

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4357960号
(P4357960)

(45) 発行日 平成21年11月4日(2009.11.4)

(24) 登録日 平成21年8月14日(2009.8.14)

(51) Int.Cl.

F1

C07H 19/167 (2006.01)

C07H 19/167 CSP

請求項の数 8 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2003-519086 (P2003-519086)	(73) 特許権者	504003226
(86) (22) 出願日	平成14年8月6日(2002.8.6)		シーブイ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2005-501842 (P2005-501842A)		CV Therapeutics, Inc.
(43) 公表日	平成17年1月20日(2005.1.20)		アメリカ合衆国94304カリフォルニア州パロ・アルト、ポーター・ドライブ3172番
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/024696		
(87) 国際公開番号	W02003/014137	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開日	平成15年2月20日(2003.2.20)		弁理士 田村 恭生
審査請求日	平成17年6月14日(2005.6.14)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	60/311,069		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成13年8月8日(2001.8.8)	(74) 代理人	100138900
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新田 昌宏

最終頁に続く

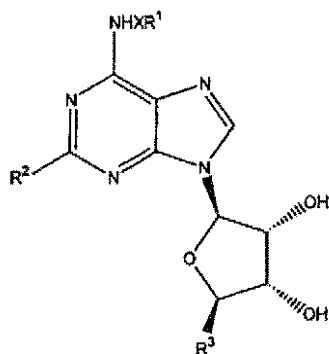
(54) 【発明の名称】 アデノシンA3レセプターアゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



式 I

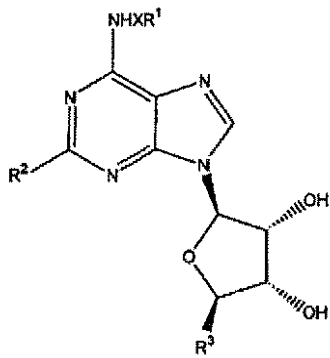
[式中、R¹がメチルであり、R²が4-(4-メトキシフェニル)ピラゾール-1-イルであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ピラゾリル]-6-(メチルアミ

ノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール。

【請求項2】

式：

【化2】



式 I

10

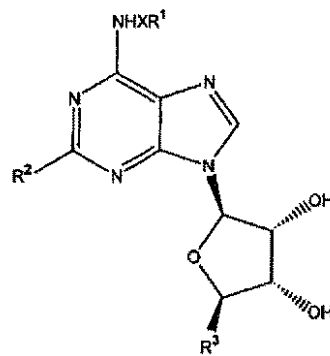
[式中、R¹がn-プロピルであり、R²が4-(4-メトキシフェニル)ピラゾール-1-イルであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-(4-メトキシフェニル)ピラゾリル]-6-(n-プロピルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール。

20

【請求項3】

式：

【化3】



式 I

30

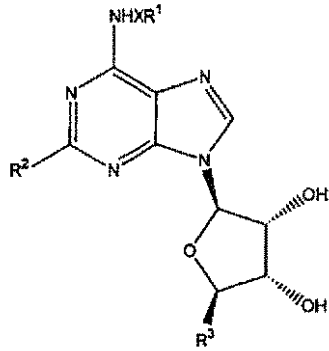
[式中、R¹がメチルであり、R²が4-(4-クロロベンジル)ピラゾール-1-イルであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち(1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(メチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)-N-(4-クロロベンジル)カルボキサミド。

40

【請求項4】

式：

【化4】



式 I

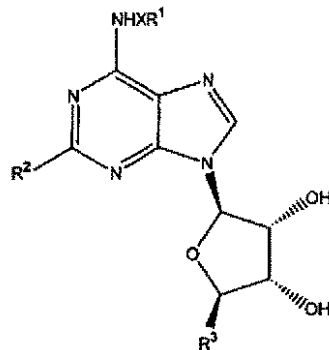
10

[式中、R¹がメチルであり、R²が4-(4-クロロフェニル)ピラゾール-1-イルであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち(1-{9-[(4S, 2R, 3R, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6-(メチルアミノ)プリン-2-イル}ピラゾール-4-イル)-N-(4-クロロフェニル)カルボキサミド。

【請求項5】

式：

【化5】



式 I

20

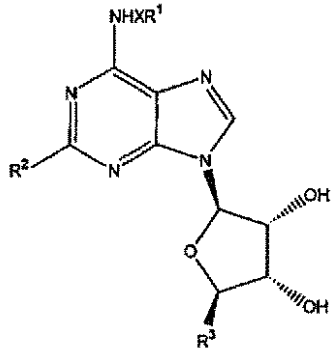
[式中、R¹がn-プロピルであり、R²が4-(ピリド-2-イル)ピラゾール-1-イルであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち(4S, 2R, 3R, SR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-(ピリジン-2-イル)ピラゾリル]-6-(n-プロピルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール。

【請求項6】

式：

30

【化6】



式 I

10

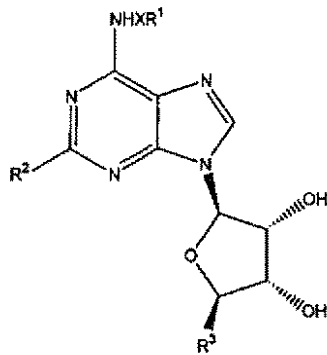
[式中、R¹がメチルであり、R²が1-ベンジルピラゾール-4-イルであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[1-ベンジルピラゾリル]-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール。

【請求項7】

式：

【化7】

20



式 I

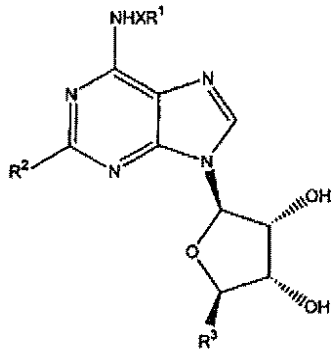
30

[式中、R¹がn-プロピルであり、R²が1-ベンジルピラゾール-4-イルであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[1-ベンジルピラゾリル]-6-(n-プロピルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール。

【請求項8】

式：

【化 8】



式 I

[式中、R¹がメチルであり、R²がR⁴-Z-Y-C C-であり(ここで、R⁴がフェニルであり、Zが酸素であり、Yがメチレンである)、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である。]で示される化合物、すなわち2-ヒドロキシメチル-5-[6-メチルアミノ-2-(3-フェノキシプロピル)-1-イル]プリン-9-イル]-テトラヒドロフラン-3,4-ジオール。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

2001年8月8日出願の米国仮特許出願第60/311,069号の優先権を主張する(この内容は本明細書の一部を構成する。)。本発明は神経学的障害、心臓障害、および他の細胞増殖性障害の治療に有用な新規アデノシンA₃レセプターアゴニストに関する。本発明は、そのような化合物およびそれを含む医薬組成物の製造方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

アデノシンは、重要な生物学的プロセスを調節するA₁、A_{2a}、A_{2b}、およびA₃として知られるアデノシンレセプターのファミリーと相互作用することにより生物学的効果を示す天然のヌクレオシドである。例えば、A₁アデノシンレセプターの刺激はAV結節の活動電位の持続時間を短くし、その振幅を減少させることによりAV結節細胞の不応期を延長する。したがって、A₁レセプターの刺激は、結節興奮回帰性頻脈の終了および心房細動およびフラッター時の心拍数の調節を含む上室性頻脈の治療方法を提供する。A_{2A}アデノシンレセプターは、冠動脈の血管拡張を調節し、A_{2B}レセプターは肥満細胞の活性化、喘息、血管拡張、細胞増殖の調節、腸機能、および神経分泌の調節に関与している(治療目標としてのアデノシンA_{2B}レセプター、Drug Dev Res 45:198; Feoktistovら、Trends Pharmacol Sci 19: 148-153参照)。A₃アデノシンレセプターは細胞増殖のプロセスを調節する。特に、A₃レセプターアゴニストである化合物は、癌、心臓病、不妊症、腎臓病、およびCNS障害の治療的および/または予防的処置に有用性がある。さらに、A₃レセプターアゴニストは、骨髄細胞増殖を刺激し、体内におけるG-CSFの分泌を誘導する。したがって、A₃レセプターアゴニストは薬物、特に化学療法剤の副作用、例えば白血球減少症および好中球減少症に対抗するの有用である。

【0003】

A₃アデノシンレセプターに対する2~3のリガンドが報告されている。ヨウ化物形の放射性リガンドとして用いることができるAPNEA(N⁶-2-(4-アミノフェニル)エチルアデノシン)(Zhouら)を含むいくつかの非選択的N⁶置換アデノシン誘導体がA₃レセプターのアゴニストとして記載されている。しかしながら、典型的なキサンチンおよび非キサンチンA₁およびA₂レセプターアンタゴニストはこのレセプターに結合しないようである(Zhouら)。

【0004】

したがって、A₃レセプターアゴニストである化合物を提供するのが望ましい。好ましくは、該化合物はA₃レセプターに選択的で他のアデノシンレセプターとの相互作用により生

10

20

30

40

50

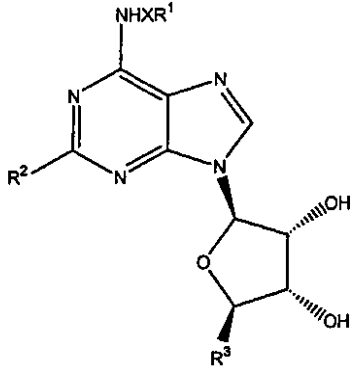
じる副作用を回避するであろう。

(発明の要約)

【0005】

本発明の目的はA₃レセプターアゴニストを提供することである。したがって、第一の局面において本発明は、式I:

【化1】



式 I

[式中、R¹は所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたシクロアルキル、所望により置換されたアリール、または所望により置換されたヘテロアリールである；

Xは、共有結合または所望により置換されたアルキレンである；

R²は、R⁴-Z-Y-C≡C-または所望により置換されたピラゾリルである(ここで、Yは所望により置換されたアルキレンである。Zは酸素、硫黄、または-NH-である。R⁴は所望により置換されたアリール、または所望により置換されたヘテロアリールである。)；

R³は、ヒドロキシメチルまたは-C(O)-NR⁵R⁶である(ここで、R⁵およびR⁶は独立して水素または低級アルキルである。)]

で示される化合物、およびその医薬的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグに関する。

【0006】

本発明の第2の局面は、治療的有効量の式Iの化合物と少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0007】

本発明の第3の局面は、A₃レセプターアゴニストで有効に処置することができる哺乳動物の疾患および病状の処置に式Iの化合物を用いる方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療的有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法に関する。そのような疾患には、限定されるものではないが、癌、腎および心虚血、神経変性性障害、不妊症、好中球減少症、腎臓病、およびCNS障害が含まれる。

【0008】

本発明の第4の局面は、式Iの化合物の製造方法に関する。

【0009】

式Iの化合物のうちの好ましいあるクラスには、特に、R¹が所望により置換されたアルキルまたは所望により置換されたアリールであり、R³がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である、R²が所望により置換されたピラゾール-1-イルであるものが含まれる。これら化合物のうちある好ましい群には、R²が所望より置換された低級アルキル、エステル、アミノカルボニル、所望により置換されたアリール、または所望により置換されたヘテロアリールにより置換されたにより置換されたピラゾール-1-イルであるそれら化合物が含まれる。

