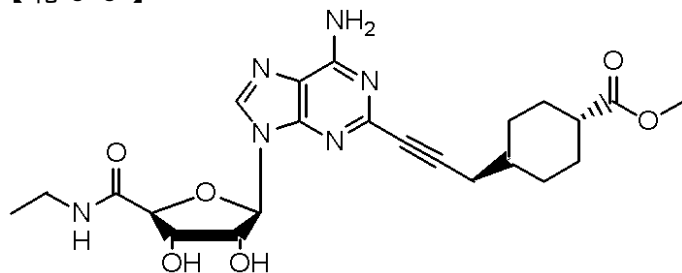
【 0 1 9 9 】

実施例 2 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - シクロヘキサンカルボン酸 (1 0 9)

50

ル} - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (1 1 0)

【化 8 8】



10

上記の一般的条件下での 8 9 と 2 - ヨード N E C A との反応により、白色固体として 1 1 0 (7 4 m g 、 6 0 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.23 (s, 1 H), 5.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.69-4.65 (dd, $J = 7.7$ Hz, 4.6 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 4.24 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.49-3.31 (m, 2 H), 2.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.10-2.09 (m, 1 H), 2.01-1.89 (m, 4 H), 1.61-1.32 (m, 5 H), 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) 177.1, 171.1, 156.3, 149.3, 146.7, 142.4, 119.7, 89.6, 86.0, 85.5, 81.6, 74.0, 72.2, 51.2, 43.2, 36.8, 34.2, 31.8, 28.9, 26.2, 14.4;

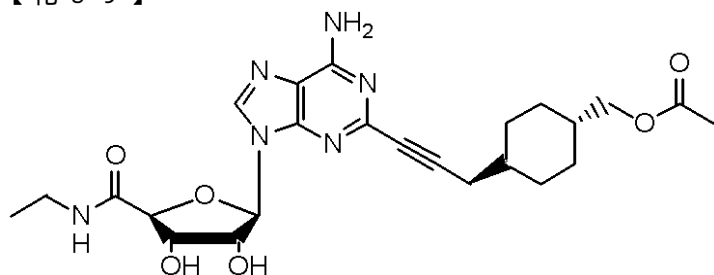
HRMS (FAB) m/z 487.2325 [$(M + H)^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6$ に対する計算値 487.2305].

【 0 2 0 0 】

20

実施例 3 : 酢酸 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - シクロヘキシルメチルエステル (1 1 1)

【化 8 9】



30

上記の一般的条件下での 8 7 と 2 - ヨード N E C A との反応により、白色固体として 1 1 1 (7 8 m g 、 6 2 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.22 (s, 1 H), 5.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.70-4.66 (dd, $J = 8.1$ Hz, 4.6 Hz, 1 H), 4.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 4.25-4.23 (dd, $J = 4.6$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 3.83 (d, $J = 6.5$, 2 H), 3.53-3.31 (m, 2 H), 2.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.93-1.89 (m, 2 H), 1.79-1.75 (m, 2 H), 1.64-1.42 (m, 2 H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.09-0.91 (m, 4 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) 172.0, 171.2, 156.2, 149.3, 146.7, 142.5, 119.7, 89.6, 86.3, 85.5, 81.5, 74.0, 72.2, 69.6, 37.4, 37.2, 34.2, 32.1, 29.4, 26.4, 19.9, 14.5;

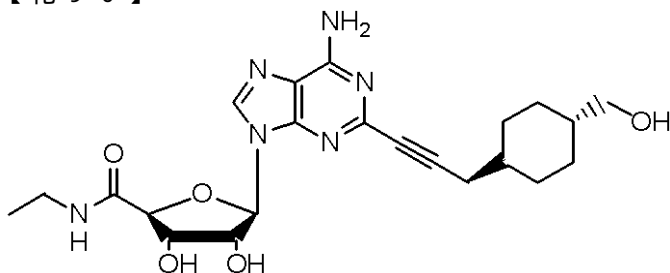
HRMS (FAB) m/z 501.2469 [$(M + H)^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_6$ に対する計算値 501.2462].

【 0 2 0 1 】

40

実施例 4 : 5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル) - プロパ - 1 - イニル] - プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (1 1 2)

【化 9 0】



上記の一般的条件下での 86 (30 mg、0.2 mmol) と 2-ヨードNECA (28 mg、0.07 mmol) との反応により、白色固体として 112 (7 mg、24%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD) 8.22 (s, 1 H), 5.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.70-4.66 (dd, $J = 7.7$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 4.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 4.25-4.23 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 3.51-3.37 (m, 2 H), 3.31 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 2.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.94-1.89 (m, 2 H), 1.83-1.78 (m, 2 H), 1.64-1.42 (m, 2 H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.09-0.91 (m, 4 H);

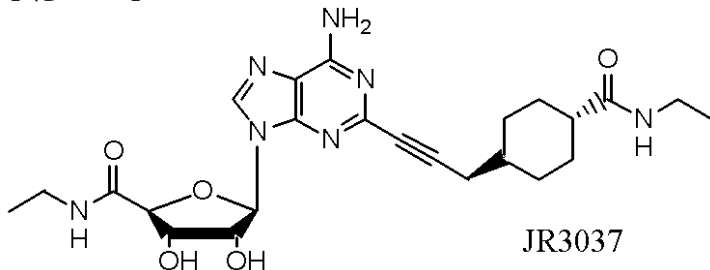
^{13}C NMR (CD_3OD) 170.3, 155.4, 148.5, 146.0, 141.6, 118.8, 88.7, 85.5, 84.6, 80.6, 73.1, 71.3, 66.8, 39.6, 36.9, 33.3, 31.5, 28.6, 25.6, 13.5;

HRMS (FAB) m/z 459.2373 [$(M + H)^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$ に対する計算値 459.2356].

【0202】

実施例 5 : 5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - エチルカルバモイル - シクロヘキシル) - プロパ - 1 - イニル] - プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 0 3 7)

【化 9 1】



JR3037

新たに蒸留したエチルアミン 5 ml を含有する封管に、ATL146e 10 mg (0.02 mmol) を添加した。フラスコを封し、60 で 80 時間攪拌した。この時点で、反応は、HPLC によると約 50% だけ完結していた。容器を 0 に冷却し、開封し、エチルアミンを真空下で除去し、白色固体として JR3037 4.5 mg (73%) を得た。そして残渣を RP-HPLC により精製し、出発物質 4.0 mg を回収した。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) .

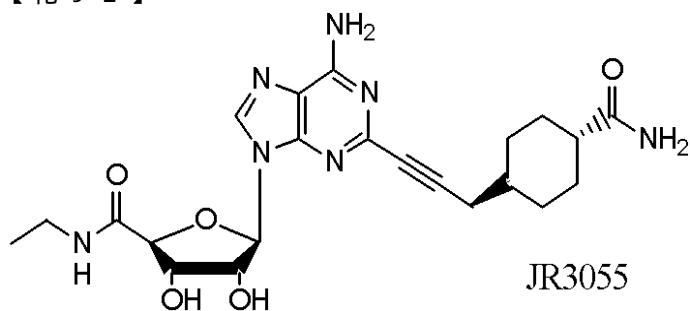
^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) .

APCI m/z (相対強度) 500.8 (MH^+ , 100), 327.4(3).

【0203】

実施例 6 : 5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - - カルバモイル - シクロヘキシル) - プロパ - 1 - イニル] プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 0 5 5)

【化 9 2】



飽和 MeOH / NH₃ 溶液 10 ml を含有する封管に、ATL 146 e 5 mg (0.01 mmol) を添加した。フラスコを封し、25 で 48 時間攪拌した。容器を 0 に冷却し、開封し、N₂ を 1 時間発泡させることにより、アンモニアを除去した。次に、残った溶媒を真空下で除去し、残渣を RP - HPLC により精製し、白色固体として JR 3055 4.0 mg (83%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD-d₄) 8.41 (s, 1 H), 5.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 7.3 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 4.6 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 2.37 (d, J = 6.4 Hz, 2 H) 2.10 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 1.53 (m, 1 H), 1.23 (m, 1 H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CD₃OD-d₄) .

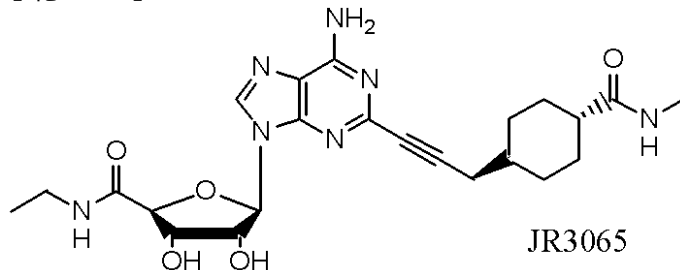
APCI m/z (相対強度) 472.3 (MH⁺, 100), 299.4(10).

20

【0204】

実施例 7 : 5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - - メチルカルバモイル - シクロヘキシル) - プロパ - 1 - イニル] プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (JR 3065)

【化 9 3】



30

メタノール中の 2.0 M メチルアミン 10 ml を含有する封管に、ATL 146 e 16.5 mg (0.03 mmol) を添加した。フラスコを封し、70 で 120 時間攪拌した。容器を 0 まで冷却し、開封し、そして溶媒を真空下で除去し、残渣を RP - HPLC により精製し、白色固体として JR 3065 8.0 mg (48%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD-d₄) .

¹³C NMR (CD₃OD-d₄) .

