

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4514452号
(P4514452)

(45) 発行日 平成22年7月28日 (2010. 7. 28)

(24) 登録日 平成22年5月21日 (2010. 5. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/167 (2006. 01)

C O 7 H 19/167

A 6 1 K 31/4015 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 31/708 (2006. 01)

A 6 1 K 31/708

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 56 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-532511 (P2003-532511)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月1日 (2002. 10. 1)
 (65) 公表番号 特表2005-508933 (P2005-508933A)
 (43) 公表日 平成17年4月7日 (2005. 4. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/031383
 (87) 国際公開番号 W02003/029264
 (87) 国際公開日 平成15年4月10日 (2003. 4. 10)
 審査請求日 平成17年9月30日 (2005. 9. 30)
 (31) 優先権主張番号 60/326, 517
 (32) 優先日 平成13年10月1日 (2001. 10. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/383, 200
 (32) 優先日 平成14年5月24日 (2002. 5. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501149684
 ユニバーシティ オブ バージニア パテ
 ント ファウンデーション
 アメリカ合衆国 2 2 9 0 2 バージニア州シ
 ャーロッツビル、スウィート 3 0 0、ウエ
 スト・メイン・ストリート 2 5 0 番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

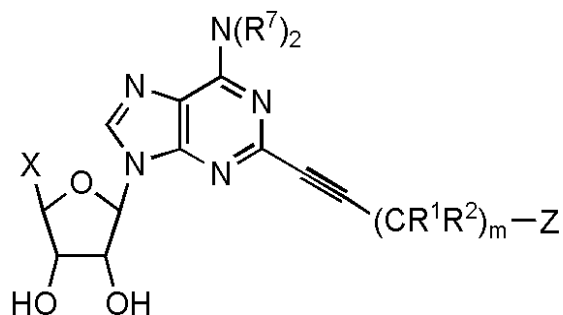
(54) 【発明の名称】 A 2 A アゴニスト活性を有する 2-プロピルアデノシン・アナログおよびその組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[ここで、式中、

Z は C R³ R⁴ R⁵ である ;

各 R¹ は独立して水素、ハロ、- O R^a、- S R^a、(C₁ - C₈)アルキル、シアノ、
 ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₃ - C₈シクロアルキル、ヘテロ
 環、ヘテロ環 (C₁ - C₈)アルキレン -、アリール、アリール (C₁ - C₈)アルキレン -
 、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁ - C₈)アルキレン -、- C O₂ R^a、R^a C (=
 O) O -、R^a C (= O) -、- O C O₂ R^a、R^a R^b N C (= O) O -、R^b O C (= O

20

)N(R^a)-、R^aR^bN-、R^aR^bNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=S)N(R^b)-、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-、R^aS(=O)₂-または-N=NR^aである；

各R²は独立して水素、ハロ、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-である；または

R¹およびR²およびそれらが結合する原子はC=O、C=SまたはC=NR^cである；

R⁴およびR⁵はそれらが結合するC原子と一緒にあって、環内に非ペルオキシドオキシ、チオ、スルフィニル、スルホニルまたはアミンから選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含んでなる3、4、5、6、7、8、9または10個の環原子を有する飽和または部分的な飽和の単環状環または二環状環を形成する；

ここで、CR⁴R⁵を含む全ての環は、R³が結合している位置以外の何れかの位置で、1ないし14個のR⁶基で置換されている；ここで、各R⁶は独立してハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁-C₈)シクロアルキル、(C₆-C₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^aR^bNC(=O)O-、R^bOC(=O)N(R^a)-、R^aR^bN-、R^aR^bNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=S)N(R^b)-、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-または-NNR^aであるか、または2個のR⁶基とそれらが結合する原子はC=O、C=Sであるか、または2個のR⁶基とそれらが結合する1個または複数の原子とが一緒になって炭素環状またはヘテロ環状環を形成し得る；

R³は水素、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^aR^bNC(=O)O-、R^bOC(=O)N(R^a)-、R^aR^bN-、R^aR^bNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=S)N(R^b)-、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-、R^aS(=O)₂-または-NNR^aであるか；またはCR⁴R⁵から形成される環が部分的に不飽和である場合には、R³は存在しなくともよい；

R⁷はそれぞれ独立して水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、アリールまたはアリール(C₁-C₈)アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-である；

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

ここで、R¹、R²、R³、R⁶およびR⁷のアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリール基はその炭素上で、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₆-C₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ環もしくはヘテロ環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリールオキシ、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^aR^bNC(=O)O-、R^bOC(=O)N(R^a)-、R^aR^bN-、R^aR^bNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=S)N(R^b)-、R^aOC(=S)-、R^a

10

20

30

40

50

$C(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)_p-$ 、 $R^aR^bNS(O)_p-$ 、および $N=NR^a$ からなる群より選択される1個以上の置換基で任意に置換されている；

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_8)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、またはヘテロ環のいずれかは任意に部分的に不飽和である；

各 R^a および R^b は独立して水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、または1～3個の $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン、ヘテロアリールもしくはヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレンで置換された $(C_1 - C_8)$ アルキルであるか；または R^a および R^b はそれらが結合する窒素と一緒にあって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成する；また

R^c は水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルである；

m は0ないし8であり、 p は0ないし2である]

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項2】

R^1 が水素、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ または $-NHC(=O)CH_3$ である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ または $-NHC(=O)CH_3$ である請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-NH_2$ である請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が水素、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が水素または $-OH$ である請求項5記載の化合物。

【請求項7】

R^2 が水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シクロプロピル、シクロヘキシルまたはベンジルである請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R^2 が水素、メチル、エチルまたはプロピルである請求項7記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が水素またはメチルである請求項8記載の化合物。

【請求項10】

R^2 が水素である請求項9記載の化合物。

【請求項11】

R^1 、 R^2 およびそれらが結合する炭素原子がカルボニル($C=O$)である請求項1記載の化合物。

【請求項12】

R^3 が水素、 OH 、 OCH_3 、 $OC(=O)CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ または $NHC(=O)CH_3$ である請求項1記載の化合物。

【請求項13】

R^3 が水素、 OH 、 OCH_3 、または NH_2 である請求項12記載の化合物。

【請求項14】

R^3 が水素、 OH 、または NH_2 である請求項13記載の化合物。

【請求項15】

R^3 が水素または OH である請求項14記載の化合物。

【請求項16】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含んでなる環が、ピペリジン、ジヒドロ-ピリジン、テトラヒドロ-ピリジン、ピペラジン、テトラヒドロ-ピラジン、ジヒドロ-ピ

10

20

30

40

50

ラジン、ジヒドロ - ピリミジン、テトラヒドロ - ピリミジン、ヘキサヒドロ - ピリミジン、ジヒドロ - イミダゾール、イミダゾリジン、ジヒドロ - ピラゾールまたはピラゾリジンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

R^6 が $(C_1 - C_8)$ アルキル、置換 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bNC(=O)-$ 、またはアリールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

R^6 が $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bNC(=O)-$ 、またはアリールである請求項 17 記載の化合物。

10

【請求項 19】

R^6 がメチル、エチル、ブチル、 OH 、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 NR^aR^b またはフェニルである請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

R^6 が OH 、 OCH_3 、メチル、エチル、 t -ブチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $OC(=O)CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_2CH_3)$ または $N(CH_2CH_3)_2$ である請求項 19 記載の化合物。

【請求項 21】

R^6 がメチル、エチル、 t -ブチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、または $-OC(=O)CH_3$ である請求項 20 記載の化合物。

20

【請求項 22】

R^6 がメチル、エチル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、または $OC(=O)CH_3$ である請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

R^6 が $-(CH_2)_{1-2}OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NHR^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NHR^a$ 、または $-(CH_2)_{1-2}OC(=O)NR^aR^b$ である請求項 22 記載の化合物。

30

【請求項 24】

R^6 が $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(=O)CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2OCO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、または $-(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ である請求項 23 記載の化合物。

【請求項 25】

R^6 が $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2OCO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、または $-(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ である請求項 24 記載の化合物。

【請求項 26】

R^4R^5 環を置換する R^6 基の数が 1、2、3 または 4 である請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 27】

R^a および R^b が水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル または アリール ($C_1 - C_8$) アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 28】

R^a および R^b が水素、メチル、エチル または ベンジル である請求項 27 記載の化合物。

【請求項 29】

R^a が $(C_1 - C_8)$ アルキルである請求項 26 記載の化合物。

【請求項 30】

50

R^a がメチル、エチル、プロピルまたはブチルである請求項 29 記載の化合物。

【請求項 31】

R^a がメチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチルまたは *t*-ブチルである請求項 30 記載の化合物。

【請求項 32】

R^a および R^b が環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 33】

R^7 が水素、アルキル、アリールまたはアリール($C_1 - C_8$)アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 34】

R^7 が水素、メチルまたはエチル、フェニルまたはベンジルである請求項 33 記載の化合物。

【請求項 35】

R^7 が H またはメチルである請求項 34 記載の化合物。

【請求項 36】

$N(R^7)_2$ がアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ペンチルアミノ、ジフェニルエチルアミノ、ジエチルアミノまたはベンジルアミノである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 37】

$N(R^7)_2$ がアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノまたはベンジルアミノである請求項 36 記載の化合物。

【請求項 38】

$N(R^7)_2$ がアミノまたはメチルアミノである請求項 37 記載の化合物。

【請求項 39】

X が $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、または $-C(O)NR^aR^b$ である請求項 38 記載の化合物。

【請求項 40】

X が $-CH_2OR^a$ または $-C(O)NR^aR^b$ である請求項 39 記載の化合物。

【請求項 41】

X が $-CH_2OH$ または $-C(O)NHCH_2CH_3$ である請求項 40 記載の化合物。

【請求項 42】

m が 0、1、または 2 である請求項 41 記載の化合物。

【請求項 43】

m が 0 または 1 である請求項 42 記載の化合物。

【請求項 44】

$-C(R^3)R^4R^5$ を含む環が、4-ピペリデン(piperidene)-1-カルボン酸、4-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸プロピルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、3-ピペラジン-1-カルボン酸、3-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル、3-ピペラジン-1-カルボン酸プロピルエステル、または 3-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 45】

下記式で示される請求項 1 記載の化合物。

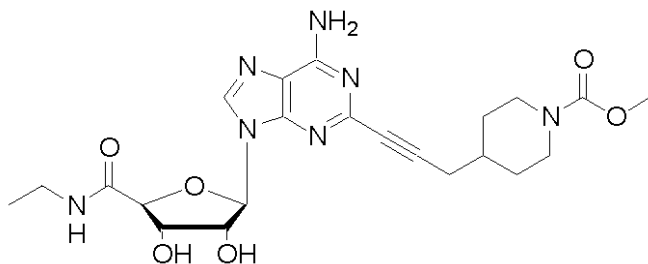
10

20

30

40

【化 2】

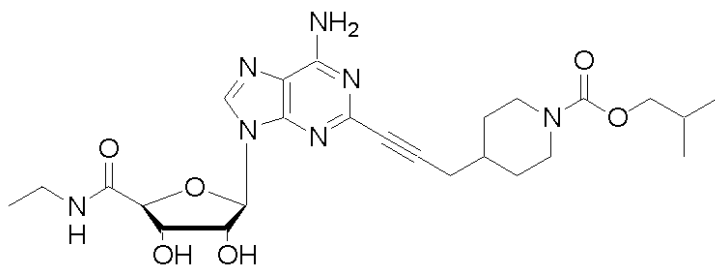


【請求項 4 6】

10

下記式で示される請求項 1 記載の化合物。

【化 3】

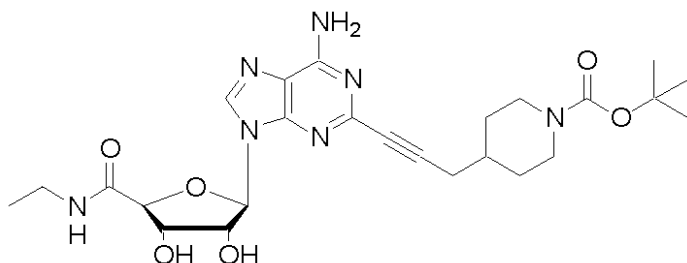


20

【請求項 4 7】

下記式で示される請求項 1 記載の化合物。

【化 4】



30

【請求項 4 8】

請求項 1 記載の化合物を医薬的に許容し得る担体との組合わせで含有してなる治療用組成物。

【請求項 4 9】

さらに IV 型ホスホジエステラーゼインヒビターを含有してなる請求項 4 8 記載の組成物。

【請求項 5 0】

該インヒビターがロリブラムである請求項 4 9 記載の組成物。

【請求項 5 1】

40

該担体が液状担体である請求項 5 0 記載の組成物。

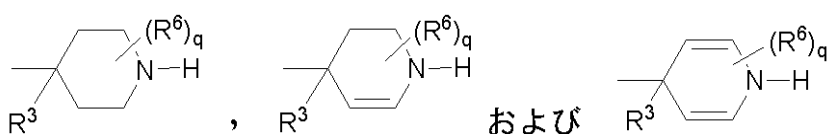
【請求項 5 2】

非経口、エーロゾルまたは経皮投与に適合させた請求項 5 1 記載の組成物。

【請求項 5 3】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含んでなる環が下記式：

【化 5】



50

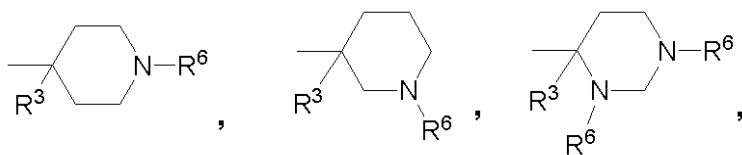
(式中、q は 1 ないし 14 の整数である)

からなる群より選択されるものである請求項 1 記載の化合物。

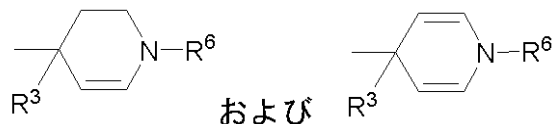
【請求項 54】

R⁴、R⁵ およびそれらが結合する原子を含んでなる環が下記式：

【化 6】



10

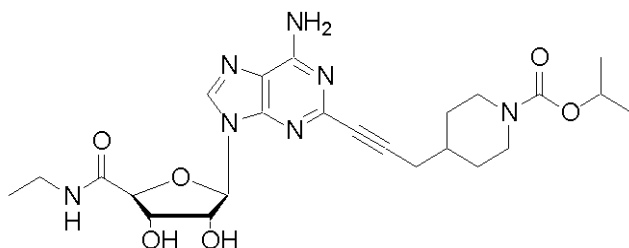


からなる群より選択されるものである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 55】

下記式で示される請求項 1 記載の化合物。

【化 7】

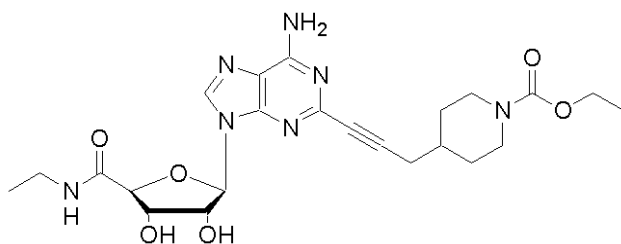


20

【請求項 56】

下記式で示される請求項 1 記載の化合物。

【化 8】



30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[関連出願クロス・リファレンス]

40

本出願は 2001 年 10 月 1 日出願の米国仮特許出願番号 60/326,517 および 2001 年 5 月 24 日出願の米国仮特許出願番号 60/383,200 (両出願を参照により本明細書の一部とする) の優先権を請求する。

【0002】

[政府基金]

本明細書に記載された発明は、国立科学財団により授与された助成金番号 (R01-HL37942) の政府支援に基づきなされたものである。米国政府は本発明に一部権利を有する。

【0003】

[発明の背景]

50

炎症応答は身体から有害な作用因子を除去する目的をもつ。感染、アレルゲン、自己免疫刺激などの炎症性応答、移植組織、有害化学物質および毒素、虚血／再灌流、低酸素症、機械的および熱損傷に対する免疫応答などに始まる広範な病因による損傷が存在する。炎症は通常非常に狭い局所的反応であって、その反応が傷害性作用因子の排除、希釈による減弱、および隔離に役割を果たす。身体の応答が標的的作用因子を除去する過程で、または傷害による損傷に応答する過程で、ホストの組織に不適切な傷害をもたらす場合、それが疾患の作用因子となる。

【 0 0 0 4 】

例示として、炎症は数種の血管系疾患または傷害の発生機序の一要素であり、以下の例を包含する：虚血／再灌流傷害(N.G. Frangogiannis et al., Myocardial Ischemia: Mechanisms, Reperfusion, Protection (心筋虚血：メカニズム、再灌流、予防), M. Karmazyn, ed., Birkhäuser Verlag (1996), 236-284; H.S. Sharma et al., Med. of Inflamm., 6, 175 (1987))、アテローム性動脈硬化症(R. Ross, Nature, 362, 801 (1993))、炎症性大動脈瘤(N. Girardi et al., Ann. Thor. Surg., 64, 251 (1997); D.I. Walker et al., Brit. J. Surg., 59, 609 (1972); R.L. Pennell et al., J. Vasc. Surg., 2, 859 (1985))、およびバルーン血管形成術後の再狭窄(上記引用、R. Ross 参照)。炎症が関る細胞は白血球(すなわち、免疫系細胞 - 好中球、好酸球、リンパ球、単球、好塩基球、マクロファージ、樹状細胞、および肥満細胞)、血管内皮、血管平滑筋細胞、線維芽細胞、および筋細胞などである。

【 0 0 0 5 】

白血球による腫瘍壊死因子アルファ(TNF)など炎症性サイトカインの放出は、免疫系が感染などの病原侵入と闘う一つの手段である。TNF は白血球および内皮細胞上での接着因子の発現と活性化を刺激し、炎症性応答の高まりが好中球に二次的刺激の引き金を引き、接着好中球の酸化活性を増強する。上掲のシャーマ(Sharma)ら参照。さらに、マクロファージ／樹状細胞はリンパ球に対し提示する抗原を処理する補助細胞として作用する。リンパ球はそれによって刺激され、前炎症傷害性細胞として作用する。

【 0 0 0 6 】

一般に、サイトカインは好中球を刺激し、酸化性(例えば、スーパーオキシドおよび二次産物)および非酸化性(例えば、ミエロペルオキシダーゼおよびその他の酵素)炎症性活性を増強する。サイトカインが不適切かつ過度に放出されると、組織損傷性酸化および非酸化産物を介して逆効果となる誇張された作用を生じることとなる(K.G. Tracey et al., J. Exp. Med., 167, 1211 (1988); and D.N. Maennel et al., Rev. Infect. Dis., 9 (suppl. 5), S602-S606 (1987))。例えば、TNF は好中球が血管壁に接着し、血管を通して傷害部位に移動し、その酸化および非酸化の炎症性産物を放出するのを誘発することができる。

【 0 0 0 7 】

単球は炎症病巣にゆっくりと集まるが、条件が適えば、長期間滞留する補助細胞とマクロファージに成長する。炎症の引き金により刺激を受けると、単球／マクロファージは、組織を改造し、周辺組織の機能を調節する一連のサイトカイン(TNF を含む)、補体、脂質、活性酸化種、プロテアーゼおよび成長因子を産生し、分泌する。

【 0 0 0 8 】

例えば、炎症性サイトカインは以下の疾患の病因であることが示されている：関節炎(C.A. Dinarello, Semin. Immunol., 4, 133 (1992)); 虚血(A. Seekamp et al., Agents-Actions-Supp., 41, 137 (1993)); 敗血症ショック(D.N. Maennel et al., Rev. Infect. Dis., 9(suppl. 5), S602-S606 (1987)); 喘息(N.M. Cembrzynska et al., Am. Rev. Respir. Dis., 147, 291 (1993)); 臓器移植拒絶(D.K. Imagawa et al., Transplantation, 51, 57 (1991)); 多発性硬化症(H.P. Hartung, Ann. Neurol., 33, 591 (1993)); AIDS(T. Matsuyama et al., AIDS, 5, 1405 (1991)); およびアルカリ熱傷眼(F. Miyamoto et al., Ophthalmic Res., 30, 168 (1997))。さらに、白血球中スーパーオキシドの形成はヒト免疫不全ウイルス(HIV)複製の促進に関与するとされている(S. Legrand-Poels

et al., AIDS Res. Hum. Retroviruses, 6, 1389 (1990)).

【 0 0 0 9 】

アデノシンおよびアデノシンレセプター・サブタイプを非選択的に活性化するある種アデノシン類似体が、好中球による炎症性酸化産物の産生を低下させることはよく知られている(B.N. Cronstein et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 451, 291 (1985); P.A. Roberts et al., Biochem. J., 227, 669 (1985); D.J. Schrier et al., J. Immunol., 137, 3284 (1986); B.N. Cronstein et al., Clinical Immunol. and Immunopath., 42, 76 (1987); M.A. Iannone et al., in Topics and Perspective in Adenosine Research, E. Garlach et al., eds., Springer-Verlag, Berlin, p.286 (1987); S.T. McGarrity et al., J. Leukocyte Biol., 44, 411421 (1988); J. De La Harpe et al., J. Immunol., 143, 596 (1989); S.T. McGarrity et al., J. Immunol., 142, 1986 (1989); and C.P. Nelson et al., Br. J. Pharmacol., 97, 882 (1989)). 例えば、アデノシンは細菌性ペプチドの合成模擬体、f - met - leu - phe (f M L P)などの誘引物質および補体成分C_{5a}により刺激を受けた好中球からのスーパーオキシドを阻害することが示されている(B.N. Cronstein et al., J. Immunol., 135, 1366 (1985)). アデノシンは、TNF- α が最初の引き金を引き、次いでf - met - leu - pheなどの二次刺激により刺激を受けたPMN(好中球)の大きく上昇した酸化バーストを低下させることができる(G.W. Sullivan et al., Clin. Res., 41, 172A (1993)). さらに、アデノシンはT細胞株におけるHIV増殖率を低下させ得るとの報告がある(S. Sipka et al., Acta. Biochim. Biophys. Hung., 23, 75 (1988)). しかし、アデノシンがインビボで抗炎症性作用を有するという証拠はない(G.S. Firestein et al., Clin. Res., 41, 170A (1993); and B.N. Cronstein et al., Clin. Res., 41, 244A (1993)).

【 0 0 1 0 】

好中球上にはアデノシンレセプターの1種を超えるサブタイプが存在し、それがスーパーオキシド放出に対し逆の作用を有することが示唆されている(B.N. Cronstein et al., J. Clin. Invest., 85, 1150 (1990)). 好中球上にA_{2A}レセプターの存在することは、バン・コーカーら(D. Van Calcar et al., Eur. J. Pharmacology, 206, 285 (1991))が最初に証明した。

【 0 0 1 1 】

A_{2A}アデノシンレセプター(AR)のアゴニストとして益々強力、かつノまたは選択的である化合物について、放射性リガンド結合アッセイおよび生理的応答に基づき、その開発が進行していた。当初は、A_{2A}レセプターに対し選択性が小さいかまたは選択性をもたない化合物、例えば、アデノシンそれ自体またはアデノシンの5' - カルボキサミド、例えば、5' - N - エチルカルボキサミドアデノシン(NECA)が開発された(B.N. Cronstein et al., J. Immunol., 135, 1366 (1985)). 後に、2 - アルキルアミノ置換基を付加すると(例えば、CV1808およびCGS21680)、効力と選択性の上昇することが示された(M.F. Jarvis et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 251, 888 (1989)). 2 - アルコキシ置換アデノシン誘導体、例えば、WRC - 0090は冠動脈A_{2A}レセプターにおけるアゴニストとしてさらにより強力かつ選択的である(M. Ueda et al., J. Med. Chem., 34, 1334 (1991)). 2 - アルキルヒドラジノアデノシン誘導体、例えば、SH A211(WRC - 0474とも呼称)は冠動脈A_{2A}レセプターにおけるアゴニストとしても評価されている(K. Niiya et al., J. Med. Chem., 35, 4557 (1992)).

