

(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2010-515081

(P2010-515081A)

(43) 公表日 平成22年5月6日(2010.5.6)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
G O 1 T 1/161 (2006.01) G O 1 T 1/161 B 2 G O 8 8

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2009-544971 (P2009-544971)	(71) 出願人	504003226
(86) (22) 出願日	平成20年1月3日 (2008.1.3)		ギリアード・パロ・アルト・インコーポレ イテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月18日 (2009.8.18)		G i l e a d P a l o A l t o , I n c .
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/050117		アメリカ合衆国94404カリフォルニア 州フォスター・シティ、レイクサイド・ド ライブ333番
(87) 国際公開番号	W02008/086096	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成20年7月17日 (2008.7.17)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/878,529	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成19年1月3日 (2007.1.3)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 心筋灌流画像化

(57) 【要約】

本発明は、患者が最大下運動をしている間に、リガデノソンの静脈内（IV）ボラス注射を用いて、冠動脈疾患を診断し、特徴づけるための心筋灌流画像化を実施するための方法に関する。本発明は、ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間、哺乳動物に少なくとも10 μgの少なくとも1つの部分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を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、前記患者が最大下運動をしている間、前記患者に少なくとも $10 \mu\text{g}$ の少なくとも 1 つの部分 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】

前記患者に約 $1000 \mu\text{g}$ 以下の前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記投与される部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの量が約 $600 \mu\text{g}$ を超える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記投与される部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの量が約 $100 \mu\text{g}$ を超える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記投与される部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの量が約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 A_{2A} アデノシン受容体が単一用量で投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが静脈内ボラスによって投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが約 10 秒未満で投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記投与される部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの量が約 $500 \mu\text{g}$ を超える、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが約 $100 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ の範囲の量で投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、CVT-3033、リガデノソンおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、前記患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $600 \mu\text{g}$ の範囲の量の部分 A_{2A} 受容体アゴニストを投与することを含み、前記放射性核種および前記部分 A_{2A} 受容体アゴニストの投与の後に前記心筋が血流の不十分な領域について検査される方法。

【請求項 13】

前記心筋検査が、前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが投与される時間から約 1 分以内に始まる、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの前記投与が冠動脈血流の少なくとも 2 . 5 倍の増加を引き起こす、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

冠動脈血流の前記少なくとも 2 . 5 倍の増加が、前記部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの前記投与から約 1 分以内に達成される、請求項 14 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

前記放射性核種および前記部分 A₂A アデノシン受容体アゴニストが別々に投与される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

前記放射性核種および前記部分 A₂A アデノシン受容体アゴニストが同時に投与される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 18】

冠動脈血流の前記少なくとも 2.5 倍の増加の持続期間が約 5 分未満である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 19】

冠動脈血流の前記少なくとも 2.5 倍の増加の持続期間が約 3 分未満である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、前記患者が最大下運動をしている間、リガデノソンを約 10 ~ 約 600 μg の範囲の量で単一の静脈内ボラスによって投与することを含む方法。

【請求項 21】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、前記患者が最大下運動をしている間、リガデノソンを約 100 ~ 約 500 μg の範囲の量で単一の静脈内ボラスによって投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者が低レベルの運動をしている間に、リガデノソンの静脈内 (IV) ボラス注射を用いて、冠動脈疾患を診断し、特徴づけるための心筋灌流画像化を実施するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

放射性核種剤による心筋灌流画像化 (MPI) は、冠動脈疾患を診断し、特徴づけるための心臓診療の不可欠な部分である [Verani ら (1994 年) Am J Cardiac Imaging 8 巻: 223 ~ 230 頁; Ritchie ら (1995 年) J Am Coll Cardiol 25 巻: 521 ~ 527 頁; Gibbons ら (1999 年) J Am Coll Cardiol 33 巻: 2092 ~ 2197 頁; Braunwald ら (2000 年) J Am Coll Cardiol 36 巻: 970 ~ 1062 頁; および Eagle ら (1996 年) J Am Coll Cardiol 27 巻: 910 ~ 948 頁を参照されたい]。

【0003】

MPI は、²⁰¹Tl タリウム、^{99m}Tc テクネチウム - セスタミビおよび ^{99m}Tc テクネチウム - テトロフォスミンなどの放射性医薬品が血流に従って分散する原理に基づく、非侵襲性の技術である。画像化プロトコルは、2 セットの画像が得られることを必要とする: 1 つは安静時に得られ、2 つ目は、冠動脈血流を増加させる条件、例えば運動または薬理的ストレス剤 (例えば、冠血管拡張薬) の投与の下で得られる (「ストレススキャン」)。薬理的ストレス剤は、十分に運動をすることができない患者で用いられる。これらの剤は、冠動脈を拡張することによって、冠動脈血流を増加させる。

【0004】

2005 年に、米国のストレス MPI を受けた患者の 46%、またはほぼ 4,300,000 人の患者が、薬理的剤 アデノシンおよびジピリダモール (両方ともに血管拡張薬)、または強心薬 ドブタミンで試験された (Nuclear Medicine Market Summary Report, 2006 年 11 月、IMV Medical Information Division, Inc.)。運動の代わりに薬理的ス

10

20

30

40

50

トレスを用いる最もよくある理由は、整形外科の問題、変時性機能不全、体調不良、左脚ブロックまたは右心室性ペースキング、および時折、関連する投薬を停止することができないことが原因である。

【0005】

アデノシン、ジピリダモールおよびドブタミンは短時間注入液として投与され、その後、放射性医薬品の投与が続く。これらの剤は望ましくない副作用と関連しているので、あまり理想的ではない (Belardinellicら、1998年、J Pharmacol Exp Ther 284巻: 1066~1073頁; Shryockら、1998年、Circulation 98巻: 711~718頁)。

【0006】

アデノシンは、冠動脈 A_{2A} アデノシン受容体を活性化することによって、冠血管拡張作用および冠動脈血流の増強を誘導する。アデノシンは、インビボで10秒未満の半減期を有し、したがってアデノシン投与の停止後、血流は速やかに安静状態に戻る。これらの理由から、アデノシンは連続注入液として投与される。 A_{2A} 受容体を介するその活性に加えて、アデノシンは、副作用プロフィール (房室ブロックおよび気管支痙攣を引き起こす可能性を含む) に寄与する他の3つのアデノシン受容体サブタイプ (A_1 、 A_{2B} および A_3) を活性化することが知られている [Adenoscan (アデノシン) 添付文書 (2000年9月)。Adcerse Reactions. Fujisawa Healthcare, Inc., Deerfield IL; Feoktistovら、1997年、Am Soc Pharmacol and Exp Ther 49巻: 381~402頁]。

【0007】

ヌクレオシド輸送阻害剤であるジピリダモールは、細胞へのその輸送の阻害によってアデノシンの血漿レベルおよび組織レベルを高め、それによってそのクリアランスを減少させる。ジピリダモールはアデノシンのそれより長い半減期を有するので、ジピリダモールの副作用は長期間 (時間) 持続することができる。ジピリダモールのより長い作用持続時間のために、遅延型副作用についての患者の最適なモニタリングは、処置後の継続観察を必要とする。

【0008】

運動をアデノシン試験と組み合わせること (「AdenoEx」) が画像の質を改善し、悪影響を減少させ、患者の受け入れを向上させることを、複数の研究が見出した (非特許文献1)。さらに、冠動脈疾患の検出感度も改善される証拠がある [非特許文献2; 非特許文献3; 非特許文献4; および非特許文献5]。ほとんどの先覚的研究室では、AdenoExは治療標準になっている (非特許文献6)。

【0009】

血管拡張薬は米国のMPI研究の約17%で運動と組み合わせられ (部門IMI。Nuclear Medicine Census Market Summary Reports. Greenbelt, MD, 2006年)、実際、組合せ試験がAmerican Society of Nuclear Cardiologyの診療ガイドライン (Henzlovaら、2006年、「Stress protocols and tracers」)。掲載書: DePeuy EG編、Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures: A Report from the Nuclear Cardiology Quality Assurance Committee: American Society of Nuclear Cardiology、: 171) によって推奨されているが、アデノシンおよびジピリダモールのための食品医薬品局 (FDA) の表示適用には、運動と一緒に使用が含まれていない。

【0010】

CBFを増加させるが末梢血流量をあまり増加させない、新しく、強力な部分 A_{2A} アゴニストが同定された。部分 A_{2A} アゴニスト、特にリガデノソンおよびCVT-303

10

20

30

40

50

3は、投与されるときに迅速な開始および短い持続期間を有する。これらの新化合物の予想外で新たに特定された恩恵は、単一のボーラス静脈内注射で非常に少ない量で投与される場合、それらが非常に有益であるということである。部分 A_{2A} 受容体アゴニストは、わずか $10 \mu g$ の量で、および $600 \mu g$ 以上の高い量で投与することができ、しかも、あるとしてもわずかな副作用で有効であることができる。最適な静脈内用量は、約 $100 \sim 500 \mu g$ の少なくとも1つの部分 A_{2A} 受容体アゴニストを含む。一般的に約 $140 \mu g / kg / 分$ の速度で静脈内に連続的に投与されるアデノシンと比較すると、この量は予想外に少ない。アデノシンとは異なり、部分 A_{2A} 受容体アゴニスト、特にリガデノソンおよび CVT - 3033 の同じ投薬量を、患者の体重に関係なくヒト患者に投与することができる。したがって、心筋画像化のための静脈内ボーラスによる部分 A_{2A} 受容体アゴニストの単一の均一量の投与は、アデノシンの時間依存性および体重依存性投与よりも劇的に単純で、誤りを起こしにくい。