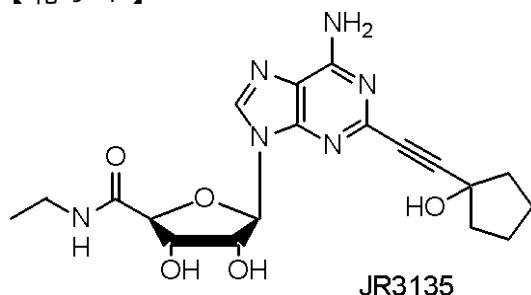
APCI m/z (相対強度) 486.3 (MH⁺, 100), 313.4(35).

40

【0205】

実施例 8 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (JR 3135)

【化 9 4】



適当な出発物質、および本明細書に記載の方法を用いて、表題化合物を製造した。結果は次の通りである。 10

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.48 (s, 1 H), 6.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.72 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.33 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 2.04 (m, 4 H), 1.83, (m, 4 H), 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 171.9, 155.3, 150.0, 144.3, 120.6, 95.4, 90.6, 89.5, 86.2, 79.9, 74.9, 74.0, 70.5, 42.9, 35.3, 24.4, 15.3.

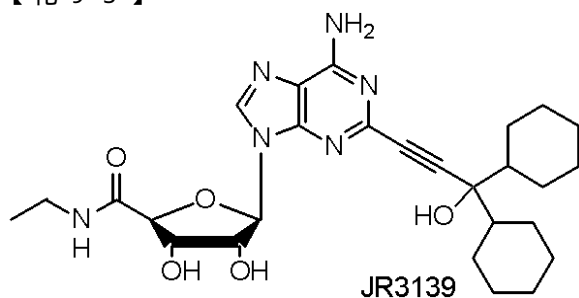
APCI m/z (相対強度) 417.2 (MH^+ , 100), 399.4(85), 244.3(15), 26.5(25).

HRMS M^+ 計算値417.18864, 実測値417.18880.

【 0 2 0 6】

実施例 9 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (3 , 3 - ジシクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 3 9)

【化 9 5】



適当な出発物質、および本明細書に記載の方法を用いて、表題化合物を製造した。結果は次の通りである。 30

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.57 (s, 1 H), 6.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.37 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.42 (m, 2 H) 1.80 (m, 13 H), 1.28 (m, 9 H), 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) .

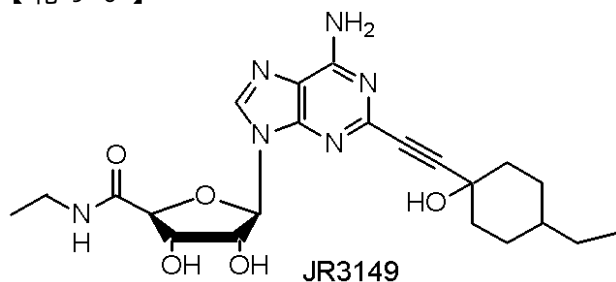
APCI m/z (相対強度) 527.3 (MH^+ , 60), 509.5(100), 354.4(5), 336.5(5), 279.5(8).

HRMS M^+ 計算値527.29819, 実測値527.29830

【 0 2 0 7】

実施例 10 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (4 - エチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 4 9)

【化 9 6】



適当な出発物質、および本明細書に記載の方法を用いて、表題化合物を製造した。結果は次の通りである。 10

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.51 (s, 1 H), 6.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.75 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 2.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 2 H), 1.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 2 H), 1.58 (t, $J = 12.1$ Hz, 2 H), 1.28 (m, 4 H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 171.9, 155.4, 150.0, 144.2, 143.8, 120.6, 94.5, 90.5, 86.1, 81.8, 74.9, 74.1, 70.3, 40.5, 39.8, 35.3, 31.0, 30.2, 15.2, 12.0.

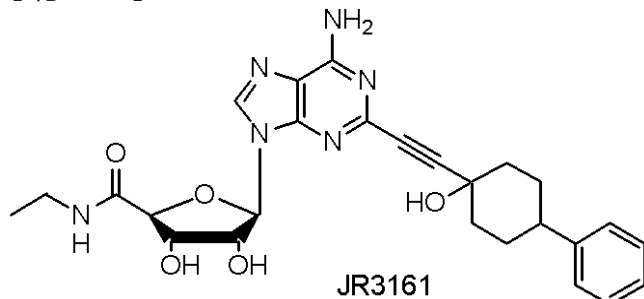
APCI m/z (相対強度) 459.4 (MH^+ , 100), 441.4(60), 268.4(10).

HRMS M^+ 計算値 459.23559, 実測値 459.23550. 20

【 0 2 0 8】

実施例 11 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - シクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 6 1)

【化 9 7】



適当な出発物質、および本明細書に記載の方法を用いて、表題化合物を製造した。結果は次の通りである。 30

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.45 (s, 1 H), 7.26 (m, 4 H), 7.14 (m, 1 H), 6.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 4.80 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 2.23 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 1.92 (m, 4 H), 1.78 (m, 2 H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) . 40

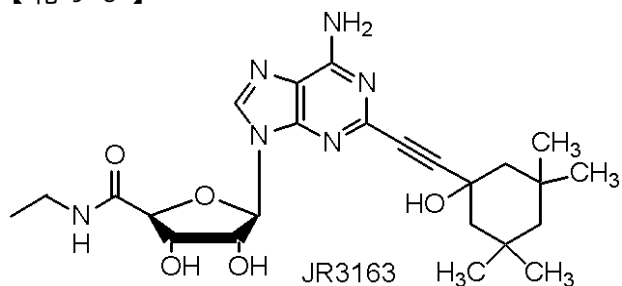
APCI m/z (相対強度) 507.3 (MH^+ , 100) 489.4(70), 334.3(5), 316.5(8).

HRMS M^+ 計算値 507.23559, 実測値 507.23580.

【 0 2 0 9】

実施例 12 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチル - シクロヘキシルエチニル) プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 6 3)

【化 9 8】



適当な出発物質、および本明細書に記載の方法を用いて、表題化合物を製造した。結果は次の通りである。 10

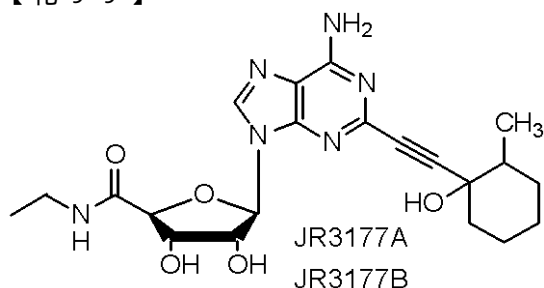
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.54 (s, 1 H), 6.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 1.74 (s, 4 H), 1.13 (m, 17 H).

APCI m/z (相対強度) 487.3 (MH^+ , 75), 469.4(100), 296.4 (10).

【 0 2 1 0】

実施例 13 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - シクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 7 7 A、J R 3 1 7 7 B)

【化 9 9】



一般的な結合条件下での 1 - エチニル - 2 - メチル - シクロヘキサノール (J R 3 1 6 9 B) (1 0 0 m g、0 . 7 2 m m o l) と 2 - ヨード - N E C A (2 5 m g、0 . 0 6 m m o l) との反応により、シリカ層および RP - H P L C による精製後、白色固体として J R 3 1 7 7 A (8 . 0 m g) および J R 3 1 7 7 B (8 . 2 m g) (全部で収率 6 5 %) を得た。 30

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.47 (s, 1 H), 6.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 2.13 (d, $J = 12.7$ Hz, 2 H), 1.65 (m, 5 H), 1.32 (m, 2 H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) .

APCI m/z (相対強度) 445.3 (MH^+ , 100), 427.4(80), 254.4(14).

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.49 (s, 1 H), 6.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.78 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 2.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.35 (m, 4 H), 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H). 40

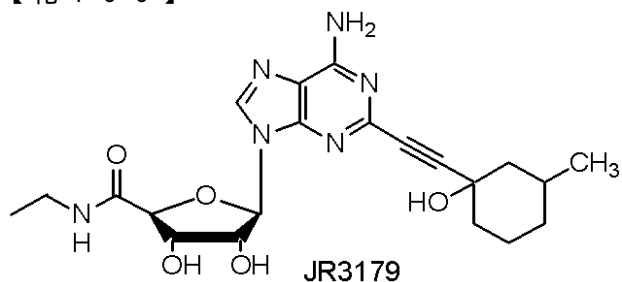
^{13}C NMR (CD_3OD d_4) .

APCI m/z (相対強度) 445.7 (MH^+ , 100), 427.3(35), 254.4(3.5).

【 0 2 1 1】

実施例 14 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 7 9)

【化 1 0 0】



一般的な結合条件下での 1 - エチニル - 3 - メチルシクロヘキサノール (J R 3 1 4 9 B) (1 0 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l) と 2 - ヨード - N E C A (2 5 m g 、 0 . 0 6 m m o l) との反応により、シリカ層および R P - H P L C による精製後、白色固体として J R 3 1 7 9 (1 5 . 0 m g 、 5 9 %) を得た。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.49 (s, 1 H), 6.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.75 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 2.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H), 1.73 (m, 4 H), 1.46 (m, 1 H), 1.23 (m, 1 H), 1.169 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 0.89 (m, 1 H).

^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD } d_4$) .

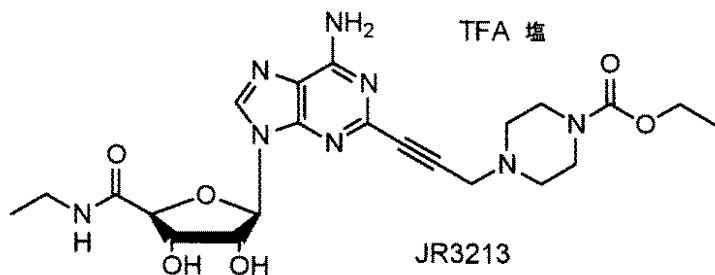
APCI m/z (相対強度) 445.3 (MH^+ , 100), 427.4(40), 254.4(4).