【 0 0 1 2 】

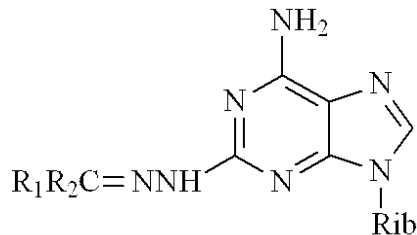
比較的非特異的なアデノシン類似体、R - フェニルイソプロピルアデノシン(R - PIA)および2 - クロロアデノシン(CI - Ado)と、ホスホジエステラーゼ(PDE)インヒビターとの組合せが好中球の酸化活性を低下させるという報告がある(M.A. Iannone et al., Topics and Perspectives in Adenosine Research, E. Garlach et al., eds., Springer-Verlag, Berlin, pp.286-298 (1987)). しかし、R - PIAおよびCI - Ado類似体は、実際には、A_{2A}アデノシンレセプターの活性化因子であるよりもA₁アデノシンレセプターのより強力な活性化因子であり、従って、“心ブロック”などの作用の原因となる

心筋および他の組織上の A_1 レセプターの活性化に起因する副作用を引き起こす可能性がある。

【 0 0 1 3 】

オルソンら (R.A. Olsson et al.) (米国特許第 5, 2 7 8, 1 5 0) は下記式で示される選択的アデノシン A_2 レセプターアゴニストを開示している：

【 化 1 】



10

【 0 0 1 4 】

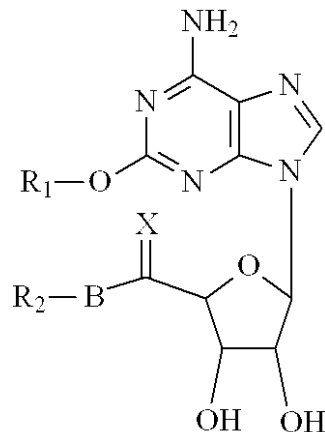
(式中、Ribはリボシルであり、 R_1 がH、 R_2 がシクロアルキルであり得る)。該化合物は高血圧、アテローム性動脈硬化症の処置に、また血管拡張剤として有用であると開示されている。

【 0 0 1 5 】

オルソンら (Olsson et al.) (米国特許第 5, 1 4 0, 0 1 5) は下記式で示されるある種のアデノシン A_2 レセプターアゴニストを開示する：

20

【 化 2 】



30

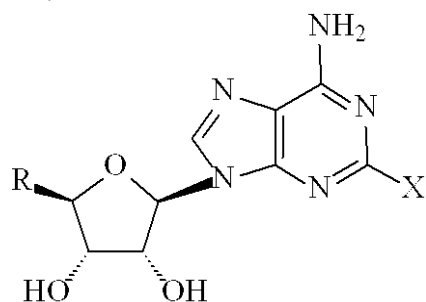
(式中、 $C(X)BR_2$ は CH_2OH であり、 R_1 はアルキル - またはアルコキシアリルであり得る)。該化合物については、血管拡張剤または抗高血圧剤として有用であることが開示されている。

【 0 0 1 6 】

リンデンら (Linden et al.) の米国特許第 5, 8 7 7, 1 8 0 は、ある種の炎症性疾患、例えば、関節炎および喘息は A_{2A} アデノシンレセプターの選択的アゴニストである化合物を、好ましくは IV 型ホスホジエステラーゼインヒビターと組合せて投与することにより有効に処置し得るという発見に基づいている。リンデンらの発明の態様は、下記式で示される A_{2A} アデノシンレセプターの有効量を投与することにより炎症性疾患を処置する方法を提供する：

40

【化 3】



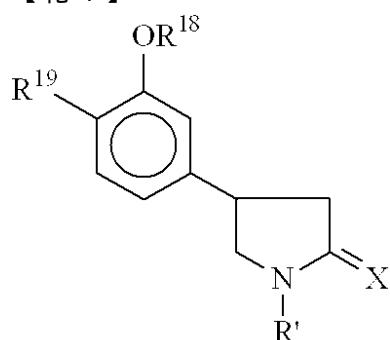
(式中の R および X は該特許に記載のとおりである)。

10

【 0 0 1 7 】

一態様において、リンデンらの発明は IV 型ホスホジエステラーゼ (PDE) インヒビターを A_2A アデノシンレセプターアゴニストと組合わせて投与することからなる。IV 型ホスホジエステラーゼ (PDE) インヒビターは下記式で示されるラセミおよび光学活性の 4 - (ポリアルコキシフェニル) - 2 - ピロリドンである：

【化 4】



20

(式中の R' 、 R^{18} 、 R^{19} および X は米国特許第 4,193,926 に開示、記載のとおりである)。ロリプラム (Rolipram) は上記式に包含される IV 型 PDE インヒビターの一例である。

【 0 0 1 8 】

クリスタリ (G. Cristalli) (米国特許第 5,593,975) は 2 - アリールエチニル、2 - シクロアルキルエチニルまたは 2 - ヒドロキシアルキルエチニル誘導体を開示しているが、その場合のリボシド残基にはカルボキシアミノまたは置換カルボキシアミノ ($R_3HNC(O)-$) が置換している。2 - アルキニルプリン誘導体が宮坂ら (Miyasaka et al.) の米国特許第 4,956,345 に開示されているが、この場合の 2 - アルキニル基には (C_3-C_{16}) アルキルが置換している。'975 特許化合物は血管拡張剤であること、また血小板凝集を阻害すること、従って、抗虚血剤、抗アテローム性動脈硬化剤および高血圧用剤として有用であると開示している。

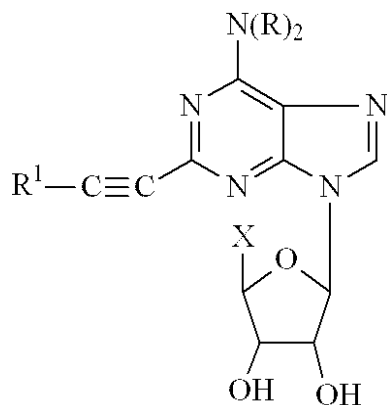
30

【 0 0 1 9 】

最近、リンデンらが米国特許第 6,232,297 に下記一般式で示される化合物を開示した：

40

【化 5】



10

(式中、各 R は H であり、X はエチルアミノカルボニルであり、また R¹ は 4 - カルボキシシクロヘキシルメチル(DWH - 146a)、4 - メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル(DWH - 146e)または 4 - アセトキシメチルシクロヘキシルメチル(JMR - 193)である)。これらの化合物は A_{2A} アゴニストであると報告している。

しかし、治療での使用に有用な副作用の少ない選択的 A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストについてはなおその必要性が存在する。

【0020】

[発明の要約]

20

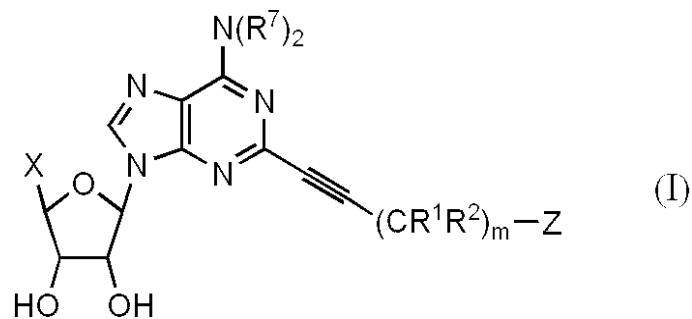
本発明は哺乳動物組織における炎症活性処置用の化合物およびその使用方法を含む。炎症性組織活性は病理学的作用因子によるものであるか、または物理的、化学的もしくは熱的傷害によるもの、または医療手技による損傷、例えば、臓器、組織もしくは細胞移植、血管形成術(PCA)など、虚血/再灌流後の炎症、または移植によるものである。本発明化合物は、エチン - 2 - イル位置で置換シクロアルキルおよびヘテロ環(ヘテロ環状)部分によって置換されている、新しいクラスの 2 - アルキニルアデノシン誘導体を含む。好ましくは、リボシド残基は 5' 位で N - アルキル - (またはシクロアルキル)カルボキシアミノ("アミノカルボニル")部分("X")によって置換されている。従って、本発明は 1 種以上の本発明化合物の有効量を投与することにより、哺乳動物、例えば、ヒト対象などの炎症性応答を阻害し、該応答に対し組織対象を保護する方法を提供する。

30

【0021】

本発明は一般式(I)：

【化 6】



(I)

40

[ここで、式中、

Z は CR³R⁴R⁵ または NR⁴R⁵ である；

各 R¹ は独立して水素、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₃-₈シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^aR^bNC(=O)O-、R^bOC(=O)N(R^a)-、R^aR^bN-、R^aR^bNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=S)N(R^b)-、-OPO₃R^a、R^aOC(

50

= S) -、 $R^a C(=S)$ -、 $-SSR^a$ 、 $R^a S(=O)$ -、 $R^a S(=O)_2$ -、 $-N=N$
 R^a 、または $-OPO_2R^a$ である；

各 R^2 は独立して水素、ハロ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、
 ヘテロ環、ヘテロ環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキ
 レン -、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン - である；また
 は

【0022】

R^1 および R^2 およびそれらが結合する原子は $C=O$ 、 $C=S$ または $C=NR^c$ である
 ；

R^4 および R^5 はそれらが結合する原子と一緒にあって、環内に非ペルオキシドオキシ
 (-O-)、チオ(-S-)、スルフィニル(-SO-)、スルホニル(-S(O)₂-)またはア
 ミン(-NR^a-)から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を任意に含んでな
 る3、4、5、6、7、8、9または10個の環原子を有する飽和または部分的不飽和の
 単環状環、二環状環または芳香環を形成する；

【0023】

ここで、 R^4 および R^5 を含んでなる環は1ないし14個の R^6 基で置換されている；
 ここで、各 R^6 は独立してハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、
 ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_8)$ シクロアルキル、
 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、
 アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1$
 $-C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^a C(=O)O$ -、 $R^a C(=O)$ -、 $-OCO_2$
 R^a 、 $R^a R^b NC(=O)O$ -、 $R^b OC(=O)N(R^a)$ -、 $R^a R^b N$ -、 $R^a R^b NC$
 $(=O)$ -、 $R^a C(=O)N(R^b)$ -、 $R^a R^b NC(=O)N(R^b)$ -、 $R^a R^b NC$
 $(=S)N(R^b)$ -、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^a OC(=S)$ -、 $R^a C(=S)$ -、 $-SSR^a$ 、
 $R^a S(=O)$ -、 $-NNR^a$ 、 $-OPO_2R^a$ であるか、または2個の R^6 基とそれらが
 結合する原子は、 $C=O$ 、 $C=S$ であるか、または2個の R^6 基とそれらが結合する1個
 または複数の原子とが一緒になって炭素環状またはヘテロ環状環を形成し得る；

【0024】

R^3 は水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、ト
 リフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロ環、ヘ
 テロ環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテ
 ロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^a C(=O)O$
 $-$ 、 $R^a C(=O)$ -、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^a R^b NC(=O)O$ -、 $R^b OC(=O)N(R$
 $a)$ -、 $R^a R^b N$ -、 $R^a R^b NC(=O)$ -、 $R^a C(=O)N(R^b)$ -、 $R^a R^b NC$
 $(=O)N(R^b)$ -、 $R^a R^b NC(=S)N(R^b)$ -、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^a OC(=S)$ -
 $-$ 、 $R^a C(=S)$ -、 $-SSR^a$ 、 $R^a S(=O)$ -、 $R^a S(=O)_2$ -、 $-NNR^a$ 、 $-O$
 PO_2R^a であるか；または CR^4R^5 から形成される環がアリールまたはヘテロアリー
 ルであるかまたは部分的に不飽和である場合には、 R^3 は存在しなくともよい；

各 R^7 は独立して水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、アリー
 ルまたはアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C$
 $8)$ アルキレン - である；

【0025】

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

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 のアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、
 アリール、またはヘテロアリール基はその炭素上で、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1$
 $-C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3$
 $-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ環もしくはヘテロ環
 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリールオキシ、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレ

10

20

30

40

50

ン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール($C_1 - C_8$)アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^aR^bNC(=O)O-$ 、 $R^bOC(=O)N(R^a)-$ 、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^aR^bNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^aR^bNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)_p-$ 、 $R^aR^bNS(O)_p-$ 、 $N=NR^a$ および $-OPO_2R^a$ からなる群より選択される 1 個以上(例えば、1、2、3、または 4 個)の置換基で任意に置換されている；

【0026】

ここで、($C_1 - C_8$)アルキル、($C_3 - C_8$)シクロアルキル、($C_6 - C_{12}$)ビシクロアルキル、($C_1 - C_8$)アルコキシ、($C_1 - C_8$)アルカノイル、($C_1 - C_8$)アルキレン、またはヘテロ環のいずれかは任意に部分的に不飽和である；

10

各 R^a および R^b は独立して水素、($C_1 - C_8$)アルキル、または 1 ~ 3 個の($C_1 - C_8$)アルコキシ、($C_3 - C_8$)シクロアルキル、($C_1 - C_8$)アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール($C_1 - C_8$)アルキレン、ヘテロアリールもしくはヘテロアリール($C_1 - C_8$)アルキレンで置換された($C_1 - C_8$)アルキルであるか；または R^a および R^b はそれらが結合する窒素と一緒にあって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成する；また

R^c は水素または($C_1 - C_6$)アルキルである；

m は 0 ないし約 8 であり、 p は 0 ないし 2 である；

ここで、 CR^4R^5 が炭素環状環である場合、 R^1 、 R^2 、または R^3 の中の少なくとも 1 個は水素以外の基であるか、または少なくとも 1 個の R^6 基は $-CH_2OH$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $-R^aC(=O)OCH_2-$ または $R^aR^bNC(=O)-$ 以外の基である；

20

ただし、 m は、 Z が NR^4R^5 である場合、少なくとも 1 である]

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩を提供する。

【0027】

本発明は医療において使用する化合物、好ましくは炎症の処置または哺乳動物の組織を炎症性応答(例えば、アレルギー、損傷または虚血/再灌流傷害に起因する)などの炎症から保護する際に使用する式 I で示される化合物を提供するものであり、また、ヒトなどの哺乳動物における炎症と関連する病理学的症状または症候による炎症性応答の処置用医薬品の製造に式 I で示される化合物を使用することに関する。

30

【0028】

ある種の A_{2A} アデノシンレセプターアゴニストは血管拡張剤であること、従って、高血圧、血栓、アテローム性動脈硬化などを直接処理するために有用であると報告されているが、式(I)で示される化合物の組織保護抗炎症性作用について、先行技術は示唆していない。

また、本発明は、好ましくは、白血球が介在する炎症性応答の相乗的低下を導き出すために、これらの化合物と IV 型ホスホジエステラーゼインヒビターとを組合せ使用することも包含する。

【0029】

40

また、本発明は、有効量の式 I で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩を、医薬的に許容し得る賦形剤または担体との組合せで、さらに任意に IV 型ホスホジエステラーゼ(PDE)インヒビターとの組合せで含有してなる医薬組成物を提供する。好ましくは、該組成物は単位投与量形態として提供される。

【0030】

さらに、本発明はヒトなどの哺乳動物における病理学的病態または症候を予防または処置する治療方法であって、 A_{2A} アデノシンレセプターの活性が関係するとされ、また当該レセプターのアゴニズムが望まれる場合に、式 I で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量をかかると治療に必要な哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。 A_{2A} アデノシンレセプターを活性化すると、好中球、肥満細胞、単球/マクロファ

50

ージ、血小板、T細胞および/または好酸球に影響を与えることにより炎症を阻害すると信じられている。これら炎症性細胞の阻害は組織損傷後の組織を保護する。

【0031】

炎症性応答の内、任意にIV型PDEインヒビターと共に、式Iで示される化合物により処置(予防的処置を含む)し得る炎症は以下に起因する炎症である：

(a)自己免疫刺激(自己免疫疾患)、例えば、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、子宮内膜症による不妊症、I型糖尿病(膵島破壊からの糖尿病および下腿潰瘍など糖尿病の結果生じる炎症を含む)、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、骨粗しょう症およびリウマチ様関節炎；

(b)喘息、枯草熱、鼻炎、ツタウルシ(poison ivy)、春季結膜炎およびその他の好酸球介在症状などのアレルギー性疾患；

(c)乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、感染性皮膚潰瘍、開放創、蜂巣炎；

【0032】

(d)敗血症、敗血症ショック、脳炎、感染性関節炎、内毒素ショック、グラム陰性ショック、ヤリッシュ-ヘルクスハイマー反応、炭疽、ペスト、野兔病、エボラ、帯状疱疹、毒素ショック、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、ライム病、HIV感染症、(TNF - 増強HIV複製、逆転写酵素阻害活性のTNF 阻害)などの感染性疾患；

(e)消耗性疾患：癌およびHIVの二次的悪疫質；

(f)移植片拒絶反応を伴う臓器、組織または細胞の移植(例えば、骨髄、角膜、腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚、膵島)、移植片対宿主反応；

【0033】

(g)薬物療法による副作用、例えば、アンホテリシンB処置による副作用、免疫抑制処置(例えば、インターロイキン-2処置)による副作用、OKT3処置、対比色素、抗生物質による副作用、GM-CSF処置による副作用、シクロスポリン処置による副作用、およびアミノグリコシド処置による副作用、免疫抑制に起因する口内炎と粘膜炎；

【0034】

(h)心血管系病態、例えば、炎症性応答が誘発するかまたは悪化する循環系疾患、例、虚血、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、血管形成術後の再狭窄、炎症性大動脈瘤、脈管炎、発作、脊髄損傷、うっ血性心不全、出血性ショック、虚血/再灌流傷害、くも膜下出血後の血管痙攣、脳血管事故後の血管痙攣、胸膜炎、心膜炎、および糖尿病の心臓血管系合併症；

(i)腹膜透析による心膜炎を伴う透析；

(j)痛風；および

(k)やけど、酸、アルカリなどによる化学的または熱による損傷。

【0035】

本発明化合物の使用が特に有利であり、効果的であるのは、虚血/再灌流傷害が血管形成術または血栓溶解により引き起こされた場合である。さらに、本発明化合物の使用が特に有利であり、効果的であるのは、臓器、組織または細胞の移植、すなわち、同種または異種組織を哺乳動物受容者に移植すること、自己免疫疾患および循環系病理とその処置による炎症性病態、例えば、血管形成術、ステント配置、シャント配置または移植などによる炎症性応答を制限することである。予想外に、1種以上の式(I)で示される化合物の投与が、炎症性応答の発生後、例えば、被験者が炎症性応答を起こす病態または傷害に侵された後に有効であることが判明した。

【0036】

リガンド結合レセプター部位を含む組織または細胞は、特異的レセプターのサブタイプに対するテスト化合物の選択性測定、血中または他の生理的体液中の生物活性化合物量の測定に使用可能であるか、あるいはレセプター部位活性化と関連する疾患または病態処置のための可能性のある治療薬剤の同定手段として、当該薬剤と当該リガンド-レセプター複合体とを接触させ、リガンドの置換度合いおよび/または薬剤の結合度合い、または当

10

20

30

40

50

該薬剤に対する細胞応答(例えば、cAMP蓄積)を測定することにより、使用することができる。

【0037】

[図面の簡単な説明]

図1は化合物ATL-146eおよびJR4007を100μg/kgで使用し、ラットの血圧降下を比較した結果を説明する。

図2は化合物JR4007を1、10、および100μg/kgの濃度で使用した、ラットの血圧降下についての用量-応答実験の結果を説明する。

図3は試験化合物を1μg/kgで使用したラットの血圧降下の比較結果を説明する。

図4はラットを2匹として試験化合物JR3223を用い、血圧降下を比較した結果を説明する。

図5はJR4051を濃度1および10μg/kgで使用した、ラットの血圧降下についての用量-応答実験の結果を説明する。

図6は本発明化合物を使用した、ラットの血圧降下の比較結果を説明する。

図7~16はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

図17は肝虚血/再灌流傷害の結果を説明する。

【0038】

[発明の詳細な説明]

特に説明のない限り、以下の定義を使用する。ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。アルキル、アルコキシ、アラキル、アルキルアリールなどは直鎖および分枝アルキル基の両方を意味する；ただし、“プロピル”などと個々の基をいうときは直鎖の基のみを意味し、“イソプロピル”などの分枝鎖異性体は具体的に示す。アリールはフェニル、または約9ないし10個の環内原子を有し、少なくとも1つの環が芳香環であるオルト縮合二環状炭素環基を含む。ヘテロアリールは、炭素と、それぞれ非ベルオキシド酸素、硫黄、およびN(X)(ただし、Xは存在しないか、またはH、O、(C₁-C₄)アルキル、フェニルまたはベンジルである)からなる群より選択される1個ないし4個のヘテロ原子からなる5個または6個の環原子を含む単環状芳香環の環内炭素を介して結合した基、ならびに、それから誘導される約8個ないし10個の環原子のオルト縮合二環状ヘテロ環、特に、ベンズ誘導体またはプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレン二価基がそれに融合することにより誘導される基を包含する。

【0039】

式(I)で示される化合物が1個以上のキラル中心をもち、光学活性体およびラセミ体の形態で単離し得ることは当業者の認識し得ることである。好ましくは、式(I)のリボシド部分はD-リボースから誘導される、すなわち、3',4'-ヒドロキシ基が糖環に対してアルファであり、2'および5'基がベータである(3R、4S、2R、5S)。シクロヘキシル基上の2つの基が1位および4位にある場合、それらは好ましくはトランスである。一部の化合物は多形性を示し得る。理解すべきことは、本発明が本発明化合物のラセミ体、光学活性体、多形性形態、または立体異性体の形態、またはその混合物を包含し、それらが本明細書記載の有用な性質を保持する；光学活性体の調製法(例えば、ラセミ体の分割を再結晶技法または酵素による技法により、光学活性出発原料からの合成により、キラル合成により、またはキラル固定相によるクロマトグラフ分離により実施)は技術上周知であり、また本明細書記載の試験法によるか、または他の技術上周知の同様の試験法によるアデノシンアゴニスト活性の決定法も技術上周知である。

【0040】

基、置換基、および範囲について以下に例示する具体的かつ好適な意味は説明のためのみのものである；その意味は他の定義された意味または基および置換基について定義された範囲内での他の意味を除外するものではない。

【0041】

具体的に、(C₁-C₈)アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたは

オクチルであり得る。本明細書にて使用する場合、“シクロアルキル”という用語はビシクロアルキル(ノルボルニル、2,2,2-ビシクロオクチルなど)およびトリシクロアルキル(アダマンチルなど)を包含し、これらは任意に1~2個のN、OまたはSを含んでなる。シクロアルキルはまた(シクロアルキル)アルキルをも包含する。従って、(C₃-C₆)シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどであり得る。

【0042】

(C₁-C₈)アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキシルオキシであり得る；(C₂-C₆)アルケニルは、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、または5-ヘキセニルであり得る；(C₂-C₆)アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、または5-ヘキシニルであり得る；(C₁-C₆)アルカノイルは、アセチル、プロパノイル、またはブタノイルであり得る；ハロ(C₁-C₆)アルキルは、ヨードメチル、プロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルであり得る；ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル、または6-ヒドロキシヘキシルであり得る；(C₁-C₆)アルコキシカルボニル(CO₂R²)は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、またはヘキシルオキシカルボニルであり得る；(C₁-C₆)アルキルチオは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、またはヘキシルチオであり得る；(C₂-C₆)アルカノイルオキシは、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、またはヘキサノイルオキシであり得る；アリールは、フェニル、インデニル、またはナフチルであり得る；また、ヘテロアリールは、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイル(oxazolyl)、イソオキサゾイル(isoxazolyl)、チアゾリル、イソチアゾリル(isothiazolyl)、ピラキソリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ブリジル(またはそのN-オキシド)、チエニル(thienyl)、ピリミジニル(またはそのN-オキシド)、インドリル、イソキノリル(またはそのN-オキシド)、またはキノリル(またはそのN-オキシド)であり得る。

【0043】

アリールはフェニル基を意味するか、または約9ないし10個の環原子を有するオルト縮合二環状炭素環状基であって、その少なくとも1個の環が芳香環である基を意味する。ヘテロアリールは、炭素と、それぞれ非ペルオキシド酸素、硫黄、およびN(Y)(ただし、Yは存在しないか、またはH、O、(C₁-C₈)アルキル、フェニルまたはベンジルである)からなる群より選択される1、2、3または4個のヘテロ原子からなる5個または6個の環原子を含む単環状芳香環の基、ならびに、それから誘導される約8個ないし10個の環原子のオルト縮合二環状ヘテロ環、特に、ベンズ誘導体またはプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレン二価基がそれに融合することにより誘導される基を意味する。

【0044】

“ヘテロ環”という用語は一般に非芳香族ヘテロ環状基を表し、3ないし約10個の環原子を有し、飽和または部分的飽和であって、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択

10

20

30

40

50

される少なくとも 1 個のヘテロ原子(例えば、1、2 または 3 個)を含む基である。具体的には“ヘテロ環”基は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む単環状、二環状または三環状基を含む。“ヘテロ環”基はまた環原子に結合した 1 個以上のオキシ基(=O)を含んでいてもよい。ヘテロ環状基の例としては、制限はないが、1,3 - ジオキソラン、1,4 - ジオキソラン、1,4 - ジチアン、2H - ピラン、2 - ピラゾリン、4H - ピラン、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、モルホリン、ピペラジニル、ピペリジン、ピペリジル、ピラゾリジン、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジン、ピロリン、キヌクリジン、チオモルホリンなどを含む。

【0045】

10

“アルキレン”という用語は二価の直鎖または分枝の炭化水素鎖(例えば、エチレン、 $-CH_2CH_2-$)をいう。

“アリール($C_1 - C_8$)アルキレン”という用語は、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどを含む。

種々の炭化水素含有部分の炭素原子含有量は、その部分の炭素原子の最少数および最大数を指定する接頭辞により示す；すなわち、接頭辞 $C_i - C_j$ とは整数“i”ないし整数“j”のそれらの末端数値を含む炭素原子数からなる部分を示す。従って、例えば、($C_1 - C_8$)アルキルは炭素原子がその数値も含めて 1 個ないし 8 個からなるアルキルをいう。

【0046】

20

本発明の化合物は一般に IUPAC または CAS 命名法システムに従って命名する。略号は当業者周知のものを使用し得る(例えば、“Ph”はフェニル、“Me”はメチル、“Et”はエチル、“h”は時間、“rt”は室温を意味する)。

基、置換基、および範囲について以下に例示する具体的かつ好適な意味は説明のためのみのものである；その意味は他の定義された意味または基および置換基について定義された範囲内での他の意味を除外するものではない。

【0047】

具体的に、($C_1 - C_8$)アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、ペンチル、3 - ペンチル、ヘキシル、またはヘプチルであり得る；($C_1 - C_8$)アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、ペントキシ、3 - ペントキシ、ヘキシルオキシ、1 - メチルヘキシルオキシ、またはヘプチルオキシであり得る；アリールとは、フェニル、インデニル、またはナフチルであり得る；また、ヘテロアリールとは、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイル(oxazoyl)、イソオキサゾイル(isoxazoyl)、チアゾリル、イソチアゾリル(isothiazoyl)、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ピリジル(またはその N - オキシド)、チエニル、ピリミジニル(またはその N - オキシド)、インドリル、イソキノリル(またはその N - オキシド)、またはキノリル(またはその N - オキシド)であり得る。

30

【0048】

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

40

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

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

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

R^1 のより具体的な意味は、水素または $-OH$ である。

【0049】

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

R^2 の具体的な意味は水素であるか、または($C_1 - C_8$)アルキル、シクロプロピル、

50

シクロヘキシルまたはベンジルである。

R^2 の他の具体的な意味は水素、メチル、エチルまたはプロピルである。

R^2 の他の具体的な意味は水素またはメチルである。

R^2 のより具体的な意味は水素である。

【0050】

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

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

R^3 の他の具体的な意味は、水素、OH、または NH_2 である。

R^3 のより具体的な意味は、水素またはOHである。

10

【0051】

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

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含んでなる環のより具体的な意味は、シクロヘキサン、ピペリジンまたはピペラジンである。

【0052】

20

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

R^6 の他の具体的な意味は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bNC(=O)-$ 、またはアリールである。