10

【0011】

それらが患者の体重とは無関係に単一のボーラス投薬によって投与される事実により、部分 A_{2A} アゴニストは運動と組み合わせて使用するのに好適かつ安全であるだけでなく、それらはこの種の診断治療で特有の恩恵を提供することが今日発見されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Thomasら、2000年、J Nucl Cardiol; 7巻(5号): 439~46頁

20

【非特許文献2】Thomasら、2004年、Am J Cardiol. 94巻(2A号): 3D~10D、考察10D~11D

【非特許文献3】Samadyら、2002年、J Nucl Cardiol. 9巻: 188~196頁

【非特許文献4】Hashimotoら、1999年、J Nucl Cardio, 6巻: 612~619頁

【非特許文献5】Pennellら、1995年、J Am Coll Cardio, 25巻: 1300~1309頁

【非特許文献6】Thomasら、2004年、Am J Cardiol. 94巻(2A号): 3D~10D、考察10D~11D

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

以下は、本発明の態様である:

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間、哺乳動物に少なくとも $10 \mu g$ の少なくとも1つの部分 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。

【0014】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間、患者に約 $1000 \mu g$ 以下の部分 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。

40

【0015】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを約 $10 \sim 600 \mu g$ の範囲の量で患者に投与することを含む方法。

【0016】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、放射性核種および約 $10 \sim 600 \mu g$ の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、 A_{2A} アデノシン受容体が、患者が最

50

大下運動をしている間に単一用量で投与される方法。

【 0 0 1 7 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、患者が最大下運動をしている間に静脈内ボラスで投与される方法。

【 0 0 1 8 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、患者が最大下運動をしている間に約 1 0 秒未満で投与される方法。

10

【 0 0 1 9 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、患者が最大下運動をしている間に約 1 0 μ g を超える量で投与される方法。

【 0 0 2 0 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、患者が最大下運動をしている間に約 1 0 0 μ g を超える量で投与される方法。

20

【 0 0 2 1 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、患者が最大下運動をしている間に 6 0 0 μ g 以下の量で投与される方法。

【 0 0 2 2 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、患者が最大下運動をしている間に 5 0 0 μ g 以下の量で投与される方法。

30

【 0 0 2 3 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが約 1 0 0 μ g ~ 約 5 0 0 μ g の範囲の量で投与される方法。

【 0 0 2 4 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストは、C V T - 3 0 3 3、リガデノソンおよびそれらの組合せからなる群から選択される方法。

40

【 0 0 2 5 】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約 1 0 ~ 約 6 0 0 μ g の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、放射性核種および部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与の後に、心筋を不十分な血流の領域について検査する方法。

【 0 0 2 6 】

50

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約10～約600 μg の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、放射性核種および部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与の後に、心筋を不十分な血流の領域について検査し、心筋検査が、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが投与される時間から約1分以内に始まる方法。

【0027】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約10～約600 μg の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与が冠動脈血流の少なくとも2.5倍の増加を引き起こす方法。

10

【0028】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約10～約600 μg の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与が、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与から約1分以内に達成される冠動脈血流の少なくとも2.5倍の増加を引き起こす方法。

20

【0029】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約10～約600 μg の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、放射性核種および部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストは別々に投与される方法。

【0030】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約10～約600 μg の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、放射性核種および部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストは同時に投与される方法。

30

【0031】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約10～約600 μg の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与が、約5分未満の間冠動脈血流の少なくとも2.5倍の増加を引き起こす方法。

【0032】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に放射性核種および約10～約600 μg の範囲の量の部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを投与することを含み、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与が、約3分未満の間冠動脈血流の少なくとも2.5倍の増加を引き起こす方法。

40

【0033】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に、約10～約600 μg の範囲の量のリガデノソンを単一の静脈内ボラスで投与することを含む方法。

【0034】

ヒト患者において血管拡張薬誘発性心筋ストレスの灌流画像化の間に心筋機能不全を診断する方法であって、患者が最大下運動をしている間に、約100～約500 μg の範囲の量のリガデノソンを単一の静脈内ボラスで投与することを含む方法。

【0035】

50

上の方法のすべてにおいて、用量は、一般的に単一の静脈内ボースで投与される。

【0036】

上の方法のすべてにおいて、少なくとも1つの放射性核種は、心筋画像化を促進するために、 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与の前に、一緒にまたはその後に投与される。

【0037】

すべての方法において、心筋機能不全には、冠動脈疾患、冠動脈拡張、心室機能不全、無疾患の冠血管および狭窄血管を通る血流の差、またはそれらの組合せが含まれる。

【0038】

すべての方法において、心筋ストレス灌流画像化方法は、非侵襲性の画像化手順である。画像化は、シンチグラフィー、単光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT)、陽電子放出断層撮影法 (PET)、核磁気共鳴 (NMR) 画像化、灌流造影超音波心臓検査法、デジタルサブトラクション血管撮影 (DSA) および超高速 X 線コンピュータ断層撮影法 (CINE CT)、ならびにこれらの技術の組合せを含む方法によって実施することができる。

【0039】

心筋ストレス灌流画像化方法のある実施形態では、心筋機能不全を検出する工程は、無病の冠血管と比較したときの、有病の冠血管の血管拡張能力を評価するために、ヒト患者の冠動脈血流速度を測定することを含む。

【0040】

心筋ストレス灌流画像化方法の他の実施形態では、心筋機能不全を検出する工程は、無病の冠血管と比較したときの、有病の冠血管の血管拡張能力 (予備能力) を評価することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】 AdenoSup および RegEx の後の心臓対バックグラウンド比を示す図である。データは、仰向きでアデノシンを投与 (AdenoSup) された後に、低レベルの運動中にリガデノソン (RegEx) に交差された39人の患者からのものである。提供するデータは、平均 ± 標準偏差である。p 値は、AdenoSup と RegEx との間の差についてである (ウィルコクソンのマッチドペア符号付順位検定)

【図2】 AdenoSup スキャンと RegEx スキャンとの間の全体の画像品質の並列比較を示す図である。データは、仰向きでアデノシンを投与 (AdenoSup) され、低レベルの運動中にリガデノソン (RegEx) を投与された39人の患者からのものである。p 値は、AdenoSup と RegEx との間の差についてである (符号付検定、「同じ」カテゴリーを無視する)。

【図3】 AdenoSup スキャンと RegEx スキャンとの間の横隔下干渉に関する、画像品質の並列比較を示す図である。データは、仰向きでアデノシンを投与され (AdenoSup)、低レベルの運動中にリガデノソンを投与された (RegEx) 39人の患者からのものである。p 値は、AdenoSup と RegEx との間の差についてである (符号付検定、「同じ」カテゴリーを無視する)。

【図4】 仰向きでのアデノシン心筋灌流画像化 (AdenoSup) および低レベルの運動中のリガデノソン (RegEx) を受けた同じ患者における、画像品質および心臓対腸管比の差の代表例を示す図である。

【図5】 AdenoSup と比較して、RegEx および PlcEx についての患者の好みに関するアンケートの結果を示す図である。運動試験の後、60人すべての患者に、「横になったときの試験と比較して運動試験はどうでしたか？」と尋ねた。p 値は、RegEx 群および PlcEx 群での応答の比較である (コ克蘭 - マンテル - ヘンツェル)。

【図6A】 心拍数に及ぼす AdenoSup、RegEx および PlcEx の影響を示す図である。示すデータポイントは、平均 ± SEM を表す。運動の開始 (0 時) から4、6、8、10、14 および24分後に、運動中のリガデノソン投与 (RegEx) の間の平

10

20

30

40

50

均心拍数と運動中のプラセボ投与 (P l e E x) の間の平均心拍数を比較した p 値は、 < 0.05 であった。(A d e n o S u p の時点は、R e g E x および P l c E x に対するものとはわずかに異なった。したがって、個々の時点での比較は不可能であった)。

【図 6 B】収縮期血圧に及ぼす A d e n o S u p、R e g E x および P l e E x の影響を示す図である。示すデータポイントは、平均 \pm S E M を表す。R e g E x と P l c E x との間のすべての比較の p 値は、すべての時点で > 0.05 であった。(A d e n o S u p の時点は、R e g E x および P l c E x に対するものとはわずかに異なった。したがって、個々の時点での比較は不可能であった)。

【発明を実施するための形態】

【0042】

薬理学的心筋灌流画像化 (M P I) の間の最大下運動は、悪影響を低減させ、患者の受け入れ、画像品質を向上させ、血流欠損の検出感度を高めることができる。リガデノソンおよび他の部分アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストは、薬理学的ストレス M P I 剤として活発な調査中で、現在では、薬理学的 M P I の間に最大下運動と組み合わせた場合に、安全かつ有効であることが見出されている。

【0043】

本発明の一部の実施形態では、心筋機能不全は、心筋灌流画像化によって検出される。画像化は、シンチグラフィ、単光子放射型コンピュータ断層撮影法 (S P E C T)、陽電子放出断層撮影法 (P E T)、核磁気共鳴 (N M R) 画像化、灌流造影超音波心臓検査法、デジタルサブトラクション血管撮影 (D S A) および超高速 X 線コンピュータ断層撮影法 (C I N E C T)、ならびにこれらの技術の組合せを含む方法によって実施することができる。

【0044】

部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストは、わずか $10 \mu\text{g}$ の量で、および $600 \mu\text{g}$ 以上の高い量で投与することができ、しかも、あるとしてもわずかな副作用で有効であることができる。最適な静脈内用量は、約 $100 \sim 500 \mu\text{g}$ の少なくとも 1 つの部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストを含む。一般的に約 $140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ の速度で静脈内注入により連続的に投与されるアデノシンと比較すると、この量は予想外に少ない。アデノシンとは異なり、部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニスト、特にリガデノソンおよび C V T - 3033 の同じ投薬量を、患者の体重に関係なくヒト患者に投与することができる。したがって、心筋画像化のための静脈内ボラスによる部分 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの単一の均一量の投与は、アデノシンの時間依存性および体重依存性の投与よりも劇的に単純で、誤りを起こしにくい。