20

【 0 2 1 2】

実施例 1 5 : 4 - 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (J R 3 2 1 3)

【化 1 0 1】



30

適当な出発物質、および本明細書に記載の方法を用いて、表題化合物を製造する。結果は次の通りである。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8.48 (s, 1 H), 6.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 4.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.35 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.13 (q, 3.42 (m, 2 H), .

^{13}C NMR ($\text{CD}_3\text{OD } d_4$) .

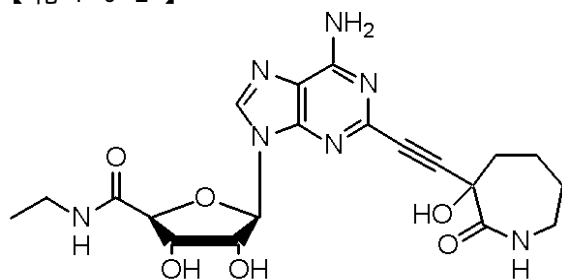
APCI m/z (相対強度) 503.4 (MH^+ , 100), 330.3 (6).

40

【 0 2 1 3】

実施例 1 6 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - アゼパン - 3 - イルエチニル) プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 4 3 A 、 J R 3 2 4 3 B)

【化 1 0 2】



JR3243

10

ヨードNECA（アルキン 62 mg、0.41 mmol）35 mg（0.081 mmol）、DMF 2 ml、アセトニトリル 4 ml、TEA 0.2 ml、 $d(PPh_3)_4$ 、CuI を室温で一晩攪拌した（11/29/01）。反応は黄褐色～褐色沈殿を生じた。TLC（20% MeOH/CH₂Cl₂）は、反応が完結したことを示す（ヨードNECA の r.f. = 0.67、生成物の r.f. = 0.45）。セライトにより濾過した混合物を、DMF（3 × 2 ml）で洗浄し、真空下で蒸発させ、褐色油を得た。（MeOH を添加すると、固体が沈殿する。従って、DMF を用いて準備用プレートに加えた。）

【0 2 1 4】

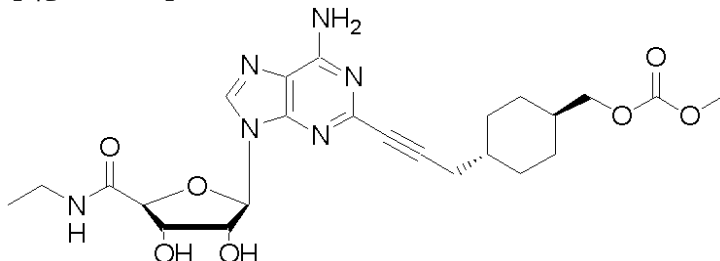
本明細書に記載の一般的方法 4 に従い、かつ本明細書に記載の適当な中間化合物から、次の化合物を製造し得る。

20

【0 2 1 5】

実施例 17：N-エチル-2-〔3-〔トランス-4-（メトキシカルボニルオキサメチル）-シクロヘキシル]-1-プロピン-1-イル〕アデノシン-5'-ウロナミド（ATL 214）

【化 1 0 3】



30

収量 3.4 mg（10%）

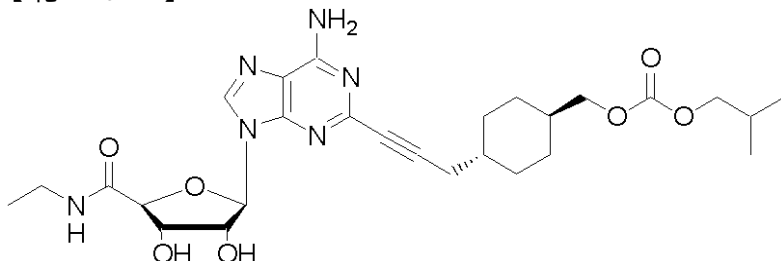
¹H NMR (CD₃OD) 1.18 (t, 3H, -NHCH₂CH₃), 1.03-1.20, 1.51-1.70, 1.79-1.85, 1.94-2.01 (4 x m, 10H, シクロヘキシル), 2.35 (d, 2H, -C₆H₁₀CH₂CC-), 3.46 (m, 2H, -NHC₂H₅), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.94 (d, 2H, -C₆H₁₀CH₂O-), 4.29 (dd, 1H, 3'-H), 4.45 (d, 1H, 4'-H), 4.72 (dd, 1H, 2'-H), 5.97 (d, 1H, 1'-H), 8.27 (s, 1H, 8-H).
APCI m/z 517.4 (M+H⁺).

【0 2 1 6】

実施例 18：N-エチル-2-〔3-〔トランス-4-（イソブトキシカルボニルオキサメチル）シクロヘキシル]-1-プロピン-1-イル〕アデノシン-5'-ウロナミド（ATL 215）

40

【化 1 0 4】



50

収量 8 . 5 m g (3 0 %)

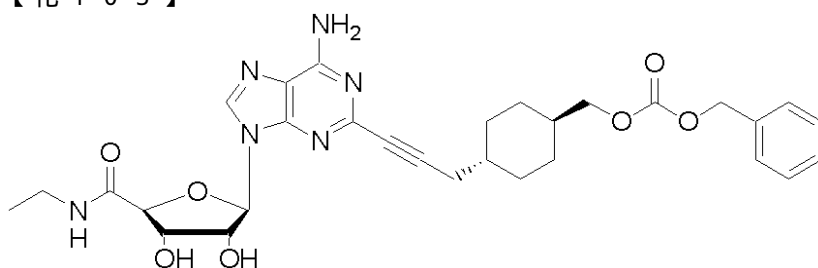
^1H NMR (CD_3OD) 0.94 (d, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (t, 3H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$), 1.04-1.24, 1.54-1.72, 1.79-2.03 (3 x m, 11H, シクロヘキシル, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.38 (d, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{CC}-$), 3.43 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$), 3.89, 3.94 (2 x d, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.30 (dd, 1H, 3' -H), 4.46 (d, 1H, 4' -H), 4.71 (dd, 1H, 2' -H), 6.00 (d, 1H, 1' -H), 8.37 (br s, 1H, 8-H).

APCI m/z 559.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【 0 2 1 7 】

実施例 19 : N - エチル - 2 - { 3 - [トランス - 4 - (ベンゾオキシカルボニルオキサ
メチル) シクロヘキシル] - 1 - プロピン - 1 - イル } アデノシン - 5' - ウロナミド (10
A T L 2 1 6)

【 化 1 0 5 】



収量 1 . 0 m g (3 %)

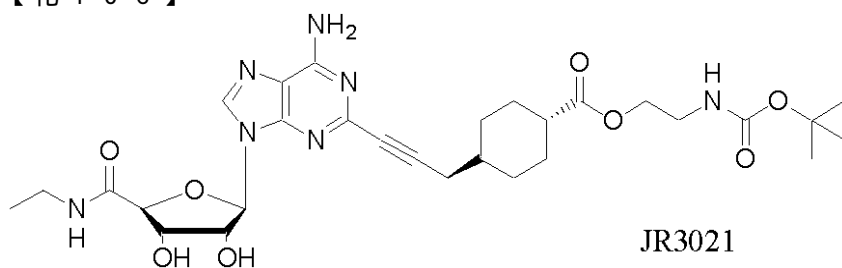
^1H NMR (CD_3OD) 1.17 (t, 3H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$), 1.03-1.23, 1.52-1.71, 1.78-1.86, 1.93-2.02 (4 x m, 10H, シクロヘキシル), 2.35 (d, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{CC}-$), 3.45 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$), 3.97 (d, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{O}-$), 4.29 (dd, 1H, 3' -H), 4.45 (d, 1H, 4' -H), 4.72 (dd, 1H, 2' -H), 5.13 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5.97 (d, 1H, 1' -H), 7.33-7.37 (m, 5H, Ar), 8.30 (br s, 1H, 8-H).

APCI m/z 593.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【 0 2 1 8 】

実施例 20 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロ
キシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニ
ル } シクロヘキサンカルボン酸 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチルエステ
ル 30

【 化 1 0 6 】

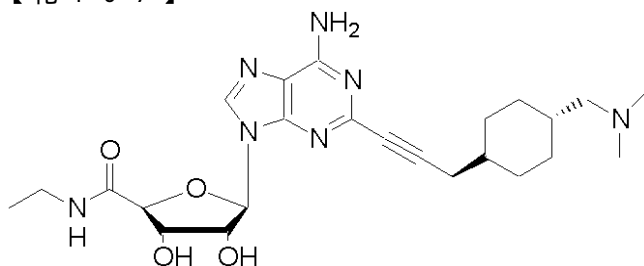


JR3021

【 0 2 1 9 】

実施例 21 : 5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキシル) - プロパ - 1 - イニル] - プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ
フラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 2 0 2 3) 40

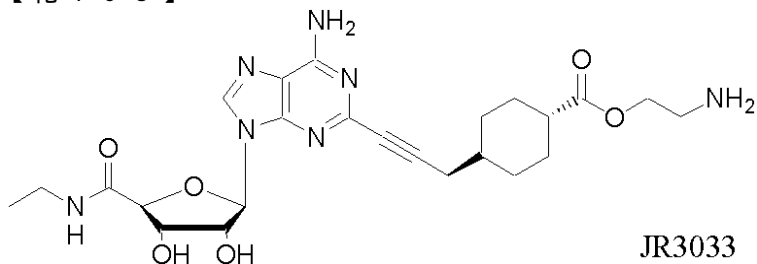
【化 1 0 7】



【 0 2 2 0】

実施例 22 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } シクロヘキサンカルボン酸 2 - アミノエチルエステル (J R 3 0 3 3) 10