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

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

30

【0053】

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

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

40

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

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

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

R^4R^5 環を置換する R^6 基の数は1ないし約4個である。

【0054】

50

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

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

R^a のより具体的な意味は $(C_1 - C_8)$ アルキルである。

R^a の他の具体的な意味は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。

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

R^a および R^b の他の具体的な意味は環である。

【0055】

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

R^7 の他の具体的な意味は、水素、メチルもしくはエチル、フェニルまたはベンジルである。

R^7 のより具体的な意味は、Hまたはメチルである。

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

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

- $N(R^7)_2$ の具体的な意味は、アミノまたはメチルアミノである。

【0056】

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

Xの他の具体的な意味は、 $-CH_2OR^a$ または $-C(O)NR^aR^b$ である。

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

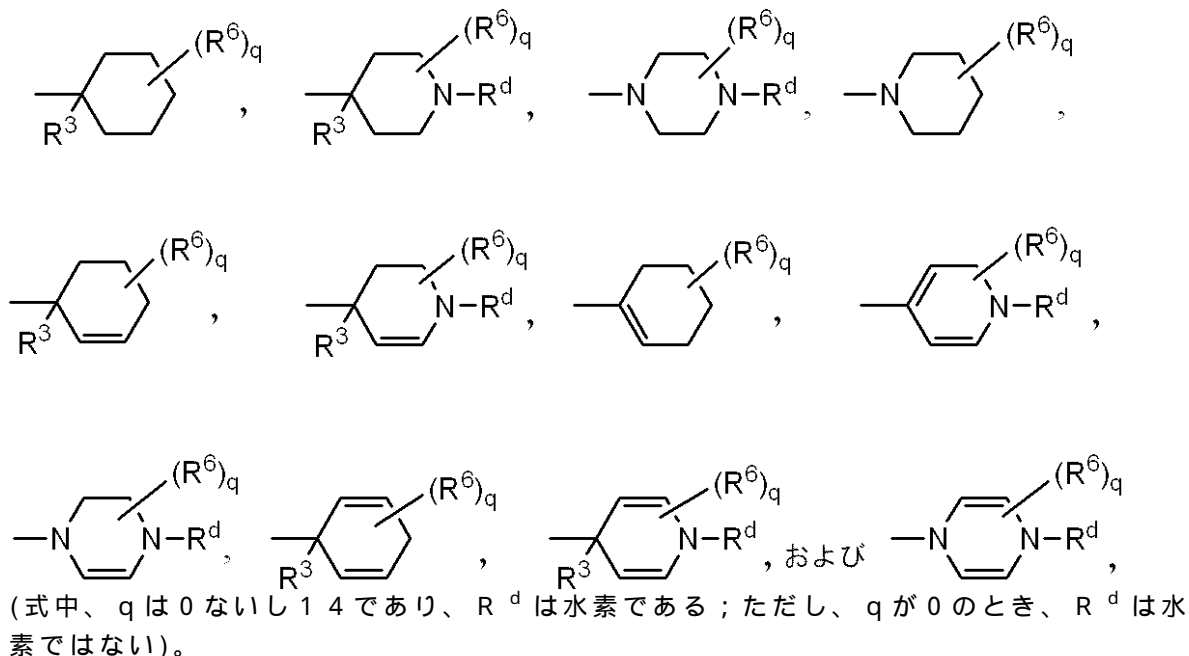
mの具体的な意味は、0、1、または2である。

mのより具体的な意味は、0または1である。

【0057】

R^4 、 R^5 およびそれらが結合する原子を含んでなる環の具体的な例は、以下のとおりである：

【化7】



10

20

30

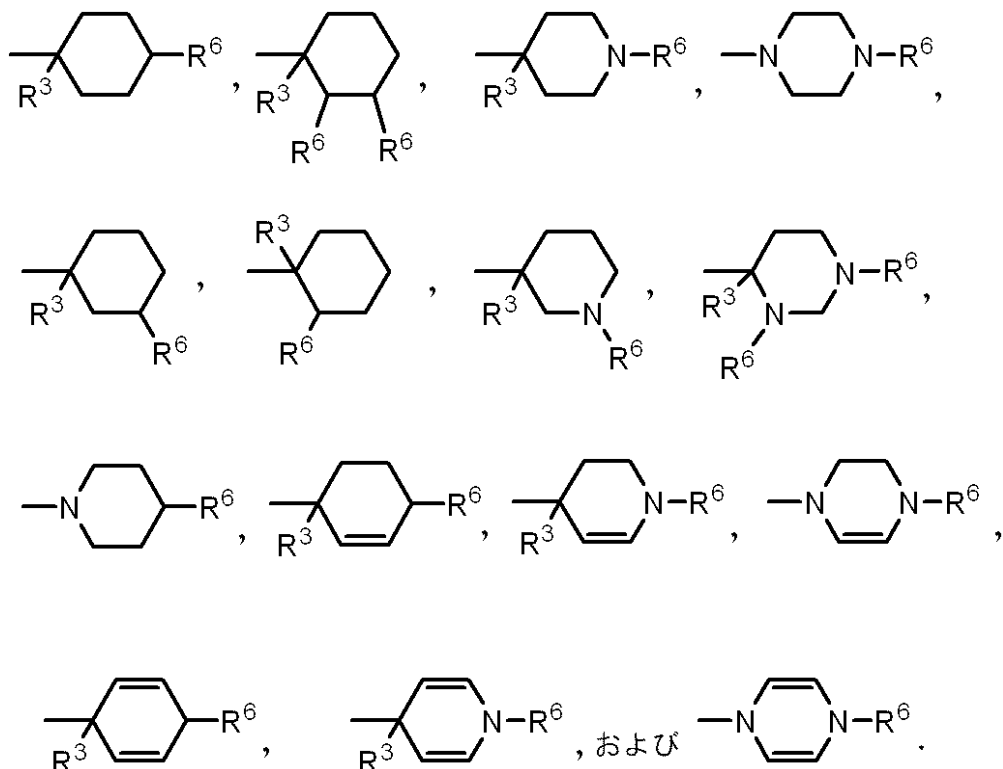
40

50

【 0 0 5 8 】

R⁴、R⁵ およびそれらが結合する原子を含んでなる環のより具体的な例は、以下のとおりである：

【 化 8 】



10

20

【 0 0 5 9 】

- C(R³)R⁴R⁵を含む環の具体的な意味は、2 - メチルシクロヘキサン、2, 2 ジメチルシクロヘキサン、2 - フェニルシクロヘキサン、2 - エチルシクロヘキサン、2, 2 - ジエチルシクロヘキサン、2 - tert - ブチルシクロヘキサン、3 - メチルシクロヘキサン、3, 3 - ジメチルシクロヘキサン、4 - メチルシクロヘキサン、4 - エチルシクロヘキサン、4 - フェニルシクロヘキサン、4 - tert - ブチルシクロヘキサン、4 - カルボキシメチルシクロヘキサン、4 - カルボキシエチルシクロヘキサン、3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサン、2, 4 - ジメチルシクロペンタン、4 - シクロヘキサンカルボン酸、4 - シクロヘキサンカルボン酸エステル、または4 - メチルオキシアルカノイルシクロヘキサンである。

30

【 0 0 6 0 】

- C(R³)R⁴R⁵を含む環の具体的な意味は、4 - ピペリジン、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸プロピルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1, 4 - ピペラジン、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1, 3 - ピペラジン、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボ

40

50

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

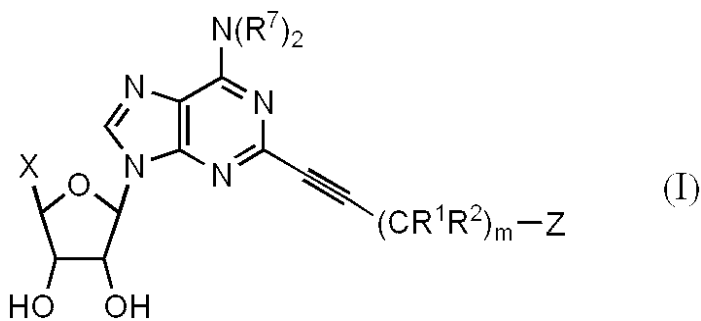
【0061】

R⁴ および R⁵ を含んでなる環の具体的な意味は、2 - メチルシクロヘキサン、2, 2 - ジメチルシクロヘキサン、2 - フェニルシクロヘキサン、2 - エチルシクロヘキサン、2, 2 - ジエチルシクロヘキサン、2 - tert - ブチルシクロヘキサン、3 - メチルシクロヘキサン、3, 3 - ジメチルシクロヘキサン、4 - メチルシクロヘキサン、4 - エチルシクロヘキサン、4 - フェニルシクロヘキサン、4 - tert - ブチルシクロヘキサン、4 - カルボキシメチルシクロヘキサン、4 - カルボキシエチルシクロヘキサン、3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサン、2, 4 - ジメチルシクロペンタン、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、4 - ピペリジン、4 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、4 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸tert - ブチルエステル、tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル、または1 - ピペリジン - 4 - カルボン酸tert - ブチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、3 - ピペリジン、3 - ピペラジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、3 - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、1 - ピペリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルである。

【0062】

もう一つの態様において、本発明は一般式(I)：

【化9】



[ここで、式中、

ZはC R³ R⁴ R⁵ またはN R⁴ R⁵ である；

各R¹は独立して水素、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁-C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^aR^bNC(=O)O-、R^bOC(=O)N(R^a)-、R^aR^bN-、R^aR^bNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=O)N(R^b)-、R^aR^bNC(=S)N(R^b)-、-OPO₃R^a、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-、-N=NR^a、または-OP O₂R^aである；

【0063】

各R²は独立して水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環(C₁-C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁-C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール(C₁-C₈)アルキレン-である；または

R¹ および R² およびそれらが結合する原子はC=OまたはC=NR^cである；

R⁴ および R⁵ はそれらが結合する原子と一緒に、環内にオキシ(-O-)、チオ(-S-)、スルフィニル(-SO-)、スルホニル(-S(O)₂-)またはアミン(-NR^a)

-)から選択される 1、2、3、または 4 個のヘテロ原子を任意に含んでなる 3、4、5、6、7 または 8 個の環原子を有する飽和または不飽和の単環状環、二環状環または芳香環を形成し得る；

【0064】

ここで、 R^4 および R^5 を含んでなる環は 1 ないし 14 個の R^6 基で置換されている；ここで、各 R^6 は独立してハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^aR^bNC(=O)O-$ 、 $R^bOC(=O)N(R^a)-$ 、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^aR^bNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^aR^bNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $-NNR^a$ または $-OPO_2R^a$ である；

10

【0065】

R^3 は水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環 $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン -、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^aR^bNC(=O)O-$ 、 $R^bOC(=O)N(R^a)-$ 、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^aR^bNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^aR^bNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $-N=NR^a$ 、 $-OPO_2R^a$ であるか；または $C R^4 R^5$ から形成される環がアリールまたはヘテロアリールであるかまたは部分的に不飽和である場合には、 R^3 は存在しなくともよい；

20

R^7 はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、アリールまたはアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレンである；

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

30

【0066】

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 のいずれもが、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アリールオキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_8)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_8)$ アルカノイルオキシ、 $R^aS(=O)_p-$ 、 $R^aR^bNS(O)-$ 、 $R^aR^bNS(O)_2-$ 、 R^aR^bN- 、または $R^aR^bNC(=O)-$ により任意に置換されている；

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_8)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、またはヘテロ環のいずれかは任意に部分的に不飽和である；

40

【0067】

各 R^a および R^b は独立して水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、または、1 ~ 3 個の $(C_1 - C_8)$ アルコキシで置換された $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール $(C_1 - C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 - C_8)$ アルキレンであるか；または R^a および R^b はそれらが結合する窒素と一緒にあって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成する；また、 R^c は水素または $C_1 - C_6$ アルキルである；

m は 0 ないし約 8 であり、p は 0 ないし 2 である；ただし、m が 0 であるか、存在する R^1 および R^2 基のすべてが水素である場合、 R^3 は水素ではない；ただし、m は、Z が NR^4R^5 である場合、少なくとも 1 である]

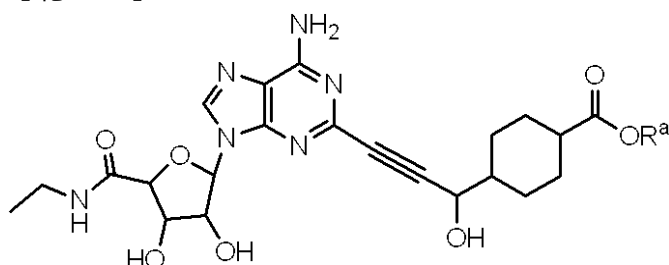
50

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む。

【 0 0 6 8 】

式 (I) で示される具体的化合物は、各 R^7 が H、X がエチルアミノカルボニルであって、 R^1 がヒドロキシ、 R^2 が水素、また Z が 4 - カルボキシシクロヘキシルである場合の R^a が水素である (4) の化合物；Z が 4 - メトキシカルボニルシクロヘキシルメチルで、 R^a がメチルである (5) の化合物； R^1 および R^2 が一緒になってオキソであり、Z が 4 - カルボニルシクロヘキシル基である場合に、 R^a がメチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、イソプロポキシ、イソブチル、tert - ブチル、アミン、メチルアミンまたはジメチルアミンである (6) の化合物である。

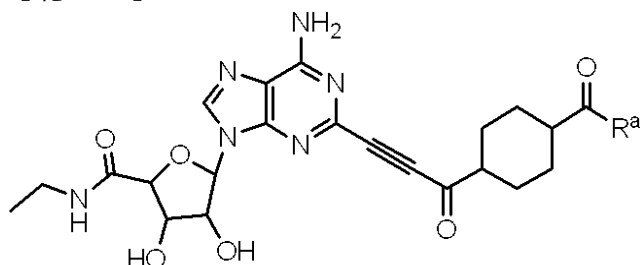
【 化 1 0 】



4, $R^a = H$

5, $R^a = CH_3$

【 化 1 1 】



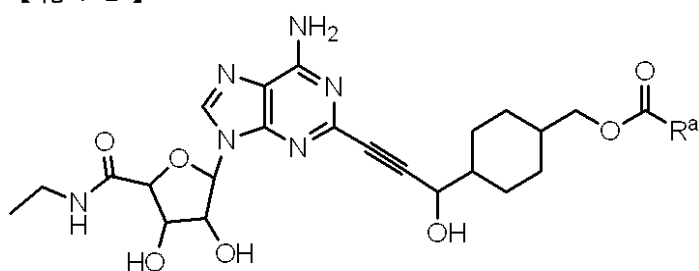
6

【 0 0 6 9 】

式 (I) で示されるもう一群の具体的化合物は、各 R^7 が H、X がエチルアミノカルボニルであって、 R^1 がヒドロキシ、 R^2 が水素、また Z が置換 4 - (メチレンオキシカルボニル)シクロヘキシル基である場合の R^a がメチル、エチル、プロピル、tert - ブチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミンまたはジメチルアミンである (7) の化合物；または R^1 および R^2 が一緒になってオキソであり、Z が置換 (メチレンオキシカルボニル)シクロヘキシル基である場合の R^a がメチル、エチル、プロピル、tert - ブチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミンまたはジメチルアミンである (8) の化合物である。

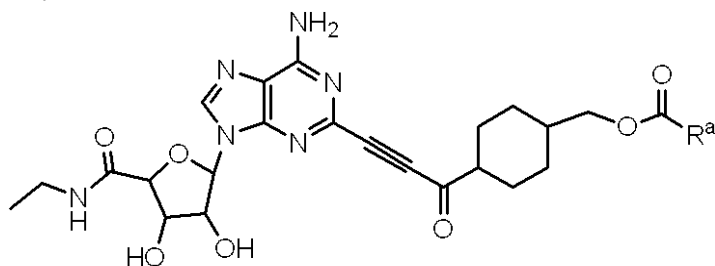
【 0 0 7 0 】

【 化 1 2 】



7

【化 1 3】



8

10

【0071】

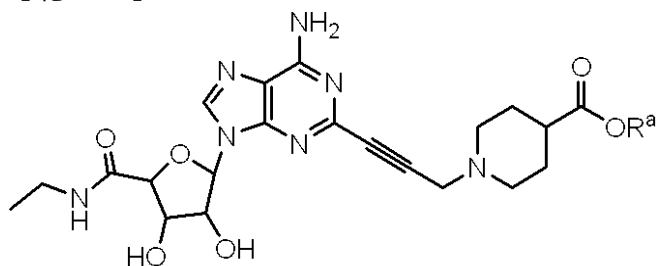
式(I)で示されるもう一群の具体的化合物は、各 R^7 がH、Xがエチルアミノカルボニルであって、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、Zが1-ピペリジル-4-カルボン酸またはエステル基であって、 R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはt-ブチルである(9)の化合物； R^1 および R^2 が一緒になってオキソであり、Zが1-ピペリジル-4-カルボン酸またはエステル基であって、 R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはt-ブチルである(10)の化合物； R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、Zが4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基であって、 R^a がメチル、エチル、プロピルまたはt-ブチル、アミン、メチルアミンまたはジメチルアミンである(11)の化合物；または R^1 および R^2 が一緒になってオキソであり、Zが4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルであって、 R^a がメチル、エチル、プロピルまたはt-ブチル、アミン、メチルアミン、ジメチルアミンである(12)の化合物； R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、Zが4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシであって、 R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、またはt-ブチルである(13)の化合物；または R^1 および R^2 が一緒になってオキソであり、Zが4-(メチレンオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシであって、 R^a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、またはt-ブチルである(14)の化合物である。

20

【0072】

30

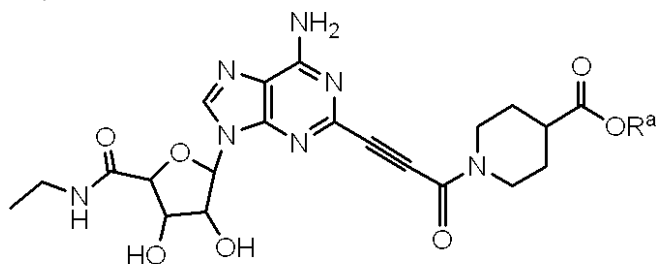
【化 1 4】



9

40

【化 1 5】

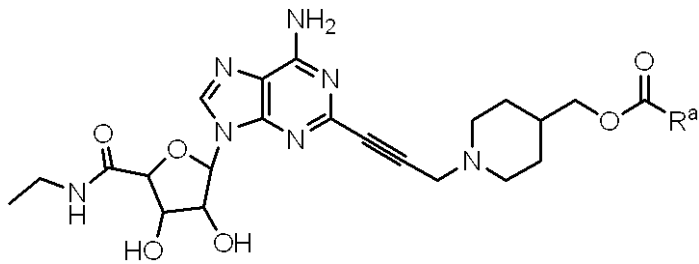


10

50

【 0 0 7 3 】

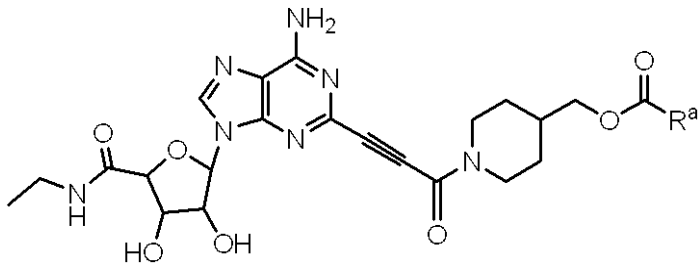
【 化 1 6 】



11

10

【 化 1 7 】

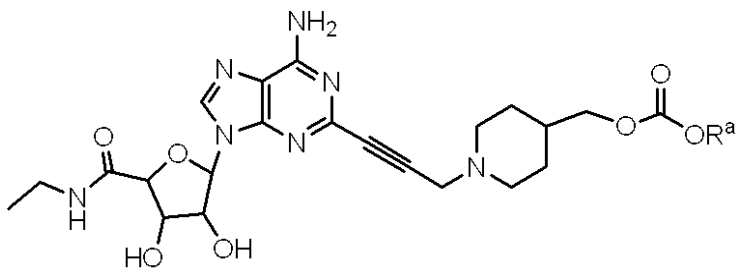


12

20

【 0 0 7 4 】

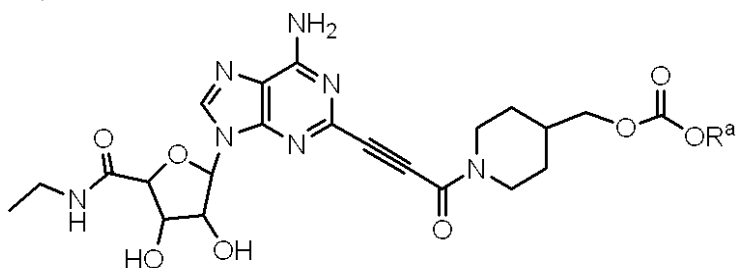
【 化 1 8 】



13

30

【 化 1 9 】



14

40

【 0 0 7 5 】

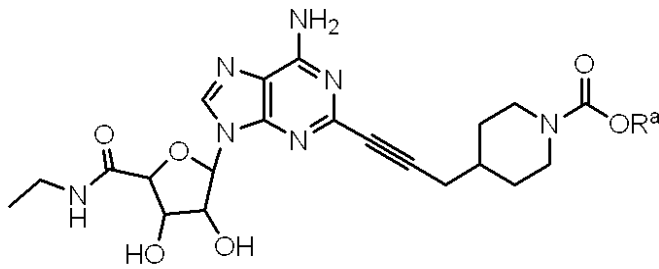
式(I)で示されるもう一群の具体的化合物は、各 R^7 がH、Xがエチルアミノカルボニルであって、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、Zが4-ピペリジル-1-カルボン酸またはエステル基であって、 R^a がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、またはt-ブチルである(15)の化合物； R^1 がヒドロキシ、 R^2 が水素であり、Zが4-ピペリジル-1-カルボン酸またはエステル基であって、 R^a がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、またはt-ブチルである(16)の化合物；または R^1 および R^2 が一緒になってオキソであり、Zが4-ピペリジル-1-カルボン酸ま

50

たはエステル基であって、 R^a がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、または *t*-ブチルである(17)の化合物である。

【0076】

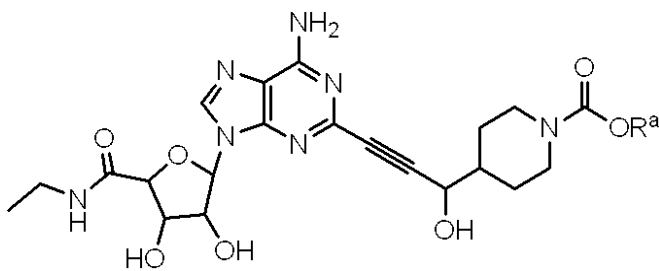
【化20】



10

15

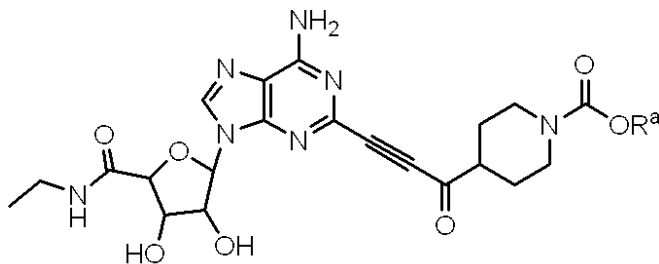
【化21】



20

16

【化22】



30

17

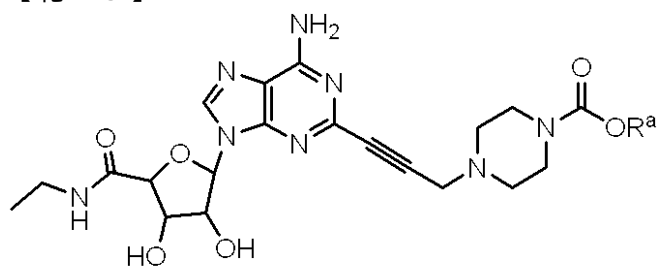
【0077】

式(I)で示されるもう一群の具体的化合物は、各 R^7 がH、Xがエチルアミノカルボニルであって、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素であり、Zが4-ピペラジン-1-カルボン酸またはエステル基であって、 R^a がメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、または *t*-ブチルである(18)の化合物；または R^1 および R^2 が一緒になってオキソであり、Zが4-ピペラジン-1-カルボン酸またはエステル基であって、 R^a がメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、または *t*-ブチルである(19)の化合物である。

40

【0078】

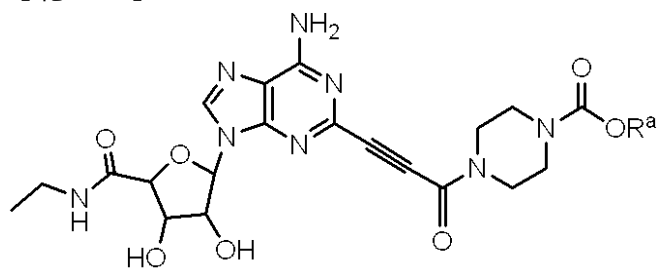
【化 2 3】



18

10

【化 2 4】



19

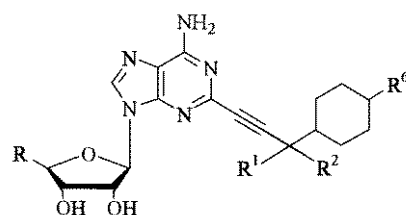
20

【 0 0 7 9 】

本発明のさらなる化合物を以下の表 1、2、3、4、5、6 および 7 に開示する。

【表 1】

表 1



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

【 0 0 8 0 】

10

20

30

【表 2】

表 1 (続き)

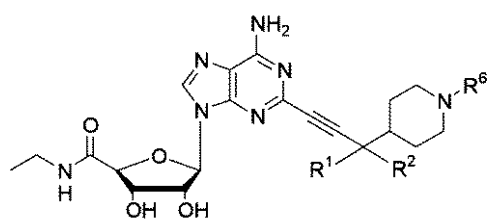
化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶	
MP9064	NECA	OH	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂	
JR3037	NECA	H	H	CONHCH ₂ CH ₃	
MP9065	NECA	OH	H	CONHCH ₂ CH ₃	
JR3055	NECA	H	H	CONH ₂	10
MP9072	NECA	OH	H	CONH ₂	
JR3065	NECA	H	H	CONHMe	
MP9066	NECA	OH	H	CONHMe	
JR3067B	NECA	H	H	Me, cis CO ₂ Me	
MP9067	NECA	OH	H	Me, cis CO ₂ Me	
JR3067A	NECA	H	H	Me, trans CO ₂ Me	
MP9068	NECA	OH	H	Me, trans CO ₂ Me	20
JR3087	NECA	H	H	CH ₂ CH ₃	
MP9069	NECA	OH	H	CH ₂ CH ₃	
JR3159A	NECA	OH	H	H	
JR3159B	NECA	OH	H	H	
JR3119	NECA	H	H	COCH ₃	
MP9070	NECA	OH	H	COCH ₃	
JR3121	NECA	H	H	CHCH ₃ (OH)	30
MP9071	NECA	OH	H	CHCH ₃ (OH)	
JR3139	NECA	OH	C ₆ H ₁₁	H	