【0045】

本発明の化合物、および / またはその誘導体を含む医薬組成物は、非経口投与のための溶液または凍結乾燥粉末として製剤化することができる。粉末は、適する希釈剤または他の薬学的に許容される担体の使用前添加によって再構成することができる。液体形態で用いる場合は、本発明の組成物は、好ましくは、緩衝された、等張性の水溶液に組み込まれる。適する希釈剤の例は、標準等張生理食塩水、標準 5 % デキストロス水溶液および緩衝酢酸ナトリウムまたは酢酸アンモニウムの溶液である。そのような液体製剤は非経口投与に適するが、経口投与のために用いることもできる。本発明の化合物を含む医薬組成物に対して、ポリビニルピロリジノン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムまたは当業者に公知である他の任意の賦形剤などの賦形剤を加えることが望ましいことがある。さらなる組成物は、その明細書全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許出願公開第 2005 / 0020915 号で見ることができる。

【0046】

本発明の方法で有用であり、A_{2A} アデノシン受容体に対する強力で選択的なアゴニストである第 1 群の化合物は、2 - アデノシン N - ピラゾール化合物であり、式

【0047】

10

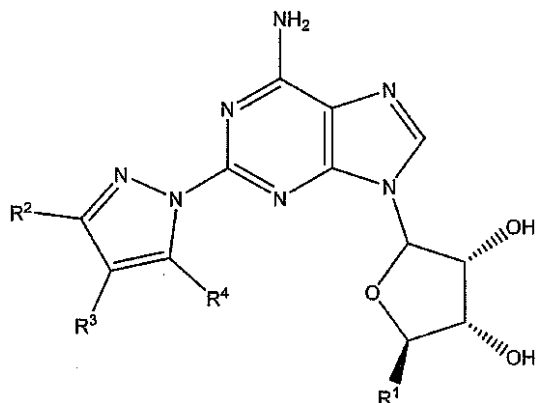
20

30

40

50

【化 1】



10

を有し、式中、

$R^1 = CH_2OH$ 、 $-CONR^5R^6$ ；

R^2 および R^4 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールからなる群から選択され、そこで、アルキルおよびアリール置換基は、ハロ、 CN 、 CF_3 、 OR^{20} および $N(R^{20})_2$ により任意選択で置換され、ただし R^2 が水素でない場合には R^4 は水素であり、 R^4 が水素でない場合には R^2 は水素であり；

20

R^3 は、 $C_1 \sim 15$ アルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 SO_2NR^{20} 、 COR^{22} 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 OCO 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $C_2 \sim 15$ アルケニル、 $C_2 \sim 15$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、そこで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール置換基は、ハロ、アルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 OCO 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基により任意選択で置換され、そこで、任意選択の置換されたヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールのアミド、 $NCOR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 CN または OR^{20} により任意選択で置換され；

30

40

R^5 および R^6 は、 H 、および、ハロ、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 OCO 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ からなる群から独立して選択され；

50

$R^{2,2}$ 、 $SO_2NR^{2,0}CO_2R^{2,2}$ 、 $CONR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $OC(O)R^{2,0}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{2,0}$ 、および $OC(ON(R^{2,0}))_2$ の群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基により任意選択で置換されている C_{1-15} アルキルからそれぞれ個々に選択され、そこで、任意選択の置換されたヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基のそれぞれは、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、 $NCOR^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $COR^{2,0}$ 、 $CO_2R^{2,0}$ 、 $CON(R^{2,0})_2$ 、 $NR^{2,0}CON(R^{2,0})_2$ 、 $OC(O)R^{2,0}$ 、 $OC(O)N(R^{2,0})_2$ 、 $SR^{2,0}$ 、 $S(O)R^{2,2}$ 、 $SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2N(R^{2,0})_2$ 、 CN および $OR^{2,0}$ により任意選択で置換され；

R^7 および R^8 は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、そこで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール置換基は、ハロ、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 $OR^{2,0}$ 、 $SR^{2,0}$ 、 $N(R^{2,0})_2$ 、 $S(O)R^{2,2}$ 、 $SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2N(R^{2,0})_2$ 、 $SO_2NR^{2,0}COR^{2,2}$ 、 $SO_2NR^{2,0}CO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2NR^{2,0}CON(R^{2,0})_2$ 、 $N(R^{2,0})_2NR^{2,0}COR^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}CO_2R^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}CON(R^{2,0})_2$ 、 $NR^{2,0}C(NR^{2,0})NHR^{2,3}$ 、 $COR^{2,0}$ 、 $CO_2R^{2,0}$ 、 $CON(R^{2,0})_2$ 、 $CONR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2NR^{2,0}CO_2R^{2,2}$ 、 $CONR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $OC(O)R^{2,0}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{2,0}$ 、および $OC(ON(R^{2,0}))_2$ の群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択で置換され、そこで、任意選択の置換されたヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基のそれぞれは、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールのアミド、 $NCOR^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $COR^{2,0}$ 、 $CO_2R^{2,0}$ 、 $CON(R^{2,0})_2$ 、 $NR^{2,0}CON(R^{2,0})_2$ 、 $OC(O)R^{2,0}$ 、 $OC(O)N(R^{2,0})_2$ 、 $SR^{2,0}$ 、 $S(O)R^{2,2}$ 、 $SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2N(R^{2,0})_2$ 、 CN および $OR^{2,0}$ により任意選択で置換され；

$R^{2,0}$ は、 H 、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、そこで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、ハロ、アルキル、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 CN 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択で置換され；

$R^{2,2}$ は、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、そこで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、ハロ、アルキル、モノ - もしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 CN 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択で置換されている。

【0048】

本発明の関連する化合物群において、

R^3 は、 C_{1-15} アルキル、ハロ、 CF_3 、 CN 、 $OR^{2,0}$ 、 $SR^{2,0}$ 、 $S(O)R^{2,2}$ 、 $SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2N(R^{2,0})_2$ 、 $COR^{2,0}$ 、 $CO_2R^{2,0}$ 、 $-CONR^7$ 、 R^8 、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、そこで、アルキル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 $OR^{2,0}$ 、 $SR^{2,0}$ 、 $S(O)R^{2,2}$ 、 $SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2N(R^{2,0})_2$ 、 $COR^{2,0}$ 、 $CO_2R^{2,0}$ または $CON(R^{2,0})_2$ からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択で置換され、任意選択の各ヘテロアリールおよびアリール置換基は、ハロ、アルキル、 CF_3 、 CN および $OR^{2,0}$ により任意選択で置換され；

R^5 および R^6 は、H ならびに、1つの任意選択のアリール置換基および、ハロまたは CF_3 により任意選択で置換された各任意選択のアリール置換基を含む、 C_{1-15} アルキルの群から独立して選択され、

R^7 は、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、そこで、アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリール置換基は、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} からなる群から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換され、任意選択の各ヘテロアリールおよびアリール置換基は、ハロ、アルキル、 CF_3 、 CN または OR^{20} により任意選択で置換され；

R^8 は、水素および C_{1-15} アルキルからなる群から選択され；

10

R^{20} は、H、 C_{1-4} アルキルおよびアリールからなる群から選択され、そこで、アルキルおよびアリール置換基は、1つのアルキル置換基により任意選択で置換されており；

R^{22} は、1~3個のアルキル基によりそれぞれ任意選択で置換されている、 C_{1-4} アルキルおよびアリールからなる群から選択される。

【0049】

さらに別の関連する化合物群では、

R^1 は、 CH_2OH であり；

R^3 は、 CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ およびアリールからなる群から選択され、そこで、アリール置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 および OR^{20} からなる群から独立して選択される1~2個の置換基により任意選択で置換され；

20

R^7 は、水素、 C_{1-8} アルキルおよびアリールからなる群から選択され、そこで、アルキルおよびアリール置換基は、ハロ、アリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} からなる群から選択される1つの置換基により任意選択で置換され、そこで、任意選択の各アリール置換基は、ハロ、アルキル、 CF_3 、 CN および OR^{20} により任意選択で置換され；

R^8 は、水素および C_{1-8} アルキルからなる群から選択され；

R^{20} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択される。

【0050】

本発明のさらに別の関連する化合物群では、

$R^1 = CH_2OH$ ；

30

R^3 は、 CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ および、ハロ、 C_{1-3} アルキルおよび OR^{20} からなる群から選択される1つの置換基により任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；

R^7 は、水素および C_{1-3} アルキルから選択され；

R^8 は、水素であり；

R^{20} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択される。

【0051】

この好ましい実施形態では、 R^3 は、最も好ましくは $-CO_2Et$ および $-CONHEt$ から選択される。

【0052】

40

さらに別の関連する化合物群では、

$R^1 = -CONHEt$ 、

R^3 は、 CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ およびアリールからなる群から選択され、そこで、アリールは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 CF_3 または OR^{20} からなる群から独立して選択される1~2個の置換基により任意選択で置換され；

R^7 は、水素、および、ハロ、 CF_3 、 CN または OR^{20} からなる群から選択される1つの置換基により任意選択で置換されている C_{1-8} アルキルからなる群から選択され、

R^8 は、水素および C_{1-3} アルキルからなる群から選択され； R^{20} は、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される。

50

【 0 0 5 3 】

このより好ましい実施形態では、 R^8 は好ましくは水素であり、 R^7 は、好ましくは水素および C_{1-3} からなる群から選択され、 R^{20} は、好ましくは水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される。