【化 1 0 8】



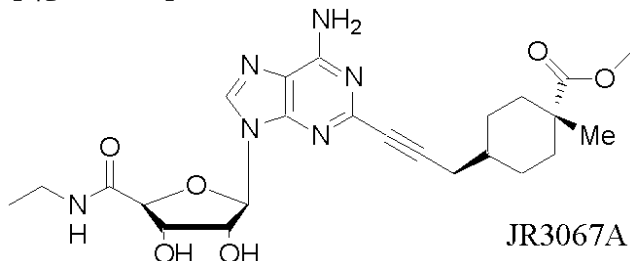
JR3033

20

【 0 2 2 1】

実施例 23 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - 1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (J R 3 0 6 7 A)

【化 1 0 9】



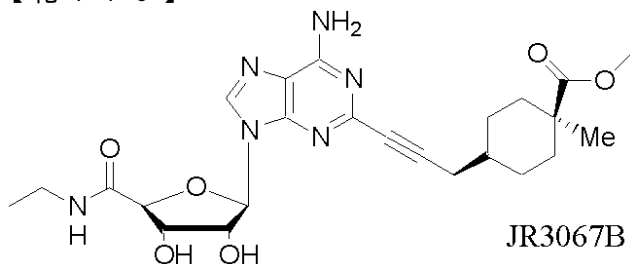
JR3067A

30

【 0 2 2 2】

実施例 24 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - 1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (J R 3 0 6 7 B)

【化 1 1 0】



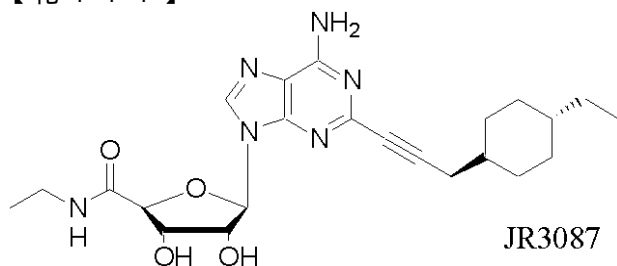
JR3067B

40

【 0 2 2 3】

実施例 25 : 5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - エチル - シクロヘキシル) - プロパ - 1 - イニル] - プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 0 8 7)

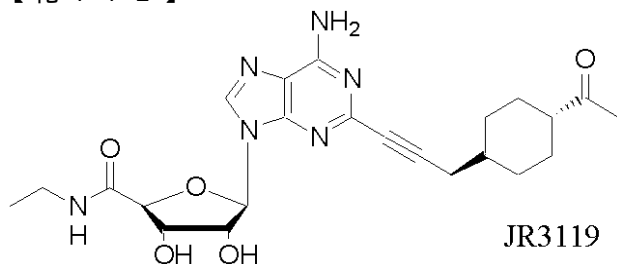
【化 1 1 1】



【 0 2 2 4】

実施例 26 : 5 - { 2 - [3 - (4 - アセチル - シクロヘキシル) - プロパ - 1 - イニル] - 6 - アミノプリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 1 9)

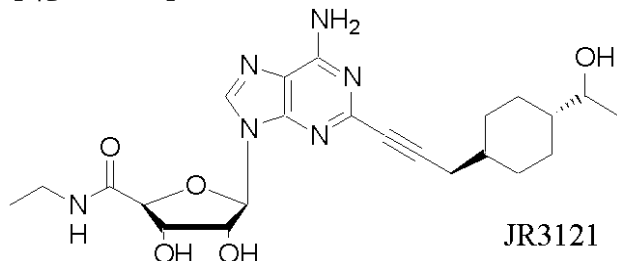
【化 1 1 2】



【 0 2 2 5】

実施例 27 : 5 - (6 - アミノ - 2 - { 3 - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) シクロヘキシル] - プロパ - 1 - イニル } - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド

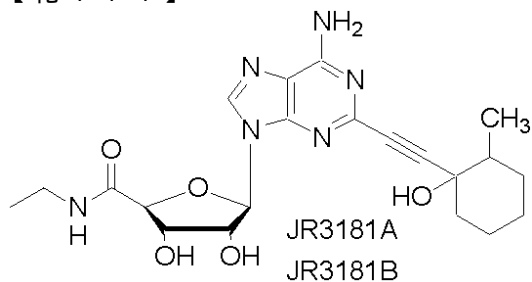
【化 1 1 3】



【 0 2 2 6】

実施例 28 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - シクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 1 8 1 A 、 J R 3 1 8 1 B)

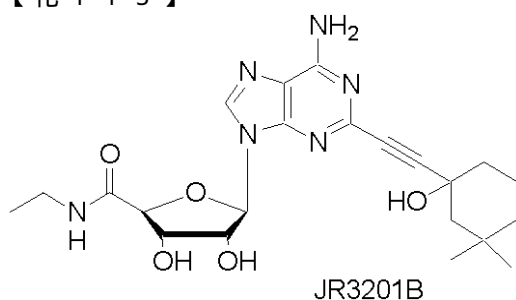
【化 1 1 4】



【 0 2 2 7】

実施例 29 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルシクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 0 1 B)

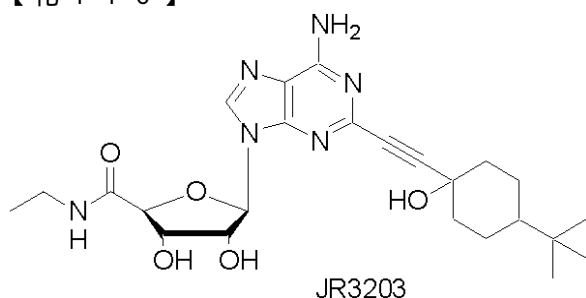
【化 1 1 5】



【 0 2 2 8】

実施例 30 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 0 3)

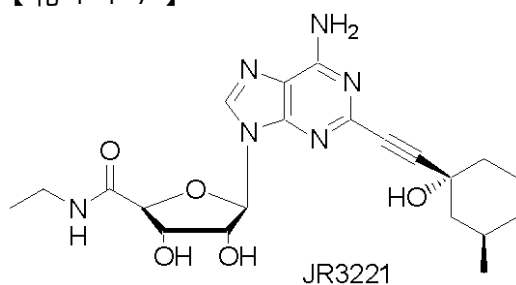
【化 1 1 6】



【 0 2 2 9】

実施例 31 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 2 1)

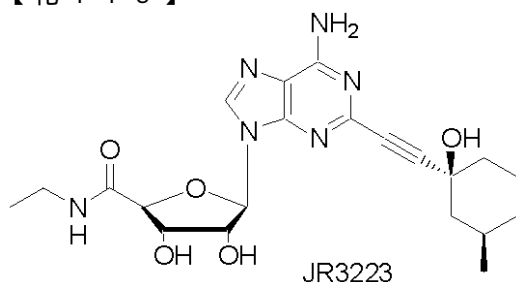
【化 1 1 7】



【 0 2 3 0】

実施例 32 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロヘキシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 2 3、A T L 2 0 3)

【化 1 1 8】



【 0 2 3 1】

実施例 33 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (2 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘ

10

20

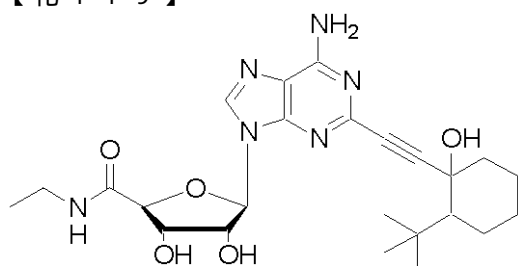
30

40

50

キシルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 2 7)

【化 1 1 9】



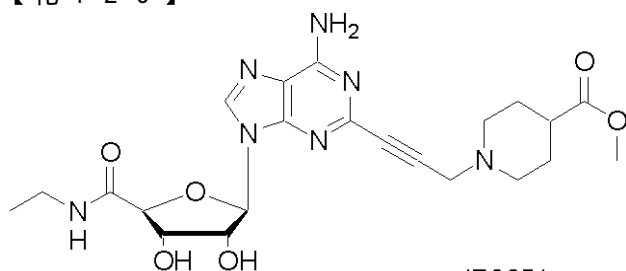
JR3227

10

【 0 2 3 2 】

実施例 3 4 : 1 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (J R 3 2 5 1)

【化 1 2 0】



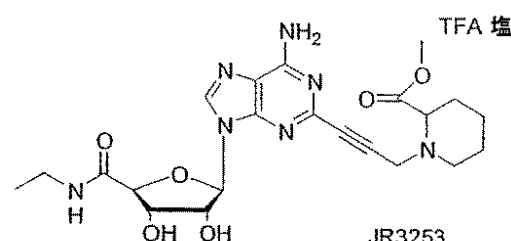
JR3251

20

【 0 2 3 3 】

実施例 3 5 : 1 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (J R 3 2 5 3)

【化 1 2 1】



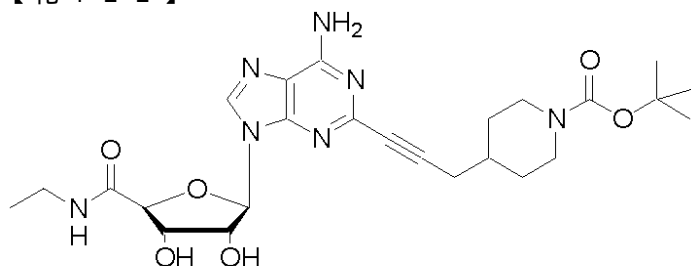
JR3253

30

【 0 2 3 4 】

実施例 3 6 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (J R 3 2 5 9)