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)–

【 0 0 8 1 】

【表 3】

表 2



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

【 0 0 8 2 】

10

20

30

【表 4】

表 2 (続き)

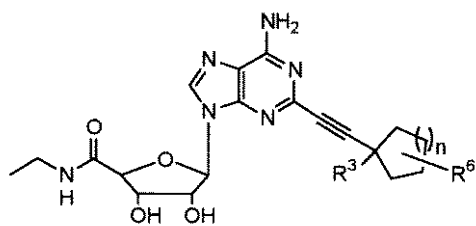
化合物	R ¹	R ²	R ⁶	
TX3261	OH	H	H	
TX3259	OH	H	CO ₂ tBu	
TX3269	OH	H	CO ₂ Et	
TX4011	OH	H	CO ₂ iBu	10
TX4009	OH	H	CO ₂ iPr	
TX4007	OH	H	COMe	
TX4051	OH	H	COC(CH ₃) ₃	
TX4047	OH	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
TX9047	OH	H	COCH ₃	
TX9048	OH	H	C(O)N(CH ₃) ₂	
TX9049	OH	H	C(O)N(CH ₃)Et	20
TX9050	OH	H	C(O)N(CH ₃)iPr	
TX9051	OH	H	C(O)N(CH ₃)iBu	
TX9052	OH	H	C(O)NH(CH ₃)	
TX9053	OH	H	C(O)NH(Et)	
TX9054	OH	H	C(O)NH(iPr)	
TX9055	OH	H	C(O)NH(iBu)	

【 0 0 8 3 】

30

【表 5】

表 3



化合物	n	R ³	R ⁶
JR3135	1	OH	H
JR3089	2	OH	H
JR3205	2	NH ₂	H
JR3177A	2	OH	2 CH ₃
JR3177B	2	OH	2 CH ₃
JR3181A	2	OH	2 CH ₃
JR3181B	2	OH	2 CH ₃
JR3227	2	OH	2 C(CH ₃) ₃
JR9876	2	OH	2 C ₆ H ₅
JR3179	2	OH	3 CH ₃
JR3221	2	OH (R)	3 CH ₃ (R)
JR3223	2	OH (S)	3 CH ₃ (R)
MP9041	2	OH (R)	3 CH ₃ (S)
MP9042	2	OH (S)	3 CH ₃ (S)
JR3201B	2	OH	3 (CH ₃) ₂
MP9043	2	OH (R)	3 CH ₂ CH ₃ (R)
MP9044	2	OH (S)	3 CH ₂ CH ₃ (R)

10

20

30

【 0 0 8 4 】

【表 6】

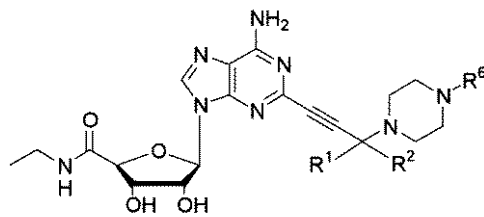
表 3 (続き)

化合物	n	R ³	R ⁶
MP9045	2	OH (R)	3 CH ₂ CH ₃ (S)
MP9046	2	OH (S)	3 CH ₂ CH ₃ (S)
JR3163	2	OH	3 (CH ₃) ₂ , 5 (CH ₃) ₂
JR9875	2	OH	4 CH ₃
JR3149	2	OH	4 C ₂ H ₅
JR3203	2	OH	4 C(CH ₃) ₃
JR3161	2	OH	4 C ₆ H ₅

【 0 0 8 5 】

【表 7】

表 4



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

【 0 0 8 6 】

【表 8】

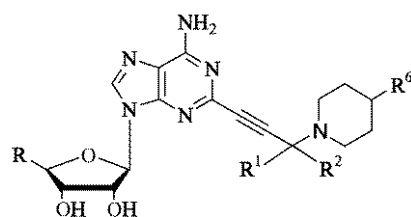
表 4 (続き)

化合物	R ¹	R ²	R ⁶
MP9039	H	H	C(O)NH(iPr)
MP9040	H	H	C(O)NH(iBu)

【 0 0 8 7 】

【表 9】

表 5



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

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)–

【 0 0 8 8 】

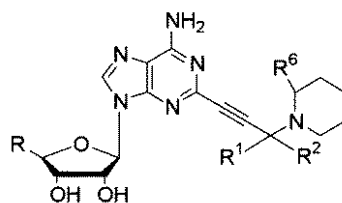
10

20

30

【表 10】

表 6



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

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)–

【 0 0 8 9 】

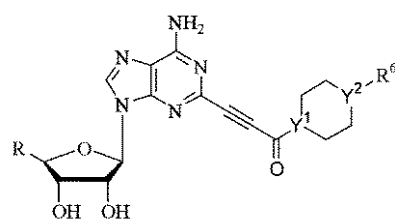
10

20

30

【表 1 1】

表 7



化合物	R	Y	Y'	R6
RJ1111	NECA	CH	CH	CO ₂ Me
RJ1112	NECA	CH	N	CO ₂ Me
RJ1113	NECA	N	CH	CO ₂ Me
RJ1114	NECA	N	N	CO ₂ Me
RJ1115	NECA	CH	CH	CH ₂ OH
RJ1116	NECA	CH	N	CH ₂ OH
RJ1117	NECA	N	CH	CH ₂ OH
RJ1118	NECA	N	N	CH ₂ OH
RJ1119	NECA	CH	CH	CO ₂ H
RJ1120	NECA	CH	N	CO ₂ H
RJ1121	NECA	N	CH	CO ₂ H
RJ1122	NECA	N	N	CO ₂ H
RJ1123	NECA	CH	CH	CH ₂ OAc
RJ1124	NECA	CH	N	CH ₂ OAc
RJ1125	NECA	N	CH	CH ₂ OAc
RJ1126	NECA	N	N	CH ₂ OAc
RJ1127	NECA	CH	CH	CONH ₂

10

20

30

【 0 0 9 0 】

【表 1 2】

表 7 (続き)

化合物	R	Y	Y'	R6	
RJ1128	NECA	CH	N	CONH ₂	
RJ1129	NECA	N	CH	CONH ₂	
RJ1130	NECA	N	N	CONH ₂	
RJ1131	NECA	CH	CH	CONHMe	10
RJ1132	NECA	CH	N	CONHMe	
RJ1133	NECA	N	CH	CONHMe	
RJ1134	NECA	N	N	CONHMe	
RJ1135	NECA	CH	CH	CO ₂ tBu	
RJ1136	NECA	CH	N	CO ₂ tBu	
RJ1137	NECA	N	CH	CO ₂ tBu	
RJ1138	NECA	N	N	CO ₂ tBu	20
RJ1139	NECA	CH	CH	CO ₂ Et	
RJ1140	NECA	CH	N	CO ₂ Et	
RJ1141	NECA	N	CH	CO ₂ Et	
RJ1142	NECA	N	N	CO ₂ Et	
RJ1143	NECA	CH	CH	CO ₂ iBu	
RJ1144	NECA	CH	N	CO ₂ iBu	
RJ1145	NECA	N	CH	CO ₂ iBu	30
RJ1146	NECA	N	N	CO ₂ iBu	
RJ1147	NECA	CH	CH	CO ₂ iPr	
RJ1148	NECA	CH	N	CO ₂ iPr	

【 0 0 9 1 】

【表 1 3】

表 7 (続き)

化合物	R	Y	Y'	R6	
RJ1149	NECA	N	CH	CO ₂ iPr	
RJ1150	NECA	N	N	CO ₂ iPr	
RJ1151	NECA	CH	CH	COMe	
RJ1152	NECA	CH	N	COMe	10
RJ1153	NECA	N	CH	COMe	
RJ1154	NECA	N	N	COMe	
RJ1155	NECA	CH	CH	COC(CH ₃) ₃	
RJ1156	NECA	CH	N	COC(CH ₃) ₃	
RJ1157	NECA	N	CH	COC(CH ₃) ₃	
RJ1158	NECA	N	N	COC(CH ₃) ₃	
RJ1159	NECA	CH	CH	COCH ₂ (CH ₃) ₃	20
RJ1160	NECA	CH	N	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
RJ1161	NECA	N	CH	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
RJ1162	NECA	N	N	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
RJ1163	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃) ₂	
RJ1164	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃) ₂	
RJ1165	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃) ₂	
RJ1166	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃) ₂	30
RJ1167	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)Et	
RJ1168	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)Et	
RJ1169	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)Et	

【 0 0 9 2 】

【表 1 4】

表 7 (続き)

化合物	R	Y	Y'	R6	
RJ1170	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)Et	
RJ1171	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)iPr	
RJ1172	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)iPr	
RJ1173	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)iPr	10
RJ1174	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)iPr	
RJ1175	NECA	CH	CH	C(O)N(CH ₃)iBu	
RJ1176	NECA	CH	N	C(O)N(CH ₃)iBu	
RJ1177	NECA	N	CH	C(O)N(CH ₃)iBu	
RJ1178	NECA	N	N	C(O)N(CH ₃)iBu	
RJ1179	NECA	CH	CH	C(O)NH(Et)	
RJ1180	NECA	CH	N	C(O)NH(Et)	20
RJ1181	NECA	N	CH	C(O)NH(Et)	
RJ1182	NECA	N	N	C(O)NH(Et)	
RJ1183	NECA	CH	CH	C(O)NH(iPr)	
RJ1184	NECA	CH	N	C(O)NH(iPr)	
RJ1185	NECA	N	CH	C(O)NH(iPr)	
RJ1186	NECA	N	N	C(O)NH(iPr)	
RJ1187	NECA	CH	CH	C(O)NH(iBu)	30
RJ1188	NECA	CH	N	C(O)NH(iBu)	
RJ1189	NECA	N	CH	C(O)NH(iBu)	
RJ1190	NECA	N	N	C(O)NH(iBu)	

【 0 0 9 3 】

【表 15】

表7 (続き)

化合物	R	Y	Y'	R6
RJ1191	NECA	CH	CH	CH ₂ OCOCH ₃
RJ1192	NECA	N	CH	CH ₂ OCOCH ₃
RJ1193	NECA	CH	CH	CH ₂ COEt
RJ1194	NECA	N	CH	CH ₂ COEt
RJ1195	NECA	CH	CH	CH ₂ COiPr
RJ1196	NECA	N	CH	CH ₂ COiPr
RJ1197	NECA	CH	CH	CH ₂ COiBu
RJ1198	NECA	N	CH	CH ₂ COiBu

10

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)–

【0094】

本明細書では以下の略号を使用する：

【表 16】

20

2-Aas	2-アルキニルアデノシン
¹²⁵ I-ABA	N ⁶ -(4-アミノ-3- ¹²⁵ ヨードベンジル)アデノシン
APCI	大気圧下化学イオン化
ATL146e	4-{3-[6-アミノ-9-(5-エチルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-2-イル]-2-プロピニル} シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル
CCPA	2-クロロ-N ⁶ -シクロペンチルアデノシン
CGS21680	2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニルアミノ]-5'-N-エチル-カルボキサミドアデノシン
Cl-IB-MECA	N ⁶ -3-ヨード-2-クロロベンジルアデノシン-5'-N-メチルウロナミド
CPA	N ⁶ -シクロペンチルアデノシン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド

30

40

【0095】

【表 17】

EtOAc	酢酸エチル	
eq	当量	
GPCR	Gタンパク結合レセプター ; hA _{2A} AR、組換えヒトA _{2A} アデノシンレセプター	
IADO	2-ヨードアデノシン	
¹²⁵ I-APE	2-[2-(4-アミノ-3-[¹²⁵ I]ヨードフェニル)エチルアミノ]アデノシン ; NECA、5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン	
IB-MECA	N ⁶ -3-ヨードベンジルアデノシン-5'-N-メチルウロナミド	10
2-ヨードアデノシン	5-(6-アミノ-2-ヨードプリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能質量分析	
¹²⁵ I-ZM241385	¹²⁵ I-4-(2-[7-アミノ-2-[2-フリル][1,2,4]トリアゾロ[2,3-a][1,3,5]トリアジン-5-イル-アミノ]エチル)フェノール	
INECA	2-ヨード-N-エチルカルボキサミドアデノシン	
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析	20
m.p.	融点	
MHz	メガヘルツ	
MRS 1220	N-(9-クロロ-2-フラン-2-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]キナゾリン-5-イル)-2-フェニルアセトアミド	

30

【0096】

【表 18】

MS	質量分析
NECA	N-エチルカルボキサミドアデノシン
NMR	核磁気共鳴
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBS	tert-ブチルジメチルシリル
TBDMSCl	塩化 tert-ブチルジメチルシリル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
p-TSOH	パラトルエンスルホン酸
XAC	8-(4-((2-アミノエチル)アミノカルボニル-メチルオキシ)フェニル)-1,3-ジプロピルキサンチン

10

【0097】

本発明化合物は一般に下記反応工程図 1 A および 1 B に図示した方法に従い製造し得る。出発原料はこれら工程図に記載した手法、下記一般法に記載の手法により、または有機化学分野の当業者周知の手法に従って製造し得る。反応工程図 1 A および 1 B に使用した変動記号は本明細書または請求項に記載のとおりである。

20

【0098】

アルキニルシクロアルカノール類の製造につき、反応工程図 1 A に説明する。適切なシクロアルカノン (j が 0 ~ 5 の場合) の溶液を THF などの溶媒で調製する。溶媒中の適切なハロゲン化エチニルマグネシウム化合物の溶液を該シクロアルカノンに加える。添加後に、この溶液を約 20 で約 20 時間撹拌する。反応は出発原料が消費されるまで TLC によりモニターされる。反応を水で停止させ、砂とシリカのプラグで濾過し、EtOAc などの溶媒で洗浄し、蒸発させて生成物を得る。一般に、2 種の生成物が形成されるが、これはアルキン (m が上記定義のとおりであり、m1 と m2 の合計が 0 ないし約 7 である) がケトンに対してアキシャル/エクアトリアル付加したことにより形成される異性体である。この化合物を EtOAc / ヘキサンによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物を得る。

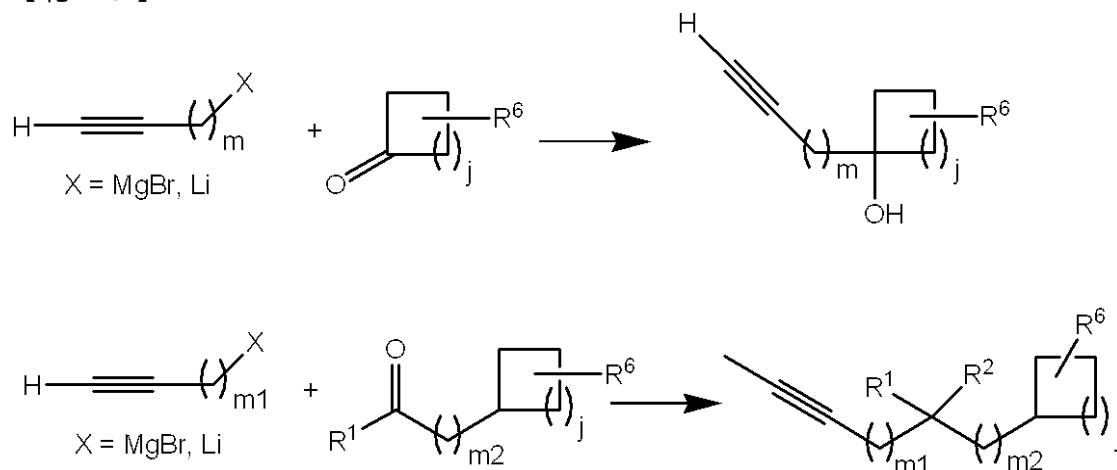
30

【0099】

工程図 1 A

アルキン前駆体の一般的合成経路

【化 25】



40

50

【0100】

2 - アルキニルアデノシン類の製造につき、反応工程図 1 B に説明する。火炎乾燥丸底容器に、窒素下、5 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (NECA 2 - ヨードアデノシン) と DMF などの溶媒を容れる。適切なアルキン (R が $-(C R^1 R^2)_m Z$ 基の場合) をアセトニトリルに溶解し、TEA、5 モル % Pd (PPh_3)₄ および CuI を加える。溶媒はすべて完全に脱気する。

【0101】

この溶液を室温で 24 時間攪拌し、HPLC にて反応が完了するまでモニターする。もしこの時間内で反応が完了しない場合には、追加の触媒、CuI および TEA を加える。反応完了後に、溶媒を高真空下に除去し、残渣を少量の DMF に溶かす。この生成物を分取シリカ TLC にて単離する。生成物を RP - HPLC により精製する。

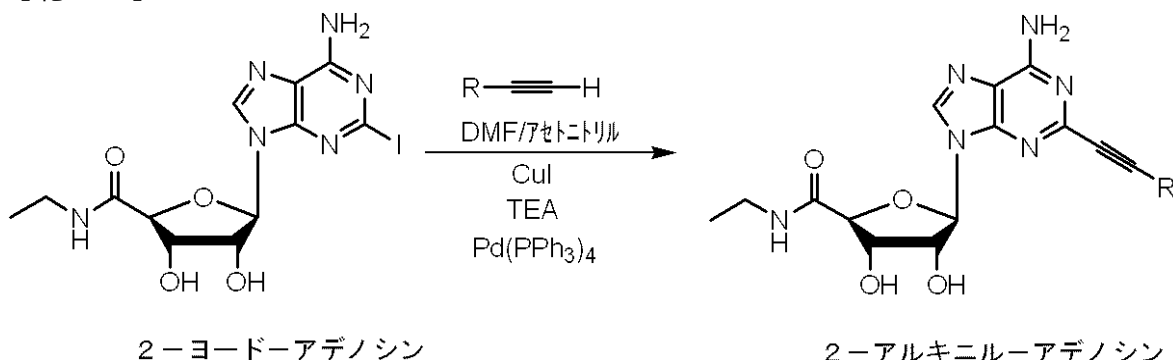
10

【0102】

工程図 1 B

2 - アルキニルアデノシン合成用一般的カップリング反応工程図

【化 26】



20

【0103】

医薬的に許容し得る塩の例は、生理的に許容し得るアニオンを形成する酸により形成される有機酸付加塩であり、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、および α -グリセロリン酸塩などである。適切な無機塩を形成することも可能であり、その例は、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、および炭酸塩などである。

30

【0104】

医薬的に許容し得る塩は技術的に周知の標準的手法により、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物と、生理的に許容し得るアニオンを生じる適当な酸とを反応させることにより入手し得る。カルボン酸のアルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム) またはアルカリ土類金属 (例えば、カルシウム) 塩も調製し得る。

【0105】

式 I で示される化合物は医薬組成物として製剤化され、ヒト患者などの哺乳動物対象に、選択した投与経路に適合する様々な形態で、すなわち、経口または非経口的に、静脈内、筋肉内、局所または皮下経路で投与され得る。

40

【0106】

従って、本発明化合物は全身的に、例えば経口的に、不活性な賦形剤または吸収可能な可食担体などの医薬的に許容し得る媒体と組合わせて投与され得る。該化合物を、硬もしくは軟ゼラチンカプセルに封入するか、錠剤に圧縮するか、または患者の食事に際し食物に直接混入してもよい。経口治療投与のためには、活性化合物を 1 種以上の添加剤と組合せ、摂食可能な錠剤、パッカル錠、トローチ、カプセル剤、エリキシル、懸濁液、シロップ、カシェ剤などの形態で使用し得る。かかる組成物および製剤は少なくとも 0.1 % の活性化合物を含有すべきである。該組成物および製剤のパーセントは、勿論、変更可能で

50

あるが、便宜的に、一定の単位投与量形態重量の約 2 % ないし約 60 % とし得る。かかる治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投与レベルが得られるようにする。

【0107】

錠剤、トローチ、ピル、カプセルなどは以下のものを含有してもよい：結合剤、例えば、トラガカントガム、アラビアゴム、トウモロコシデンプンまたはゼラチン；添加剤、例えば、リン酸二カルシウム；崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルギン酸など；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えば、スクロース、フルクトース、ラクトースまたはアスパルテーム、または着香料、例えば、ペパーミント、冬緑油、またはチェリー香料などを添加し得る。単位投与量形態がカプセルである場合、上記のタイプの材料に加えて、液状担体、例えば、植物油またはポリエチレングリコールなどを含有し得る。種々の他の材料がコーティング剤として、または固体の単位投与量形態の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤、ピル、またはカプセル剤はゼラチン、ロウ、セラックまたは糖などにより被覆し得る。シロップまたはエリキシルは活性化合物と、甘味剤としてのスクロースまたはフルクトース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素およびチェリーまたはオレンジ香料などの着香料を含有し得る。勿論、単位投与量形態の調製に使用する材料は医薬的に許容し得るものであり、かつ使用した量で実質的に無毒であるべきである。さらに、該活性化合物は持続性放出製剤およびデバイスに取り込ませてよい。

【0108】

活性化合物はまた静脈内または腹腔内に注入または注射により投与することもできる。該活性化合物またはその塩の溶液は水溶液として、必要により非毒性界面活性剤と混合して調製することができる。分散液もまたグリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびその混合物中で、また油中で調製され得る。通常の保存および使用条件下に、これらの製剤は微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有する。

【0109】

注射または注入に適する医薬投与形態は、有効成分を含有する無菌の水溶液もしくは分散液、または無菌の注射または注入可能な溶液または分散液の用時調製に適した無菌の粉末剤であり、任意にリポソームに封入したものである。すべての事例において、最終の投与形態は、製造と保存条件下で無菌、液状かつ安定でなければならない。液状担体または媒体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど)、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびその適当な混合物を含む溶媒または液状分散媒体である。適当な流動度は、例えば、リポソームの形成により、分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、または界面活性剤の使用により維持することができる。微生物作用の防止は、種々の抗菌剤および抗かび剤、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実施し得る。多くの場合に、等張剤、例えば、糖、緩衝剤または塩化ナトリウムなどを含ませることが好ましい。注射用組成物の長時間吸収は吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物中で使用することにより達成され得る。

【0110】

無菌の注射用溶液は、必要量の活性化合物を適切な溶媒中に、必要に応じて、上に列挙した他の成分と共に取り込み、次いで無菌濾過することにより調製する。無菌の注射用溶液調製のための無菌粉末の場合、好適な調製法は真空乾燥と凍結乾燥技法であり、これにより先に無菌濾過した溶液中に存在する有効成分と他の必要な成分とからなる粉末を生じる。

【0111】

局所投与用には、本発明化合物が液状である場合、純粋な形態で使用する。しかし、一般には、皮膚治療上許容し得る担体と組合わせた組成物または製剤として、皮膚に投与することが望ましいが、それらは固体であっても、液体であっても、あるいは皮膚用パッチであってもよい。

【0112】

有用な固体担体は微粉末化した固体、例えば、タルク、クレー、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどを含む。有用な液体担体は水、アルコールまたはグリコール、または水-アルコール/グリコール混合物を含むが、これらに本発明化合物を有効なレベルで溶解または分散し、任意に非毒性界面活性剤を補助に使用する。芳香剤およびさらなる抗微生物剤などの佐剤を加えて、所定用途の性質を最適化することができる。得られる液体組成物は吸収性パッドから供給するか、包帯と他の手当て用品に染み込ませて使用するか、またはポンプ式もしくはエロゾル式噴霧器により罹患領域に噴霧することができる。

【0113】

粘稠化剤、例えば、合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩とエステル、脂肪アルコール、改質セルロースまたは改質鉱物材料などを液状担体と共に使用し、塗布可能なペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成し、使用者の皮膚に直接適用する。

有用な皮膚科用組成物の例は、式 I で示される化合物を皮膚に送達するために使用し得るものであり、以下の米国特許に記載されている：Jacquet et al., 米国特許第 4,608,392 号；Geria, 米国特許第 4,992,478 号；Smith et al., 米国特許第 4,559,157 号；および Wortzman, 米国特許第 4,820,508 号。

【0114】

式 I で示される化合物の有用な投与量はそのインビトロ活性と、動物モデルでのインビボ活性を比較することにより決定し得る。マウスおよびその他の動物における有効投与量のヒトについての外挿法は技術上既知である；例えば、米国特許第 4,938,949 号参照。IV 型 PDE インヒビターの有用な投与量は技術上既知である。例えば、米国特許第 5,877,180 号、第 12 欄参照。

【0115】

一般に、ローションなどの液状組成物中の式 I で示される化合物の濃度は、約 0.1 ~ 25 重量%、好ましくは、約 0.5 ~ 10 重量%である。ゲル剤または粉末剤など準固体または固体組成物中の濃度は約 0.1 ~ 5 重量%、好ましくは、約 0.5 ~ 2.5 重量%である。

【0116】

処置使用に必要な化合物の量、またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択した特定の塩によるだけでなく、投与経路、処置すべき病状、および患者の年齢と症状により変わり、最終的には主治医または臨床医の裁量による。

【0117】

しかし、一般に、適切な用量は 1 日当たり、体重につき約 0.5 ないし 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲、例えば、約 10 ないし約 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であり、さらには 1 日当たり受容者の体重 1 kg につき、3 ないし約 50 μg 、好ましくは、6 ~ 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の範囲、最も好ましくは、15 ~ 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の範囲である。

該化合物は便益上単位投与量形態で投与する；例えば、単位投与量形態当たり有効成分を 5 ~ 1000 μg 、便益的には 10 ~ 750 μg 、最も便益的には 50 ~ 500 μg 含有する。

【0118】

理想的には、有効成分は、活性化合物のピーク血漿濃度が約 0.1 ないし約 10 nM 、好ましくは、約 0.2 ないし約 10 nM 、最も好ましくは、約 0.5 ないし約 5 nM となるように投与すべきである。このことは、任意に塩水中有効成分の 0.05 ~ 5% 溶液として静脈内注射するか、または有効成分約 1 ~ 100 μg を含有するボーラス剤として経口投与することにより達成し得る。所望の血中レベルは、約 0.01 ~ 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ とする連続的注入によるか、または有効成分約 0.4 ~ 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を含有する断続的注入により維持し得る。

【0119】

所望の用量は、単回投与量で、または適切な間隔、例えば、1 日当たり 2 回、3 回、4 回またはそれ以上の準用量で投与する分割投与量として便益的に表し得る。準用量それ自

10

20

30

40

50

体はさらに分割して、例えば、個々にゆるやかな間隔とした多くの投与回数とすることができ；例えば、空気吸入器からの多回数吸入、または目に対する複数滴の投与による。例えば、炎症を生じている損傷に従って、長期間、本発明組成物を静脈内投与することが望ましい。