【0010】

好ましい下位群には、 R^2 が所望により置換されたフェニルまたは所望により置換されたアルキルにより置換されたピラゾール-1-イルであり、 R^1 が所望により置換されたアルキルであるそれら化合物が含まれる。より好ましくは、 R^1 が炭素数1~3の低級アルキルであり、 R^2 がメトキシまたはクロロ置換基を持つフェニルまたはベンジルで置換されたピラゾール-1-イルであるそれら化合物である。

【0011】

第2の好ましい下位群には、 R^2 が所望により置換されたヘテロアリールで置換されたピラゾール-1-イルであり、 R^1 が所望により置換されたアルキルであるそれら化合物が含まれる。 R^1 が炭素数1~3の低級アルキルであり、 R^2 がピリジンで置換されたピラゾール-1-イルであるそれら化合物がより好ましい。

10

【0012】

第3の好ましい下位群には、 R^2 が所望により置換されたフェニルにより置換されたピラゾール-1-イルであり、 R^1 が所望により置換されたフェニルであり、Xがアルキレンであるそれら化合物が含まれる。特にXがメチレンである、 R^1 が3-ヨードフェニルであるそれら化合物がより好ましい。

【0013】

第2の好ましい群には、特に R^1 が所望により置換されたアルキルであり、Xが共有結合である、所望により置換されたフェニルまたは所望により置換されたアルキルで所望により置換されたピラゾール-4-イルである化合物が含まれる。 R^1 が低級アルキルであるそれら化合物がより好ましい。

20

【0014】

第3の好ましい群には、特に、 R^4 が所望により置換されたフェニルであり、Yが炭素数1、2または3のアルキレンである、 R^2 が $R^4-Z-Y-C=C-$ であるそれら化合物が含まれる。これら化合物のうち好ましい群には、 R^4 メトキシまたはクロロにより所望により置換されたフェニルであり、Yがメチレンであり、 R^1 が所望により置換された低級アルキルであり、 R^3 がヒドロキシであり、Xが共有結合であり、Zが酸素であるそれら化合物が含まれる。

(定義および一般パラメーター)

【0015】

本明細書で用いている下記用語および句は、一般的に、それを用いている文脈で特に示さない限り以下に示す意味を有するものとする。

30

【0016】

用語「アルキル」は、炭素数1~20の、モノラジカル分岐または非分岐飽和炭化水素鎖を表す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、テトラデシルなどのような基により例示される。

【0017】

用語「置換(置換された)アルキル」は、

1)アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる、1、2、3、4、または5個の置換基、好ましくは1~3個の置換基を有する上記アルキル基(定義により特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。)、または

40

50

2) 酸素、硫黄、および NR_a - (ここで、 R_a は水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選ばれる。)から独立して選ばれる1~10個の原子で断続している上記アルキル基(すべての置換基は所望によりさらにアルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ で置換されていてよい。(ここで、 R はアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、 n は0、1、または2である。))、または

3) 上記1、2、3、4、または5個の置換基を有し、上記1~10個の原子で断続している上記アルキル基を表す。

【0018】

用語「低級アルキル」は、炭素数1、2、3、4、5、または6のモノラジカルの、分岐または非分岐飽和炭化水素鎖を表す。この用語は、メチル、エチル、 n -プロピル、 iso -プロピル、 n -ブチル、 iso -ブチル、 t -ブチル、 n -ヘキシルなどのような基により例示される。

【0019】

用語「置換低級アルキル」は、置換アルキルにおいて記載の1~5個の置換基、好ましくは1、2、または3個の置換基を有する上記低級アルキル、置換アルキルにおいて記載の1、2、3、4、または5個の原子で断続している低級アルキル基、または上記1、2、3、4、または5個の置換基を有し、上記1、2、3、4、または5個の原子で断続している低級アルキル基を表す。

【0020】

用語「アルキレン」は、炭素数1~20、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1、2、3、4、5、または6のジラジカルの分岐または非分岐飽和炭化水素鎖を表す。この用語は、メチレン($-\text{CH}_2-$)、エチレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン異性体(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)などのような基によって例示される。

【0021】

用語「低級アルキレン」は、好ましくは炭素数1、2、3、4、5、または6の、ジラジカルの分岐または非分岐飽和炭化水素鎖を表す。

【0022】

用語「置換アルキレン」は、

1) アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 SO_2- アリール、および $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる、1、2、3、4、または5個の置換基を有する上記アルキル基(定義により特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ (ここで、 R はアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、 n は0、1、または2である。))から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。)、または

2) 酸素、硫黄、および NR_a - (ここで、 R_a は水素、所望により置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選ばれる)から独立して選ばれる1~20個の原子で断続している上記、またはカルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミノ、およびスルホニルから選ばれる基、または

3) 上記1、2、3、4、または5個の置換基を有し、上記1~20個の原子で断続している上記アルキル基を表す。置換アルキレンの例には、クロロメチレン($-\text{CH}(\text{Cl})-$)、アミノエチレン($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$)、メチルアミノエチレン($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$)、2-カルボキシプロピレン異性体($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$)、エトキシエチル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、エチルメチルアミノエチ

10

20

30

40

50

ル(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-)などがある。

【0023】

用語「アラルキル」は、アルキレン基と共有結合したアリール基を表す(ここで、アリールおよびアルキレンは本明細書中に定義している。。「所望により置換されたアラルキル」は、所望により置換されたアルキレン基と共有結合した、所望により置換されたアリール基を表す。そのようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどにより例示される。

【0024】

用語「アルコキシ」は、基R-O-(ここで、Rは所望により置換されたアルキルまたは所望により置換されたシクロアルキルであるか、またはRは基-Y-Zである。ここで、Yは所望により置換されたアルキレンであり、Zは所望により置換されたアルケニル、所望により置換されたアルキニル、または所望により置換されたシクロアルケニルである。)を表す。ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは本明細書中に定義した通りである。好ましいアルコキシ基はアルキル-O-であり、これには、例としてメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが含まれる。

【0025】

用語「アルキルチオ」は基R-S-を表す。ここで、Rはアルコキシにおいて定義した通りである。

【0026】

用語「アルケニル」は、炭素数2~20、より好ましくは炭素数2~10、さらにより好ましくは炭素数2~6の、1~6個、好ましくは1個の二重結合(ビニル)を有するモノラジカル、分岐または非分岐飽和炭化水素基を表す。好ましいアルケニル基には、エテニルまたはビニル(-CH=CH₂)、1-プロピレン、またはアリル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロピレン(-C(CH₃)=CH₂)、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどが含まれる。アルケニルが窒素と結合している場合は、二重結合は窒素に対して 位ではあり得ない。

【0027】

用語「低級アルケニル」は、炭素数2~6の上記アルケニルを表す。

【0028】

用語「置換アルケニル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる1、2、3、4、または5個の置換基、好ましくは1、2、または3個の置換基を有する上記アルケニル基を表す。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR、(ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基により置換されていてよい。

【0029】

用語「アルキニル」は、好ましくは炭素数2~20、より好ましくは炭素数2~10、さらにより好ましくは炭素数2~6の、少なくとも1、好ましくは1~6部位にアセチレン(三重結合)不飽和を有するモノラジカルの不飽和炭化水素を表す。好ましいアルキニル基には、エチニル、(-C≡CH)、プロパルギル(またはプロピニル、-C≡CCH₃)などが含まれる。アルキニ

10

20

30

40

50

ルが窒素と結合している場合は、三重結合は窒素に対して 位ではあり得ない。

【 0 0 3 0 】

用語「置換アルキニル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる1、2、3、4、または5個の置換基、好ましくは1、2、または3個の置換基を有する上記アルキニル基を表す。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。

10

【 0 0 3 1 】

用語「アミノカルボニル」は基 $-C(O)NRR$ を表す。ここで、各Rは独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであるか、または両R基が結合して複素環基(例えばモルホリノ)を形成する。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。

20

【 0 0 3 2 】

用語「エステル」または「カルボキシエステル」は基 $-C(O)OR$ を表す。ここで、Rは、所望によりさらにアルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR_a$ (ここで、 R_a はアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)により置換されていてよいアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。

30

【 0 0 3 3 】

用語「アシルアミノ」は、基 $-NRC(O)R$ を表す。ここで、各Rは独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。すべての置換基は所望によりさらにアルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ (ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)で置換されていてよい。

【 0 0 3 4 】

用語「アシルオキシ」は、基 $-O(O)C-$ アルキル、 $-O(O)C-$ シクロアルキル、 $-O(O)C-$ アリール、 $-O(O)C-$ ヘテロアリール、および $-O(O)C-$ ヘテロシクリルを表す。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。

40

【 0 0 3 5 】

用語「アリール」は、単環(例えば、フェニル)または複合環(例えばピフェニル)、または複合縮合(融合)環(例えばナフチルまたはアントリル)を有する炭素数6~20の芳香族炭素環式基を表す。好ましいアリールにはフェニル、ナフチルなどが含まれる。

【 0 0 3 6 】

アリール置換基について特記しない限り、そのようなアリール基は所望によりアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、

50

アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる1、2、3、4、または5個の置換基、好ましくは1、2、または3個の置換基で置換することができる。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。

10

【0037】

用語「アリールオキシ」は、基アリール-O-を表す。ここで、アリール基は前記と同意義であり、前記と同意義の所望により置換されたアリール基を含んでいてもよい。用語「アリールチオ」は基R-S-を表す。ここで、Rはアリールにおいて定義した通りである。

【0038】

用語「アミノ」は基-NH₂を表す。

【0039】

用語「置換アミノ」は基-NRRを表す。ここで、各Rは独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選ばれる。ただし、R基がともに水素、または基-Y-Zであることはない。ここで、Yは所望により置換されたアルキレンであり、Zはアルケニル、シクロアルケニル、またはアルキニルである。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。

20

【0040】

用語「カルボキシアルキル」は、基-C(O)O-アルキル、-(O)O-シクロアルキルを表す。ここで、アルキルおよびシクロアルキルは前記と同意義であり、所望によりさらにアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。nは0、1、または2である。)で置換されていてよい。

30

【0041】

用語「シクロアルキル」は、単環または複合縮合環を有する炭素数3~20の環式アルキル基を表す。そのようなアルキル基には、例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどのような単環構造、またはアダマンタニルおよびビスシクロ[2.2.1]ヘプタンのような複合環構造、またはアリール基と融合している環式アルキル基、例えばインダンなどが含まれる。

40

【0042】

用語「置換シクロアルキル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、およ

50

び-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる1、2、3、4、または5個の置換基、好ましくは1、2、または3個の置換基を有するシクロアルキル基を表す。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。

【0043】

用語「ハロゲン」または「ハロ」はフルオロ、プロモ、クロロ、およびヨードを表す。

【0044】

用語「アシル」は基-C(O)Rを表す。ここで、Rは、水素、所望により置換されたアルキル、所望により置換されたシクロアルキル、所望により置換されたヘテロシクリル、所望により置換されたアリール、および所望により置換されたヘテロアリールである。

【0045】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環中に酸素、窒素、および硫黄から選ばれる1~4個の異種原子および1~15個の炭素原子を含む芳香族環(すなわち、不飽和)を表す。