【化 1 2 2】



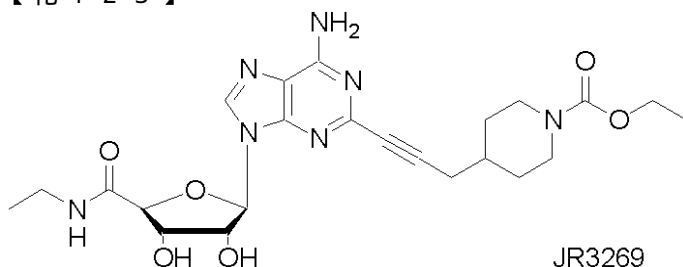
JR3259

50

【 0 2 3 5 】

実施例 37 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (J R 3 2 6 9)

【 化 1 2 3 】

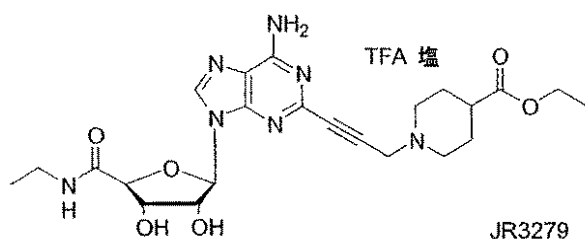


10

【 0 2 3 6 】

実施例 38 : 1 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (J R 3 2 7 9)

【 化 1 2 4 】

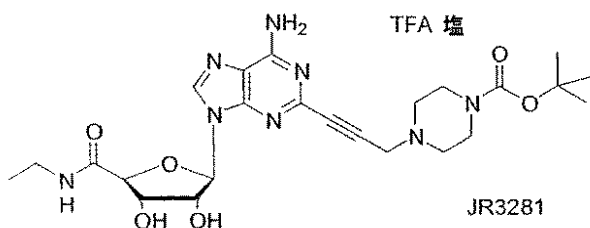


20

【 0 2 3 7 】

実施例 39 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (J R 3 2 8 1)

【 化 1 2 5 】

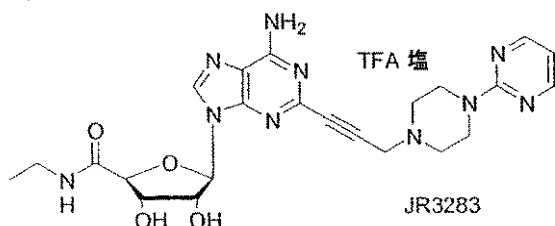


30

【 0 2 3 8 】

実施例 40 : 5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパ - 1 - イニル] プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 8 3)

【 化 1 2 6 】



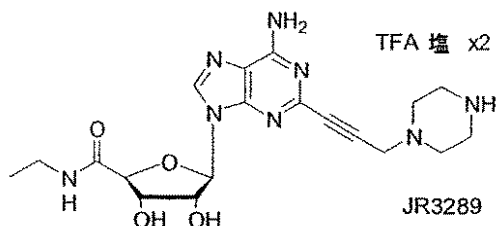
40

【 0 2 3 9 】

50

実施例 41 : 5 - [6 - アミノ - 2 - (3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパ - 1 - イニル) プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 3 2 8 9)

【化 1 2 7】

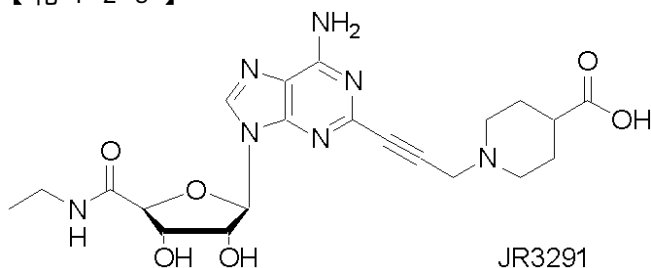


10

【 0 2 4 0 】

実施例 42 : 1 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (J R 3 2 9 1)

【化 1 2 8】

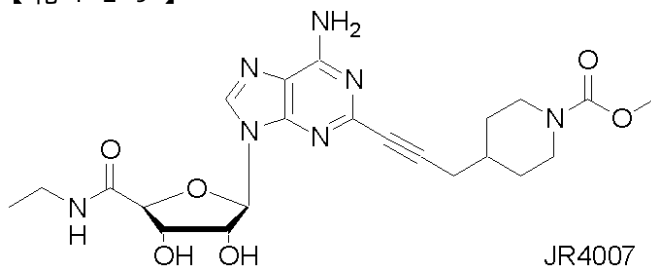


20

【 0 2 4 1 】

実施例 43 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (J R 4 0 0 7)

【化 1 2 9】

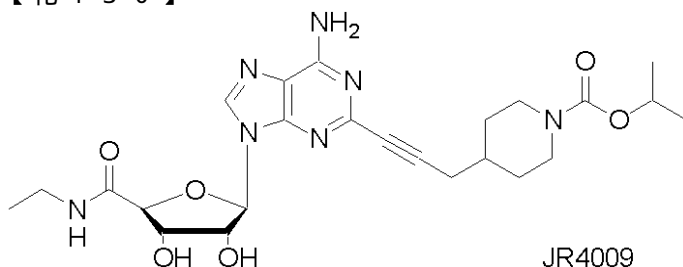


30

【 0 2 4 2 】

実施例 44 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (J R 4 0 0 9)

【化 1 3 0】



40

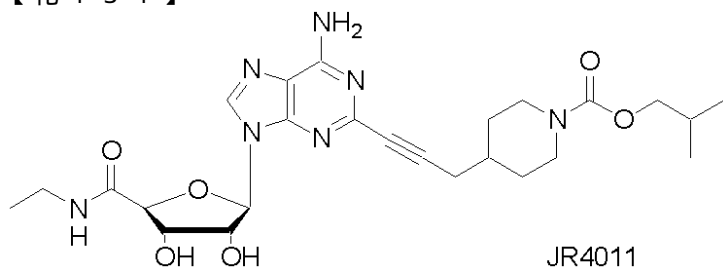
【 0 2 4 3 】

実施例 45 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (J R 4 0 0 9)

50

ル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル (J R 4 0 1 1)

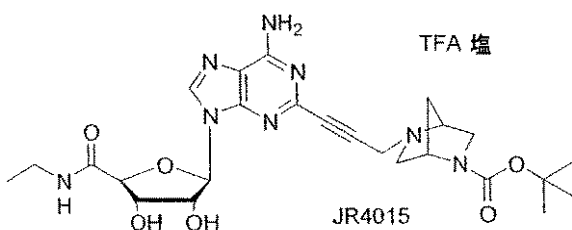
【化 1 3 1】



【 0 2 4 4 】

実施例 4 6 : 5 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (J R 4 0 1 5)

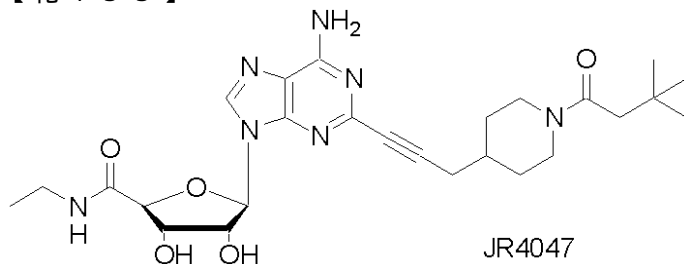
【化 1 3 2】



【 0 2 4 5 】

実施例 4 7 : 5 - (6 - アミノ - 2 - { 3 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - ブチリル) - ピペリジン - 4 - イル] - プロパ - 1 - イニル } プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 4 0 4 7)

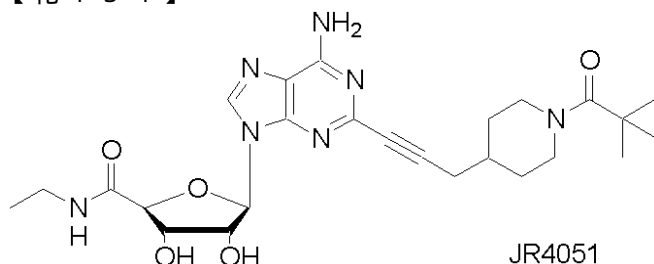
【化 1 3 3】



【 0 2 4 6 】

実施例 4 8 : 5 - (6 - アミノ - 2 - { 3 - [1 - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニル) - ピペリジン - 4 - イル] - プロパ - 1 - イニル } - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 4 0 5 1)

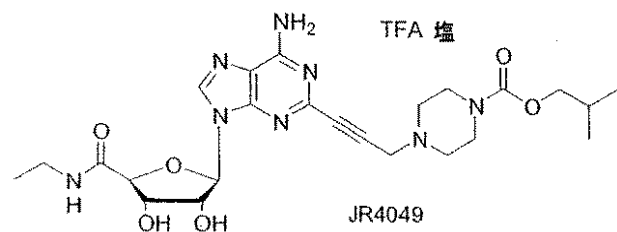
【化 1 3 4】



【 0 2 4 7 】

実施例 4 9 : 4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - プロパ - 2 - イニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル (J R 4 0 4 9)