【0120】

A₂A アデノシンレセプター・アゴニスト(またはアンタゴニスト)として作用する本発明所定化合物の能力は、技術上周知の薬理学モデルを用いるか、または下記の試験法を用いて決定し得る。

以下の詳細な実施例の記載によって本発明をさらに説明するが、これらは本発明を説明するためのものであって、制限することを意図するものではない。

【0121】

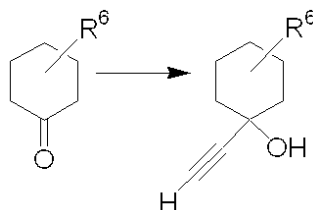
[好適な態様の説明]

融点はすべてトマス・フーバー(Thomas Hoover)キャピラリー融点測定装置により測定し、未補正である。核磁気共鳴スペクトルはプロトンについて(¹H-NMR)300MHz G E 分光光度計にて記録した。化学シフト値はテトラメチルシランを基準としてppm(parts per million)で表わす。データの記録は、s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、およびm = マルチプレットとする。質量分析はフィンニガン(Finnigan)LCQクラシックにて測定した。高分解能質量分析(HRMS)データはネブラスカ質量分析センターが提供した。分析用HPLCはウオーターズ・シンメトリ-C8(2.1×150mm)カラムによるウオーターズ2690セパレーション・モジュール上、室温にて実施した。化合物は0.5%酢酸含有70:30アセトニトリル:水により200μL/分で溶出し、ウオーターズ486チューナブル・デテクターにより214nmでUV検出した。分取HPLCは島津ディスカバリーHPLC上シム-パックスP-ODS C₁₈(20×100mm)カラムにより室温で操作実施した。化合物は20~80%水(0.1%TFA)/メタノール勾配により15分にわたり30ml/分で溶出し、SPD10A VPチューナブル・デテクターにより214nmでUV検出した。ここで提示した最終化合物はすべてHPLCにより98%を超える純度であると判定した。フラッシュ・クロマトグラフィーはシリシル(Silicycle)60Aゲル(230-400メッシュ)上、またはRTサイエンティフィック、マンチェスターNHの再使用可能クロマトグラフィーカラムとシステムを使用して実施した。分析用薄層クロマトグラフィーはメルク・キーゼルゲル60F254アルミナシート上で実施した。分取薄層クロマトグラフィーはシリカゲルによる1000ミクロンのアナルテック・ユニプレート(Analtech Uniplat)上で実施した。反応はすべて特に断りのない限り、火炎乾燥ガラス器具中、窒素雰囲気下で行った。

【0122】

一般法1: アルキニルシクロヘキサノールの調製

【化27】



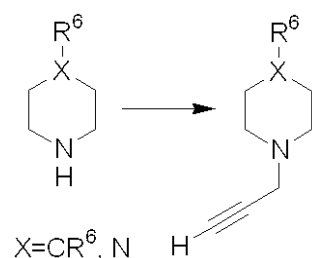
約10ミリモルの適切なシクロヘキサノンを約50mlのTHFに溶かした溶液に、0.5M臭化エチニルマグネシウム/THF溶液60ml(300mmol)を加える。この溶液を約20で約20時間攪拌する。TLCでモニターし、出発原料が消費された後に反応を5mlの水で停止させ、砂とシリカのプラグで濾過し、EtOAcで洗浄し、蒸発させて黄色油を得る。通常、この油はTLC(20%EtOAc/ヘキサン)上、バニリンで可視化すると2つのスポットを含む。通常、これら2つの生成物はアルキンがケトンに対してアキシャル/エクアトリアル付加したことにより形成される異なる異性体である。これらの化

合物は 10 % EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、約 50 ~ 80 % 収率で澄明な油または白色固体として得る。

【0123】

一般法 2 : プロパルギル・ピペリジン / ピペラジンの調製

【化 28】



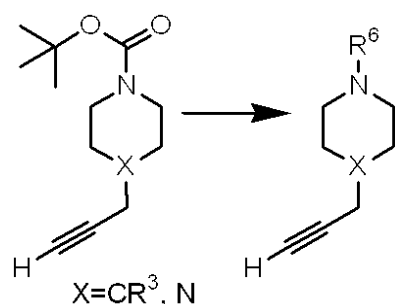
10

適切なピペリジン / ピペラジン (約 10.0 mmol) を約 20 ml のアセトニトリルに溶かした溶液に、約 12.0 mmol の臭化プロパルギル (トルエン中 80 % 安定化) および約 50.0 mmol の無水炭酸カリウムを加える。反応混合物を濾過し、蒸発乾固する。残渣を約 50 ml のジクロロメタン / 水に溶かし、有機層を除く。水層をさらにジクロロメタン (3 x 25 ml) で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮して粗生成物を得る；これをカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0124】

一般法 3 : 修飾ピペリジン / ピペラジンの調製

【化 29】



20

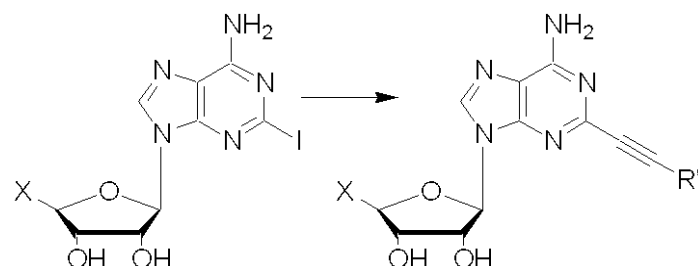
適切な Boc - 保護ピペリジン / ピペラジン 約 100 mg に 2 ~ 4 ml の精製 TFA を加える。この溶液を 6 時間攪拌する。減圧下に TFA を除去し、黄色油を得る。この油を約 10 ml のジクロロメタンに溶かし、これに 10 倍過剰量の TEA と 3 当量の適切な塩化アシルを加える。黄色溶液を室温で約 12 時間攪拌し、その後、溶媒を除去し、生成物をロバート・トンプソン・サイエンティフィック (Robert Thompson Scientific) からのカラム (1.1 x 30 cm ; 14 g) を用い、5 % ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサン勾配により精製する。

30

【0125】

一般法 4 : 2 - AAs (2 - アルキニルアデノシン) の調製

【化 30】



40

火炎乾燥 25 ml 丸底容器に 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 3,4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (2 - ヨードアデノシン) (約 40 mg) ($X = CH_3CH_2NHC(O)-$) を容れ、約 2 ml の DMF に溶解する。次いで、適切なアルキン (約 0.1 ml) を加え、さらに約 4 ml のアセトニトリルと約 0.1 ml の TE

50

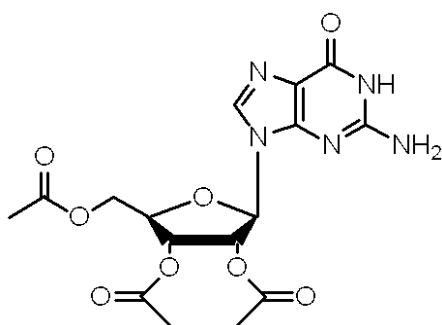
Aを加える。これら3種の溶媒は少なくとも24時間、窒素で脱ガスした。この溶液に5モルパーセントの $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および6モル%ヨウ化銅を加える。黄色がかった溶液を室温で24時間撹拌するか、またはHPLCにより完了が示されるまで撹拌する。この時点で反応が完了しない場合には、追加の触媒、CuIおよびTEAを加える。反応完了後、溶媒を高真空下で除去し、赤色/黒色残渣を少量のDMFに溶かす。この溶液を分取シリカTLCプレート(アナルテック1000ミクロン、 $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$)に載せ、120mlの40%ヘキサン/ CH_2Cl_2 で先ず溶出し、次いで再び40mlのMeOHを加えて溶出する。プレートの中央にあるUV活性バンド(通常黄色)を集め、 $4 \times 25\text{ ml}$ の20%MeOH/ CH_2Cl_2 でゆっくりと洗い、濃縮する。次いで、この生成物をRP-HPLCにより精製する。

10

【0126】

製造例1：酢酸[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセチルオキシ-5-(2-アミノ-6-オキソヒドロプリン-9-イル)オキソラン-2-イル]メチル(6.2)

【化31】



20

113g(0.4mol)の乾燥グアノシン(6.1)、無水酢酸(240ml、2.5mol)、乾燥ピリジン(120ml)および乾燥DMF(320ml)からなる懸濁液を75℃で3.75時間加熱し、この間温度が80℃を超えないようにした。次いで、澄明な溶液を3Lエルレンマイヤーフラスコに移し、2-プロパノールを入れた。溶液を室温に下げると、結晶化が始まり、この結晶化を4℃で一晩進行させた。白色固体を濾取し、2-プロパノールで洗い、2-プロパノールから再結晶して化合物(6.2)(96%)を得た。

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

30

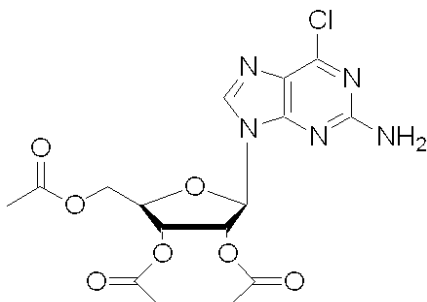
$^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz、 CD_3OD) 171.0、170.3、170.2、157.7、154.8、152.4、136.7、117.7、85.5、80.4、73.0、71.3、64.0、31.3、21.2、21.0。

【0127】

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

【化32】

40



1Lフラスコに80g(0.195mol)の酢酸[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセチルオキシ-5-(2-アミノ-6-オキソヒドロプリン-9-イル)オキソラン-2-イ

50

ル]メチル(6.2)、塩化テトラメチルアンモニウム(44g、0.4mol)、無水アセトニトリル(400ml)およびN,N-ジメチルアニリン(25ml)を容れた。このフラスコを氷-塩浴に入れ、2 に冷却した。この溶液に POCl_3 (107ml、1.15mol)を、温度が5 以下に維持される速度で滴下した(45分間)。次いで、フラスコを氷浴から取り出し、冷却管を装着し、油浴に入れて10分間還流させた。溶液は赤/褐色に変化した。減圧下に溶媒を除去して油状残渣を得、これを1000gの氷と400mlの CHCl_3 を容れたビーカーに移し、1.5時間攪拌して残存する POCl_3 を分解した。有機相を除き、水相を CHCl_3 (3×50ml)で抽出し、該有機相と一緒にした。一緒にした有機相を50mlの水で逆抽出し、200mlの飽和 NaHCO_3 と共に攪拌した。有機層は水性抽出液が中性となるまでさらに NaHCO_3 で抽出した(2×)。最後に、有機層を塩溶液で抽出し、 MgSO_4 上で16時間乾燥した。この溶液に2-プロパノール800mlを加え、その後

10

に溶液を減圧下に濃縮した。油状の固体に2-プロパノール200mlを加え、一夜冷蔵庫に保存した。結晶性生成物を濾取し、洗浄し、一夜乾燥して化合物(6.3)(77%)を得た。

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

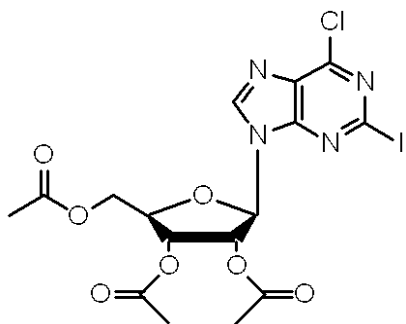
20

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

【0128】

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

【化33】



30

酢酸[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセチルオキシ-5-(2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル)オキソラン-2-イル]メチル(6.3)(5.12g、1.2mmol)、 I_2 (3.04g、1.2mmol)、 CH_2I_2 (10ml、12.4mmol)および CuI (2.4g、12.6mmol)からなるTHF(60ml)中の混合物に、亜硝酸イソamil(5ml、3.7mmol)を添加した。この混合物を45分間加熱還流し、次いで室温に冷却した。この溶液に100mlの飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加えた。この段階で赤色味を除いた。水層をクロロホルムで3回抽出し、それぞれを一緒にして、 MgSO_4 上で乾燥し、減圧下に濃縮した。生成物を次いでシリカゲルカラム上、 CHCl_3 -MeOH(98:2)で精製し、酢酸[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセチルオキシ-5-(6-クロロ-2-ヨードプリン-9-イル)オキソラン-2-イル]メチル(6.4)(EtOHから結晶化、80%)を得た。

40

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

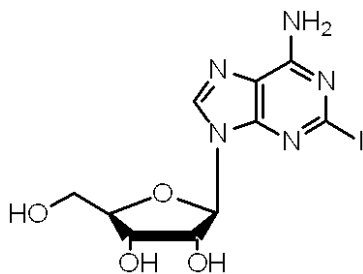
【0129】

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

50

5 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3, 4 - ジオール(6.5)

【化34】



10

酢酸 [(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセチルオキシ - 5 - (6 - クロロ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル)オキソラン - 2 - イル]メチル(6.4)(6.0 g, 11.1 mmol)を容れたフラスコに、100 mlの液体NH₃を-78 で加え、その溶液を6時間撹拌した。その後、溶液を一夜で室温に戻し、同時にNH₃を蒸発させて褐色油を得た。この生成物を熱イソプロパノールから結晶化し、化合物(6.5)を得た(80%)。

m.p. 143 ~ 145、r.f. = 0.6(20% MeOH / CHCl₃)。

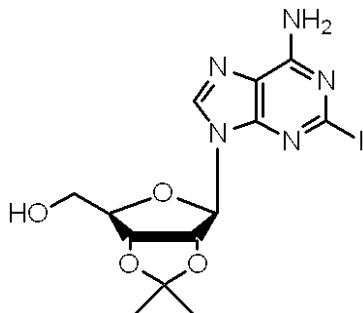
¹H - NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 8.24(s, 1H)、7.68(s, 2H)、5.75(d, J = 6.16, 1H)、5.42(d, J = 5.40 Hz, 1H)、5.16(d, J = 4.62 Hz, 1H)、4.99(t, J = 5.39 Hz, 1H)、4.67(d, J = 4.81 Hz, 1H)、4.06(d, J = 3.37 Hz, 1H)、3.89(m, 1H)、3.54(m, 2H)。

20

【0130】

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

【化35】



30

アセトン100 ml中、(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - ヨードプリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル)オキソラン - 3, 4 - ジオール(6.6)(2.0 g, 5.08 mmol)の溶液に、p - トルエンスルホン酸9.6 gおよびジメトキシプロパン5 mlを加えた。反応物を室温で1時間撹拌した。固体のNaHCO₃(15 g)をこの溶液に加えた。スラリーをさらに3時間撹拌した。残渣を濾取し、EtOAcで2回洗浄した。濾液を次いで減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上MeOH - CHCl₃(1:99)でのクロマトグラフィーに付し、化合物(6.6)を固体として得た(72%)。

40

m.p. 185 ~ 187。

¹H - NMR(300 MHz、DMSO - d₆) 8.22(s, 1H、H - 8)、7.69(s, 2H)、NH₂)、6.00(d, J = 2.70 Hz, 1H、H - 1)、5.21(m, 1H、H - 2)、5.07(bs, 1H、OH)、4.88(m, 1H、H - 3)、4.13(m, 1H、H - 4)、3.47(m, 2H、H - 5)、1.49および1.28(s, 3H、C(CH₃)₂)。

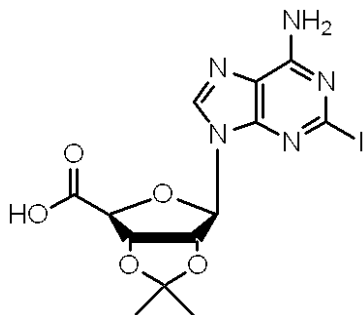
【0131】

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

50

7,7 - ジメチル - 3,6,8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン - 2 - カルボン酸(6.7)

【化36】



10

[(1R,2R,4R,5R)-4-(6-アミノ-2-ヨードプリン-9-イル)-7,7-ジメチル-3,6,8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-イル]メタン-1-オール(6.6)(1.6 g, 3.7 mmol)を200 mlのH₂Oに溶かした攪拌溶液に、0.60 gのKOHを加え、1.70 g(10.8 mmol)のKMnO₄を50 mlのH₂Oに溶かした溶液を滴下した。この混合物を室温で暗所に2~4日間放置した。次いで、反応混合物を5~10℃に冷却し、30% H₂O₂(4 ml)/水(16 ml)の溶液で脱色した；その間、温度は氷-塩浴にて10℃以下に維持した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に約10 mlまで濃縮し、2 N-HClでpH 4まで酸性とした。生成する沈殿を濾取し、エーテルで洗って乾燥後、化合物(6.7)を白色固体として得た(70%)。

20

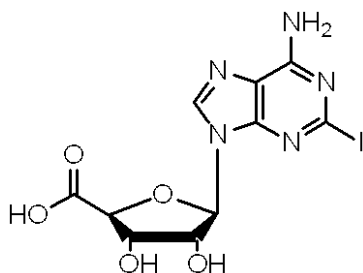
m.p. 187~190℃。

¹H-NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 8.11(s, 1H、H-8)、7.62(s, 2H、NH₂)、7.46(s, 1H、COOH)、6.22(s, 1H、H-1)、5.42(d, J=5.71 Hz, 1H、H-2)、5.34(d, J=6.16 Hz, 1H、H-3)、4.63(s, 1H、H-4)、1.46および1.30(s, 3H、C(CH₃)₂)。

【0132】

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

【化37】



30

(2S,1R,4R,5R)-4-(6-アミノ-2-ヨードプリン-9-イル)-7,7-ジメチル-3,6,8-トリオキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-カルボン酸(6.7)(1.72 g, 3.85 mmol)を80 mlの50% HCOOHに溶かした溶液を80℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に留去し、H₂Oに溶かし、溶媒を再び蒸発させた。この操作は残渣にギ酸臭がなくなるまで繰り返した。水から再結晶して化合物(6.8)1.33 g(85%)を白色固体として得た。

40

m.p. 221~223℃(分解)。

¹H-NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 8.31(s, 1H、H-8)、7.68(s, 2H、NH₂)、5.90(d, J=6.55 Hz, 1H、H-1)、4.42(m, 1H、H-2)、4.35(d, J=2.31 Hz, 1H、H-4)、4.22(m, 1H、H-3)。

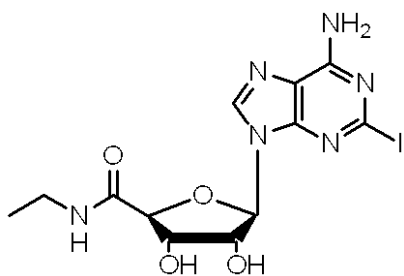
【0133】

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

50

3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル]-N-エチルカルボキサミド(6.9)

【化38】



10

無水エタノール150mlに(2S,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-ヨードプリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-カルボン酸(6.8)(1.29g、3.17mmol)を溶かし、この溶液に冷却(5)攪拌下、1.15mlの氷冷した SOCl_2 を滴下した。この混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、飽和の NaHCO_3 水溶液でpH8とした。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して白色固体を得た。これを乾燥し、20mlの乾燥エチルアミンに再溶解し、-20℃にて3時間、次いで室温で一夜放置した。反応混合物を無水エタノールで希釈し、沈殿物を濾取して乾燥エーテルで洗い、化合物(6.9)530mg(72%)を純粋固体として得た。

m.p. 232 ~ 234℃。

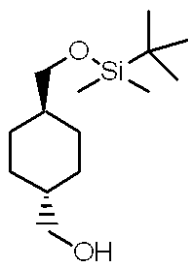
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.34(s、1H、H-8)、8.12(t、1H、NH)、7.73(s、2H、 NH_2)、5.85(d、 $J=6.93\text{Hz}$ 、1H、H-1)、4.54(m、1H、H-2)、4.25(d、 $J=1.92\text{Hz}$ 、1H、H-4)、4.13(m、1H、H-3)、3.28(m、2H、 CH_2CH_3)、1.00(t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、3H、 CH_2CH_3)。

20

【0134】

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

【化39】



30

化合物(79)(4.0g、27.8mmol)をDMF(40ml)に溶かして容れた100mlフラスコに、TBDMSCl(3.56g、23.6mmol)およびイミダゾール(3.79g、55.6mmol)を加えた。反応物を25℃にて16時間攪拌した後、飽和LiBr水溶液(50ml)を加え、エーテル(2×50ml)で抽出した。エーテル層を一緒にしてLiBr(2×35ml)で再度抽出した。エーテル層は澄明となった。次いで、エーテル層を減圧濃縮し、生成物はフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、エーテル/石油エーテル(1:2)で溶出し、化合物(83)(3.80g、62%)を均一な油として得た。

40

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

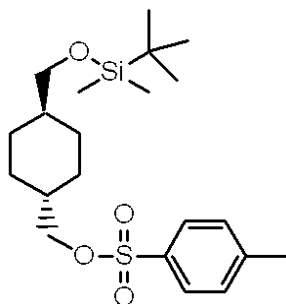
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 69.2、69.1、41.2、41.1、29.5、26.5、18.9、-4.8。APCI：m/z(相対強度)259(MH^+ 、100)。

【0135】

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

50

【化 4 0】



化合物(83)(3.4 g、13.2 mmol)を CHCl_3 (30 ml)に溶かして容れた100 ml
フラスコに、塩化トシル(3.26 g、17.1 mmol)およびピリジン(3.2 ml、39.6 mmol)を加えた。反応物を25℃にて14時間攪拌した後、減圧下に濃縮し、湿潤白色固体を得た。この固体にエーテル(50 ml)を加え、固体を濾取し、引き続きさらにエーテル(2 × 50 ml)で洗った。エーテル層を一緒にして減圧下に濃縮し、澄明な油を得た；これをシリカゲルカラム上フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、エーテル/石油エーテル(1 : 4)で溶出し、化合物(84)(4.5 g、83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.78(d、 $J = 7.7$ 、2H)、7.33(d、 $J = 7.7$ Hz、2H)、3.81(d、 $J = 6.2$ Hz、2H)、3.37(d、 $J = 6.2$ 、2H)、2.44(s、3H)、1.95 ~ 1.72(m、4H)、1.65(m、1H)、1.40(m、1H)、1.03 ~ 0.89(m、4H)、0.88(s、9H)、0.04(s、6H)。

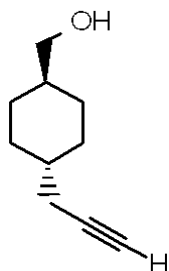
$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 145.1、133.7、130.3、128.4、75.8、68.9、40.7、38.0、29.1、26.5、22.1、18.9、-4.9。

APCI : m/z (相対強度) 413 (MH^+ 、100)。

【0136】

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

【化 4 1】



ガス導入管とドライアイス冷却管を備えた250 ml容三頸フラスコを-78℃に冷却し、液体アンモニア(40 ml)を入れた。リチウムワイヤ(600 mg、86.4 mmol)を反応系に加えると、深青色溶液となった。この混合物を1時間攪拌した。炭乾燥管を通過させたアセチレンを、リチウムが全て反応して、溶液が無色となるまでアンモニア中に加え、この時点でアセチレンの流入を止め、アセチレン導入管と冷却管を取り去り、フラスコに温度計を取り付けた。DMSO(20 ml)を加えて、加温水浴によりアンモニアを蒸発させ、反応混合物を30℃まで昇温した。溶液をこの温度で発泡が収まるまで2時間攪拌した。この混合物を5℃に冷却し、化合物(84)(11.25 g、27.3 mmol)をDMSO(10 ml)に溶かし、添加した。温度は5℃に維持した。混合物を5℃で0.5時間攪拌した。次いで、この溶液を次第に室温に昇温させ、さらに18時間攪拌した。褐色/黒色の反応混合物をゆっくりと氷上(300 g)に注ぎ、エーテルで抽出し(4 × 100 ml)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮して黄色油を得た。この油を次いでTHF(200 ml)に溶かし、TBAF水和物(11.20 g、35.5 mmol)を添加すると褐色に変わった。この溶液を N_2 雰囲気下で24時間攪拌した。攪拌後に、反応を水(200 ml)で停止させ、エーテルで抽出した(3 × 100 ml)。エーテル抽出物を併合し、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上クロマトグラフィーにより精製し、エーテル/石油エーテル(1 : 1)

で溶出し、化合物(86)(3.91 g、93%)を黄色油として得た。

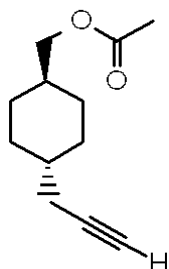
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.45(d、 $J = 6.2$ 、2H)、2.10(d、 $J = 6.2$ 、2H)、1.9(s、1H)、1.94~1.69(m、4H)、1.52~1.34(m、2H)、1.16~0.83(m、4H)。

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 83.8、69.5、69.0、40.8、37.7、32.3、29.7、26.5。

【0137】

製造例12：酢酸(4-(2-プロピニル)-シクロヘキシル)メチル(87)

【化42】



10

DMF 6 mlに溶かした化合物(86) 960 mg(6.31 mmol)の溶液に、ピリジン0.62 ml(7.57 mmol)および無水酢酸0.78 ml(8.27 mmol)を加えた。反応物を室温で一夜撹拌した。16時間後、出発原料は未だ残っていた。反応混合物を75 で3時間加熱した。減圧下に溶媒を除去し、黄色油を得て、これをシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、エーテル/石油エーテル(1:3)で溶出し、化合物(87) 1.12 g(91%)を油として得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.87(d、 $J = 6.2$ Hz、2H)、2.06(d、 $J = 4.3$ Hz、2H)、2.03(s、3H)、1.98~1.93(m、1H)、1.92~1.83(m、2H)、1.83~1.74(m、2H)、1.63~1.36(m、2H)、1.12~0.90(m、4H)。

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 171.7、83.7、69.9、69.6、37.4、37.3、32.1、29.7、26.5、21.4。

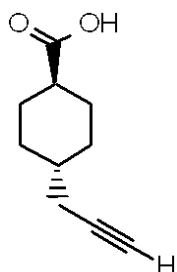
APCI: m/z (相対強度) 195(M^+ 、30)、153(M^+ 、70)、135(M^+ 、100)。

30

【0138】

製造例13：4-(2-プロピニル)-シクロヘキサノールカルボン酸(88)