【 0 0 5 4 】

具体的な有用化合物は、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

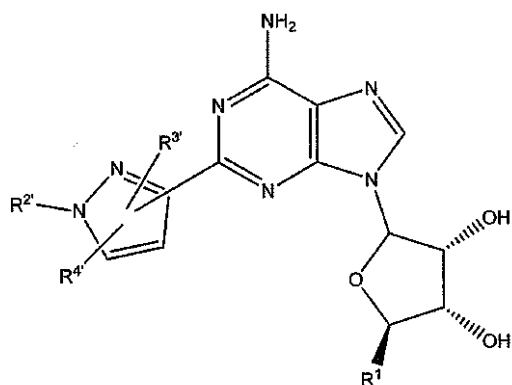
エチル 2 - [(1 - { 9 - [(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] - 6 - アミノプリン - 2 - イル } ピラゾール - 4 - イル) カルボニルアミノ] アセテート、およびそれらの混合物から選択される。

【 0 0 5 5 】

本発明の方法で有用であり、 A_{2A} アデノシン受容体に対する強力で選択的なアゴニストである第 2 群の化合物は、2 - アデノシン C - ピラゾール化合物であり、以下の式

【 0 0 5 6 】

【化 2】



10

を有し、式中、

R^1 は、前に定義した通りであり；

$R^{2'}$ は、水素、 $C_{1 \sim 15}$ アルキル、 $C_{2 \sim 15}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 15}$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、そこで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール置換基は、ハロ、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 $OR^{2'}$ 、 $SR^{2'}$ 、 $N(R^{2'})_2$ 、 $S(O)R^{2'}$ 、 $SO_2R^{2'}$ 、 $SO_2N(R^{2'})_2$ 、 $SO_2NR^{2'}COR^{2'}$ 、 $SO_2NR^{2'}CO_2R^{2'}$ 、 $SO_2NR^{2'}CON(R^{2'})_2$ 、 $N(R^{2'})_2NR^{2'}COR^{2'}$ 、 $NR^{2'}CO_2R^{2'}$ 、 $NR^{2'}CON(R^{2'})_2$ 、 $NR^{2'}C(NR^{2'})NHR^{2'}$ 、 $COR^{2'}$ 、 $CO_2R^{2'}$ 、 $CON(R^{2'})_2$ 、 $CONR^{2'}SO_2R^{2'}$ 、 $NR^{2'}SO_2R^{2'}$ 、 $SO_2NR^{2'}CO_2R^{2'}$ 、 $OCOR^{2'}SO_2R^{2'}$ 、 $OC(O)R^{2'}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{2'}$ 、および $OCOR^{2'}SO_2R^{2'}$ からなる群から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換され、そこで、任意選択の各ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールのアミド、 $NOR^{2'}$ 、 $NR^{2'}SO_2R^{2'}$ 、 $COR^{2'}$ 、 $CO_2R^{2'}$ 、 $CON(R^{2'})_2$ 、 $NR^{2'}CON(R^{2'})_2$ 、 $OC(O)R^{2'}$ 、 $OC(O)N(R^{2'})_2$ 、 $SR^{2'}$ 、 $S(O)R^{2'}$ 、 $SO_2R^{2'}$ 、 $SO_2N(R^{2'})_2$ 、 CN または $OR^{2'}$ により任意選択で置換され；

20

30

R³、R⁴は、水素、C₁～C₁₅アルキル、C₂～C₁₅アルケニル、C₂～C₁₅アルキニル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーール、ハロゲン、NO₂、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、N(R²⁰)₂NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、OCONR²⁰SO₂R²²、OC(O)R²⁰、C(O)OCH₂O C(O)R²⁰、およびOCON(R²⁰)₂からなる群から個々に選択され、そこで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリーール置換基は、ハロゲン、NO₂、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、N(R²⁰)₂NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、OCONR²⁰SO₂R²²、OC(O)R²⁰、C(O)OCH₂

40

50

OC(O)R²⁰、およびOCON(R²⁰)₂からなる群から個々に選択される1~3個の置換基により任意選択で置換され、そこで、任意選択の各ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、ハロ、NO₂、アルキル、CF₃、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールのアミド、NCOR²²、NR²⁰SO₂R²²、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、NR²⁰CON(R²⁰)₂、OC(O)R²⁰、OC(O)N(R²⁰)₂、SR²⁰、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、CNまたはOR²⁰により任意選択で置換され；

R⁵、R⁶、R²⁰およびR²²も、前に定義した通りであり、

ただしR¹ = CH₂OHの場合、R^{3'}はHであり、R^{4'}はHであり、ピラゾール環はC^{4'}を通して結合され、R^{2'}はHでない。

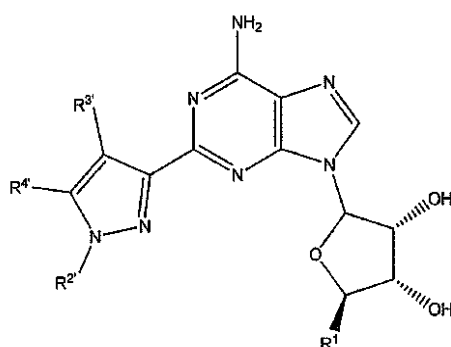
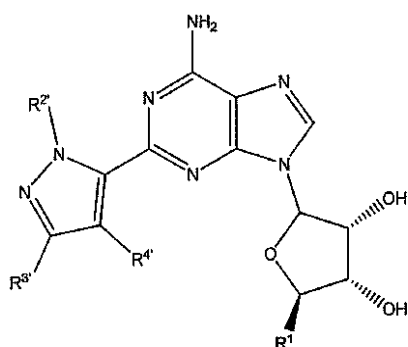
10

【0057】

選択された化合物が以下の式：

【0058】

【化3】



20

の1つを有する場合、好ましくは、R¹は-CH₂OHであり；R^{2'}は、水素、C₁~₈アルキルからなる群から選択され、そこで、アルキルは、アリール、CF₃、CNからなる群から独立して選択される1つの置換基により任意選択で置換され、そこで、任意選択の各アリール置換基は、ハロ、アルキル、CF₃またはCNにより任意選択で置換され；R^{3'}およびR^{4'}は、水素、メチルからなる群からそれぞれ独立して選択され、より好ましくは、R^{3'}およびR^{4'}はそれぞれ水素である。

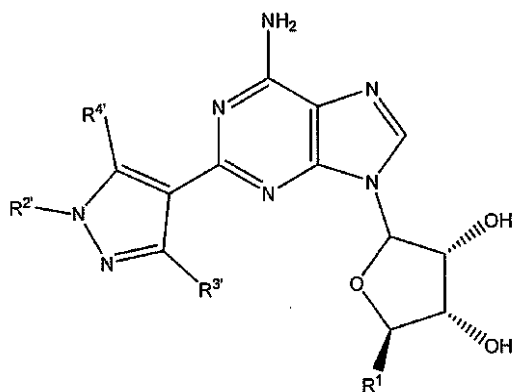
30

【0059】

本発明の化合物が以下の式：

【0060】

【化4】



40

を有する場合、好ましくは、R¹は-CH₂OHであり；R^{2'}は、水素および、フェニルによって任意選択で置換されたC₁~₆アルキルからなる群から選択される。より好ましくは、R^{2'}は、ベンジルおよびペンチルから選択され；R^{3'}は、水素、C₁~₆ア

50

ルキル、アリールからなる群から選択され、そこで、アルキルおよびアリール置換基は、ハロ、アリール、 CF_3 、 CN からなる群から独立して選択される1～2個の置換基により任意選択で置換され、任意選択の各アリール置換基は、ハロ、アルキル、 CF_3 または CN により任意選択で置換され； R^4 は、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、より好ましくは、 R^4 は水素およびメチルから選択される。

【0061】

より具体的な化合物群は、

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

、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (2 - シクロヘキシルエチル) ピラゾール - 4 - イル] プリン - 9 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 3 , 4 - ジオール、およびそれらの組合せ

からなる群から選択される。

【0062】

A2Aアデノシン受容体に対する非常に有用で、強力で選択的なアゴニストは、リガデノソン、または、下記式：

【0063】

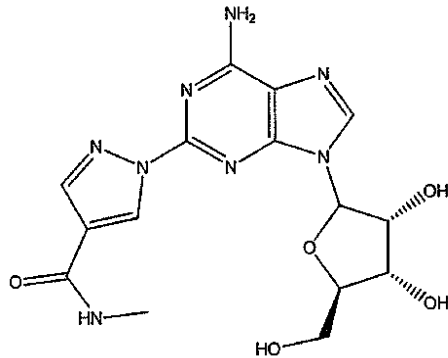
10

20

30

40

【化 5】



10

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

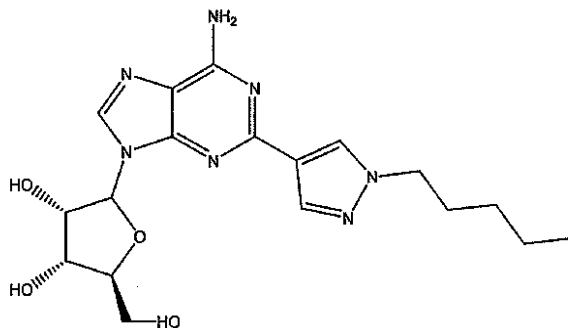
【 0 0 6 4 】

短期間の作用を有する選択的部分 A_{2A} - アデノシン受容体アゴニストとして有用な別の好ましい化合物は、下記式：

【 0 0 6 5 】

【化 6】

20



CVT-3033

30

の化合物である。

CVT - 3 0 3 3 は、心臓科の画像化におけるアジュバントとして特に有用である。

【 0 0 6 6 】

上で特定された第 1 および第 2 の群の化合物は、それぞれの明細書は参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 6 , 4 0 3 , 5 6 7 号および 6 , 2 1 4 , 8 0 7 号でさらに詳細に記載される。