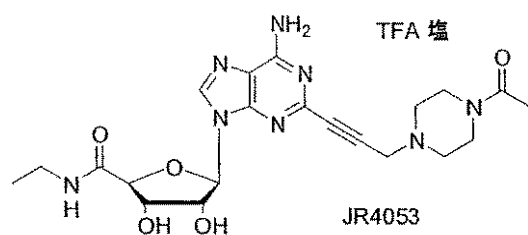
【化 1 3 5】



【 0 2 4 8】

実施例 50 : 5 - { 2 - [3 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパ - 1 - イニル] - 6 - アミノ - プリン - 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (J R 4 0 5 3)

【化 1 3 6】

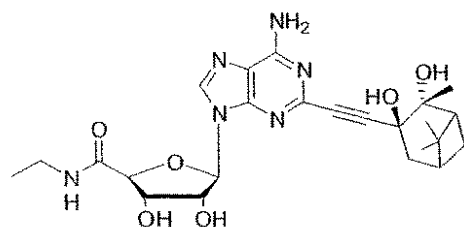
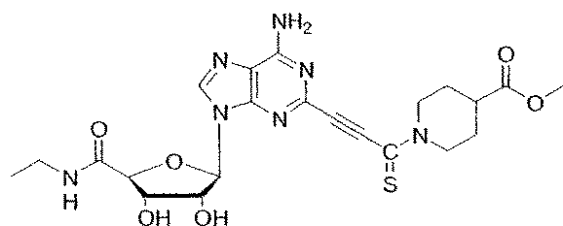


【 0 2 4 9】

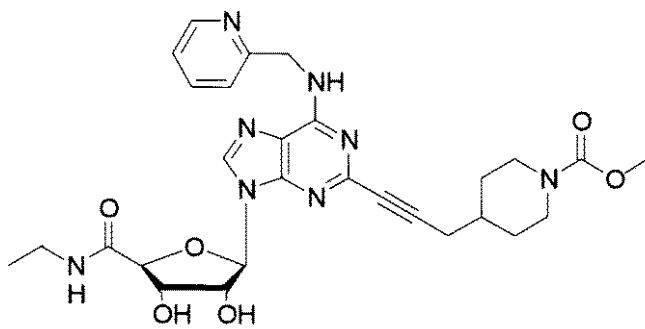
実施例 51 :

本明細書に記載の一般的方法により、かつ適当な中間化合物から、次の化合物を製造し得る。

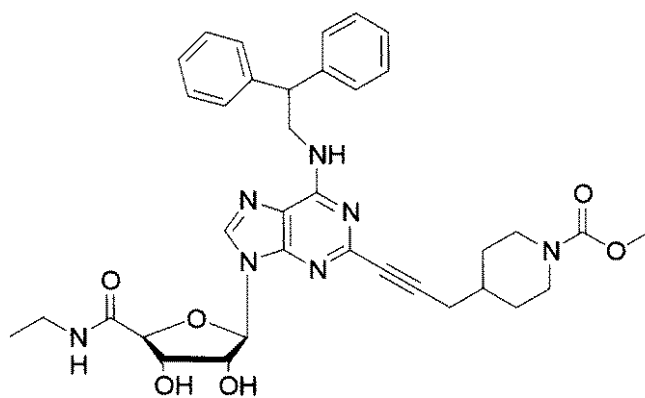
【化 1 3 7】



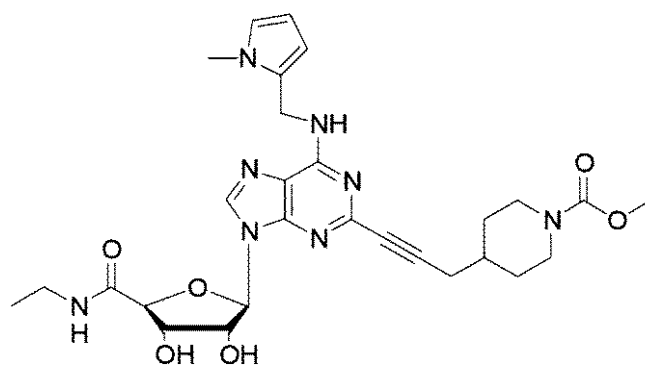
【化 1 3 8】



10

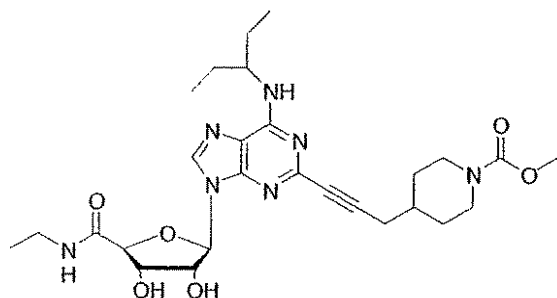


20

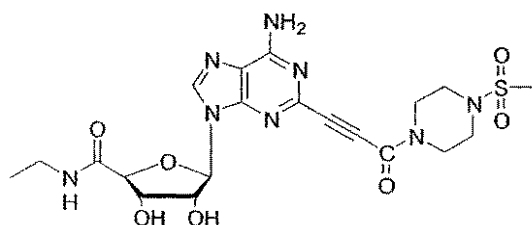


30

【化 1 3 9】



10



20

【0 2 5 0】

実施例 5 2：予備的試験管内研究

A₂AAR アゴニスト（最初、WRC - 0 4 7 0、そして最近、ATL 1 4 6 e および ATL 1 9 3）の作用を、試験管内、および急性炎症の動物モデルでの食細胞において研究した。結果は、該化合物が強力なアゴニストであり、かつ抗炎症応答をもたらすことを、試験管内および生体内共に示した。ヒト PMNL（8 4 3 受容体 / 細胞）への該化合物の作用を特徴付け、かつ A₂AAR を定量した。A₂AAR アゴニストは、PMNL の細胞内サイクリック AMP 濃度を増加させるが、フィブリノーゲンコート表面への TNF 増強性接着を減少させることを証明した。A₂AAR アゴニストは、接着性 PMNL からの TNF 刺激性スーパーオキシド放出を低減する。該スーパーオキシド放出を、A₂AAR アンタゴニスト ZM 2 4 1 3 8 5（ZM）で完全に遮断する。さらに、A₂AAR アゴニストは、全血アッセイでの PMNL の酸化活性を低減させ、かつ生物学的表面へ接着した活性化 PMNL の脱顆粒を減少させた。ロリプラムは、上で考察した PMNL の活性への全作用を、相乗的に強める。最後に、タンパク質キナーゼ A 阻害剤 H - 8 9 は、PMNL の酸化バーストに対する A₂AAR アゴニストの阻害作用を完全に逆転させた。該発見は、A₂AAR アゴニストが、食細胞への直接的作用により、生体内での炎症を調節するであろうことを示す。

30

【0 2 5 1】

ヒト単球の A₂AAR の活性化も、TNF 放出を強力に阻害することを示した。このことは、A₂AAR アゴニストの抗炎症作用を説明している。ATL 1 4 6 e は、LPS 刺激性ヒト単球 TNF 産生の阻害において、CGS 2 1 6 8 0 より強力であり、これは、選択的 A₂AAR アンタゴニスト ZM 2 4 1 3 8 5 により逆転される作用である。該データは、A₂AAR アゴニストが、A₂AAR 介在性抗炎症作用を発揮し、かつ単球による TNF 産生を低減させることを示す。

40

【0 2 5 2】

実施例 5 3：生体内研究

用量応答研究：敗血性ショックのマウスモデル

図 1 は、大腸菌 0 2 6 : B 6 LPS (Difco) を腹腔内 (i.p.) 投与した、C 5 7 B L / 6 マウスの死亡率を説明する。該データから、マウスの死亡率の研究のために、用量 1 2 . 5 m g / k g の LPS を選択した。該研究により、同じ C 5 7 B L / 6 バックグラウンド由来の A₂A ノックアウトマウスの作成が可能である（以下参照）。さらに、該モデ

50

ルは、内毒素血症および敗血性ショックでの多重システム臓器不全の優れたモデルとして有効であった。

【0253】

A_{2A} AR アゴニストは、敗血性ショックのマウスモデルの死亡率を低減させる

該実験 (n = 15 ~ 16 / 群; LPS 12.5 mg / kg) において、対照動物を ATL146e で処置したものと比較した。アゴニストを、6 時間間隔で 24 時間、腹腔内投与した。同時に、初期腹腔内用量の LPS を開始した。利用した、初期投薬量の ATL146e は 5 mg / kg であった。死から保護されたこと (p = 0.0002) を図 2 で説明する。

【0254】

最大投薬量 (ATL146e) で、完全な保護を達成する。4 日間生き延びた動物は全て完全に回復する。対照ビークル (リン酸緩衝液食塩水、腹腔内投与) を投与したマウスでの死亡率は 75 % であるのに対し、最大投薬量 (ATL146e) での 4 日目生存率は 100 % である。敗血性ショックモデルでの死亡率に対する A_{2A} AR アゴニストの作用は、敗血性ショックの同様のモデルで用いた、他の「抗炎症」薬 (コルチコステロイド、抗 LPS モノクローナル抗体、抗 TNF モノクローナル抗体、可溶性 TNF 受容体、および IL-1 受容体アンタゴニストを含む) に対して十分に優れたオーダーである。

【0255】

ATL146e は、内毒素誘導性敗血性ショック発生のマウスモデル (なおかつ治療の開始を遅らせた) での死亡率を低減させた。該実験 (n = 15 ~ 16 / 群; LPS 12.5 mg / kg) において、LPS 投与後、様々な時間から 6 時間間隔で、ATL146e を用量 5 mg / kg で腹腔内投与した (計 4 用量)。結果を図 3 で説明する。LPS 投与後 24 時間遅延してなお、ATL146e は死から保護した。敗血症、および敗血性ショックの患者は大抵、症状の発生の何時間も後に診断され、そして処置されるため、該実験は重要である。数時間のみの遅延は、LPS および / または TNF に対するモノクローナル抗体での該モデルにおいて、任意の保護作用を促進した。従って、A_{2A} アゴニストは、さらに進行した重症敗血症でさえ有効である。