【化43】



40

三酸化クロム(600 mg、6.0 mmol)と1.5 M- H_2SO_4 (2.6 ml、15.0 mmol)からなる溶液を5 に冷却し、化合物(86)(280 mg、1.84 mmol)とアセトン(15 ml)からなる溶液に加えた。この混合物を室温とし、一夜撹拌した。イソプロパノール(4 ml)をこの緑/黒色溶液に加えると、1時間後に淡青色に変わった。水(15 ml)を加えた後、この溶液を CHCl_3 (6×25 ml)で抽出した。有機層を併合し、真空で濃縮して白色固体を得た。この固体をエーテル(50 ml)に溶かし、1 M- NaOH で抽出した(2×30 ml)。塩基性の抽出液を併合して10% HCl で酸性とし、エーテルで再抽出した(3×30 ml)。エーテル層を併合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮して白色固体を得た

50

。生成物をアセトン／水から再結晶して化合物(88)(222mg、73%)を白色針状晶として得た。

m.p. 84 ~ 85 。

^1H -NMR(CDCl_3) 2.30 ~ 2.23(m、1H)、2.17 ~ 2.11(m、2H)、2.07 ~ 2.03(m、2H)、1.97 ~ 1.91(m、3H)、1.51 ~ 1.39(m、3H)、1.13 ~ 1.01(m、2H)。

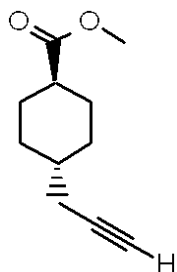
^{13}C -NMR(CDCl_3) 182.5、83.8、69.6、40.7、37.7、32.3、29.6、26.5。

APCI : m/z (相対強度) 165 (M^+ 、100)。

【0139】

製造例14 : 4-(2-プロピニル)-シクロヘキサンカルボン酸メチル(89)

【化44】



化合物(88)(240mg、1.45mmol)と CH_2Cl_2 : MeOH(7 : 3)(10ml)からなる溶液に、TMSジアゾメタン(2.0M/ヘキサン)を0.2mlずつ、黄色が存続するまで添加した。反応物を室温でさらに0.25時間攪拌した。攪拌後、溶液が無色となるまで氷酢酸を滴下した。反応物を真空で濃縮して油を得て、エーテル／石油エーテル(1 : 9)を用いるシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物(89)(210mg、80%)を澄明な油として得た。

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

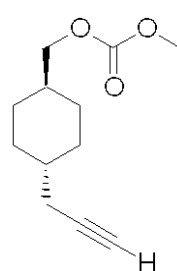
^{13}C -NMR(CDCl_3) 176.7、83.3、69.8、51.9、43.4、36.7、31.9、29.2、26.3。

APCI : m/z (相対強度) 181 (MH^+ 、100)。

【0140】

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

【化45】



収量 : 345mg、81%。

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

【0141】

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

10

20

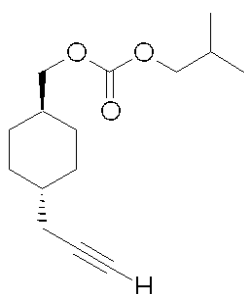
30

40

50

エステル(91)

【化46】



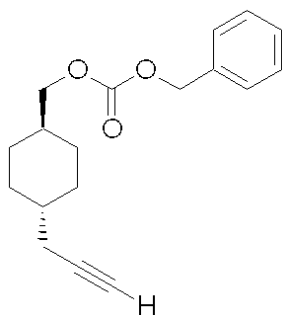
収量：433mg、83%。

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

【0142】

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

【化47】



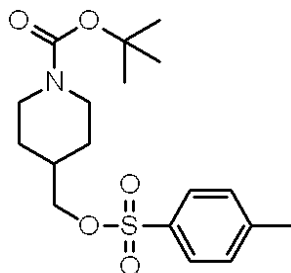
収量：340mg、69%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 0.97~1.08、1.40~1.49、1.55~1.69、1.77~1.93(4xm、10H、シクロヘキシル)、1.96(t、1H、アセチレン)、2.10(dd、2H、 $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{CCH}$)、3.98(d、 $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{O}-$)、5.15(s、2H、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$)、7.33~7.40(m、5H、Ar)。

【0143】

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

【化48】



JR3215

N-Boc-4-ピペリジンメタノール5.0g(23.2mmol)およびクロロホルム50mlからなる溶液を調製した。ピリジン5.6ml(69.6mmol)中の塩化トルエンスルホニル5.75g(30.2mmol)を加えた。この溶液を窒素下で24時間攪拌した。常法どおりに後

10

20

30

40

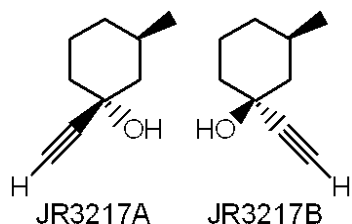
50

処理し、クロマトグラフィーにより精製して標題化合物を得た。収量：6.0 g。

【0144】

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

【化49】



10

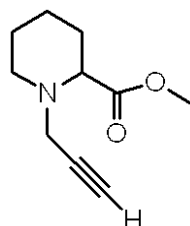
(R)-(+)-3-メチル-シクロヘキサノン1.0 g(8.9 mmol)とTHF 50 mlからなる溶液に、0.5 M-臭化エチニルマグネシウム/THF 54 ml(26.7 mmol)を加えた。この溶液を20℃で20時間撹拌した。TLCでの分析結果は出発原料が消費されたことを示した。反応を5 mlの水で停止させ、砂とシリカのプラグで濾過し、EtOAcで洗浄し、蒸発させて、1.15 gの黄色油を得た；この油はパニリンで可視化すると2つのスポット($r_f = 0.33$ (少量、JR3217A)および $r_f = 0.25$ (主生成物、JR3217B)；20% EtOAc/ヘキサン)を含む。この化合物は10% EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィー(22.5 ml シリカ)により精製して、JR3217AおよびJR3217Bを得た。

20

【0145】

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

【化50】



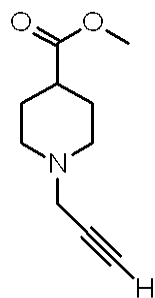
30

一般法2に従い、ピペコリン酸メチル塩酸塩4.0 g(22.3 mmol)を出発原料として標題化合物を製造した。

【0146】

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

【化51】



40

JR3245

イソニペコチン酸メチル3.5 g(24.4 mmol、3.30 ml)およびジクロロメタン10

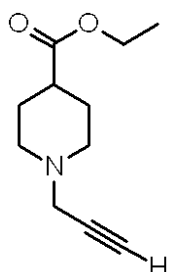
50

0 ml からの溶液に、TEA (1.5 eq、36.6 mmol、5.1 ml) と臭化プロパルギル (3.0 eq、73.2 mmol、6.5 ml) を加え、36 時間室温に放置した。反応を水 35 ml で停止させ、澄明溶液を得た。この溶液をジクロロメタンで抽出し (2 × 25 ml)、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させて黄色油を得た。r.f. (40% EtOAc / ヘキサン) は 0.26 で、バニリンにより淡い白に染まるが、出発原料は r.f. 0.05 で、バニリンにより黄色に染まる。抽出後の生成物は純粋と思われた。

【0147】

製造例 22 : 1 - (2 - プロピニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (JR 3271)

【化 5 2】



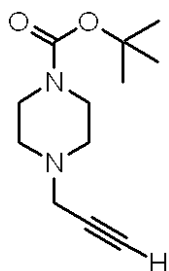
JR3271

一般法 2 に従い、イソニペコチン酸エチル 2.0 g (12.7 mmol) を出発原料として標題化合物を製造した。

【0148】

製造例 23 : 4 - (2 - プロピニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (JR 3275)

【化 5 3】



JR3275

1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル 10.0 g (54.8 mmol) とアセトニトリル 60 ml からの溶液に、臭化プロパルギル 5.20 ml (60.4 mmol) と無水炭酸カリウム 37.9 g (27.4 mmol) を加えた。室温で 36 時間攪拌した後、追加の臭化プロパルギル 1.5 ml を加えた。蒸発乾固して残渣を得、これにジクロロメタン 50 ml と水 50 ml を加えた。反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出し (4 × 40 ml)、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて褐色油を得た。この油をジクロロメタンに溶かし、ヘキサン / 酢酸エチル勾配を用いる RT サイエнтиフィックシステムにより精製して黄色油 5.5 g (46%) を得た；このものは放置すると最終的に結晶化した。

【0149】

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

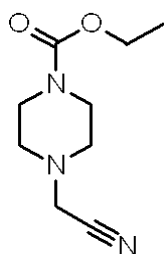
10

20

30

40

【化 5 4】



JR3287

10

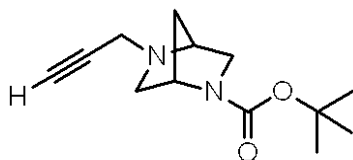
N - ピペラジンカルボン酸エチル 3 g (19.0 mmol) と 25 ml の CH_3CN からなる溶液に、2 - クロロアセトニトリル 1.57 g (13.2 ml、20.1 mmol) および 15.6 g (95 mmol) の $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ を加えた。この懸濁液を室温で 16 時間攪拌した。反応は TLC (35% 酢酸エチル / ヘキサン、生成物の r.f. 0.38 に対し出発原料の r.f. 0.02) により分析した。分析結果は反応が完結したことを示した。黄金色の溶液を蒸発乾固した。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ により抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。

【0150】

製造例 25 : 5 - (2 - プロピニル) - 2,5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (JR 4013)

【化 5 5】

20



JR4013

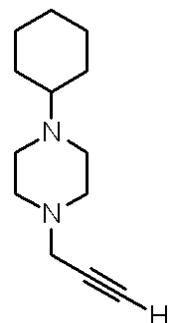
一般法 2 に従い、2,5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 500 mg (2.52 mmol) を出発原料として標題化合物を製造した。

【0151】

30

製造例 26 : 1 - シクロヘキシル - 4 - (2 - プロピニル)ピペラジン (JR 4019)

【化 5 6】



JR4019

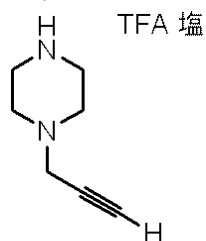
40

一般法 2 に従い、1 - シクロピペラジン 3 g (17.9 mmol) を出発原料として標題化合物を製造した。

【0152】

製造例 27 : 1 - (2 - プロピニル)ピペラジン (JR 4029)

【化 5 7】



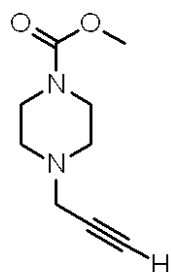
JR4029

火炎乾燥 2.5 ml 丸底フラスコに窒素下、4-(2-プロピニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 2.1 g を加えた。この固体に 98% TFA 5 ml を 1 ml に分けて添加した。溶液はワインレッドに変わり、発泡、発煙した。この活動が収まった段階で追加分の TFA を加えた。3 回目の TFA を添加した後は、わずかな発泡のみが起こった。この溶液を窒素下で室温でさらに 1 時間攪拌し、減圧下に蒸発させて濃厚な赤いシロップ様の生成物を得た。想定される定量的収量は 1.16 g。残渣をジクロロメタン 20 ml に懸濁し、さらに精製することなく直ちに化合物 JR 4031、JR 4033 および JR 4035 の製造に使用した。

【0153】

製造例 28：4-(2-プロピニル)ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル(JR 4031)

【化 5 8】



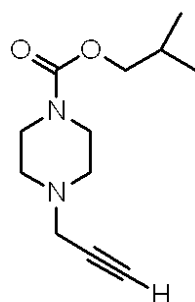
JR4031

一般法 3 に従い、385 mg(3.1 mmol)の JR 4029 を出発原料として、クロロ蟻酸メチルを用いて標題化合物を製造した。

【0154】

製造例 29：4-(2-プロピニル)ピペラジン-1-カルボン酸イソブチルエステル(JR 4035)

【化 5 9】



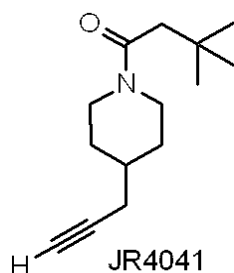
JR4035

一般法 3 に従い、385 mg(3.1 mmol)の JR 4029 を出発原料として、クロロ蟻酸イソブチルを用いて標題化合物を製造した。

【0155】

製造例 30：3,3-ジメチル-1-(4-(2-プロピニル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン(JR 4041)

【化 6 0】



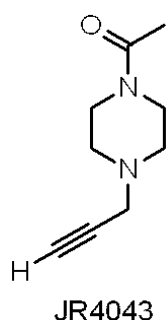
一般法 3 に従い、tert - ブチルエステル (J R 3 2 5 7) を出発原料として、塩化tert -
ブチルアセチルを用いて標題化合物を製造した。

10

【 0 1 5 6】

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

【化 6 1】



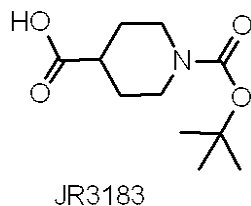
20

一般法 3 に従い、3 8 5 mg (3 . 1 mmol) の J R 4 0 2 9 を出発原料として、塩化アセチル
を用いて標題化合物を製造した。

【 0 1 5 7】

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

【化 6 2】



30

ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 0 g 、 7 7 . 5 mmol) 、炭酸カリウム (2 1 . 4 g 、 1 5
5 mmol) および水 1 5 0 ml からなる溶液を調製した。ジ炭酸ジ - tert - ブチル (1 6 . 9 g
、 7 7 . 5 mmol) と T H F 4 0 ml からなる溶液を滴下漏斗より 0 にて滴下した。反応物を
3 0 分を要してゆっくりと室温まで昇温させ、さらに 4 時間攪拌した。減圧下に T H F を
除去し、水相をエーテル 5 0 ml で抽出した。次いで、水相を 1 0 % H C l にて p H 2 とし
、 E t O A c で抽出した (4 × 5 0 ml) 。併合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
濾過し、真空で濃縮して J R 3 1 8 3 を白色固体 (1 7 . 2 g ; 9 7 %) として得た。

40

R f = 0 . 2 (3 5 % E t O A c / ヘキサン、バニリン染色) 。

¹ H - NMR (C D C l ₃) 1 1 . 8 3 (s 、 1 H) 、 3 . 9 8 (d 、 J = 1 1 . 8 H z 、 2
H) 、 2 . 8 3 (t 、 J = 1 1 . 8 、 2 H) 、 2 . 4 6 (m 、 1 H) 、 1 . 8 8 (d 、 J = 1 2 . 9
H z 、 2 H) 、 1 . 2 (m 、 2 H) 、 1 . 4 2 (s 、 9 H) 。

¹ ³ C NMR (C D C l ₃) 1 8 0 . 0 、 1 5 4 . 8 、 7 9 . 8 、 4 2 . 9 、 4 0 . 8 、
2 8 . 3 、 2 7 . 7 。

A P C I : m / z (相対強度) M ⁺ 2 2 8 . 2 (1 0 0) 。

【 0 1 5 8】

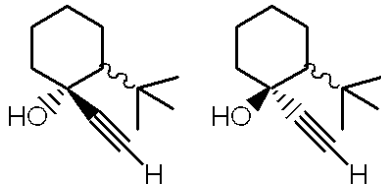
製造例 3 3 :

50

以下の中間体化合物は、本明細書記載の一般法 1 および適切な出発原料を用いて製造した。

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

【化 6 3】



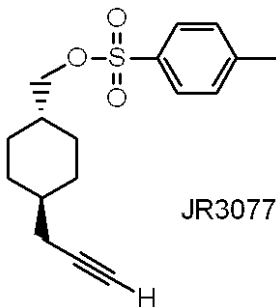
JR3225A

JR3225B

【 0 1 5 9 】

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

【化 6 4】

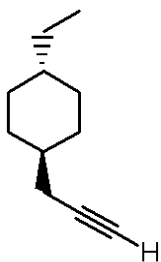


JR3077

【 0 1 6 0 】

1 - エチル - 4 - (2 - プロピニル)シクロヘキサン(J R 3 0 8 3)

【化 6 5】

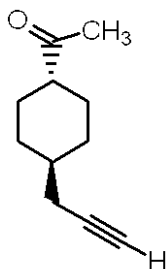


JR3083

【 0 1 6 1 】

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

【化 6 6】



JR3115

【 0 1 6 2 】

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

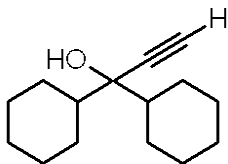
10

20

30

40

【化 6 7】



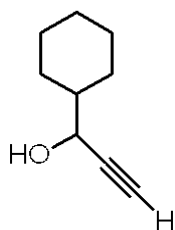
JR3127

【 0 1 6 3】

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

【化 6 8】

10



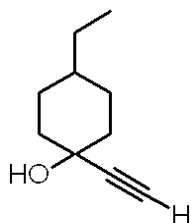
JR3129

【 0 1 6 4】

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

20

【化 6 9】



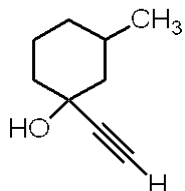
JR3143

【 0 1 6 5】

1 - エチニル - 3 - メチル - シクロヘキサノール

30

【化 7 0】



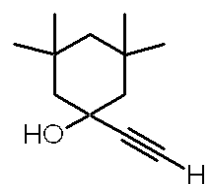
JR3147B

【 0 1 6 6】

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

40

【化 7 1】

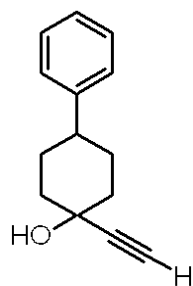


JR3151

【 0 1 6 7】

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

【化 7 2】



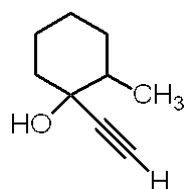
JR3153

10

【 0 1 6 8 】

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

【化 7 3】



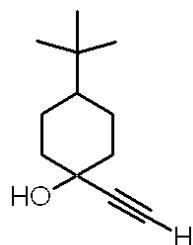
JR3167B

20

【 0 1 6 9 】

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

【化 7 4】



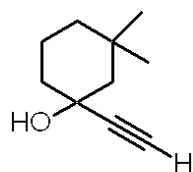
JR3191

30

【 0 1 7 0 】

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

【化 7 5】



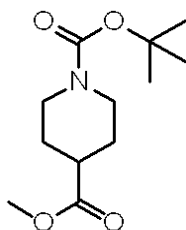
JR3193

40

【 0 1 7 1 】

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

【化 7 6】



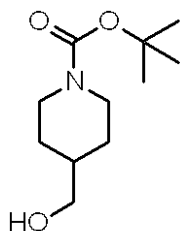
JR3195

【 0 1 7 2】

10

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

【化 7 7】



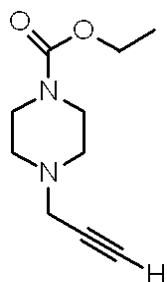
JR3199

20

【 0 1 7 3】

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

【化 7 8】



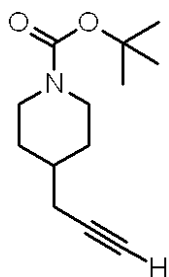
JR3211

30

【 0 1 7 4】

4 - (2 - プロピニル)ピペリジン - 1 - カルボン酸・tert - ブチルエステル(J R 3 2 5 7)

【化 7 9】



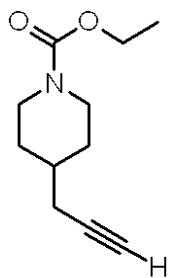
JR3257

40

【 0 1 7 5】

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

【化 8 0】



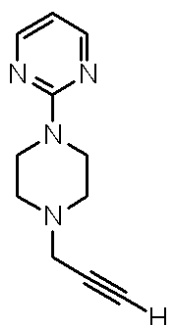
JR3267B

10

【 0 1 7 6】

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

【化 8 1】



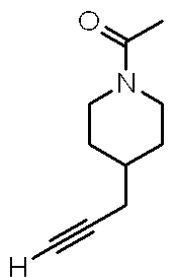
JR3277

20

【 0 1 7 7】

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

【化 8 2】



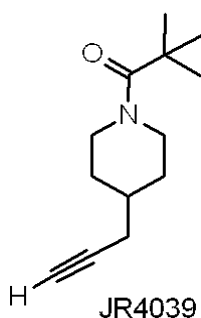
JR4037

30

【 0 1 7 8】

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

【化 8 3】



JR4039

40

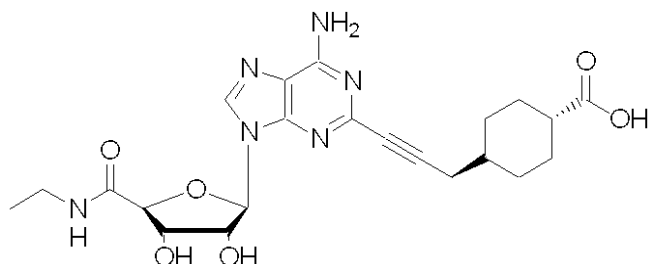
【実施例 1】

【 0 1 7 9】

50

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

【化 8 4】



10

T H F / 水中、化合物 (1 1 0) と 5 当量の L i O H との 6 時間の反応により化合物 (1 0 9) (7 mg、7 2 %) を白色固体として得た；これを逆相 H P L C により精製した後、M e O H / H ₂ O (0 . 1 % T F A) から結晶化した。

¹ H - N M R (D M S O - d 6) 8 . 7 0 (s、1 H)、8 . 4 1 (s、1 H)、7 . 6 2 (s、2 H)、5 . 8 9 (d、J = 7 . 2 5 H z、1 H)、4 . 5 3 (m、1 H)、4 . 2 7 (s、1 H)、4 . 0 8 (d、J = 3 . 6 H z、1 H)、2 . 2 9 (d、J = 6 . 4 H z、2 H)、2 . 1 5 ~ 1 . 9 9 (m、1 H)、1 . 9 2 ~ 1 . 7 6 (m、4 H)、1 . 5 2 ~ 1 . 3 8 (m、1 H)、1 . 3 8 ~ 1 . 1 9 (m、2 H)、1 . 0 2 (t、J = 6 . 3 H z、3 H)。

¹ ³ C - N M R (D M S O - d 6) 1 7 6 . 7、1 6 9 . 2、1 5 5 . 6、1 4 8 . 9、1 4 5 . 2、1 4 1 . 6、1 1 9 . 0、8 7 . 7、8 5 . 0、8 4 . 6、8 1 . 6、7 3 . 1、7 1 . 9、4 3 . 2、3 5 . 9、3 3 . 3、3 1 . 2、2 8 . 3、2 5 . 6、1 5 . 0。

20

H R M S (F A B) : m / z 4 7 4 . 2 1 9 6 [(M + H) ⁺ : C ₂₂ H ₂₉ N ₆ O ₆ についての計算値 : 4 7 4 . 2 1 8 2]。

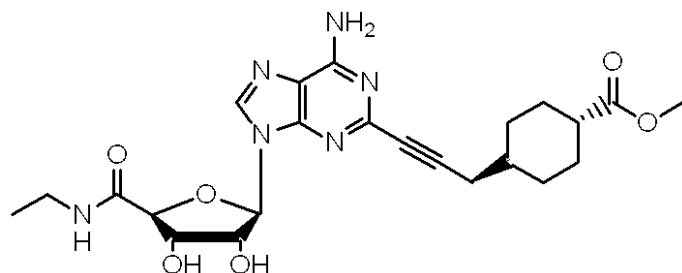
【実施例 2】

【 0 1 8 0 】

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

【化 8 5】

30



上記の一般的条件下に、化合物 (8 9) と 2 - ヨード N E C A とを反応させることにより化合物 (1 1 0) (7 4 mg、6 0 %) を白色固体として得た。

40

¹ H - N M R (C D ₃ O D) 8 . 2 3 (s、1 H)、5 . 9 2 (d、J = 7 . 7 H z、1 H)、4 . 6 9 ~ 4 . 6 5 (d d、J = 7 . 7 H z、4 . 6 H z、1 H)、4 . 4 0 (s、1 H)、4 . 2 4 (d、J = 4 . 6 H z、1 H)、3 . 5 9 (s、3 H)、3 . 4 9 ~ 3 . 3 1 (m、2 H)、2 . 3 1 (d、J = 6 . 6 H z、2 H)、2 . 1 0 ~ 2 . 0 9 (m、1 H)、2 . 0 1 ~ 1 . 8 9 (m、4 H)、1 . 6 1 ~ 1 . 3 2 (m、5 H)、1 . 1 3 (t、J = 7 . 3 H z、3 H)。

¹ ³ C - N M R (C D ₃ O D) 1 7 7 . 1、1 7 1 . 1、1 5 6 . 3、1 4 9 . 3、1 4 6 . 7、1 4 2 . 4、1 1 9 . 7、8 9 . 6、8 6 . 0、8 5 . 5、8 1 . 6、7 4 . 0、7 2 . 2、5 1 . 2、4 3 . 2、3 6 . 8、3 4 . 2、3 1 . 8、2 8 . 9、2 6 . 2、1 4 . 4。

H R M S (F A B) : m / z 4 8 7 . 2 3 2 5 [(M + H) ⁺ : C ₂₃ H ₃₁ N ₆ O ₆ についての計算値 4 8 7 . 2 3 0 5]。

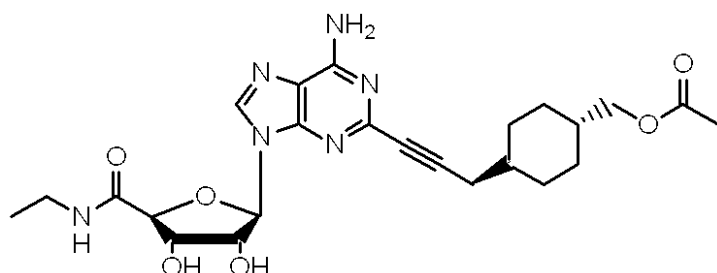
50

【実施例 3】

【0181】

酢酸・4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3,4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - シクロヘキシルメチルエステル(111)

【化86】



10

上記の一般的条件下に、化合物(87)と2 - ヨードNECAとを反応させることにより化合物(111)(78mg、62%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 8.22(s、1H)、5.92(d、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、1H)、4.70 ~ 4.66(dd、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、4.6 Hz、1H)、4.40(d、 $J = 1.2\text{ Hz}$ 、1H)、4.25 ~ 4.23(dd、 $J = 4.6\text{ Hz}$ 、1.2 Hz、1H)、3.83(d、 $J = 6.5$ 、2H)、3.53 ~ 3.31(m、2H)、2.29(d、 $J = 6.5\text{ Hz}$ 、2H)、1.97(s、3H)、1.93 ~ 1.89(m、2H)、1.79 ~ 1.75(m、2H)、1.64 ~ 1.42(m、2H)、1.12(t、 $J = 7.3\text{ Hz}$ 、3H)、1.09 ~ 0.91(m、4H)。

20

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 172.0、171.2、156.2、149.3、146.7、142.5、119.7、89.6、86.3、85.5、81.5、74.0、72.2、69.6、37.4、37.2、34.2、32.1、29.4、26.4、19.9、14.5。

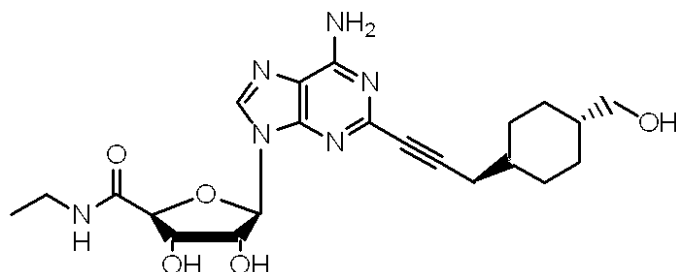
HRMS(FAB): m/z 501.2469 [(M+H)⁺ C₂₄H₃₃N₆O₆ についての計算値 501.2462]。

【実施例 4】

【0182】

5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル) - 1 - プロピニル] - プリン - 9 - イル } - 3,4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド(112)

【化87】



40

上記の一般的条件下に、化合物(86)(30mg、0.2mmol)と2 - ヨードNECA(28mg、0.07mmol)とを反応させることにより化合物(112)(7mg、24%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 8.22(s、1H)、5.92(d、 $J = 7.7\text{ Hz}$ 、1H)、4.70 ~ 4.66(dd、 $J = 7.7\text{ Hz}$ 、4.8 Hz、1H)、4.40(d、 $J = 1.2\text{ Hz}$ 、1H)、4.25 ~ 4.23(dd、 $J = 4.8\text{ Hz}$ 、1.2 Hz、1H)、3.51 ~ 3.37(m、2H)、3.31(d、 $J = 6\text{ Hz}$ 、2H)、2.30(d、 $J = 6.8\text{ Hz}$ 、2H)

50

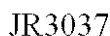
^{13}C -NMR(CD_3OD) 170.3、155.4、148.5、146.0、141.6、118.8、88.7、85.5、84.6、80.6、73.1、71.3、66.8、39.6、36.9、33.3、31.5、28.6、25.6、13.5。

【实施例 5】

【 0 1 8 3 】

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

【化 8 8】

¹ H - N M R (C D ₃ O D - d ₄) . ^{13}C - NMR ($\text{CD}_3\text{OD} - d_4$) .