【0046】

ヘテロアリール置換基について特記しない限り、そのようなヘテロアリール基は所望によりアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル(アルキルエステル)、アリールチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる1~5個の置換基、好ましくは1、2、または3個の置換基で置換することができる。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。そのようなヘテロアリール基は、単環(例えば、ピリジルまたはフリル)、または複合縮合環(例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾール、またはベンゾチエニル)を有することができる。窒素複素環およびヘテロアリールの例には、限定されるものではないが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、およびヘテロアリール化合物を含むN-アルコキシ-窒素が含まれる。

【0047】

式I中のR⁴の定義のある選択は、ヘテロアリール、すなわち所望により置換されたピラゾールである。この定義は、

a)ピラゾールのN1位を介して結合したピラゾール、すなわち、式：

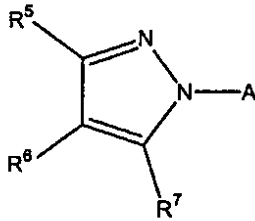
10

20

30

40

【化2】



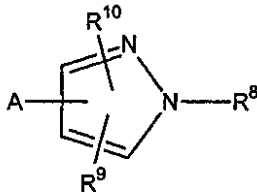
[式中、Aは式1の化合物の2位に対する結合点を表し、R⁵、R⁶、およびR⁷は独立して水素または上記ヘテロアリアルにおいて示したそれら所望の置換基である。]

10

で示されるピラゾール-1-イル部分、および

b)ピラゾールのあらゆる炭素原子を介して結合したピラゾール、すなわち、式：

【化3】



[式中、Aは式1の化合物の2位に対する結合点を表し、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して水素または上記ヘテロアリアルにおいて示したそれら所望の置換基である。]

20

で示されるC-ピラゾリルを含むことを意図する。

【0048】

所望により置換されたピラゾール-1-イルおよび所望により置換されたピラゾール-4-イルが好ましい。好ましい置換基は、水素、所望により置換されたアリアル、所望により置換されたアラルキル、所望により置換されたヘテロアリアル、および所望により置換されたヘテロアラルキルである。

【0049】

用語「ヘテロアリアルオキシ」は基ヘテロアリアル-0-を表す。

【0050】

用語「ヘテロシクリル」は、環中に窒素、硫黄、リン、および/または酸素から選ばれる1~10個の異種原子、好ましくは1~4個の異種原子を有する、炭素数1~40の単環もしくは複合縮合環を有するモノラジカル飽和または部分不飽和基を表す。

30

【0051】

複素環置換基について特記しない限り、そのような複素環基は所望によりアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリアル、-SO-ヘテロアリアル、-SO₂-アルキル、SO₂-アリアル、および-SO₂-ヘテロアリアルからなる群から選ばれる1~5個の置換基、好ましくは1、2、または3個の置換基で置換することができる。特記しない限り、すべての置換基は所望によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、nは0、1、または2である。)から選ばれる1、2、または3個の置換基で置換されていてよい。複素環基は単環および複合縮合環を有することができる。好ましい複素環にはテトラヒドロフラン、モルホリン、ピペリジンなどが含まれる。

40

50

【 0 0 5 2 】

用語「チオール」は基-SHを表す。

【 0 0 5 3 】

用語「置換アルキルチオ」は、基-S-置換アルキルを表す。

【 0 0 5 4 】

用語「ヘテロアリアルチオール」は基-S-ヘテロアリアルを表す。ここで、ヘテロアリアル基は前記と同意義であり、前記と同意義の所望により置換されたヘテロアリアル基を含む。

【 0 0 5 5 】

用語「スルホキシド」は基-S(O)Rを表す。ここで、Rはアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルである。

10

【 0 0 5 6 】

「置換スルホキシド」は基-S(O)Rを表す。ここで、Rは本明細書に記載の置換アルキル、置換アリアル、または置換ヘテロアリアルである。

【 0 0 5 7 】

用語「スルホン」は基-S(O)₂Rを表す。ここで、Rはアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルである。

【 0 0 5 8 】

「置換スルホン」は基-S(O)₂Rを表す。ここで、Rは本明細書に記載の置換アルキル、置換アリアル、または置換ヘテロアリアルを表す。

20

【 0 0 5 9 】

用語「ケト」は基-C(O)-を表す。用語「チオカルボニル」は基-C(S)-を表す。用語「カルボキシ」は基-C(O)-OHを表す。

【 0 0 6 0 】

「所望の」または「所望により」は、続いて記載する事象または出来事(状況)が起きても起きなくてもよく、また該説明が該事象または状況が起きる場合と起きない場合を含むことを意味する。

【 0 0 6 1 】

用語「式Iの化合物」は、開示した本発明化合物、およびそのような化合物の医薬的に許容される塩、医薬的に許容されるエステル、およびプロドラッグを含むことを意図する。

30

【 0 0 6 2 】

用語「治療の有効量」は、治療を必要とする哺乳動物に投与したとき下記治療(処置)を達成するのに十分な式Iの化合物の量を表す。治療の有効量は、処置する対象および病状、対象の体重と年齢、病状の重症度、投与方法などによって変化するであろうし、当業者が容易に決定することができる。

【 0 0 6 3 】

用語「治療(処置)」または「治療(処置)する(こと)」は、

(i) 疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状を発現しないようにすること、

(ii) 疾患を阻害すること、すなわち、臨床症状の発現を止めること、および/または

(iii) 疾患を軽減すること、すなわち、臨床症状の緩解をもたらすことを含む哺乳動物の疾患のあらゆる処置を意味する。

40

【 0 0 6 4 】

多くの場合において、本発明化合物は、アミノおよび/またはカルボキシル基、またはそれと同様の基の存在により酸および/または塩基塩を形成することができる。用語「医薬的に許容される塩」は、式Iの化合物の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的もしくはその他の望ましくないものがない塩を表す。医薬的に許容される塩基付加塩は無機塩基または有機塩基から製造することができる。無機塩基から誘導した塩には、例としてナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基から誘導される塩には、限定されるものではないが、第

50

1、第2、および第3アミン、例えばアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアアリールアミン、トリアアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジ複素環式アミン、トリ複素環式アミン、混合ジ-およびトリ-アミンが含まれる(ここで、該アミン上の置換基の少なくとも2つが異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環(ヘテロサイクリック)などからなる群から選ばれる。2または3個の置換基がアミノ窒素と一緒にあって複素環基またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。

10

【0065】

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

20

【0066】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸から製造することができよう。無機酸から誘導される塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。有機酸から誘導される塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸などが含まれる。

30

【0067】

本明細書で用いている「医薬的に許容される担体」には、あらゆるすべての溶媒、分散媒質、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などが含まれる。医薬的活性物質のためのそのような媒質および物質の使用は当該分野でよく知られている。あらゆる常套の媒質または物質が活性成分と不適合性である範囲を除き、その治療用組成物における使用が予期される。補助活性成分を該組成物に加えることもできる。

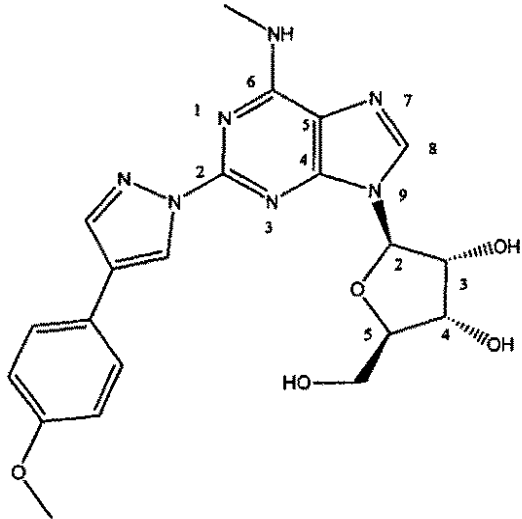
(術語)

本発明化合物の命名および番号を、 R^1 がメチルであり、 R^2 が4-(4-メトキシフェニル)ピラゾール-1-イルであり、 R^3 がヒドロキシメチルであり、Xが共有結合である式:

【0068】

40

【化4】



10

で示される、(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-(4-メトキシフェニル)ピラゾリル]-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオールと名付けた代表的化合物を用いて示す。

【0069】

20

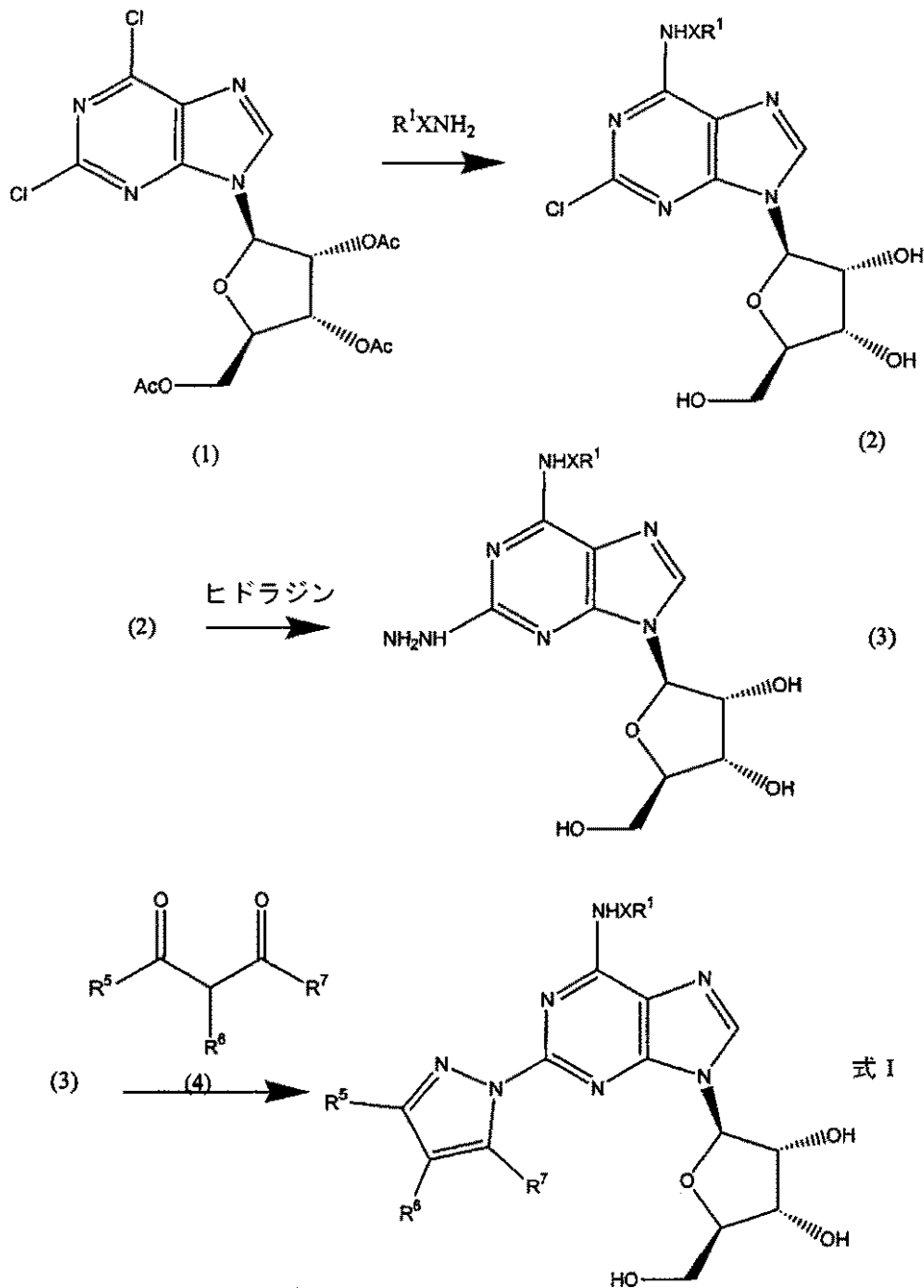
(式Iの化合物の合成)