【0256】

実施例 54 : 保護作用

内毒素誘導性敗血性ショックのマウスモデルでの死亡率に対する ATL146e の保護作用は、A_{2A} 受容体に特異的である。2 実験のストラテジーを利用し、ATL146e で観察した死亡率に対する保護作用の特異性、および A_{2A} AR 受容体による内毒素誘導性ショックを示した。A_{2A} AR の特異的、強力、かつ高選択的アンタゴニストである、ZM241385 (ZM) を用いた。図 4 で説明するように、ZM のみでは、内毒素誘導性敗血性ショックに続く死からマウスを保護しない。しかしながら、ZM を等しいモル濃度 (3 mg / kg) の ATL146e と共に投与すると、ATL146e の保護効力をほぼ排除する。従って、特異的 A_{2A} AR アンタゴニストは、ATL146e の作用を有し、A_{2A} アゴニストで観察する生存効果をほぼ排除する。該実験において、両薬物投与を LPS 投与後 12 時間で開始し、6 時間間隔で 24 時間、投与した。

【0257】

ホモ接合 A_{2A} ノックアウトマウスを、ヘテロ接合体の雌雄から作成した。該マウスは A_{2A} - AR を欠き、これは、PCR、および選択的 A_{2A} AR モノクローナル抗体を用いた、野生型および A_{2A} ノックアウトマウスの脳での A_{2A} AR の局在性研究により、確認した (図 5)。変異型 A_{2A} AR を、マイクロサテライトアシスト選択を用いて、C57BL / 6J バックグランドに導入した。該 A_{2A} ノックアウトマウスを用いて、マウス敗血性ショックモデルでの ATL146e の保護作用の特異性をさらに調べた (図 1)。LPS 用量は再び 12.5 mg / kg であり、それぞれの群で約 10 匹の動物を含んでいた。ATL を 5 mg / kg で投与 (LPS 接種の 12 時間後に開始) し、6 時間間隔で 4 用量投与した。図 1 で見られるように、ATL146e の保護作用は、A_{2A} AR レベルでの A_{2A} アゴニストの特異性を強力に保護しながら、A_{2A} ノックアウトマウスで完

10

20

30

40

50

全に消失する。

【0258】

実施例55：大腸菌でのマウス処置

マウスに生きた大腸菌を投与し、抗生物質（セフトリアキソン）で処置した。マウス対照群を抗生物質のみで処置した。全マウスに、20000000の大腸菌を時間0で腹腔内投与した。上記のように、マウスを、時間0で1回、セフトリアキソンで処置するか、または6時間間隔で8回、50 μ g/kg ATL146eで処置した。結果を図6で説明する。

【0259】

実施例56：IL-6およびランテスの腎産生の減少

メスC57BL/6マウスに、大腸菌 LPS (60 ng)、および精製大腸菌志賀毒素2 (Stx2、12 ng)を時間0で投与した。ATL-146eまたはATL-203 (共に、50 μ g/kg)を、時間0で腹腔内投与した。動物を6時間で屠殺し、処理および分析のため、腎臓を取り出した。IL-6タンパク質は、6時間のLPS/Stx2により、生理食塩水対照と比較して45倍、増加した。両ATL化合物は、LPS/Stx2に曝露したマウス由来のものの約16%、腎IL-6レベルを強く低減させた(図7)。

【0260】

マウスでの腎好中球集積の減少

マウスに、精製Stx2 2.4 ngを時間0で腹腔内投与し、処置を時間0で開始し、その後12時間毎にATL-203化合物ありで、またはなしで処置した。3 μ の厚さにカットした、固定そしてパラフィン包埋した腎臓試料を、分析前に好中球特異的抗体などと反応させた。図9で説明する、Stx2の注射の48時間後に得た腎臓の結果は、Stx2が好中球陽性系球体において8.5倍増加を引き起こすことを示す。ATL-203は、Stx2陽性試料の40%に対して、これを有効に減少させた。系球体内の好中球を除く、高倍率視野当たりの腎皮質の好中球数平均について48時間後の試料を測定すると、同様の結果を得た。48時間後の腎臓での好中球の集積は、されらる腎傷害を導き、そして4日目での該動物の死の典型的原因となる、必然的な事象である。

【0261】

該データは、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストが、C57BL/6マウスの腎臓での好中球のStx2依存性侵襲を有効に低減させることを示す(図9)。ATL-203の作用を、Stx2のみ(LPSなし)に曝露したマウスで示したため、該結果はさらなる重要性をもつようになる。

【0262】

上記刊行物、特許、および特許文献は全て、引用により個々に取り込まれるように、引用により本明細書に取り込まれる。本発明は、様々な具体的かつ好ましい実施態様および技術を参照して、記載された。しかしながら、本発明の精神および範囲内で、多くのバリエーションおよび変更が成されることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0263】

【図1】図1は、A_{2A}ARアゴニストATL146e(ATL)由来の用量依存性応答、および大腸菌026:B6 LPS誘導性内毒素血症からのマウスの保護を説明する。

【図2】図2は、LPSで処置されたマウスの生存でのATL146e(DWH)の用量依存性応答を説明する。

【図3】図3は、A_{2A}ARアゴニストATL146e(ATL)が、治療の開始が遅れた後に、LPS誘導性内毒素血症からマウスを保護することを説明する。

【図4】図4は、A_{2A}ARアンタゴニストZM241385(ZM)が、LPSで処置されたマウスでのATL146e(ATL)による保護を阻害することを説明する。

【図5】図5は、A_{2A}ARアゴニストATL146eが、野生型マウスと比較して、A_{2A}ARノックアウトマウスを、大腸菌026:B6 LPS誘導性内毒素血症からほと

10

20

30

40

50

んど保護しないことを説明する。

【図6】図6は、ATL146e(ATL)が、抗生物質のみで処置されたマウスと比較して、生きた大腸菌を注射され、かつ抗生物質(セフトリアキソン)で処置されたマウスの生存率の増加を説明する。