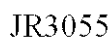
APCI : m/z (相對強度) 500.8 (MH^+ 、100)、327.4 (3)。

【实施例 6】

【 0 1 8 4 】

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

【化 8 9】


$$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}-d_4) \quad 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 5.98(\text{d}, J=7.2\text{Hz}, 1\text{H}), 4.65(\text{dd}, J=7.3\text{Hz}, 4.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.41(\text{d}, J=2.0\text{Hz})$$

10

20

30

40

50

、1 H)、4.28 (dd、 $J = 4.6 \text{ Hz}$ 、 2.0 Hz 、1 H)、3.35 (m、2 H)、2.37 (d、 $J = 6.4 \text{ Hz}$ 、2 H)、2.10 (m、1 H)、1.90 (m、H)、1.53 (m、H)、1.23 (m、H)、1.12 (t、 $J = 7.3 \text{ Hz}$ 、3 H)。

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

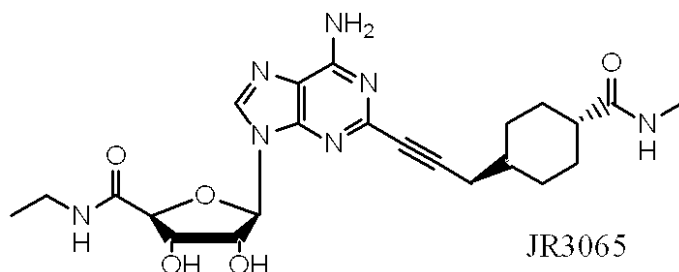
APCI : m/z (相対強度) 472.3 (MH^+ 、100)、299.4 (10)。

【実施例 7】

【0185】

5 - { 6 - アミノ - 2 - [3 - (4 - メチルカルバモイル - シクロヘキシル) - 1 - プロピニル] - プリン - 9 - イル } - 3,4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (JR3065)

【化 90】



2.0 M メチルアミン / メタノール 10 ml を容れた封管に 16.5 mg (0.03 mmol) の A TL 146 e を加えた。容器を封じ、70 で 120 時間攪拌した。容器を 0 に冷やし、開封して減圧下に溶媒を除去し、残渣を RP - HPLC により精製した後、8.0 mg (48%) の JR3065 を白色固体として得た。

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

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

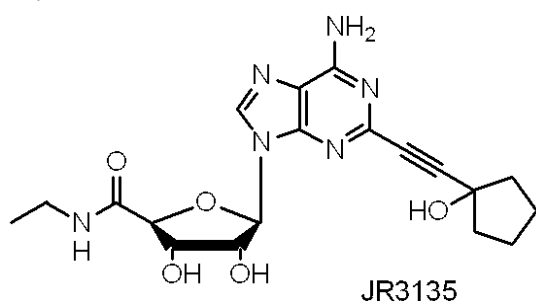
APCI : m/z (相対強度) 486.3 (MH^+ 、100)、313.4 (35)。

【実施例 8】

【0186】

5 - [6 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3,4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (JR3135)

【化 91】



本明細書に記載の適切な出発原料と手法を用いて標題化合物を製造した。結果は以下のとおりである。

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

^{13}C -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 171.9、155.3、150.0、144.3、120.6、95.4、90.6、89.5、86.2、79.9、74.9、74.0、70.5、42.9、35.3、24.4、15.3。APCI : m/z (相対強度) 417.2 (MH^+ 、100)、399.4 (85)、244.3 (15)、26.5 (25)。

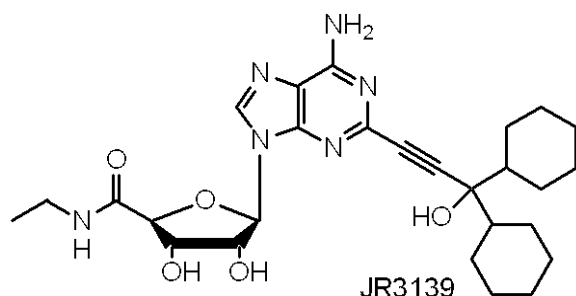
HRMS M^+ : 計算値 417.18864; 実測値 417.18880。

【実施例 9】

【0187】

5-[6-アミノ-2-(3,3-ジシクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド(JR3139)

【化92】



10

本明細書に記載の適切な出発原料と手法を用いて標題化合物を製造した。結果は以下のとおりである。

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

20

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

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

HRMS M^+ : 計算値 527.29819; 実測値 527.29830。

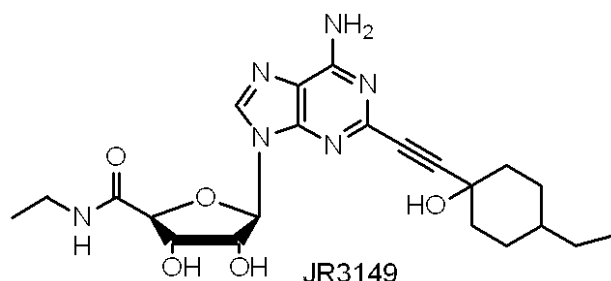
【実施例 10】

【0188】

5-[6-アミノ-2-(4-エチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシルエチニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド(JR3149)

30

【化93】



本明細書に記載の適切な出発原料と手法を用いて標題化合物を製造した。結果は以下のとおりである。

40

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

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

50

m/z (相対強度) 459.4 (MH^+ 、100)、441.4 (60)、268.4 (10)。

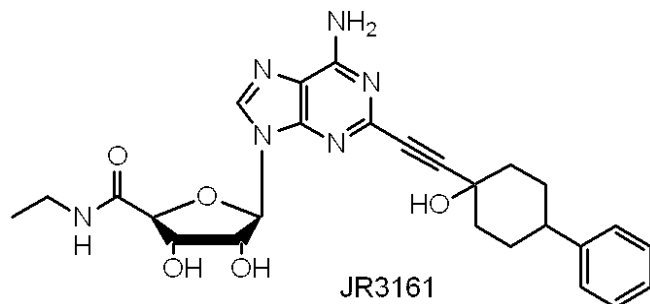
HRMS M^+ : 計算値 459.23559; 実測値 459.23550。

【実施例 11】

【0189】

5-[6-アミノ-2-(1-ヒドロキシ-4-フェニル-シクロヘキシルエチニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド(JR3161)

【化94】



本明細書に記載の適切な出発原料と手法を用いて標題化合物を製造した。結果は以下のとおりである。

1H -NMR(CD_3OD-d_4) 8.45(s, 1H)、7.26(m, 4H)、7.14(m, 1H)、6.05(d, $J=7.3$ Hz, 1H)、4.80(dd, $J=7.3$ Hz, $J=4.8$ Hz, 1H)、4.46(d, $J=1.6$ Hz, 1H)、4.34(dd, $J=4.7$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H)、3.44(m, 2H)、2.58(m, 1H)、2.23(d, $J=11.7$ Hz, 2H)、1.92(m, 4H)、1.78, (m, 2H)、1.15(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

^{13}C -NMR(CD_3OD-d_4) 。

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

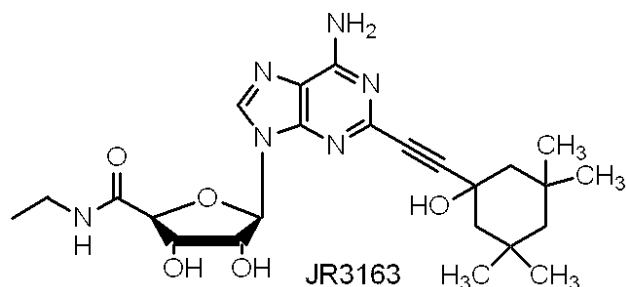
HRMS M^+ : 計算値 507.23559; 実測値 507.23580。

【実施例 12】

【0190】

5-[6-アミノ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシルエチニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド(JR3163)

【化95】



本明細書に記載の適切な出発原料と手法を用いて標題化合物を製造した。結果は以下のとおりである。

1H -NMR(CD_3OD-d_4) 8.54(s, 1H)、6.04(d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.74(dd, $J=6.9$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H)、4.46(d, $J=1.9$ Hz, 1H)、4.34(dd, $J=4.7$ Hz, $J=1.9$ Hz, 1H)、3.44(m, 2H)、1.74(s, 4H)、1.13(m, 17H)。

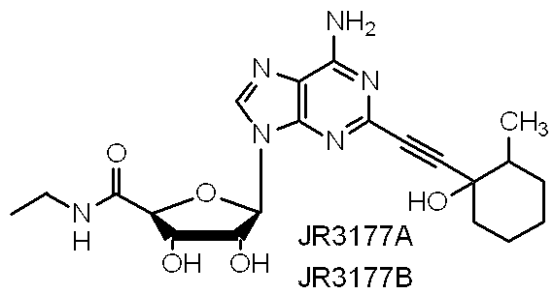
APCI: m/z (相対強度) 487.3 (MH^+ 、75)、469.4 (100)、296.4 (10)。

【実施例 13】

【0191】

5-[6-アミノ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチル-シクロヘキシルエチニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド (JR3177A; JR3177B)

【化96】



10

一般的カップリング条件下に、1-エチニル-2-メチル-シクロヘキサノール(JR3169B)(100mg、0.72mmol)と2-ヨード-NECA(25mg、0.06mmol)とを反応させ、シリカプラグとRP-HPLCにより精製した後、白色固体としてJR3177A(8.0mg)およびJR3177B(8.2mg)(通算収率65%)を得た。

JR3177A:

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

20

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

APCI: m/z (相対強度) 445.3(MH^+ 、100)、427.4(80)、254.4(14)。

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

30

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

APCI: m/z (相対強度) 445.7(MH^+ 、100)、427.3(35)、254.4(3.5)。

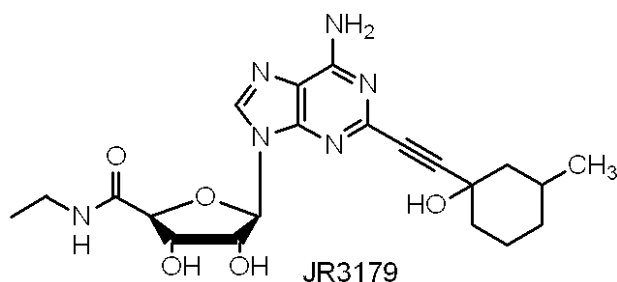
【実施例 14】

【0192】

5-[6-アミノ-2-(1-ヒドロキシ-3-メチル-シクロヘキシルエチニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチルアミド (JR3179)

40

【化97】



一般的カップリング条件下に、1-エチニル-3-メチル-シクロヘキサノール(JR

50

3149B)(100mg、0.72mmol)と2-ヨード-NECA(25mg、0.06mmol)とを反応させ、シリカプラグとRP-HPLCにより精製した後、白色固体としてJR3179(15.0mg、59%)を得た。

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

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

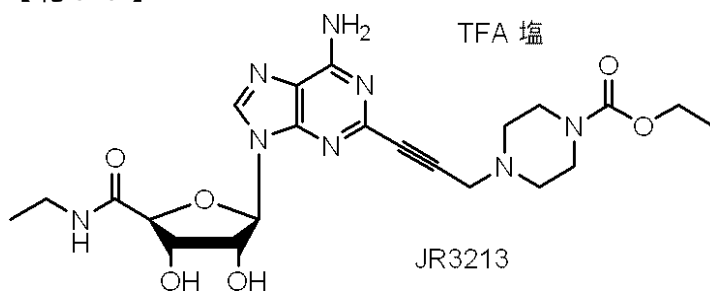
APCI： m/z (相対強度)445.3(MH^+ 、100)、427.4(40)、254.4(4)。

【実施例15】

【0193】

4- { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル(JR3213)

【化98】



本明細書に記載の適切な出発原料と手法を用いて標題化合物を製造した。結果は以下のとおりである。

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

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

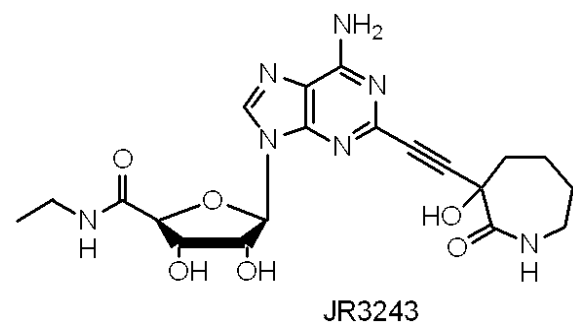
APCI： m/z (相対強度)503.4(MH^+ 、100)、330.3(6)。

【実施例16】

【0194】

5 - [6 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - アゼパン - 3 - イルエチニル) - プリン - 9 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド(JR3243A、JR3243B)

【化99】



35mg(0.081mmol)のヨードNECA(62mgアルキン、0.41mmol)、2mlのDM

F、4mlのアセトニトリル、0.2mlのTEA、 $d(PPH_3)_4$ 、CuI。一夜室温で攪拌(11/29/01)。反応混合物は黄褐色となり、褐色沈殿を生じる。TLC(20% MeOH/CH₂Cl₂)は反応の完結を示す(r.f. INECA = 0.67; r.f. 生成物 = 0.45)。混合物をセライトで濾過し、DMF(3×2ml)で洗浄し、減圧下に蒸発させて褐色油を得る。(MeOHを添加すると固体が沈殿するため、DMFを用いて、分取プレート上に負荷した)。

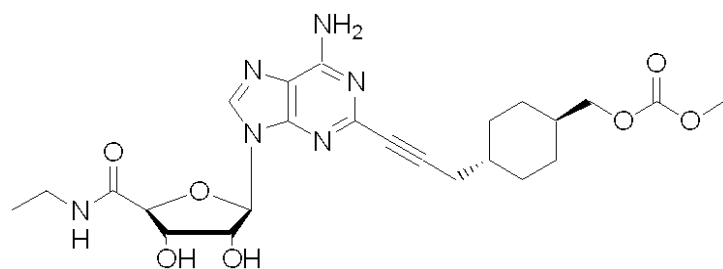
本明細書記載の一般法4に従い、また本明細書記載の適切な中間体化合物を用い、以下の化合物を製造し得る。

【実施例17】

【0195】

N-エチル・2- { 3 - [トランス - 4 - (メトキシカルボニルオキサメチル)シクロヘキシル] - 1 - プロピン - 1 - イル } アデノシン - 5' - ウロナミド(ATL214) :

【化100】



収量 : 3.4 mg (10%)。

¹H-NMR(CD₃OD) 1.18(t, 3H, -NHCH₂CH₃)、1.03~1.20、1.51~1.70、1.79~1.85、1.94~2.01(4×m, 10H、シクロヘキシル)、2.35(d, 2H, -C₆H₁₀CH₂CC-)、3.46(m, 2H, -NHCH₂CH₃)、3.73(s, 3H, -OCH₃)、3.94(d, 2H, -C₆H₁₀CH₂O-)、4.29(dd, 1H, 3'-H)、4.45(d, 1H, 4'-H)、4.72(dd, 1H, 2'-H)、5.97(d, 1H, 1'-H)、8.27(s, 1H, 8-H)。

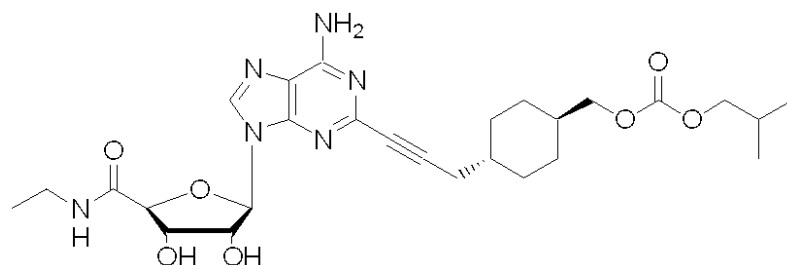
APCI : m/z 517.4 (M+H⁺)。

【実施例18】

【0196】

N-エチル・2- { 3 - [トランス - 4 - (イソブトキシカルボニルオキサメチル)シクロヘキシル] - 1 - プロピン - 1 - イル } アデノシン - 5' - ウロナミド(ATL215) :

【化101】



収量 : 8.5 mg (30%)。

¹H-NMR(CD₃OD) 0.94(d, 4H, -OCH₂CH(CH₃)₂)、1.18(t, 3H, -NHCH₂CH₃)、1.04~1.24、1.54~1.72、1.79~2.03(3×m, 11H、シクロヘキシル、-OCH₂CH(CH₃)₂)、2.38(d, 2H, -C₆H₁₀CH₂CC-)、3.43(m, 2H, -NHCH₂CH₃)、3.89、3.94(2×d, 4H, -C₆H₁₀CH₂O-、-OCH₂CH(CH₃)₂)、4.30(dd, 1H, 3'-H)、4.46(d, 1H, 4'-H)、4.71(dd, 1H, 2'-H)、6.00(d, 1H, 1'-H)、8.37(br s, 1H, 8-H)。

APCI : m/z 559.5 (M+H⁺)。

【実施例19】

10

20

30

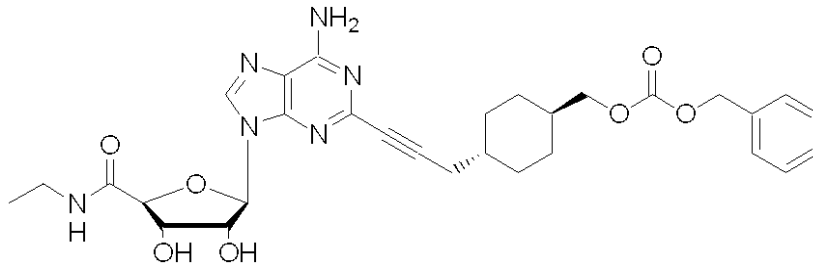
40

50

【 0 1 9 7 】

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

【 化 1 0 2 】



10

収量 : 1.0 mg (3 %).

^1H -NMR (CD_3OD) 1.17 (t, 3H, -NHCH₂CH₃), 1.03 ~ 1.23, 1.52 ~ 1.71, 1.78 ~ 1.86, 1.93 ~ 2.02 (4x m, 10H, シクロヘキシル), 2.35 (d, 2H, -C₆H₁₀CH₂CC-), 3.45 (m, 2H, -NHCH₂CH₃), 3.97 (d, 2H, -C₆H₁₀CH₂O-), 4.29 (dd, 1H, 3'-H), 4.45 (d, 1H, 4'-H), 4.72 (dd, 1H, 2'-H), 5.13 (s, 2H, -OCH₂Ph), 5.97 (d, 1H, 1'-H), 7.33 ~ 7.37 (m, 5H, Ar), 8.30 (br s, 1H, 8-H).

APCI: m/z 593.3 (M + H⁺).

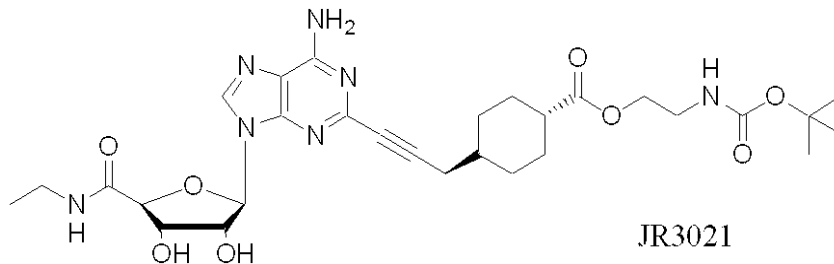
20

【 実施例 2 0 】

【 0 1 9 8 】

4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3,4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - シクロヘキサノンカルボン酸 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチルエステル

【 化 1 0 3 】



JR3021

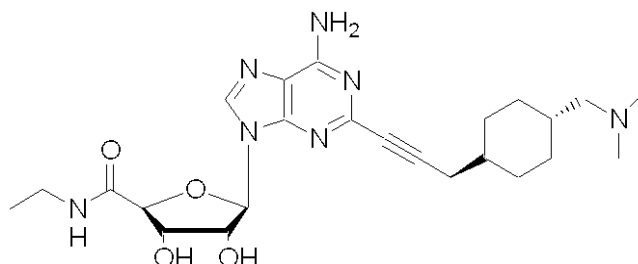
30

【 実施例 2 1 】

【 0 1 9 9 】

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

【 化 1 0 4 】



40

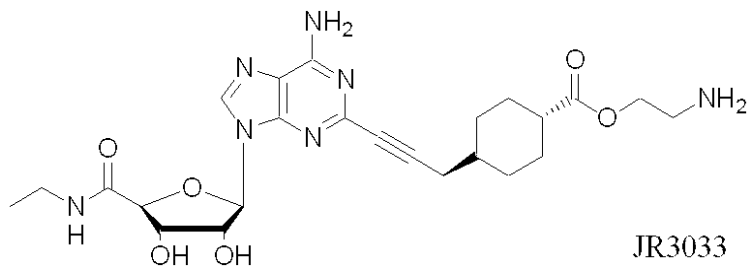
【 実施例 2 2 】

【 0 2 0 0 】

4 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3,4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - シクロヘキサノンカルボン酸 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチルエステル

50

ンカルボン酸 2 - アミノエチルエステル(J R 3 0 3 3)
【化 1 0 5】

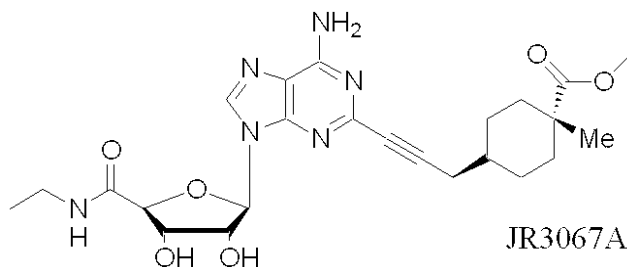


【実施例 2 3】

【 0 2 0 1】

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

【化 1 0 6】

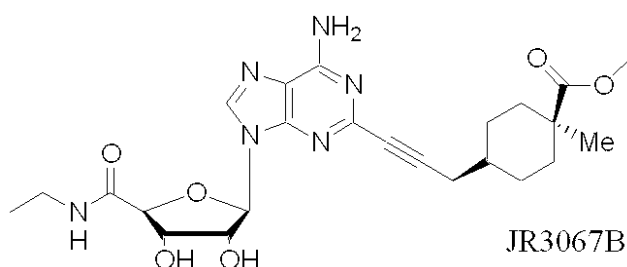


【実施例 2 4】

【 0 2 0 2】

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

【化 1 0 7】

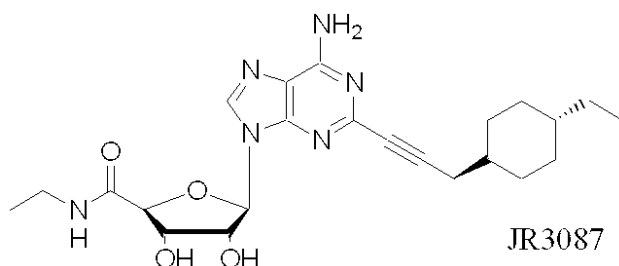


【実施例 2 5】

【 0 2 0 3】

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

【化 1 0 8】



【実施例 2 6】

【 0 2 0 4】

10

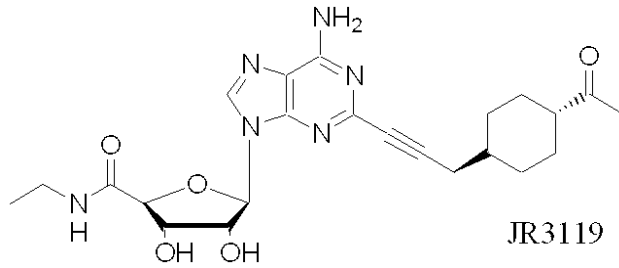
20

30

40

50

5 - { 2 - [3 - (4 - アセチル - シクロヘキシル) - 1 - プロピニル] - 6 - アミノプリン
- 9 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルアミド (
J R 3 1 1 9)
【 化 1 0 9 】