R²が所望により置換されたピラゾール-1-イルである式Iの化合物の製造方法の例を反応式Iに示す。

反応式I

【0070】

【化5】



10

20

30

ここで、Acはアセチルであり、Xは共有結合または所望により置換されたアルキレンである。

工程1-式(2)の製造

40

【0071】

式(2)の化合物を、式(1)の化合物の6-クロロの置換により、J. F. GorsterおよびR. K. Robins、J. Org. Chem. 1966、Vol.31、3258-62に記載のごとく製造する。式(1)の化合物を式： R^1XNH_2 (ここで、Xは共有結合または所望により置換されたアルキレンである。)と塩基の存在下で反応させる。反応は、不活性プロトン性溶媒、例えばメタノール、エタノール、n-ブタノールなど中で、室温～約還流温度の温度で約12～48時間行う。反応が実質的に完結したら、式(2)の生成物を常套の方法、例えば減圧下で溶媒を除去し、次いで残渣をシリカゲルクロマトグラフィにかけることにより単離する。

工程2-式(3)の製造

【0072】

50

式(2)の化合物をヒドラジン水和物と反応させることにより式(3)の化合物に変換する。反応は、溶媒なしで、または所望によりプロトン性溶媒、例えばエタノール中で室温～約還流温度の温度で12～48時間行う。反応が実質的に完結したら、式(3)の生成物を常套的方法、例えば減圧下で溶媒を除去し、次いで生成物をエーテルでトリチュレートすることにより単離する。あるいはまた、式(3)の化合物を精製することなく次の工程に用いる。

工程3-式Iの製造

【0073】

式(3)の化合物を、所望により置換された式(4)の1,3-プロパンジオン誘導体と反応させることにより式Iの化合物に変換する。反応は、式(3)の化合物をプロトン性溶媒、好ましくはエタノールに懸濁し、式(4)の化合物を加え、混合物を約2～16時間還流することにより行う。反応が実質的に完結したら、式Iの生成物を常套的方法、例えば生成物をろ過して単離する。

10

【0074】

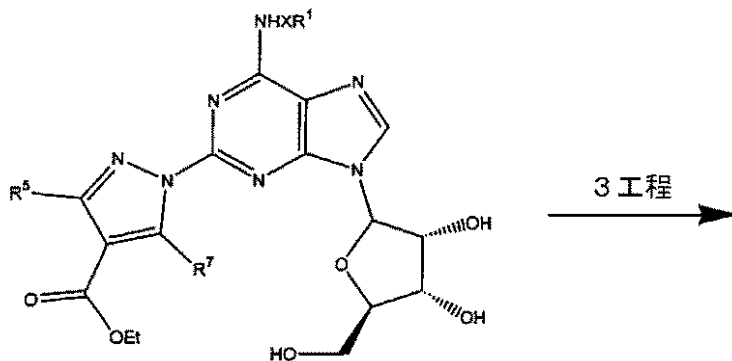
例えば、 R^5 および R^7 が水素であり、 R^6 が4-メトキシフェニルである式(4)の化合物で出発し、 R^4 が4-メトキシフェニルピラゾール-1-イルである式Iの化合物を得る。 R^5 および R^7 が水素であり、 R^6 が $-CO_2Et$ である式(4)の化合物で出発し、 R^2 が4-エトキシカルボニルピラゾール-1-イルである式Iの化合物を得る。次に、このエステル基を塩基性条件下で加水分解して遊離酸を得、次いでこれを当業者によく知られた方法、または反応式IAに示す方法により所望により置換されたアミドのような酸誘導体に変換することができる。

20

反応式IA

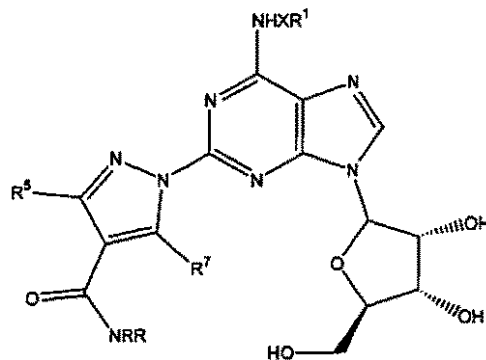
【0075】

【化6】



30

式I(ここで R^6 はエトキシカルボニルである。)



40

式I(ここで R^6 はアミドである。)

工程1- R^6 がエトキシカルボニルである式Iの化合物の保護

【0076】

R^6 がエトキシカルボニルである式Iの化合物を極性溶媒、好ましくはDMFに溶解し、イミ

50

ダゾールおよび第3ブチルジメチルシリルクロリドを加える。反応は、50～100 の温度で約12～48時間行う。反応が実質的に完結したら、生成物を常套的方法、例えば減圧下で溶媒を除去し、次いで残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにかけて単離する。

工程2-エチルエステルのカルボン酸への加水分解

【0077】

工程1で得られた生成物を水、アルコール、および強塩基、好ましくはメタノール中の水酸化カリウムの混合物に懸濁する。反応は、0～40 、好ましくは約25 の温度で約2～5日間、好ましくは約3日間行う。反応が実質的に完結したら、溶媒を減圧下で除去し、残渣を約pH5に酸性化し、次いで生成物を常套的方法、例えばろ過により単離する。

工程3-アミドの製造

【0078】

工程2から得られた生成物を不活性溶媒、好ましくはジクロロメタンに溶解し、次いでこれにHBTU、HOBT、N-メチルモルホリン、触媒量のDMAP、および所望により置換された上記の式：HNRRのアミンを加える。反応は、0～40 、好ましくは約25 の温度で約8～48時間、好ましくは約24時間行う。反応が実質的に完結したら、生成物を常套的方法により単離する。

工程4-脱保護

【0079】

工程2で得られた生成物をメタノール中のフッ化アンモニウムの溶液で処理する。反応は、約還流温度で、約8～48時間、好ましくは約24時間行う。反応が実質的に完結したら、溶媒を減圧下で除去し、残渣を約pH5に酸性化し、次いで生成物を常套的方法、例えばプレパラティブTLCにより単離する。

【0080】

R²が所望により置換されたピラゾール-4-イルである式Iの化合物の製造方法の例を反応式IIに示す。この方法および他のピラゾール-4-イル誘導体の一般的製造方法は米国特許6,214,807に記載されている(この内容は本明細書の一部を構成する。)

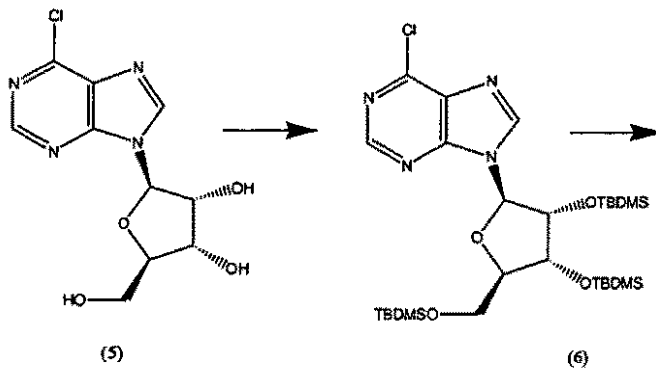
反応式II

【0081】

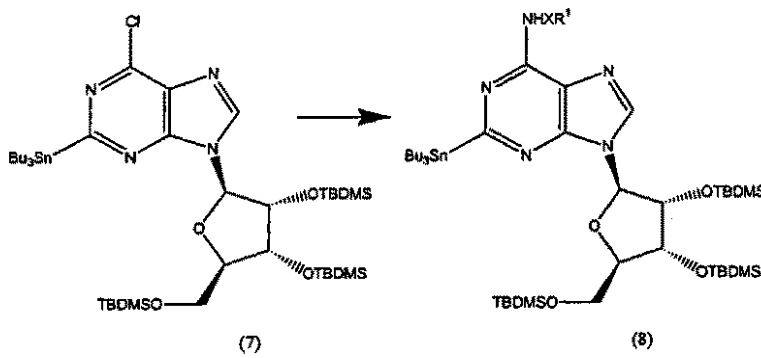
10

20

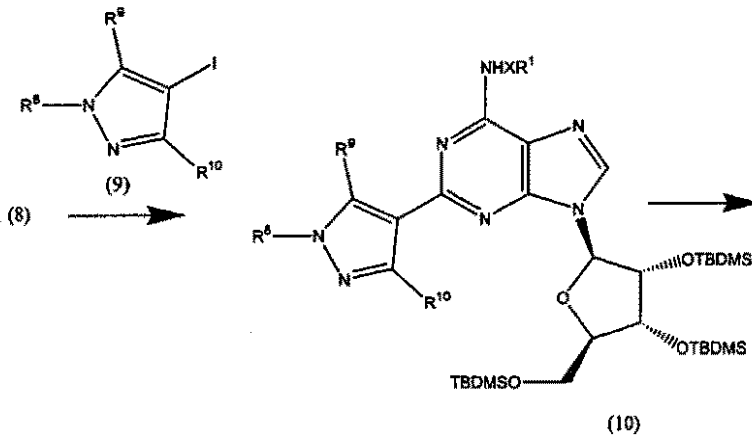
【化7】



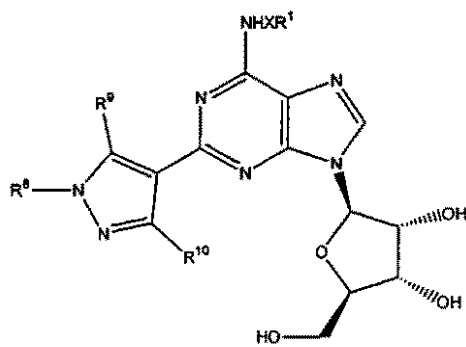
10



20



30



40

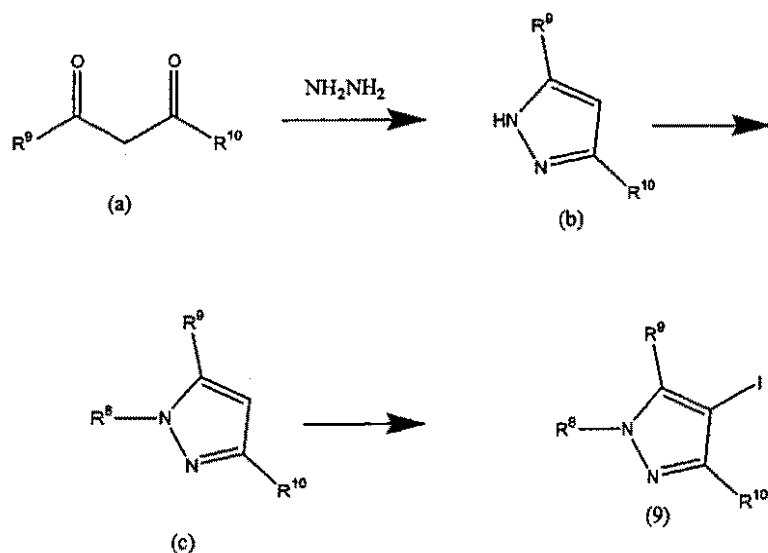
【0082】

式(5)の出発物質を当該分野でよく知られた方法により製造する。式(9)の中間体を下記のごとく製造する。

【0083】

50

【化8】



10

【0084】

式(a)の1,3-ジオンをヒドラジンと適切な溶媒中で縮合させて、式(b)のピラゾールを得、これを式: R^8Hal の適切なハロゲン化物でN-アルキル化して式(c)の化合物を得る。強塩基を用いて4位にアニオンを形成し、次いでヨウ素で減衰させて式(9)の4-ヨード誘導体を得る(F. Effenbergerら、J. Org. Chem.(1984)、49,4687)。