【図7】図7は、ATL-146eおよびATL-203を用いての、LPS/Stx2に6時間曝露されたマウスでの腎IL-6の減少を説明する。

【図8】図8は、ATL-146eおよびATL-203を用いての、LPS/Stx2に6時間曝露されたマウスの腎臓試料でのケモカイン腎ランテスの減少を説明する。

【図9】図9は、ATL-203を用いての、C57BL/6マウスの腎臓での好中球の侵襲の減少を説明する。

10

【図1】

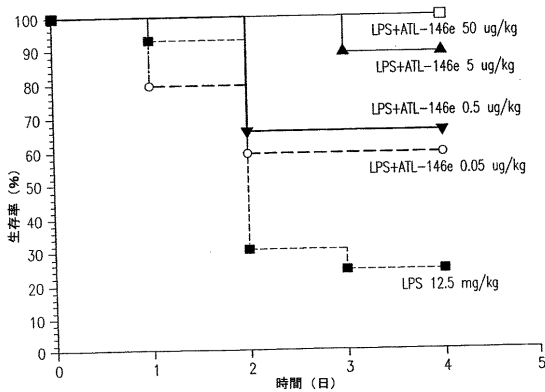


図1

【図3】

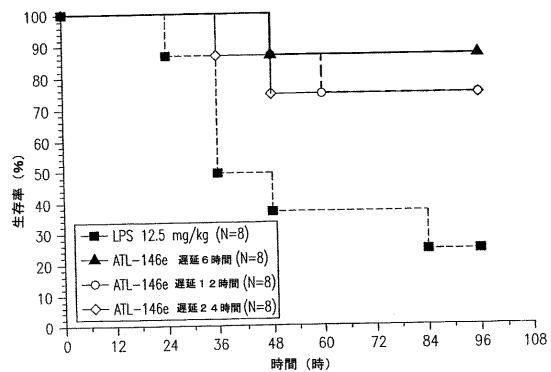


図3

【図2】

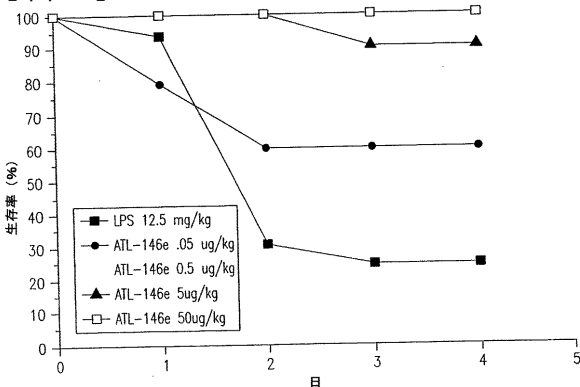


図2

【図4】

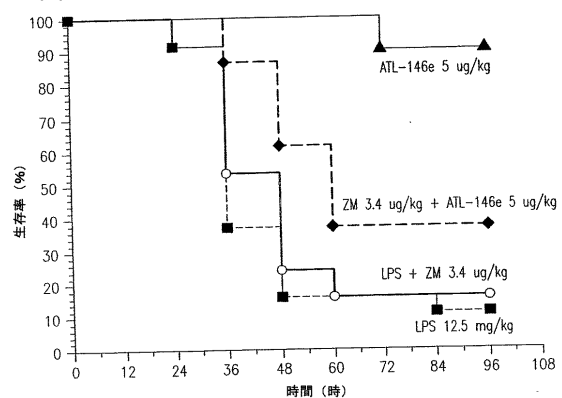


図4

【 図 5 】

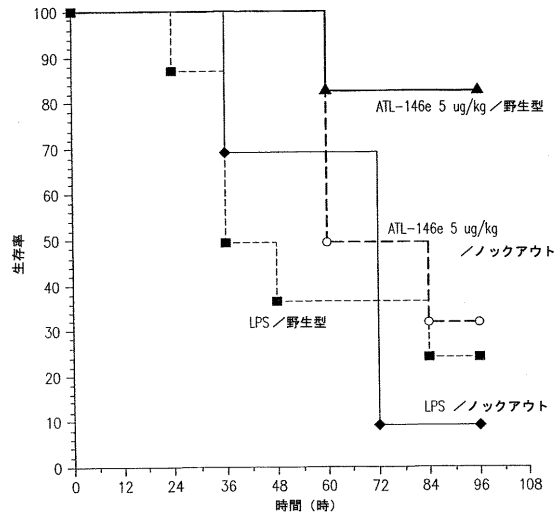


図 5

【 図 6 】

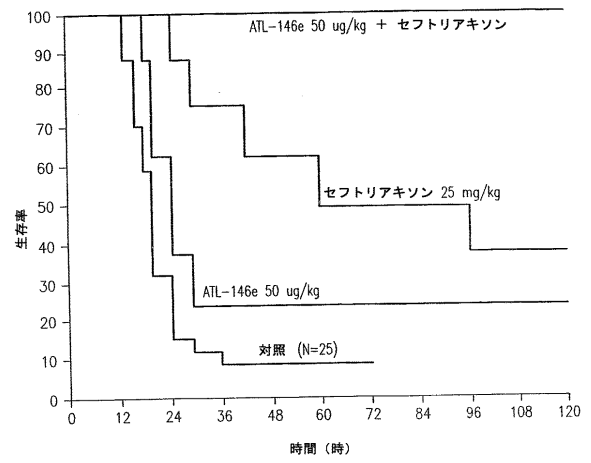


図 6

【 図 7 】

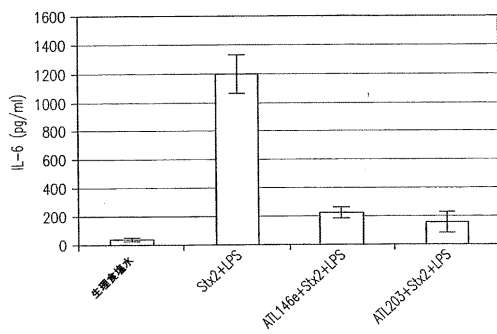


図 7

【 図 9 】

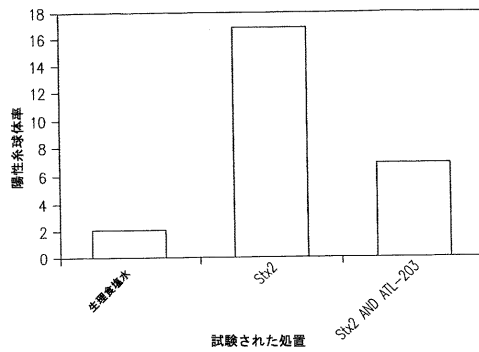


図 9

【 図 8 】

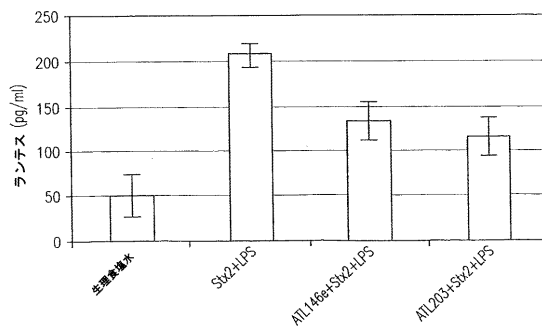


図 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/11146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/52

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)

IPC 7 A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, 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	WO 00 72799 A (LINDEN JOEL M ; UNIV VIRGINIA (US); SAREMBOCK IAN J (US); SULLIVAN) 7 December 2000 (2000-12-07) claims 1-3 page 13, line 27 - line 32 page 20, line 17	1-17, 19-25, 35, 42-53, 55, 72-74
Y	US 5 877 180 A (LINDEN JOEL M ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02) claims 1-3 figure 3	1-74
Y	WO 99 34804 A (UNIV VIRGINIA) 15 July 1999 (1999-07-15) claims 1,3 page 12, line 11 - line 32	1-74
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2003

Date of mailing of the international search report

25/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beranová, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/11146

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SULLIVAN G W ET AL: "NEUTROPHIL A2A ADENOSINE RECEPTOR INHIBITS INFLAMMATION IN A RAT MODEL OF MENINGITIS: SYNERGY WITH THE TYPE IV PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR, ROLIPRAM"</p> <p>JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, CHICAGO, IL, US, vol. 180, no. 5, November 1999 (1999-11), pages 1550-1560, XP000978330 ISSN: 0022-1899 * page 1558, left-hand column, last paragraph *</p>	1-74
Y	<p>BUSTER B(A) ET AL: "The effect of adenosine receptor agonists on neutrophil pleocytosis and blood-brain barrier pathophysiology in experimental bacterial meningitis"</p> <p>PROGRAM AND ABSTRACTS OF THE INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, XX, XX, vol. 37, 1997, page 39 XP002104913 * abstract *</p>	1-74
Y	<p>SULLIVAN G W ET AL: "ROLE OF A2A ADENOSINE RECEPTORS IN INFLAMMATION"</p> <p>DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 45, no. 3/4, November 1998 (1998-11), pages 103-112, XP000978332 ISSN: 0272-4391 page 109, left-hand column, paragraph 3</p>	1-74
Y	<p>SULLIVAN GW ET AL: "The specific type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram combined with adenosine reduces tumor necrosis factor-alpha-primed neutrophil oxidative activity"</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPHARMACOLOGY, ELMSFORD, NY, US, vol. 17, no. 10, 1995, pages 793-803, XP002104914 ISSN: 0192-0561 * abstract *</p>	1-74
Y	<p>US 6 350 735 B1 (MONAGHAN SANDRA MARINA) 26 February 2002 (2002-02-26) claims 1,22</p>	1-71,74
Y	<p>WO 01 94368 A (STEPHENSON PETER THOMAS ; PFIZER LTD (GB); MANTELL SIMON JOHN (GB);) 13 December 2001 (2001-12-13) claims 1,47,48,51</p>	1-71,74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/11146

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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 1 - 73 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:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 Application No. PCT/US 03 11146

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1 - 7 and 72 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "A2A adenosine receptor agonist", "anti-pathogenic agent" and "type IV phosphodiesterase inhibitor". The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula (I) and rolipram.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/11146

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0072799	A	07-12-2000	AU 5294100 A WO 0072799 A2 US 6514949 B1	18-12-2000 07-12-2000 04-02-2003
US 5877180	A	02-03-1999	US 2002082240 A1 US 6514949 B1	27-06-2002 04-02-2003
WO 9934804	A	15-07-1999	AU 2108299 A CA 2317093 A1 EP 1044004 A1 JP 2002500188 T WO 9934804 A1 US 2002082240 A1 US 6514949 B1	26-07-1999 15-07-1999 18-10-2000 08-01-2002 15-07-1999 27-06-2002 04-02-2003
US 6350735	B1	26-02-2002	AT 238336 T AU 7548800 A BG 106569 A BR 0011776 A CA 2387531 A1 CN 1358192 T CZ 20021223 A3 DE 60002356 D1 EE 200200193 A EP 1220863 A1 HU 0203483 A2 WO 0127130 A1 JP 2003511459 T NO 20021692 A TR 200200985 T2	15-05-2003 23-04-2001 29-12-2002 12-03-2002 19-04-2001 10-07-2002 14-05-2003 28-05-2003 16-06-2003 10-07-2002 28-02-2003 19-04-2001 25-03-2003 10-04-2002 21-10-2002
WO 0194368	A	13-12-2001	AU 6053701 A BG 107216 A BR 0111263 A EP 1292604 A1 WO 0194368 A1 NO 20025821 A US 2002058641 A1	17-12-2001 30-05-2003 17-06-2003 19-03-2003 13-12-2001 04-02-2003 16-05-2002

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 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 M 7:00	

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジョエル・エム・リンデン

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

(72) 発明者 ゲイル・ダブリュー・サリバン

アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャルロッツビル、テイラーズ・ギャップ・ロード 5 6 8 番

(72) 発明者 ティモシー・エル・マクドナルド

アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャルロッツビル、ジェファーソン・パーク・サークル 2 6 2 5 番

(72) 発明者 ダブリュー・マイケル・シェルド

アメリカ合衆国 2 2 9 3 6 バージニア州アーリーズビル、アーリーズビル・ロード 2 0 7 5 番

(72) 発明者 トム・ジー・オブリグ

アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャルロッツビル、キアサージ・サークル 6 0 1 番

(72) 発明者 ジェイソン・エム・リーガー

アメリカ合衆国 2 2 9 1 1 バージニア州シャルロッツビル、ターンベリー・サークル 3 3 8 8 番

F ターム (参考) 4C057 BB02 LL29 LL33

4C084 AA19 MA17 MA23 MA31 MA35 MA37 MA52 MA56 MA60 MA63

MA65 MA66 NA05 NA14 ZA591 ZA812 ZB051 ZB111 ZB112 ZB331

ZB332 ZB351 ZB352 ZC202

4C086 AA01 AA02 AA03 BC08 EA18 GA16 ZA59 ZA81 ZB05 ZB11

ZB33 ZB35 ZC20