【 0 0 6 7 】

以下の定義は、本明細書で用いる用語に適用される。

40

【 0 0 6 8 】

単独または組合せで、「ハロ」または「ハロゲン」は、すべてのハロゲン、すなわちクロロ（C l）、フルオロ（F）、ブロモ（B r）、ヨード（I）を意味する。

【 0 0 6 9 】

「ヒドロキシル」は、基 - O H を指す。

【 0 0 7 0 】

「チオール」または「メルカプト」は、基 - S H を指す。

【 0 0 7 1 】

単独または組合せで、「アルキル」は、1 ~ 2 0 個、好ましくは 1 ~ 1 5 個の炭素原子（特に定義されていない場合）を含む、アルカン由来の基を意味する。それは、直鎖アル

50

キル、分枝状アルキルまたはシクロアルキルである。好ましくは、1～15個、より好ましくは1～8個、さらにより好ましくは1～6個、さらにより好ましくは1～4個、最も好ましくは1～2個の炭素原子を含有する直鎖または分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチルなど。用語「低級アルキル」は、本明細書で、直前に記載した直鎖アルキル基を記載するために用いる。好ましくは、シクロアルキル基は、環1個あたり3～8個、より好ましくは3～6個の環員の単環式、二環式または三環式の環系、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどである。アルキルには、シクロアルキル部分を含むかまたはそれによって中断される、直鎖または分枝状アルキル基も含まれる。直鎖または分枝状アルキル基は、任意の可能なポイントで結合されて、安定した化合物を生成する。これの例には、それに限定されないが、4-(イソプロピル)-シクロヘキシルエチルまたは2-メチル-シクロプロピルペンチルが含まれる。置換されたアルキルは、前に定義した直鎖アルキル、分枝状アルキルまたはシクロアルキル基であり、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシロキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基により任意選択で一基置換もしくは二基置換されたアミノ、アミジノ、アルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基により任意選択で置換された尿素、アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基により任意選択でN-一基もしくはN, N-二基置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの、1～3個の基または置換基で独立して置換されている。

10

20

【0072】

単独でまたは組合せで、「アルケニル」は、2～20個、好ましくは2～17個、より好ましくは2～10個、さらにより好ましくは2～8個、最も好ましくは2～4個の炭素原子、ならびに少なくとも1つ、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、最も好ましくは1つの炭素間二重結合を含む直鎖、分枝状または環状の炭化水素を意味する。シクロアルキル基の場合、1つを超える炭素間二重結合の共役は、環に芳香性を与えるものでない。炭素間二重結合は、シクロプロピルを除いてシクロアルキル部分の中に含まれてもよく、または直鎖もしくは分枝状部分の中に含まれてもよい。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニルアルキルなどが含まれる。置換されたアルケニルは、前に定義した直鎖アルケニル、分枝状アルケニルまたはシクロアルケニル基であり、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシロキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基により任意選択で一基置換もしくは二基置換されたアミノ、アミジノ、アルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基により任意選択で置換された尿素、アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基により任意選択でN-一基もしくはN, N-二基置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ヘテロアリーロキシカルボニルなどの、任意の可能なポイントで結合されて安定した化合物を生成する、1～3個の基または置換基で独立して置換されている。

30

40

【0073】

単独でまたは組合せで、「アルキニル」は、少なくとも1つ、好ましくは1つの炭素間三重結合を含む、2～20個、好ましくは2～17個、より好ましくは2～10個、さらにより好ましくは2～8個、最も好ましくは2～4個の炭素原子を含む、直鎖または分枝状の炭化水素を意味する。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、ブチニルなどが含まれる。置換されたアルキニルは、前に定義した直鎖アルキニルまたは分枝状アルケニルを指し、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシロキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキル、ア

50

リールもしくはヘテロアリール基により任意選択で一基置換もしくは二基置換されたアミノ、アミジノ、アルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基により任意選択で置換された尿素、アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基により任意選択でN-一基もしくはN, N-二基置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの、任意の可能なポイントで結合されて安定した化合物を生成する、1～3個の基または置換基で独立して置換されている。

【0074】

「アルキルアルケニル」は、基 - $R - CR' = CR''R'''$ を指し、式中、Rは低級アルキルまたは置換された低級アルキルであり、R'、R''、R'''は、独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、置換された低級アルキル、アシル、アリール、置換されたアリール、ヘタリル(hetaryl)または置換されたヘタリルでよく、これらは下で定義される。

10

【0075】

「アルキルアルキニル」は、基 - $RC \equiv CR'$ を指し、式中、Rは低級アルキルまたは置換された低級アルキルであり、R'は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、アシル、アリール、置換されたアリール、ヘタリルまたは置換されたヘタリルであり、これらは下で定義される。

20

【0076】

「アルコキシ」は、基 - ORを表し、式中、Rは低級アルキル、置換された低級アルキル、アシル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、置換されたアラルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換されたシクロヘテロアルキルであり、これらは定義されている。

【0077】

「アルキルチオ」は、基 - SR、- S(O)_n = 1～2 - Rを表し、式中、Rは低級アルキル、置換された低級アルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキルまたは置換されたアラルキルであり、これらは本明細書で定義されている。

30

【0078】

「アシル」は、基 - C(O)Rを表し、式中、Rは水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、アリール、置換されたアリールなどであり、これらは本明細書で定義されている。

【0079】

「アリールオキシ」は、基 - OArを表し、式中、Arはアリール、置換されたアリール、ヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリール基であり、これらは本明細書で定義されている。

【0080】

「アミノ」は、基 NR_1R_2 を表し、式中、RおよびR'は、独立して、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘタリルまたは置換されたヘタリルでよく、これらは本明細書で定義され、またはアシルでもよい。

40

【0081】

「アミド」は、基 - C(O)NR₁R₂ を表し、式中、RおよびR'は、独立して水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘタリル、置換されたヘタリルでよく、これらは本明細書で定義されている。

【0082】

「カルボキシル」は、基 - C(O)ORを表し、式中、Rは水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘタリルおよび置換されたヘタリルであり、これらは本明細書で定義されている。

【0083】

50

単独でまたは組合せで、「アリアル」は、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環のシクロアルキルと任意選択で炭素環縮合し、および/または、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシロキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アルキル、アリアルもしくはヘテロアリアル基により任意選択で一基置換もしくは二基置換されたアミノ、アミジノ、アルキル、アリアル、ヘテロアリアルもしくはヘテロシクリル基により任意選択で置換された尿素、アルキル、アリアルもしくはヘテロアリアル基により任意選択でN-一基もしくはN、N-二基置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、ヘテロアリアルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノなどの1～3個の基または置換基により任意選択で置換されている、フェニルまたはナフチルを意味する。

10

【0084】

「置換されたアリアル」は、1つまたは複数の官能基、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどにより任意選択で置換されたアリアルを指す。

【0085】

「ヘテロ環」は、単一の環（例えば、モルホリノ、ピリジルもしくはフリル）または複数の縮合環（例えば、ナフタピリジル、キノキサリル、キノリニル、インドリジニルもしくはベンゾ[*b*]チエニル）を有し、環の中に少なくとも1つのN、OまたはSなどのヘテロ原子を有する飽和、不飽和または芳香族の炭素環式の基を指し、それらは、任意選択で、置換されなくても、または例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されてもよい。

20

【0086】

単独でまたは組合せで、「ヘテロアリアル」は、O、SおよびNの群から独立して選択される1つまたは複数、好ましくは1～4個、より好ましくは1～3個、さらにより好ましくは1～2個のヘテロ原子を含み、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシロキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アルキル、アリアルもしくはヘテロアリアル基により任意選択で一基置換もしくは二基置換されたアミノ、アミジノ、アルキル、アリアル、ヘテロアリアルもしくはヘテロシクリル基により任意選択で置換された尿素、アルキル、アリアルもしくはヘテロアリアル基により任意選択でN-一基もしくはN、N-二基置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、ヘテロアリアルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノなどの、1～3個の基または置換基により任意選択で置換されている、5個もしくは6個の環原子を含む単環式芳香環構造、または8～10個の原子を有する二環式芳香族の基を意味する。ヘテロアリアルは、酸化されたSまたはN、例えばスルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN-オキシドも含むものとする。炭素または窒素原子は、安定した芳香環が保持されるようなヘテロアリアル環構造の結合点である。ヘテロアリアル基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリル、インドリルなどである。置換されたヘテロアリアルは、利用可能な炭素または窒素の位置で結合して安定した化合物を生成する置換基を含む。

30

40

【0087】

単独でまたは組合せで、「ヘテロシクリル」は、環内の1～3個の炭素原子がO、SまたはNのヘテロ原子によって置換され、任意選択で5～6員環のベンゾ縮合もしくは縮合

50

したヘテロアリアルであり、および/または、シクロアルキルの場合のように任意選択で置換されている、5～10個の原子を有する非芳香族シクロアルキル基を意味する。ヘテロシクリルは、酸化されたSまたはN、例えばスルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN-オキシドも含むものとする。結合点は、炭素原子または窒素原子の位置である。ヘテロシクリル基の例は、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロインドリルなどである。置換されたヘテロシクリルは、利用可能な炭素または窒素の位置で結合して安定した化合物を生成する置換基窒素を含む。

【0088】

「置換されたヘテロアリアル」は、1つまたは複数の官能基、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどにより任意選択で一置換または多置換されたヘテロ環を指す。

10

【0089】

「アルキル」は、基-R-Arを指し、式中、Arはアリアル基であり、Rは低級アルキルまたは置換された低級アルキル基である。アリアル基は、任意選択で、置換されなくても、または例えば、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されてもよい。

20

【0090】

「ヘテロアルキル」は、基-R-Hetを指し、式中、Hetはヘテロ環基であり、Rは低級アルキル基である。ヘテロアルキル基は、任意選択で、置換されなくても、または例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されてもよい。