20

式(9)のヨードピラゾールを、銅塩の存在下または非存在下で式(8)の化合物とパラジウム介在カップリングにより式(10)の対応する化合物に変換する(K. Katoら、J. Org. Chem. 1997, 62, 6833-6841; Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, Tsuji, John Wiley and Sons, 1995)。式(7)のトリブチルスズ誘導体の合成方法は、上記反応式IIに示すように先に記載されている(K. Katoら、J. Org. Chem. 1997, 62, 6833-6841)。

【0085】

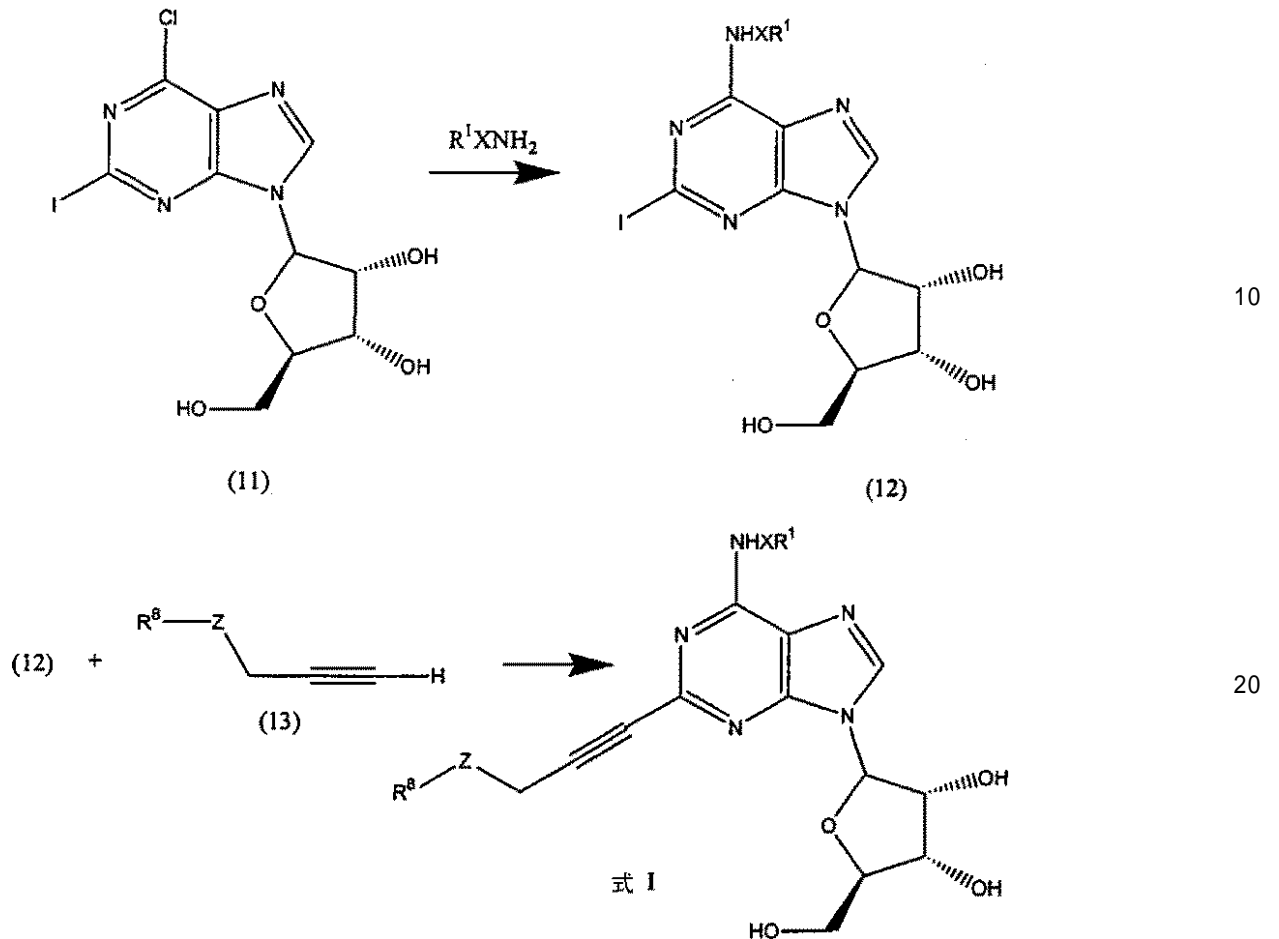
R^2 がエチニル誘導体である式Iの化合物の製造方法の例を反応式IIIに示す。

反応式III

30

【0086】

【化9】



【0087】

ここで、 R^8 は所望により置換されたアリールまたはアラルキルであり、Zは酸素、硫黄、または-NH-である。

工程1-式(12)の製造

【0088】

式(11)の出発化合物(2-ヨードアデノシン)を文献の方法に従ってグアノシンから4工程で製造する(M. J. Robinsら、Can. J. Chem. (1981)、59、2601-2607; J. F. Cersterら、Org. Synthesis、242-243; V. Nairら、J. Org. Chem. (1988)、53、3051-3057)。

【0089】

工程(12)の化合物を、式(2)の化合物を製造するために先に記載したのと同じ方法で、塩基の存在下で式： R^1XNH_2 (ここで、Xは共有結合または所望により置換されたアルキレンである。)の化合物と反応させることにより式(11)の化合物の6-クロロ置換基の置換により製造する。

工程2-式Iの製造

【0090】

R^2 がエチニル誘導体である式Iの化合物は式(13)の適切に置換されたエチニル誘導体と反応させることにより式(12)の化合物から製造する。反応は、好ましくは密封容器中で、極性溶媒、好ましくはDMF中、ヨウ化銅およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)触媒の存在下、約50~100の温度で約2~16時間行う。反応が実質的に完結したら式Iの生成物を常套的方法、例えば薄層クロマトグラフィにより単離する。

好ましい方法および最終工程

【0091】

本発明の化合物は以下の最終工程に従って製造することができる。

10

20

30

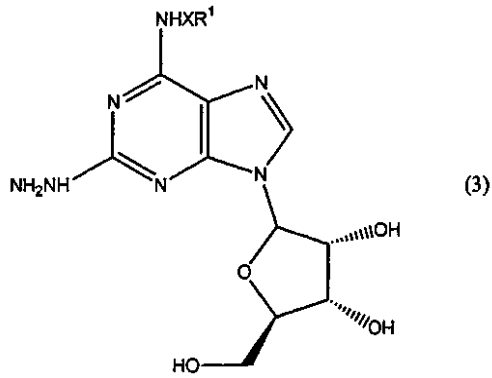
40

50

【 0 0 9 2 】

1. 式 :

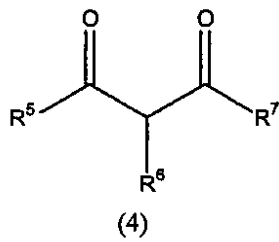
【 化 1 0 】



10

で示される化合物を式 :

【 化 1 1 】



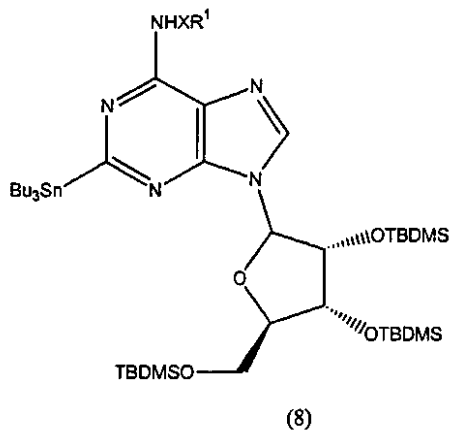
20

で示される化合物と接触させる。

【 0 0 9 3 】

2. 式 :

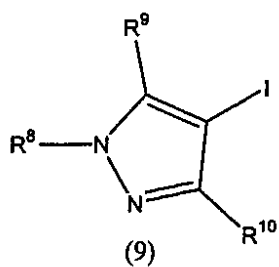
【 化 1 2 】



30

で示される化合物を式 :

【 化 1 3 】



40

で示される化合物と接触させ、生成物を弱酸、例えばフッ化アンモニウムと接触させて保

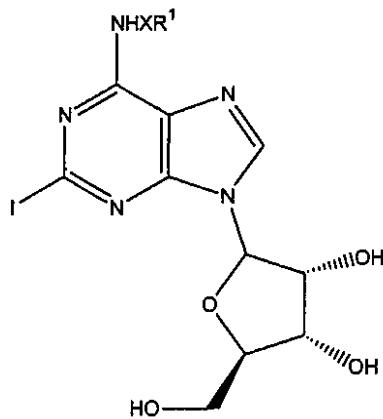
50

護基を除去する。

【0094】

3. 式：

【化14】



(12)

10

で示される化合物を式：

【化15】



(13)

20

で示される化合物と銅塩および触媒の存在下で接触させる。

有用性、試験、および投与

一般的有用性

【0095】

式Iの化合物は、A₃アデノシンレセプターアゴニストの投与に反応することが知られている病状の治療に有効である。そのような病状には、限定されるものではないが、細胞増殖過程の転調が含まれる。特に、A₃レセプターアゴニストである化合物は、癌、心臓病(虚血-再還流剤としての使用を含む)、不妊症、腎臓病、およびCNS障害の治療的および/または予防的処置において有用性がある。さらに、それらは薬物、特に化学療法剤の副作用、例えば白血球減少症および好中球減少症に対抗するのに有用である。

30

試験

【0096】

活性試験は、上記特許および特許出願ならびに下記実施例の記載にしたがって、また当業者に明らかな方法により行う。

医薬組成物

【0097】

式Iの化合物は、通常、医薬組成物の形で投与される。したがって、本発明は、活性成分として1またはそれ以上の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステル、および1またはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤、担体(不活性固体希釈剤および充填剤を含む)、希釈剤(無菌水性溶液および種々の有機溶媒を含む)、浸透性増強剤、安定化剤、およびアジュバントを含む医薬組成物を提供する。式Iの化合物は、単独または他の治療剤と組み合わせて投与することができよう。そのような組成物は医薬の分野でよく知られた方法で製造される(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、PA 第17版(1985)、および「Modern Pharmaceutics」、Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S.Banker & C.T.Rhodes編))。

40

50

投与

【0098】

式Iの化合物は、例えば本明細書の一部を構成する特許および特許出願に記載の、直腸、バツカル、鼻内、および経皮経路を含め、動脈内注射により、静脈内、腹腔内、非経口的、筋肉内、皮下、経口的、もしくは局所的に、吸入剤として、または例えばステントまたは動脈挿入円筒形ポリマーのような含浸もしくはコートした用具により、同様の有用性を有する薬剤のあらゆる許容される投与方法により単回用量または複数回用量で投与することができよう。