【0091】

「ヘテロアリアルアルキル」は、基-R-HetArを指し、式中、HetArはヘテロアリアル基であり、Rは低級アルキルまたは置換された低級アルキル基である。ヘテロアリアルアルキル基は、任意選択で、置換されなくても、または例えば、ハロゲン、低級アルキル、置換された低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されてもよい。

30

【0092】

「シクロアルキル」は、3～15個の炭素原子を含む二価の環式または多環式アルキル基を指す。

【0093】

「置換されたシクロアルキル」は、例えばハロゲン、低級アルキル、置換された低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどによる1つまたは複数の置換基を含むシクロアルキル基を指す。

40

【0094】

「シクロヘテロアルキル」は、環炭素原子の1つまたは複数が、ヘテロ原子(例えば、N、O、SまたはP)で置換されたシクロアルキル基を指す。

【0095】

「置換されたシクロヘテロアルキル」は、1つまたは複数の置換基、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタ

50

リル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどを含み、本明細書で定義されるシクロヘテロアルキル基を指す。

【0096】

「アルキルシクロアルキル」は、基 - R - シクロアルキルを表し、式中、シクロアルキルはシクロアルキル基であり、Rは低級アルキルまたは置換された低級アルキルである。シクロアルキル基は、任意選択で、置換されなくても、または例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されてもよい。

10

【0097】

「アルキルシクロヘテロアルキル」は、基 - R - シクロヘテロアルキルを表し、式中、Rは低級アルキルまたは置換された低級アルキルである。シクロヘテロアルキル基は、任意選択で、置換されなくても、または例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アミド、カルボキシル、アセチレン、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環、置換されたヘテロ環、ヘタリル、置換されたヘタリル、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換されてもよい。

【0098】

用語「最大下運動」および「低レベルの運動」は、薬理学的試験に差し回されるほとんどの患者（すなわち、運動により最大予想心拍数の85%以上を達成すると予想されない患者）が実行できるであろうものであるが、所望の交感神経応答をまだ引き出すであろうものであるように設計された、任意の運動レジメンを指すために用いられる。

20

【0099】

以下の実施例は本発明の代表例であるが、特許請求の範囲を限定するものと解釈されてはならない。

【実施例】

【0100】

（実施例1）

方法

研究デザイン

30

この多施設研究では、臨床基準に基づく薬理学的MPIを必要とする対象に、登録後に仰向けの姿勢でアデノシン注入液（Astellas Pharma社）140mcg/kg/分を6分間投与し（AdenoSup）、その後、4分間の最大下運動（0%グレードで1.7mph）と、1.5分後の400mcgリガデノソンのボーラス静脈内注射および2分後の^{99m}テクネチウム - セスタミビまたは対応するプラセボ（Place）からなる新規プロトコル（RegEx）に、二重盲検的に無作為化した（2:1）。

【0101】

無作為化の前に、各施設の委員会認定の核心臓専門医による解釈で、ストレススコア>安静時スコアおよび5カテゴリースケールでストレススコア>2である2つ以上のセグメントと定義される、可逆的な血流欠損の存在に基づいて患者を層化した。研究で患者を層化するために、および血流欠損の評価のために用いた5カテゴリースケールは、以下の通りであった：0 = 正常；1 = トレーサ取り込みの軽度の減少、明らかな異常ではない；2 = 取り込みの中程度の減少、明らかに異常；3 = 取り込みの重度の減少；4 = 取り込みが皆無。

40

【0102】

主な目的は、3つのプロトコルの血行力学、心臓リズムおよび悪影響を比較することによって、低レベルのストレスを受けている患者においてリガデノソンの全体的な安全性を評価することであった。さらに、アンケートを用いて患者の快適さおよび試験プロトコルの好みを比較することによって、患者の受け入れを判定した。盲検化された3人の読み取り専門家が、核コア研究室（Services NucMed、Montreal、Ca

50

n a d a) でランダムに提示された灌流スキャンを独立して解釈した。心臓対肝臓の比および心臓対腸管の比の計算、ならびに全体的な画像品質および横隔下干渉に関する画像品質の読み取り専門家による目視評価によって、A d e n o S u p と R e g E x との間で画像品質を具体的に比較した。並列目視比較により R e g E x と A d e n o S u p との間で血流欠損の程度を定量的に、また定性的に比較するために、17セグメントM P I モデルがコア研究室内の読み取り専門家によって用いられた。

【0103】

患者は、試験薬剤およびアデノシンの投与前12時間、メチルキサンチンを含む食品および飲料を断つことを要求された。プロトコルは施設内審査委員会に承認され、すべての患者は書面でのインフォームドコンセントを提供した。

10

【0104】

画像化プロトコル

核画像化は、試験担当医の判断で、二重同位体プロトコルまたは2日^{99m}テクネチウム-セスタミビプロトコルを用いて実施された。しかし、体重>220ポンドおよび肥満度指数>30kg/m²の男性、ならびに体重>200ポンドおよび肥満度指数>30kg/m²の女性は、2日プロトコルを受けることになっていた。単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)の画像化は、American Society of Nuclear Cardiologyガイドラインに従って、画像獲得および伝送のために標準化された。プロトコルは、試験群の患者への約8mSvの追加の放射線を要求し、対照(プラセボ運動)群の患者へは全く要求しなかった。

20

【0105】

二重同位体プロトコルは、別々の2日間に実施された。1日目に、患者は²⁰¹タリウムによる安静時スキャンを受け、その後、^{99m}テクネチウム-セスタミビアデノシン-仰向きM P I を受けることになっていた。その後の日に、患者は^{99m}テクネチウム-セスタミビ試験薬剤(すなわち、リガデノソンまたはプラセボ)最大下トレッドミル運動M P I を受けた。

【0106】

複数日^{99m}テクネチウム-セスタミビは、3日間にわたって実施された。1日目に、患者は^{99m}テクネチウム-セスタミビアデノシン仰向きM P I、または^{99m}テクネチウム-セスタミビ安静時スキャンを受けることになっていた。2日目に、患者は、安静またはストレスのいずれか初日に受けなかったものを受けることになり、3日目に、患者は^{99m}テクネチウム-セスタミビ試験薬剤(すなわち、リガデノソンまたはプラセボ)最大下トレッドミル運動M P I を受けた。2日目および3日目は、必ずしも1日目に連続的ではなかった。

30

【0107】

ストレスM P I スキャンは、アデノシンまたは試験薬剤の開始の60±10分後に実施されることになっていた。各SPECT画像化の前に、総胆管を除外した肝臓の右上葉の上の25平方ピクセルの領域、および心臓の中央下壁の5ピクセル下から開始する腸管の5×5ピクセル平方領域の、全左心室と規定される関心領域を、胸部および腹部の60秒平面図から特定した。下壁灌流の解釈に及ぼす潜在的な有害作用のために、心臓下の腸管領域内の関心領域が選択された。具体的には、腸管の直接の重複部分、または下壁自体よりも大きな下壁直下の活性は、通常用いられるエッジ検出ソフトウェアに内在性の、下壁からのアーチファクトなカウントの減算をもたらした。

40

【0108】

患者

試験に登録されるために、患者は>18歳でなければならず、臨床的に示されたアデノシン薬理学的ストレスSPECT M P I が必要とされ、試験薬剤低レベル運動を実施するのに十分に運動できると判断された。妊娠中か、授乳しているか、または出産可能性のある女性患者は含まれなかった。一次除外基準は以下の通りであった：

1) 経皮的冠動脈介入もしくは冠動脈バイパス移植による冠動脈再建の病歴、または、

50

3 ヶ月以内の急性心筋梗塞または不安定狭心症の文書化された病歴；

2) 試験の間の、速度 - 圧生成物に影響を及ぼし得るアデノシン仰向き M P I から 7 日以内の投薬の変更、またはそのような投薬の予想される変更；

3) 管理されていない高血圧症（すなわち、 $> 200 / 120 \text{ mmHg}$ ）；

4) 閉塞または重度の大動脈弁狭窄を伴う既知の肥大型心筋症；

5) 非代償性うっ血心不全または心臓移植；

6) 機能的人工ペースメーカを有した患者またはそれらの状態がもはや存在しない一時的な条件のために起こった患者の場合を除いて、洞不全症候群または第 1 度を超える房室ブロックの病歴；

7) 喘息または他の気管支痙攣反応性気道疾患；ならびに

8) ジピリダモールの現在の使用、24 時間以内のアミノフィリンの使用、または 48 時間以内のテオフィリンの使用。

10

【0109】

統計的方法

反復測定、混合モデル A N O V A を用いて血圧、心拍数および E C G 間隔の変化を経時的に計算し、比較した（リガデノソン対プラセボ）。症候性低血圧、 $> 20 \text{ mmHg}$ の収縮期血圧低下、E C G 異常、および重度のもしくは関連する有害事象の発生率を、フィッシャーの直接法を用いて比較した。リガデノソンおよび低レベル運動の後の核 M P I スキャンの品質を、符号検定を用いて同じ対象のアデノシン - 仰向き M P I スキャンと比較した。放射性トレーサ標的対バックグラウンド比を計算し、ウィルコクソンの符号付順位検定を用いて 2 つの画像化レジメンの間で比較した。血流欠損の半定量的スコアリング（合計ストレススコア（S S S）、合計差スコア（S D S）など）は、17 セグメント極性マップを用いて行い、2 つの画像化レジメンの間の一致の質は、カテゴリ - 0 ~ 3、4 ~ 7、8 ~ 11 および > 12 （S S S）、ならびに 0 ~ 6、7 ~ 13 および > 14 （S D S）についてのコーエンの κ を用いて評価した。