【0099】

ある投与方法は、非経口的、特に注射による。本発明の新規組成物を注射により投与するのに含めてよい形には、ゴマ油、コーンオイル、綿実油、またはピーナツ油を用いる水性もしくは油性サスペンション剤またはエマルジョン剤、およびエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または無菌水性溶液、および同様の医薬的ビークルが含まれる。生理食塩水中の水性溶液も常套的に注射に用いられるが、本発明の文脈においてあまり好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど(およびそれらの適切な混合物)、シクロデキストリン誘導体、および植物油を用いてもよい。適切な流動性は、例えばレシチンのようなコーティング剤を用いることにより、分散剤の場合は必要な粒子サイズを維持することにより、そして界面活性剤を用いることにより維持することができる。微生物の作用の抑制は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによりもたすことができる。

【0100】

無菌注射可能溶液剤は、必要な上記の種々の他の成分を含む適切な溶媒に必要な量の式Iの化合物を組み込み、次いで無菌ろ過することにより製造される。一般的には、分散剤は、種々の無菌活性成分を、塩基性分散媒質および上記から必要な他の生物を含む無菌ビークルに組み込むことにより製造する。無菌注射可能溶液剤を製造するための無菌粉末の場合、好ましい製造方法は、予めろ過滅菌した溶液から活性成分およびあらゆるさらなる所望の成分の粉末を得る真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【0101】

経口投与は式Iの化合物の別の投与経路である。投与はカプセル、または腸溶性錠剤などによってよい。少なくとも1つの式Iの化合物を含む医薬組成物を製造するには、活性成分を、通常、賦形剤で希釈し、そして/またはカプセル、サシェー、紙、または他の容器の形であり得るような担体内に封入する。賦形剤を希釈剤として用いるときは、活性成分のビークル、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液体物質(上記)であり得る。すなわち、該組成物は、錠剤、丸剤、粉末剤、ロゼンジー剤、サシェー剤、カシェー剤、エリキシル剤、サスペンション剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(固体として、または液体媒質中)、例えば10重量%までの活性成分を含む軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル剤、無菌注射可能溶液剤、および無菌包装粉末の形であり得る。

【0102】

適切な賦形剤の例には、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、珪酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、無菌水、シロップ、およびメチルセルロースが含まれる。製剤はさらに潤沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；保湿剤；乳化剤および懸濁化剤；保存料、例えばメチル-およびプロピルヒドロキシ-ベンゾエート；甘味料；および香味料を含むことができる。

【0103】

本発明の組成物は、当該分野で知られた方法を用いて患者に投与した後に活性成分を急速に、持続して、または遅れて放出するように製剤化することができる。経口投与用の制

10

20

30

40

50

御放出ドラッグデリバリーシステムにはポリマーコートしたリザーバーまたは薬剤-ポリマーマトリックス製剤を含む浸透圧ポンプシステムおよび分解システムが含まれる。制御放出システムの例は米国特許3,845,770、4,326,525、4,902,514、および5,616,345に記載されている。本発明の方法に用いるための別の製剤は経皮送達用具(「パッチ」)を用いる。そのような経皮パッチを用いて本発明化合物を制御された量で連続的または不連続的に注入することができよう。医薬的物質の送達用の経皮パッチの構造および使用は当該分野でよく知られている。例えば、米国特許5,023,252、4,992,445、および5,001,139参照。そのようなパッチは、医薬的物質の連続的、パルス的、または要求に応じた送達用に構築することができよう。

【0104】

該組成物は単位剤形に製剤化するのが好ましい。用語「単位剤形」は、各単位が所望の治療効果を生じるように計算された予め決定された量の活性物質を適切な医薬的賦形剤と共に含む、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位用量として適した物理的に分離した単位を表す(例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル剤)。式Iの化合物は広い用量範囲にわたり有効であり、一般的に医薬的有効量で投与される。好ましくは、経口投与用の各用量単位は、式Iの化合物を10mg~2g、より好ましくは10~700mg含み、非経口投与用では式Iの化合物を好ましくは10~700mg、より好ましくは約50~200mg含む。しかしながら、実際に投与する式Iの化合物の量は、治療すべき病状、選んだ投与経路、投与する実際の化合物、およびその相対活性、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重症度などを含む関連環境に照らして医師が決定するであろう。

【0105】

錠剤のような固体組成物を製造するには、主活性成分を医薬的賦形剤と混合し、本発明化合物の均質な混合物を含む固体プレフォーミュレーション組成物を形成する。これらプレフォーミュレーション組成物を均質というときは、活性成分が、組成物を錠剤、丸剤、およびカプセル剤のような等しく有効な単位剤形に容易に細分できるように組成物全体に均一に分散していることを意味する。

【0106】

本発明の錠剤または丸剤は、持続性作用の利点を得られる剤形を得るかまたは胃の酸条件から保護されるようにコーティングするか、または他の方法では混合することができよう。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量成分と外部用量成分を含むことができ、後者は前者の外被の形になっている。2つの成分は、胃内での分解に耐え、内部成分を十二指腸内を無傷で通過させるか、または放出を遅れさせる役目を果たす腸溶層により分離することができる。種々の物質をそのような腸溶層またはコーティングに用いることができ、そのような物質には多くのポリマー酸、およびポリマー酸とセラック、セチルアルコール、およびセルロースアセテートのような物質との混合物が含まれる。

【0107】

吸入(inhalation)または吸入(insufflation)用の組成物には、医薬的に許容される、水性もしくは有機溶媒またはその混合物中の溶液剤およびサスペンション剤、ならびに粉末剤が含まれる。液体または固体組成物は上記のような適切な医薬的に許容される賦形剤を含むことができよう。好ましくは、該組成物は局所または全身効果を得るため経口または鼻呼吸器経路で投与される。好ましい医薬的に許容される溶媒中の組成物は不活性ガスをを用いて噴霧することができよう。噴霧した溶液は噴霧装置から直接吸入するか、または噴霧装置をフェースマスク Tent または間欠的陽圧呼吸器に取り付けてよい。溶液、サスペンション、または粉末組成物は適切な方法で製剤を送達する装置から好ましくは経口または経鼻投与することができよう。

【0108】

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を示すために記載する。下記実施例に開示した技術は本発明を実施するのに十分機能するように本発明者が発見した技術を示し、その実施における好ましい方法を構成すると考えることができると当業者は理解すべきである。しかしながら、当業者は、本発明の開示に照らして開示されている具体的態様に多くの変

10

20

30

40

50

更を加えることができ、本発明の精神および範囲から離れることなく類似または同様の結果が得られると理解すべきである。

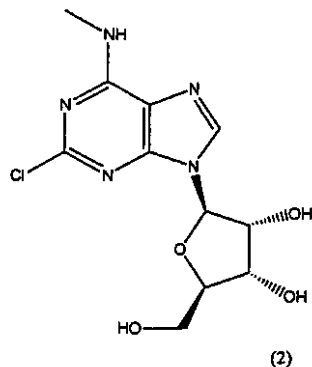
実施例1

式(2)の化合物の製造

A. R¹がメチルであり、Xが共有結合である式(2)の化合物の製造

【0109】

【化16】



10

【0110】

3,4-ジアセチルオキシ-2-(2,6-ジクロロプリン-9-イル)-5-(2-オキソプロポキシ)テトラヒドロフラン、式(1)の化合物(1mmol)を、1:4メチルアミン/MeOHの混合物に懸濁し、混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をエーテル中でトリチュレートして白色固体の式(2)の化合物、(4S,2R,3R,5R)-2-[2-クロロ-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオールを得た。

20

B. R¹とXが異なる式(2)の化合物の製造

【0111】

メチルアミンをプロピルアミンおよび3-ヨードベンジルアミンに置き換え、上記1Aの方法に従って、以下の式(2)の化合物を製造した：

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

30

C. R¹とXが異なる式(2)の化合物の製造

【0112】

同様に、メチルアミンを式：R¹XNH₂の他の化合物に置き換え、上記1Aの方法にしたがって、以下の式(2)の化合物を製造する：

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

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

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

40

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

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

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

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

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-クロロ-6-(ベンジルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)

50

)オキソラン-3,4-ジオール;

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

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

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

D. R¹とXが異なる式(2)の化合物の製造

【0113】

同様に、メチルアミンを式： R^1XNH_2 の他の化合物に置き換え、上記1Aの方法にしたがって式(2)の化合物を製造する。

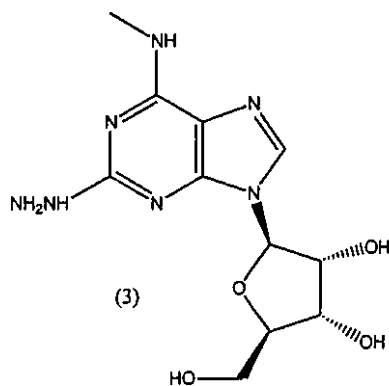
実施例2

式(3)の化合物の製造

A. R¹がメチルであり、Xが共有結合である式(3)の化合物の製造

【0114】

【化17】



【0115】

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-クロロ-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール、式(2)の化合物(0.5mmol)をヒドラジン水和物(5mL)に懸濁し、混合物を室温で24時間攪拌した。ヒドラジンを減圧下で除去し、残渣をエーテルでトリチュレートし、次いでろ過して白色固体の式(3)の化合物、(4S,2R,3R,5R)-2-[2-ヒドラジノ-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオールを得た。

B. R¹とXが異なる式(3)の化合物の製造

【0116】

2-(2-クロロ-6-メチルアミノプリン-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールを式(2)のプロピルアミノおよび3-ヨードベンジルアミノ類似体に置き換え、上記2Aの方法にしたがって以下の式(3)の化合物を製造した：

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-ヒドラジノ-6-(n-プロピルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール、および

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

C. R¹およびXが異なる式(3)の化合物の製造

【0117】

同様に、2-(2-クロロ-6-メチルアミノプリン-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールを式(2)の他の化合物に置き換え、上記2Aの方法に従って以下の式(3)の化合物を製造する：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. R¹およびXが異なる式(3)の化合物の製造

【0118】

同様に、2-(2-クロロ-6-メチルアミノプリン-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールを式(2)の他の化合物に置き換え、上記2Aの方法に従って式(3)の他の化合物を製造する。

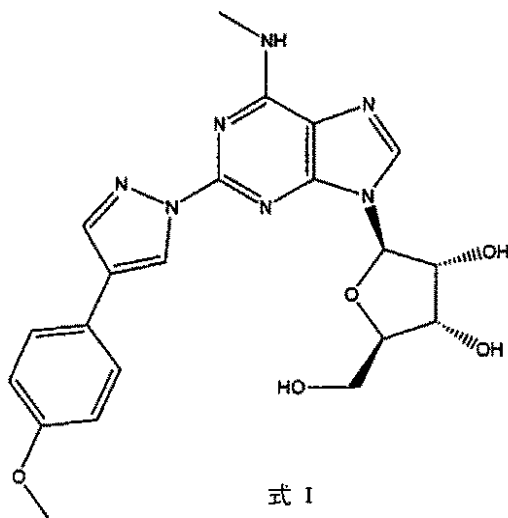
実施例3

式Iの化合物の製造

A. R¹がメチルであり、R²が4-(4-メトキシフェニル)ピラゾール-1-イルであり、Xが共有結合である式Iの化合物の製造

【0119】

【化18】



【0120】

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-ヒドラジノ-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール(0.5mmol)を3mLのエタノールに懸濁し、次いで懸濁液に、2-(4-メトキシフェニル)マロンアルデヒド、式(4)の化合物を加えた。混合物を5時間加熱還流し、形成された沈殿物をろ過して回収し、次いでエタノールおよびエーテルで洗浄して(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ピラゾリル]-6-(メ

チルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール、式Iの化合物を得た。Ms、455.43(M+1)。

B. R¹、R²、およびXが異なる式Iの化合物の製造

【 0 1 2 1 】

同様に、所望により2-(2-ヒドラジノ-6-メチルアミノプリン-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールを式(3)の他の化合物に置き換え、そして所望により2-(4-メトキシフェニル)マロンアルデヒドを式(4)の他の化合物で置き換え、上記3Aの方法にしたがって以下の式Iの化合物を製造した：

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

10

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-(4-エトキシカルボニル)ピラゾリル]-6-(nプロピルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-(4-エトキシカルボニル)ピラゾリル]-6-(3-ヨードベンジルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール；

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

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

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-(3-エトキシカルボニル)ピラゾリル]-6-(3-ヨードベンジルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール；

20

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

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

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

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-(プロピルアミド)ピラゾリル]-6-(3-ヨードベンジルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール；

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-(ピリミジン-5-イル)ピラゾリル]-6-(3-ヨードベンジルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール；

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

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

50

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

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

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

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-(ベンゾキサゾール-2-イル)ピラゾリル]-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-(ベンゾキサゾール-2-イル)ピラゾリル]-6-(3-ヨードベンジルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール;

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

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

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-(イソキノリン-1-イル)ピラゾリル]-6-(3-ヨードベンジルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール;

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

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

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-n-プロピル-3,5-ジメチルピラゾリル]-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル}オキソラン-3,4-ジオール。

C. R^1 、 R^2 、およびXが異なる式Iの化合物の製造

【0122】

同様に、所望により2-(2-ヒドラジノ-6-メチルアミノプリン-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールを式(3)の他の化合物に置き換え、そして所望により2-(4-メトキシフェニル)マロンアルデヒドを式(4)の他の化合物に置き換え、上記3Aの方法に従って以下の式Iの化合物を製造する:

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

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-{2-[4-エトキシカルボニル)ピラゾリル]-6-(エチルアミノ)プリン-イル}オキソラン-3,4-ジオール;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

D. R^1 、 R^2 、およびXが異なる式Iの化合物の製造

【0123】

同様に、所望により2-(2-ヒドラジン-6-メチルアミノプリン-9-イル)-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールを式(3)の他の化合物に置き換え、そして所望により2-(4-メトキシフェニル)マロンアルデヒドを式(4)の他の化合物に置き換え、上記3Aの方法に従って式Iの他の化合物を製造する。

実施例4

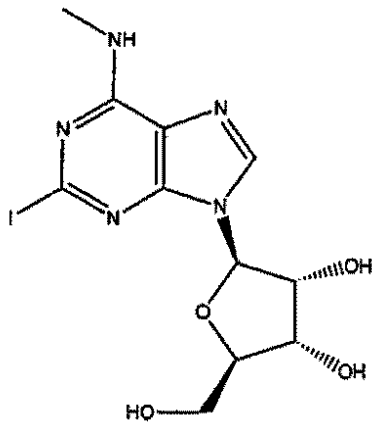
式(12)の化合物の製造

10

A. R^1 がメチルである式(12)の化合物の製造

【0124】

【化19】



20

【0125】

メタノール(2mL)中の、40%水性メチルアミン(1mL)および2-ヨードアデノシン(100mg)の混合物を室温で12時間攪拌した。沈殿物をろ過してエーテルで洗浄し、次いで減圧乾燥して2-ヨード-6-メチルアミノアデノシン、式(11)の化合物を得た。

B. R^1 が異なる式(12)の化合物の製造

30

【0126】

同様に、メチルアミンを式： R^1NH_2 の他のアミンに置き換え、上記4Aの方法に従って、以下の式(11)の化合物を製造した：

- 2-ヨード-6-n-プロピルアミノアデノシン、および
- 2-ヨード-6-(3-ヨードベンジル)アミノアデノシン。

C. R^1 が異なる式(12)の化合物の製造

【0127】

同様に、メチルアミンを式： $HNRR$ の他のアミンに置き換え、上記4Aの方法にしたがって、以下の式(11)の化合物を製造する：

- 2-ヨード-6-エチルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-イソプロピルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-n-ヘキシルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-シクロプロピルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-シクロペンチルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-(3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-シクロペンチルメチルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-フェニルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-ベンジルアミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-(4-メトキシベンジル)アミノアデノシン；
- 2-ヨード-6-(4-フルオロベンジル)アミノアデノシン；

40

50

2-ヨード-6-(ピリジ-3-イル)アミノアデノシン;および
2-ヨード-6-(フラン-2-イル)アミノアデノシン。

D. R¹が異なる式(12)の化合物の製造

【0128】

同様に、メチルアミンを式：HNRRの他のアミンに置き換え、上記4Aの方法に従って、式(11)の他の化合物を製造する。

実施例5

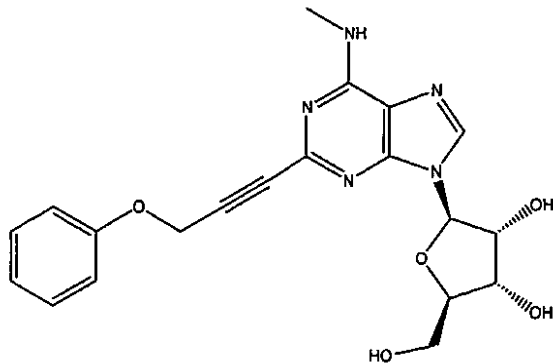
式Iの化合物の製造

A. R¹がメチルであり、R²が3-フェノキシプロピン-1-イルであり、R⁸がフェニルである

式Iの化合物の製造

【0129】

【化20】



【0130】

23 の、N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)およびトリエチルアミン(0.021mL、0.16mmol)中の2-ヨード-6-メチルアミノアデノシン(50mg)およびプロパ-2-イニルオキシベンゼン(0.022 mL、0.16mmol)の溶液に、ヨウ化銅(5mg、0.026mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(22mg、0.031mmol)触媒を加えた。密封反応バイアル中で80 で6時間撹拌した後、反応物を減圧濃縮し、次いで残渣をプレパラトリー薄層クロマトグラフィ(塩化メチレン:メタノール 9:1)で精製して(4S,2R,3R,SR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(メチルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール、式Iの化合物を得た。MS: 412.1(M+1)。

B. R²が異なる式Iの化合物の製造

【0131】

同様に、プロパ-2-イニルオキシベンゼンを式(7)の他の化合物に置き換え、上記5Aの方法にしたがって以下の式Iの化合物を製造した：

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[2-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパ-1-イニル)-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-2-{2-[3-(4-クロロフェノキシ)プロパ-1-イニル]-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル}-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール；および

(4S,2R,3R,5R)-2-{2-[3-(2-メトキシフェノキシ)プロパ-1-イニル]-6-(メチルアミノ)プリン-9-イル}-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール。

C. R¹、R²、およびXが異なる式Iの化合物の製造

【0132】

同様に、プロパ-2-イニルオキシベンゼンを式(7)の他の化合物に置き換え、上記5Aの方法に従って、以下の式Iの化合物を製造する：

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(エチルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(n-プロピルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール；

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(イソプロピルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(n-ヘキシルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

10

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(シクロペンチルメチルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(フェニルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(ベンジルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(4-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(4-フルオロベンジルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;

20

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(ピリド-3-イルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール;および

(4S,2R,3R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[6-(フラン-2-イルアミノ)-2-(3-フェノキシプロパ-1-イニル)プリン-9-イル]オキソラン-3,4-ジオール。

D. R^1 、 R^2 、およびXが異なる式Iの化合物の製造

【 0 1 3 3 】

同様に、プロパ-2-イニルオキシベンゼンを式(7)の他の化合物に置き換え、上記5Aの方法に従って式Iの他の化合物を製造する。

実施例6

【 0 1 3 4 】

30

米国特許6,214,807に詳述の上記反応式IIに示す方法にしたがって、 R^2 が所望により置換されたC-ピラゾールである以下の式Iの化合物を製造した:

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

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

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

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

40

【 0 1 3 5 】

以下の実施例は、実施例1にしたがって製造するような式Iの化合物を含む代表的医薬製剤の製造を示す。

実施例7

【 0 1 3 6 】

以下の成分を含む硬ゼラチンカプセル剤を製造する:

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

上記成分を混合し硬ゼラチンカプセルに充填する。

実施例8

【0137】

錠剤を以下の成分を用いて製造する：

<u>成分</u>	<u>量 (mg/錠)</u>
活性成分	25.0
セルロース、微晶質	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

10

成分を混合し、圧縮して錠剤を形成する。

実施例9

【0138】

以下の成分を含む乾燥粉末吸入剤を製造する：

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
活性成分	5
乳糖	95

20

活性成分を乳糖と混合し、次いで混合物を乾燥粉末吸入器具に加える。

実施例10

【0139】

それぞれ活性成分30mgを含む錠剤を以下のごとく製造する：

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

30

活性成分、デンプン、およびセルロースをNo.20メッシュU.S.シープに通し、完全に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末と混合し、次いでこれを16メッシュU.S.シープに通す。そのように生成した顆粒を50 ~ 60 で乾燥し、16メッシュU.S.シープに通す。次に、予めNo.30メッシュU.S.シープに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを顆粒に加え、混合後、打錠器で圧縮して重量各120mgの錠剤を得る。

40

実施例11

【0140】

活性成分各25mgを含む坐剤を以下のごとく製造する：

<u>成分</u>	<u>量</u>
活性成分	25mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg (終量)

50

活性成分をNo.60メッシュU.S.シープに通し、必要最小限の熱で予め溶かした飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。次に、混合物を名目容量2.0gの坐剤鑄型に注入し、冷却する。

実施例12

【0141】

用量5.0mLあたり活性成分各50mgを含むサスペンション剤を以下のごとく製造する：

成分	量	
活性成分	50.0mg	
キサントランゴム	4.0mg	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース(11%)	50.0mg	10
微晶質セルロース(89%)		
ショ糖	1.75mg	
安息香酸ナトリウム	10.0mg	
香料および着色料	適宜	
精製水	5.0mL(終量)	

活性成分、ショ糖、およびキサントランゴムを混合し、No.10メッシュU.S.シープに通し、次いで予め調製した微晶質セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香料、および着色料をいくらかの水で希釈し、攪拌しながら加える。次に、十分な水を加えて所要量とする。

20

【0142】

実施例13

皮下投与用の製剤を以下のごとく製造することができよう：

成分	量
活性成分	5.0 mg
コーンオイル	1.0mL

実施例14

以下の成分を有する注射可能製剤を製造する：

成分	量	
活性成分	2.0mg/mL	30
マンニトール、USP	50mg/mL	
グリコール酸、USP	適量(pH5-6)	
水(蒸留、無菌)	1.0mL(終量)	
窒素ガス、NF	適量	