20

【0110】

可逆的血流欠損を有するセグメント数は、3 人の読み取り専門家の中位数と規定された。対象の快適さおよび耐容性は 4 ポイントスケールを用いて評価し、レジメンは、平均スコアの同等性のコクラン - マンテル - ヘンツェル検定を用いて比較した。データは、特に明記しない限り平均（S D）で表す。統計分析は、S A S バージョン 9.1 を用いて行った。統計的有意差は、 < 0.05 の p 値と規定した。

30

【0111】

結果

合計 62 人の患者が試験に登録され、アデノシン M P I を受けた。これらの患者のうちの 60 人は、その後リガデノソン M P I（ $n = 39$ ）またはプラセボ M P I（ $n = 21$ ）に無作為化された。2 人の患者は、それぞれアデノシン M P I の 6 日前以内の遮断薬の開始、および選択的な撤回のために、アデノシン M P I の後に無作為化されず、時期尚早に試験を終了した。リガデノソン M P I に無作為化された 39 人の患者のうち、20 人は可逆的血流欠損集団に、19 人は非可逆的血流欠損集団にいた。プラセボ M P I に無作為化された 21 人の患者のうち、10 人は可逆的血流欠損集団に、11 人は非可逆的血流欠損集団にいた。無作為化された 60 人の患者のすべては、6 分間のアデノシン治療を完了し、試験薬剤で治療され、プロトコルに従って最大下運動を完了し、試験を完了した。

40

【0112】

患者の人口統計を表 1 に示す。プラセボを投与された人々と比較して、リガデノソンを投与された人々の間にはより高い女性の割合があった（52% 対 21%、 $p = 0.011$ ）。

【0113】

【表 1】

表1:ベースライン特性

変数	リガデノソン (n = 39)	プラセボ (n = 21)	p値	すべて (n = 60)
年齢(年齢)				
平均 (SD)	70 (10.3)	69 (7.4)	0.55	70 (9.4)
≥ 65	28 (72%)	17 (81%)		45 (75%)
≥ 75	16 (41%)	5 (24%)		21 (35%)
性別				
男性%	31 (79%)	10 (48%)	0.011	41 (68%)
人種				
白人%	36 (92%)	18 (86%)	0.42	54 (90%)
黒人%	1 (3%)	2 (10%)		3 (5%)
他%	2 (6%)	1 (5%)		3 (5%)
体重 (kg)				
平均 (SD)	86 (18)	83 (13)	0.67	85 (16)
肥満度指数 (kg/m ²)				
平均 (SD)	29 (5)	29 (3)	0.47	29 (5)
範囲	21 - 42	23 - 37		21 - 42
冠動脈疾患の病歴	31 (79%)	18 (86%)	0.55	49 (82%)
糖尿病の病歴	15 (38%)	4 (19%)	0.12	19 (32%)
うっ血心不全の病	14 (36%)	4 (19%)	0.17	18 (30%)
高血圧症の病歴	33 (85%)	19 (90%)	0.52	52 (87%)

検定 p 値は、分類変数、および連続変数のためのウィルコクソンの順位和検定 p 値について示す。人種については、白色人種患者の割合を比較する。「うっ血心不全の病歴」は、うっ血心不全、左心室機能不全、心筋症および心臓肥大症の病歴を有する患者を含む。

【0114】

試験集団における心血管薬の使用頻度(表2)は、冠動脈疾患、高血圧症、うっ血心不全および糖尿病を含む既存の共存症の高頻度と一貫している(表1)。

【0115】

【表 2】

表2: 選択されたベースライン投

	リガデノソン (n = 39)	プラセボ (n = 21)	すべての 対象 (n = 60)
脂質低下薬			
• HMG-CoA 還元酵素阻害剤	32 (82%)	18 (86%)	52 (84%)
• 高脂血症のための他の薬	18 (46%)	11 (52%)	29 (48%)
レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害剤			
• アンギオテンシンII受容体遮断薬 (ARB) および ARB/利尿剤併用薬	5 (13%)	9 (43%)	14 (23%)
• アンギオテンシン変換酵素阻害薬	25 (64%)	6 (29%)	33 (53%)
利尿剤	12 (31%)	4 (19%)	27 (45%)
ジヒドロピリジンカルシウムチャンネル遮断薬	7 (18%)	5 (24%)	12 (19%)
ジルチアゼム	1 (3%)	1 (5%)	2 (3%)
アドレナリン受容体アンタゴニスト			
• β -遮断薬	22 (56%)	16 (76%)	38 (47%)
• α および β 遮断剤 (カルベジロール)	4 (10%)	3 (14%)	7 (12%)
• α アドレナリン受容体アンタゴニスト	8 (21%)	2 (10%)	10 (16%)
血小板凝集阻害剤	29 (74%)	16 (76%)	45 (75%)
硝酸塩	7 (18%)	4 (19%)	11 (18%)
ジゴキシン	3 (8%)	2 (10%)	5 (8%)
抗不整脈薬			
○ クラス IC	1 (3%)	1 (5%)	2 (3%)
○ クラス III (アミオダロン)	0	1 (5%)	1 (2%)
ワルファリ	2 (11%)	2 (18%)	4 (13%)
抗糖尿病薬			
○ インスリン	5 (13%)	1 (3%)	6 (10%)
○ 非インスリン薬	11 (28%)	4 (19%)	15 (25%)

10

20

30

複数の薬剤を含んでいるカテゴリーについては、示す総数は、所与のカテゴリーの薬剤を投与された特有の患者数を表す。

【0116】

標的 (心臓) 対バックグラウンド比 (心臓対肝臓、心臓対腸管、および心臓対肝臓 + 腸管) は、A d e n o S u p スキャンと比較して R e g E x スキャンで有意により高かった (図 1)。R e g E x および A d e n o S u p の、これらのスキャンの両方を受けた 39 人の患者の間での平均 (SD) 心臓対肝臓比は、それぞれ 0.85 (0.34) および 0.65 (0.26)、 $p < 0.001$ であった。平均心臓対腸管比の比較値は、それぞれ 1.1 (0.36) 対 0.97 (0.34)、 $p < 0.001$ であり、心臓対肝臓 + 腸管比のそれは、それぞれ 0.93 (0.26) および 0.72 (0.18)、 $p < 0.001$ であった。A d e n o S u p を投与され、その後 R e g E x に無作為化された 39 人の患者からの研究の並列比較では、後者は、有意により良好な全体の画像品質 ($p = 0.002$) および横隔下干渉に関する画像品質 ($p = 0.004$) を有した (図 2、3 および 4)。画像品質および標的対バックグラウンド比の差の代表例を、図 4 に示す。可逆的血流欠損は、R e g E x を投与された 39 人の患者のうちの 25 人 (64.1%) で検出さ

40

50

れ、AdenoSupを投与された同じ39人の患者のうちの20人(51.3%)で検出された[= 0.64、95%信頼区間、0.40、0.87]。

【0117】

RegExおよびPlcExの両方は、良好な耐容性を示した。4ポイントスケールで、それぞれ患者の59%および95%は、試験を「快適」と報告し、それぞれ41%および5%は、「やや不快」と報告した。非常に不快、または極めて不快であると報告した患者はいなかった。AdenoSupを投与された患者と比較して、RegExを投与された患者の70%およびPlcExを投与された患者の96%は、運動を伴う試験が「大幅に改善」または「いくらか改善」であると感じた(図5)。

【0118】

AdenoSupの後、投薬された62人の患者の95%は、認められた因果関係に関係なく、あらゆる異常な徴候または症状と定義された、少なくとも1つの有害事象を経験した。RegEx(n=39)およびPlcEx(n=21)の後の対応する割合は、それぞれ77%および33%であった(表3)。呼吸困難は、AdenoSup(41%)と比較してRegEx(54%)の間、より高い頻度(>10%の差)で起こった唯一の有害事象であった(精密マクネマーp=0.23)。

【0119】

【表3】

表3:どの群でも患者の≥10%で起こった有害事象

事象	AdenoSup		RegEx (n=39)	PlcEx (n=21)
	後にRegExに無作為化される (n=39)	後にPlcExに無作為化される (n=21)		
すべて	37 (95%)	20 (95%)	30 (77%)	7 (33%)
すべての心臓病	10 (26%)	4 (19%)	2 (5%)	2 (10%)
呼吸困	16 (41%)	11 (52%)	21 (54%)	4 (19%)
咽喉の締めつけ	4 (10%)	2 (10%)	0	1 (5%)
頭痛	12 (31%)	9 (43%)	9 (23%)	1 (5%)
めまい	0	5 (13%)	4 (19%)	5 (13%)
感覚異常	8 (21%)	1 (5%)	2 (5%)	0
あごの疼痛	0	3 (14%)	0	0
腹痛	4 (10%)	3 (14%)	2 (5%)	0
吐き気	2 (5%)	3 (14%)	2 (5%)	0
胃不快	6 (15%)	0	1 (3%)	0
ST部分の低下	6 (15%)	4 (19%)	6 (15%)	1 (5%)
フラッシング	19 (49%)	11 (52%)	5 (13%)	0
胸部不快	11 (28%)	8 (38%)	4 (10%)	1 (5%)
胸痛	4 (10%)	4 (19%)	0	0

AdenoSup、アデノシン仰向き心筋灌流画像化(MPI); PlcEx、運動MPIを伴うプラセボ; RegEx、運動MPIを伴うリガデノソン。

【0120】

1人の患者はプロトコル定義の症候性低血圧（血圧低下に付随することがある同時発生の症状におそらく関係した血圧の十分な低下の発生と定義される）を発症し、これはアデノシン治療の後に起こった。AdenoSupの後60人中4人（6.7%）の患者で重度の有害事象（腹痛、胸痛、ST部分の低下、頸痛、頭痛および感覚異常）が発生し、RegExまたはPlcExの後にはどの患者にも発生しなかった。有害事象のために試験から除外された患者はおらず、どの患者も重大な有害事象を起こさなかった。