実施例15

以下の組成を有する局所投与用製剤を製造する：

成分	グラム	
活性成分	0.2-10	40
Span60	2.0	
Tween60	2.0	
鉱油	5.0	
ワセリン	0.10	
メチルパラベン	0.15	
プロピルパラベン	0.05	
BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01	
水	100(終量)	

水を除くすべての上記成分を混合し、攪拌しながら60 に加熱する。次に、勢いよく攪

50

拌しながら60 の十分量の水を加えて成分を乳化し、次いで水適量を加えて100gとする。

実施例16

持続放出組成物

【0143】

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

10

【0144】

本発明の持続放出製剤を以下のごとく製造する。化合物およびpH依存性結合剤および所望により賦形剤をよく混合(乾燥混合)する。次に、乾燥混合した混合物を強塩基の水性溶液の存在下で顆粒化し、これを噴霧して混合粉末とする。顆粒を乾燥し、ふるいにかけ、所望により潤沢剤(例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム)と混合し、次いで圧縮して錠剤とする。強塩基の好ましい水性溶液は、水(所望により25%までの水混和性溶媒、例えば低級アルコールを含む)中の、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウムの溶液である。

20

【0145】

得られる錠剤を、識別、味を隠す目的、および飲み込みやすさを改善するため、所望によりフィルム形成剤でコートしてよい。フィルム形成剤は典型的には錠剤重量の2%~4%の範囲の量で存在するであろう。適切なフィルム形成剤は当該分野でよく知られており、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリレートコポリマー(ジメチルアミノエチルメタクリレート/メチル-ブチルメタクリレートコポリマー-Eudragit(登録商標)E-Roehm. Pharma)などが含まれる。これらフィルム形成剤は所望により着色料、可塑剤、および他の補足成分を含んでよい。

【0146】

圧縮錠剤は8Kpの圧縮に十分耐える硬さを有することが好ましい。錠剤サイズは主として錠剤中の化合物の量に依存するであろう。錠剤は無塩基化合物300~1100mgを含むであろう。錠剤は、400~600mg、650~850mg、および900~1100mgの範囲の量の無塩基化合物を含むことが好ましい。

30

【0147】

溶解速度に影響を与えるため、化合物を含有する粉末が湿っている時間を調節する。好ましい総粉末混合時間、すなわち、該粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝露している時間は、1~10分間、好ましくは2~5分間の範囲であろう。顆粒化後、粒子をグラニュレーターから取り出し、液体ベッドドライヤーに入れ、約60 で乾燥する。

略号

【0148】

Gpp(NH)p: 5'-グアニリル-イミジドジフォスフェート

R-PIA: フェニルイソプロピルアデノシン

TEM緩衝液: 50mM トリス、1mM EDTAおよび10mM MgCl₂を含む緩衝液。

試薬

【0149】

アデノシンデアミナーゼは、Boehringer Mannheim Biochemicals (Indianapolis, IN) から購入する。R-PIA、DMSO、およびロピプラムはSigma-RBI (Natick, MA) から得る。

バインディングアッセイ

細胞培養

【0150】

50

ヒトアデノシンA₃レセプターを安定にトランスフェクトしたCHO細胞(チャイニーズハムスター卵巣細胞)を、95%空気および5%CO₂の加湿雰囲気中で、2.5 μg mL⁻¹アンホテリシンB、100U mL⁻¹ペニシリンG、0.1mg mL⁻¹硫酸ストレプトマイシン、および5%ウシ胎児血清を含むダルベッコ改良イーグル培地(DMEM)を用いてペトリ皿に単層に増殖させる。細胞を、2価カチオンを含まない1mM EDTA含有ハंकス平衡塩溶液(HBSS)に分散させて1週間に2回継代する。次に、細胞を増殖培地に1.2x10⁵個/プレートの密度で播き、実験を4日後に約1日プレコンフルエントで行う。

膜調製

【0151】

10 附着細胞をHBSS(2x10ml)で2回洗浄し、4 の50mMトリス-HCl緩衝液(pH7.4) 5mLを用い、ラバーポリスマンの助けを借りてプレートから掻き取り、次いで懸濁液を10sホモゲナイズする。次に、懸濁液を27,000 x gで10分間遠心する。ペレットをホモゲナイズ用緩衝液に攪拌(vortexing)して再懸濁させ、次いで上記のごとく遠心する。最終ペレットを、バイディングアッセイ用の5mM MgCl₂含有50mMトリス-HCl緩衝液(pH7.4) 1容量に再懸濁させる。 [³⁵S]GTP Sバイディングアッセイ用に、最終ペレットを5mM MgCl₂、100mM NaCl、および1mMジチオスレイトール含有50mMトリス-HCl(pH7.4)に再懸濁させる。次に、この膜懸濁液を10分間液体窒素中におき、解凍してアッセイに使用する。タンパク質含有量はウシ血清アルブミンを標準品に用い、Bradford(登録商標) Assay Kitを用いて測定する。

競合バインディングアッセイ

【0152】

20 式Iの化合物をアッセイし、CHO細胞から抽出した膜中のヒトアデノシンA₃レセプターに対するその親和性を決定する。簡単には、細胞膜0.2mgを、アデノシンデアミナーゼおよび50mMトリス緩衝液(pH=7.4)と絶えず混合しながらインキュベーションする。濃度範囲0 ~ 100 μM ~ 10nMの本発明化合物の連続希釈DMSOストック溶液2 μL。コントロールにはDMSO 2 μLのみを入れ、次いで [³H]フェニルイソプロピルアデノシン(³H PIA)、A₃レセプターアゴニストをトリス緩衝液(50mM、pH7.4)に溶解し、細胞に加える(最終濃度は2nMである)。23 で2時間インキュベーションした後、溶液をろ過し、フィルターディスクをシンチレーションカクテル中に入れる。本発明の競合バインディング組成物による [³H]フェニルイソプロピルアデノシンの置換をシンチレーションカウンティングにより測定した。

【0153】

30 置換実験から得られたデータを一般的に置換曲線と呼ばれるS字状曲線にあてはめる(すなわち、特異的に結合した放射性標識リガンドのパーセンテージ対log[ディスプレイサー](M))。該曲線の変曲点の横座標がIC₅₀値(特異的に結合した放射活性リガンドの50%を置換または阻害するディスプレイサーの濃度)を与える。IC₅₀はレセプターに対するインヒビターの尺度、すなわちディスプレイサーの親和性定数(K_i)である。IC₅₀とK_iは、置換が競合形である時は以下のように関連する：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [C^*] / K_d^*)$$

これはCheng-Prusoff方程式である(Biochem. Pharmacol, 22: 3099(1973))(式中、[C*]は放射性リガンドの濃度である。K_d*は解離定数である。)

実施例17

[³⁵S]GTP Sバインディングアッセイ

【0154】

40 アデノシンA₃アゴニストの [³⁵S]GTP S結合を刺激する能力を、Lorenzenら(1996 Mol. Pharmacol. 49: 915)に記載の方法を修飾して測定する。簡単には、CHO細胞から単離した膜(30 ~ 50 μg)を、50mMトリス-HCl緩衝液(pH7.4)、5mM MgCl₂、100mM NaCl、1mMジチオスレイトール、0.2単位mL⁻¹ アデノシンデアミナーゼ、0.5% BSA、1mM EDTA、10mM GDP、および0.3nM [³⁵S]GTP Sを含む容量0.1mL中でインキュベーションする。種々の濃度のPIAまたは推定A₃アゴニストを加え、細胞を30 で90分間インキュベーションする。非特異的結合をいくつかの膜懸濁液に10 μM GTP Sを加えて測定する。インキュベーションの終了時に各懸濁液をろ過し、保持された放射活性を上記のごとく測定する。

実施例18cAMPアッセイ

【0155】

ホルスコリン刺激cAMP蓄積を阻害する化合物の能力は、CHO₁細胞を37 (5%CO₂および95%湿度)で1ウェルHBSS 40uLあたり細胞10⁴~10⁶個の濃度で透明底96ウェルマイクロタイタープレート中で培養することにより測定する。CHO細胞を、37 で10分間、ロリプラム(50 μM)および5uMホルスコリンの存在下で種々の濃度の推定アデノシンA₃レセプターアゴニストとインキュベーションする。細胞を10%ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド5uLで処理して急速に溶解させ、次いでマイクロプレートシェーカーで撹拌する。

【0156】

上清のcAMP含有量をHarperおよびBrooker(1975. J. Cyclic nucleotide Res 1: 207)に記載のラジオイムノアッセイ法の修飾により測定する。簡単には、上清(0.01mL)の部分標本をHBSS 0.04mL、10mmol/L CaCl₂含有50mmol/L酢酸ナトリウム緩衝液(pH6.2)0.05mL、[¹²⁵I]ScAMP-TME(12500dpm)、および抗cAMP抗体(蒸留水中の0.1%ウシ血清アルブミンで1:2000希釈)0.05mLと混合する。次に、試料を4 で16時間インキュベーションする。インキュベーションの終わりに、50%(wt/vol)ヒドロキシアパタイト懸濁液70 μLを各チューブを加える。懸濁液を静かに撹拌し、次いで4 で10分間インキュベーションする。ヒドロキシアパタイトに吸着した抗体結合放射活性をBrandel細胞ハーベスターを用いて減圧ろ過によりグラスファイバーフィルター上に回収する。フィルターに保持された放射活性をガンマーカウンターでカウントする。結果は、総[¹²⁵I]ScAMP結合量 - 非特異[¹²⁵I]ScAMP-TME結合量(すなわち、3 μmol/L無標識cAMP存在下の[¹²⁵I]ScAMP結合量)で表す。

【0157】

本発明をその具体的態様について記載したが、本発明の真の精神および範囲を離れることなく種々の変更をなし、また等価物に置き換えてよいことを当業者は理解するはずである。さらに、特定の状況、物質、内容の組成、プロセス、プロセス工程(単数または複数)を本発明の目的、精神、および範囲に適応させるために多くの修飾をなしてよい。そのようなすべての修飾は本明細書に添付の特許請求の範囲の範囲内にあることを意図する。上記のすべての特許および刊行物は本明細書の一部を構成する。

10

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100098925
弁理士 上田 敏夫
- (74)代理人 100126778
弁理士 品川 永敏
- (72)発明者 エルファティール・エルゼイン
アメリカ合衆国94555カリフォルニア州フレモント、クリークウッド・ドライブ4644番
- (72)発明者 ヴェンカタ・パレ
インド122001グルゴアン、ディエルエフ - フェイズ2、アカシュ・ナム・マルグ、オーク
ウッド・エステイト・ディ - 011
- (72)発明者 ヴァイバヴ・ヴァルケドカル
アメリカ合衆国94040カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ナンバー1011、コンティネ
ンタル・サークル707番
- (72)発明者 ジェフ・ザブロッキー
アメリカ合衆国94040カリフォルニア州マウンテン・ビュー、スリーパー・アベニュー580
番

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 特開平08-269083(JP, A)
国際公開第00/078777(WO, A1)
国際公開第00/078778(WO, A1)
国際公開第00/078779(WO, A1)
J. Med. Chem., 1996年, vol.39, pp.802-806
J. Med. Chem., 1998年, vol.41, pp.3186-3201

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07H 19/167
CA/REGISTRY(STN)