【0121】

PlcEx（+28.9（SE 3.7）bpm）およびAdenoSup（+21.0（SE 2.5）bpm）の後のピークHRと比較して、RegExの後のピーク心拍数は、それぞれ13bpmおよび21bpm大きかった（それぞれ $p = 0.006$ および < 0.001 ）。これは、安静時ベースラインからの41.9（SE 2.7）bpmの増加であった。運動の開始から24分間、心拍数はPlcExに対してRegExの間有意により高いままであった（図6A）が、24分後までに、RegExおよびPlcEx患者のHRは、それぞれ、運動前ベースラインに対し+4.6（SE 1.5）および-1.33（SE 2.1）bpmまで低下した。

10

【0122】

RegExおよびPlcEx群において、運動の間、収縮期血圧の類似した一過性の平均値の増加があった（図6B）。平均SBPのベースラインからの変化、ベースラインから最低SBPまでの変化および $> 20 \text{ mmHg}$ のSBPの低下を有する患者の割合を含む、血圧の前特定分析は、RegExとPlcExとの間、またはRegExとAdenoSupとの間でいかなる重要な差も示さなかった。

20

【0123】

有害事象またはECG所見と報告された不整脈が、AdenoSup単独後の3人の患者（心房細動、心房性頻拍および上室性不整脈）、およびRegEx単独後の1人の患者（上室性頻拍）で起こった。2人の患者では、不整脈はAdenoSupおよびRegExの両方の後に起こった：アデノシン後の心室性頻拍、心室性期外収縮および「心室性期外収縮媒介性の頻拍」、ならびにRegExによる心室のカプレットおよびペースメーカー媒介性の頻拍。

30

【0124】

ECG間隔に及ぼすAdenoSup、RegExおよびPlcExの影響は、類似していた。RegExまたはPlcExの後に、第2度以上の房室ブロックの発生は見られなかった。1人の患者は、AdenoSupの後に第2度の房室ブロックを発症した。

40

【0125】

考察

既存の冠動脈疾患を有する大きな割合の高齢患者を含む、この無作為化二重盲検プラセボおよび活性剤比較試験では、低レベルストレス試験の間の400mcgのリガデノソンボラスの投与は、可能でありかつ良好な耐容性を示した。AdenoSupと比較して、全体の画像品質、心臓対腸管比および心臓対肝臓比、ならびに横隔下干渉に関する画像品質の並列比較は、RegExで有意に良好であった。

40

【0126】

さらに、少なくとも、標準の安静時仰向きアデノシン手法と比較して、併用した低レベルの運動-リガデノソンプロトコルでの感度は同等に良好なようであった。例えば、可逆的血流欠損は、RegExを投与された39人の患者のうちの25人（64.1%）で検出され、AdenoSupを投与された同じ39人の患者のうちの20人（51.3%）で検出された[$\text{CI} = 0.64, 95\% \text{信頼区間}, 0.40, 0.87$]。また、彼らのアンケートによる自己報告ならびに有害事象のより低い頻度および低減した重症度に基づき、患者は、AdenoSupよりもRegExによく耐えるようであった。

【0127】

低レベル運動試験をアデノシンアゴニスト薬理学的MPI剤と組み合わせる目的は、3

50

つある。

1) アデノシンアゴニストの血圧低下作用および他の悪影響を相殺する交感神経応答を運動で誘導することによって、薬理学的剤の耐容性を向上させること；

2) 腸管および肝臓よりも心臓への血流のより大きな相対的分配により画像品質を向上させる運動の恩恵を得ること；

3) 虚血を検出する試験の感度を向上させること。

このパイロット試験の前に、リガデノソンは運動と併用して投与されていなかった。したがって、この試験の目的は、最大下運動試験と組み合わせたリガデノソンの実行可能性、耐容性および安全性、ならびに画像品質、検出可能な虚血の範囲および患者耐容性に対するその影響を探究することであった。この試験のために作成された運動レジメンは、薬理的試験に差し回されるほとんどの患者（すなわち、運動により最大予想心拍数の85%以上を達成すると予想されない患者）が実行できるものであるが、所望の交感神経応答をまだ引き出すものであるように設計された。試験は、適度の速度（1.7 mph）および0%グレードで、4分間実施された。実際、すべての対象は、運動プロトコルを完了することができた。

10

【0128】

運動試験の血行力学的影響は、予想通りであった。アデノシンによる仰向き薬物単独試験と比較して、収縮期血圧の一過性の適度の（統計的に有意ではない）平均値の増加、および平均心拍数の有意な増加があった。リガデノソンと最大下運動試験との組合せは、プラセボによる最大下運動試験よりも平均最大心拍数を1分あたり16.5拍動増加させた（リガデノソン投与群 + 40.2（1.5）bpm対プラセボ投与群 + 23.7（2.1）bpm）。プラセボに対する心拍数の差は経時的に低下し、その結果、リガデノソンの後のHRは、試験薬剤ボラスから24分後までに運動前ベースラインより<5 bpm高かった。

20

【0129】

結論として、この無作為化比較パイロット試験は、リガデノソンを低レベルの運動と一緒に投与することの実行可能性および耐容性を初めて証明した。低レベルの運動をリガデノソンへ加えることは、運動をアデノシンに加える画像化プロトコルについて前に報告されたものに類似した、画像品質、患者受け入れおよび副作用に対する恩恵を提供するようである。

30

【 図 1 】

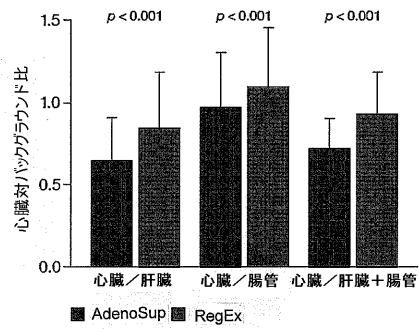


Figure 1

【 図 2 】

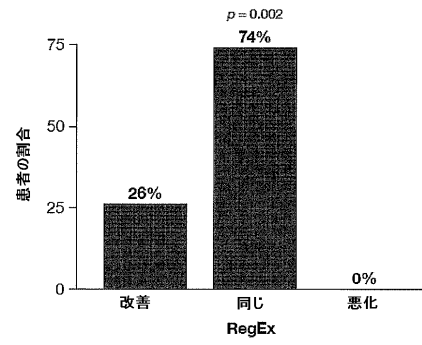


Figure 2

【 図 3 】

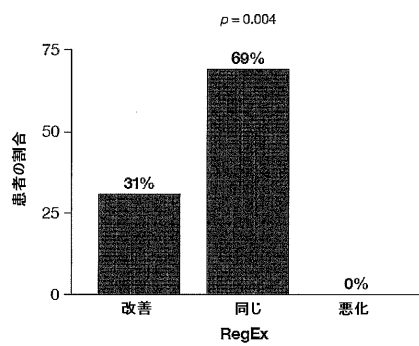
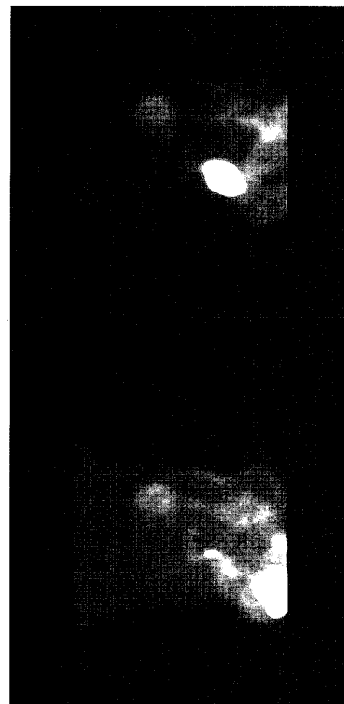


Figure 3

【 図 4 (a) - 4 (b) 】



【図 5】

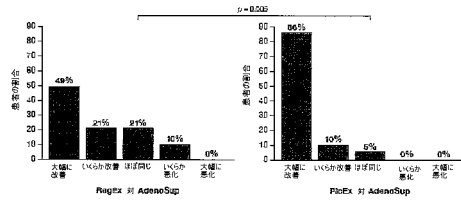


Figure 5

【図 6 A】

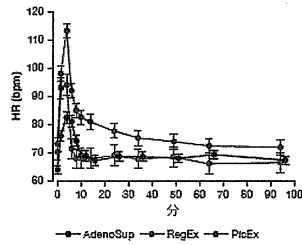


Figure 6(a)

【図 6 B】

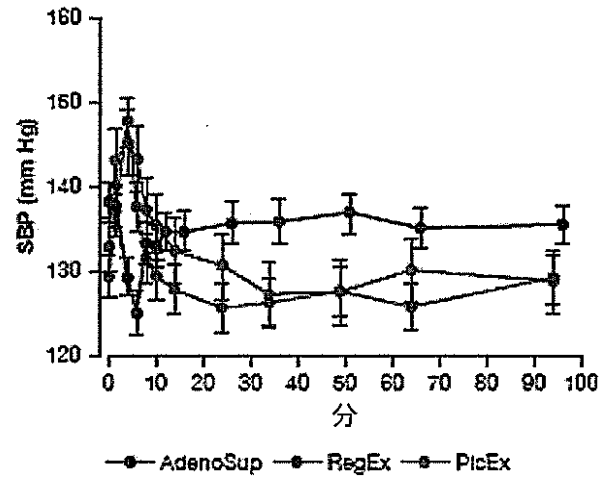


Figure 6(b)

フロントページの続き

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

(72)発明者 リュー, サイオ ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリンゲーム, ヘール ドライブ 2415

(72)発明者 トーマス, グレゴリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92629, ダナ ポイント, パレアリック ロード 32582

Fターム(参考) 2G088 EE01