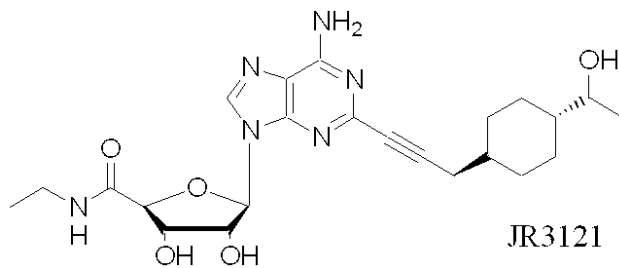


10

【 実施例 2 7 】

【 0 2 0 5 】

5 - (6 - アミノ - 2 - { 3 - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - シクロヘキシル] - 1 -
プロピニル } - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - カル
ボン酸エチルアミド
【 化 1 1 0 】



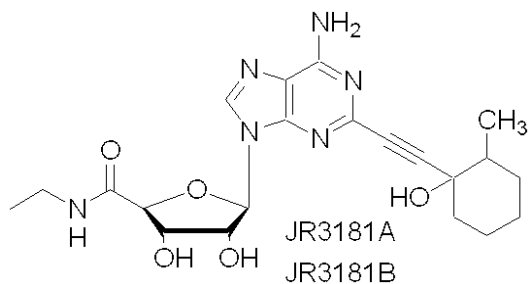
20

【 実施例 2 8 】

【 0 2 0 6 】

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

30



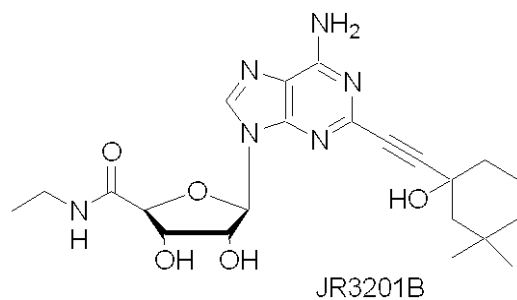
【 実施例 2 9 】

【 0 2 0 7 】

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

40

【化 1 1 2】



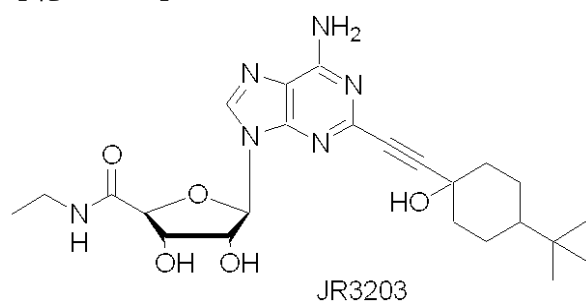
【実施例 3 0】

10

【 0 2 0 8】

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

【化 1 1 3】



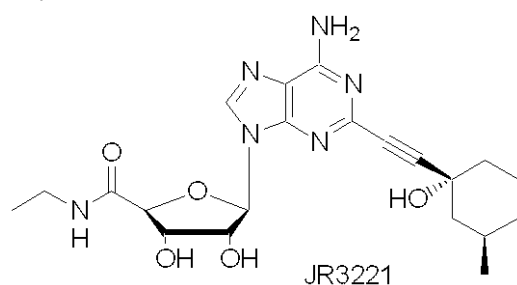
20

【実施例 3 1】

【 0 2 0 9】

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

【化 1 1 4】



30

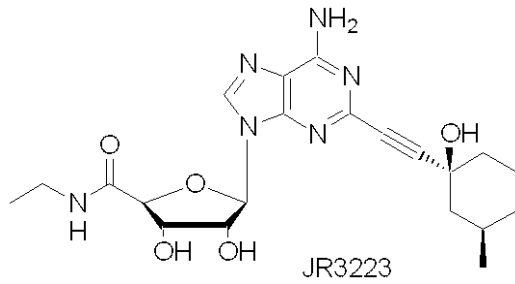
【実施例 3 2】

【 0 2 1 0】

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

40

【化 1 1 5】



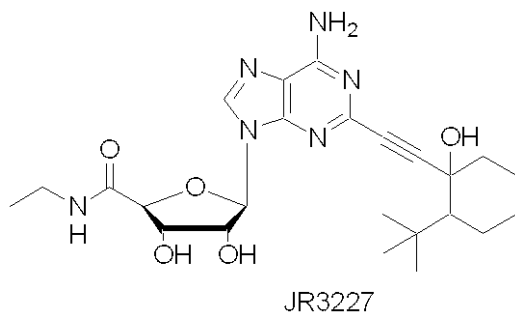
【実施例 3 3】

10

【 0 2 1 1】

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

【化 1 1 6】



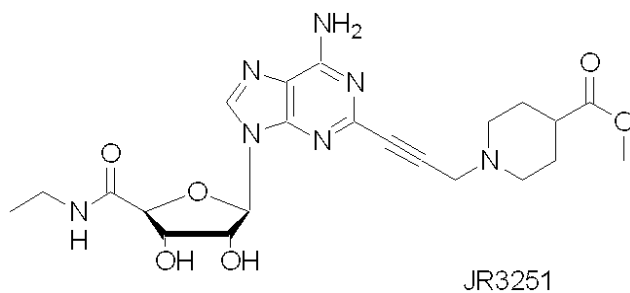
20

【実施例 3 4】

【 0 2 1 2】

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

【化 1 1 7】



30

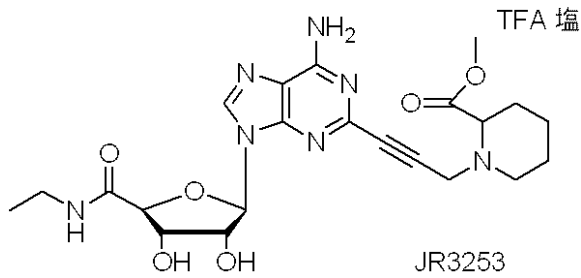
【実施例 3 5】

【 0 2 1 3】

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

40

【化 1 1 8】



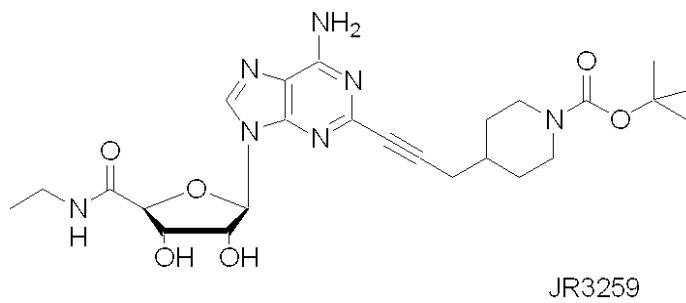
【実施例 3 6】

10

【 0 2 1 4】

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

【化 1 1 9】



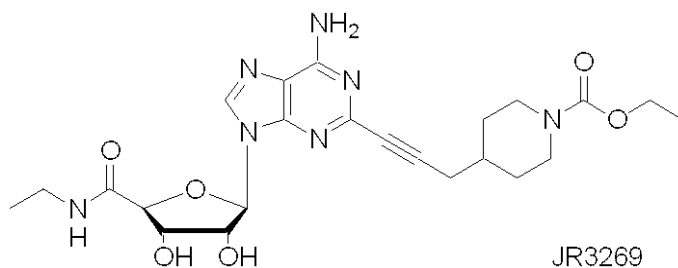
20

【実施例 3 7】

【 0 2 1 5】

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

【化 1 2 0】



30

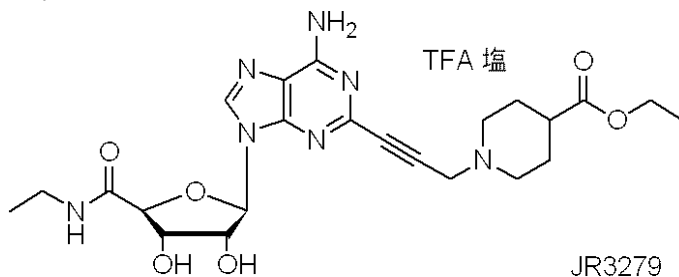
【実施例 3 8】

【 0 2 1 6】

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

40

【化 1 2 1】



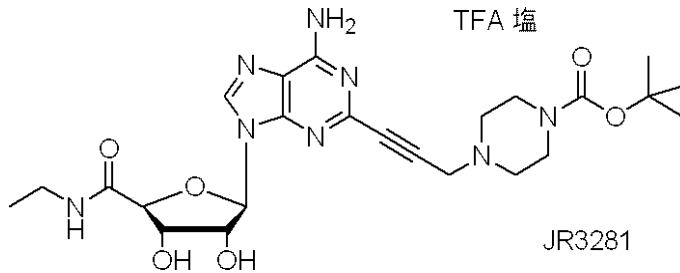
50

【実施例 39】

【0217】

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

【化122】



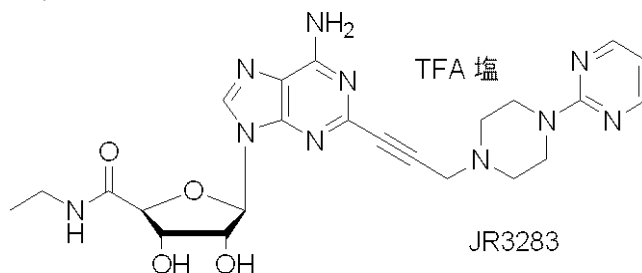
10

【実施例 40】

【0218】

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

【化123】



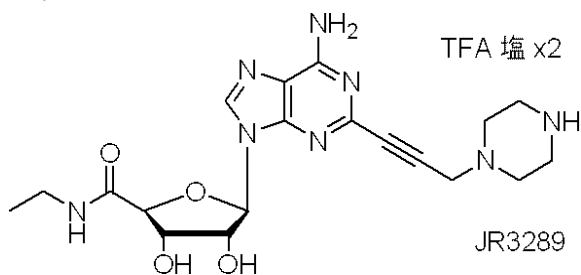
20

【実施例 41】

【0219】

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

【化124】



30

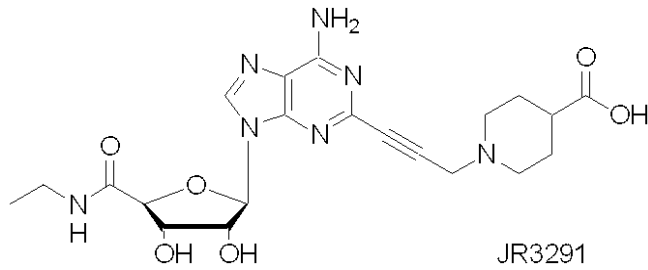
【実施例 42】

【0220】

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

40

【化 1 2 5】

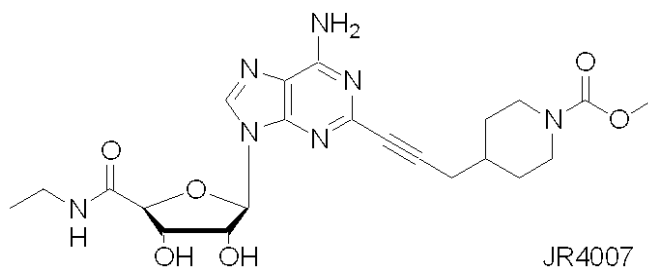


【実施例 4 3】

【 0 2 2 1】

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

【化 1 2 6】

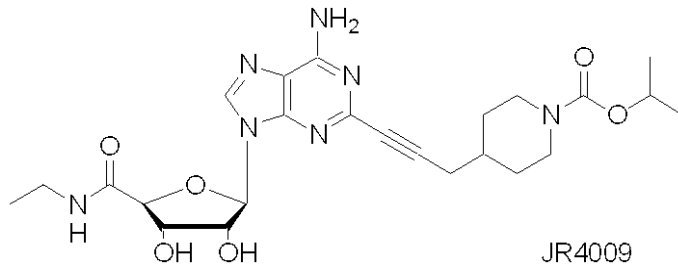


【実施例 4 4】

【 0 2 2 2】

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

【化 1 2 7】

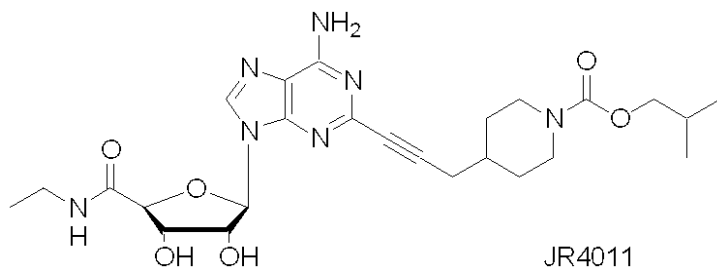


【実施例 4 5】

【 0 2 2 3】

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

【化 1 2 8】



【実施例 4 6】

【 0 2 2 4】

5 - { 3 - [6 - アミノ - 9 - (5 - エチルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒ

10

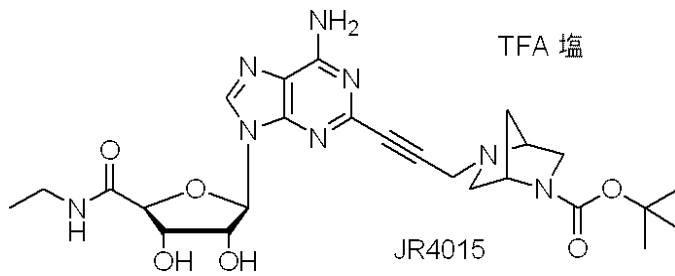
20

30

40

50

ドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - 2, 5 - ジアザ
 ピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル(J R 4 0 1 5)
 【化 1 2 9】



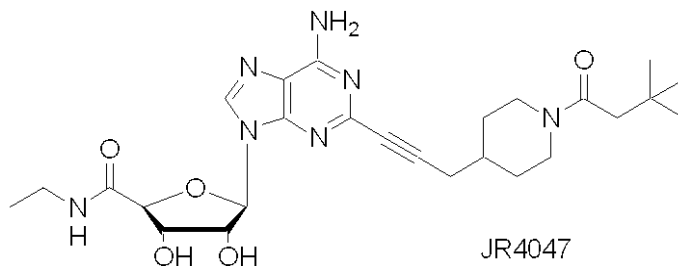
10

【実施例 4 7】

【0 2 2 5】

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

【化 1 3 0】



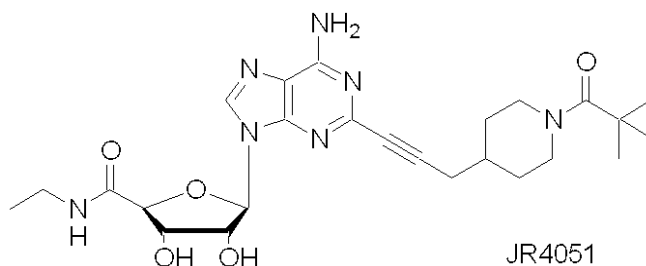
20

【実施例 4 8】

【0 2 2 6】

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

【化 1 3 1】



30

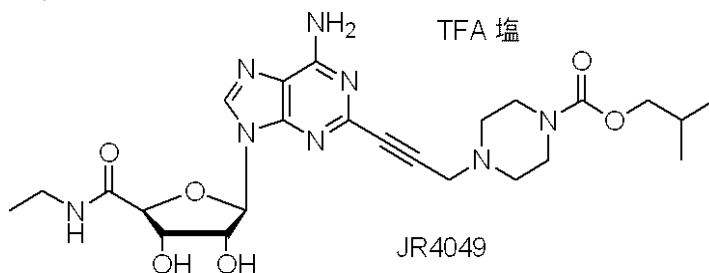
【実施例 4 9】

【0 2 2 7】

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

40

【化 1 3 2】



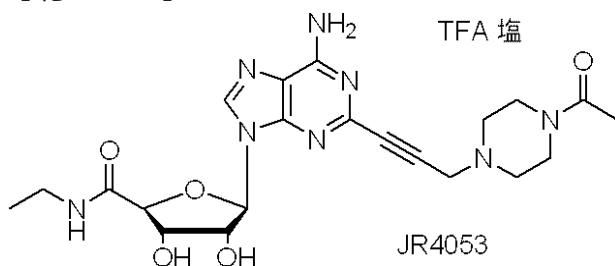
【実施例 5 0】

50

【 0 2 2 8 】

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

【 化 1 3 3 】

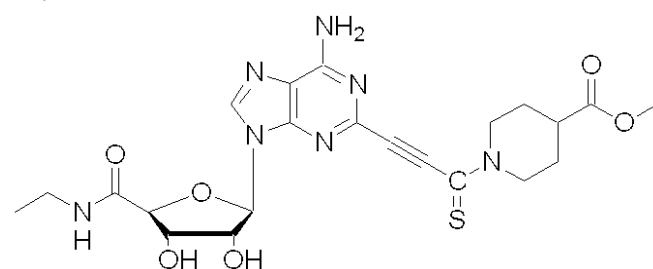


【 実施例 5 1 】

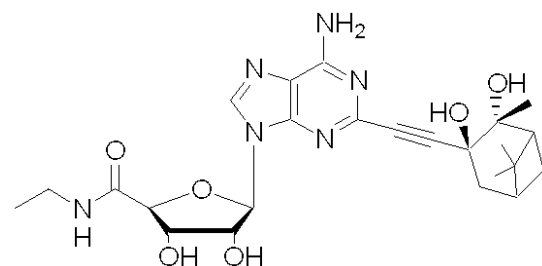
【 0 2 2 9 】

本明細書記載の一般法に従い、適切な中間体化合物を用いて、以下の化合物を製造し得る。

【 化 1 3 4 】

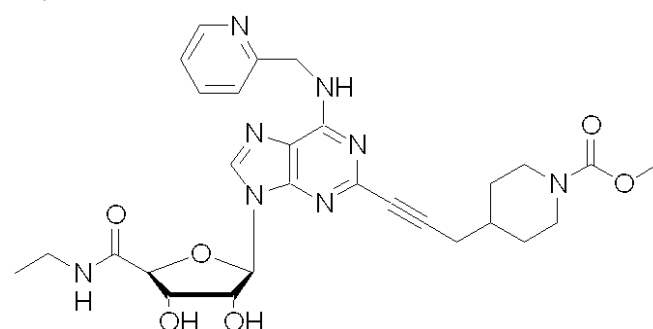


【 化 1 3 5 】

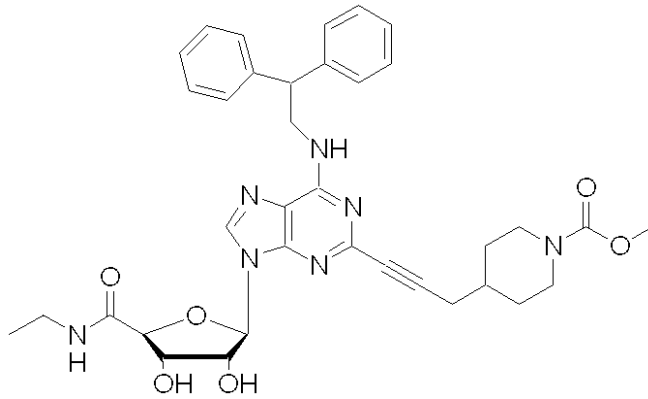


【 0 2 3 0 】

【 化 1 3 6 】



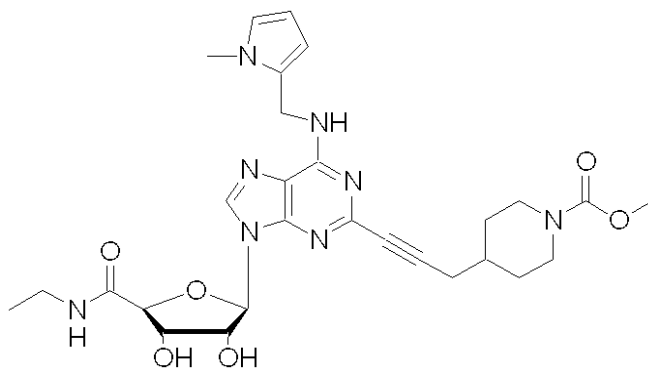
【化 1 3 7】



10

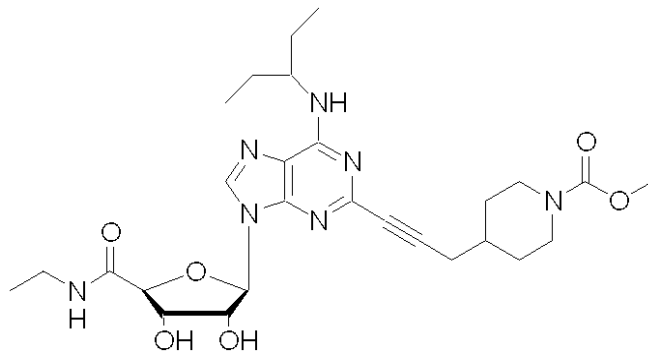
【 0 2 3 1】

【化 1 3 8】



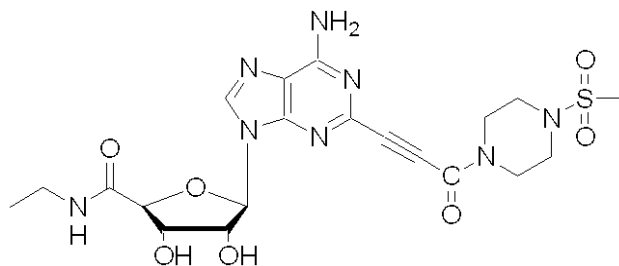
20

【化 1 3 9】



30

【化 1 4 0】



40

【実施例 5 2】

【 0 2 3 2】

細胞培養と膜調製

10%ウシ胎児血清、2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ アンホテリシン B および 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ゲンタマイシンを補足したグレース培地中、Sf9細胞を50% N_2 / 50% O_2 雰囲気中で培養した。ウイルス感染は2.5 $\times 10^6$ 細胞/mlの密度で、それぞれ用いたウイルスにつき感染多重度2で行った。感染細胞は感染の3日後に採集し、昆虫PBS (PBS pH 6.

50

3)で2回洗浄した。次いで、細胞をリジンバッファー(20 mM HEPES(pH 7.5)、150 mM NaCl、3 mM MgCl₂、1 mM -メルカプトエタノール(BME)、5 µg/ml ロイペプチン、5 µg/ml ペプスタチンA、1 µg/ml アプロチニン、および0.1 mM PMSF)に再懸濁し、-80 °Cでの保存のためにスナップ凍結した。細胞を氷上で解凍し、リジンバッファーにて総容量30 mlとし、N₂キャピテーション(600 psi、20分間)によりバーストさせた。低速遠心分離を行って未溶解細胞を除去し(1000 × g、10分間)、次いで高速遠心分離(17,000 × g、30分間)を行った。最終遠沈からのペレットを、20 mM HEPES(pH 8)、100 mM NaCl、1%グリセロール、2 µg/ml ロイペプチン、2 µg/ml ペプスタチンA、2 µg/ml アプロチニン、0.1 mM PMSFおよび10 µM GDP含有のバッファー中に、小型ガラスホモジェナイザーにより均質化し、26ゲージ針を通過させた。膜を分割し、液体N₂中でスナップ凍結し、-80 °Cに保存した。ヒトA₁AR(CHO K1細胞)またはA₃AR(HEK 293細胞)を安定に発現する細胞からの膜を記載(Robeva et al., 1996)どおりに調製した。

【実施例53】

【0233】

放射性リガンド結合アッセイ

Sf9細胞膜における組換えヒトA_{2A}レセプターに対する放射性リガンド結合は、放射標識アゴニスト¹²⁵I-APE(Luthin et al., 1995)または放射標識アンタゴニスト¹²⁵I-ZM241385(¹²⁵I-ZM)のいずれかを使用して実施した。高親和性GTP S-感受性状態のA₁およびA₃ARを検出するために、我々はアゴニスト¹²⁵I-ABA(Linden et al., 1985; Linden et al., 1993)を使用した。結合実験は5 µg(A_{2A})または25 µg(A₁およびA₃)膜タンパク質により、50 µM GTP Sの存在下または非存在下で、1 U/ml アデノシンデアミナーゼおよび5 mM MgCl₂含有の総容量0.1 mlのHEバッファー(20 mM HEPESおよび1 mM EDTA)中で、3回を一組として実施した。ミリポア・マルチスクリーン(登録商標)96穴GF/Cフィルタープレート中、膜と放射性リガンドとを室温で3時間(アゴニストの場合)または2時間(アンタゴニストの場合)インキュベートした;アッセイは細胞採取器(ブランドル(Brandel)、ゲティスバーグ、メリーランド)で、迅速濾過して終了させ、次いで、氷冷10 mM トリス-HCl(pH 7.4)、10 mM MgCl₂により30秒間、4 × 150 µlで洗浄した。非特異結合は50 µM NECAの存在下に測定した。競合結合アッセイは記載(Robeva et al., 1996)どおりに、0.5 ~ 1 nM ¹²⁵I-APE、¹²⁵I-ZM241385、または¹²⁵I-ABAを用い実施した。我々は各段階希釈の後、高活性の疎水性化合物がピペットチップを通して移行するのを防止するために、チップを交換するのが場合により重要であることを見出した。単一部位に結合する競合化合物に対するK_i値は、すでに記載(Linden, 1982)された通り、放射性リガンドと競合化合物のないものに対して補正したIC₅₀値から導いた。

【0234】

リンデン(Linden J, 1982):非標識化合物の50%が放射性標識に置換わるために必要な濃度から解離定数を計算;J Cycl Nucl Res 8: 163-172。

リンデンら:[¹²⁵I]アミノベンジルアデノシン、心臓においてアデノシンレセプターに対する特異的結合を改善した新しい放射性リガンド;Linden J, Patel A and Sadek S, Circ Res 56: 279-284 (1985)。

リンデンら:広範囲に組織分布するヒツジA₃アデノシンレセプターの分子クローニングと機能的発現;Linden J, Taylor HE, Robeva AS, Tucker AL, Stehle JH, Rivkees SA, Fink JS and Reppert SM, Mol Pharmacol 44: 524-532 (1993)。

【0235】

ルーチンら:新しい放射性リガンド、2-[2-(4-アミノ-3-[¹²⁵I]ヨードフェニル)エチルアミノ]アデノシンとアデノシンA_{2A}レセプターとの2つの親和状態の特性化;Luthin DR, Olsson RA, Thompson RD, Sawmiller DR and Linden J, Mol Pharmacol

I 47: 307-313 (1995)。

ロベバ：ヘキサヒスチジンとFLAGエピトープをもつ二重タグ化組換えA₁-およびA_{2A}-アデノシンレセプター。効率的な一般タンパク質精製手法の開発；Robeva AS, Woodard R, Luthin DR, Taylor HE and Linden J, Biochem Pharmacol 51: 545-555 (1996)。

【0236】

化学発光法：好中球酸化活性の測定法であるルミノール増幅化学発光は、顆粒酵素ミエロペルオキシダーゼのスーパーオキシド産生と動員に依存する。光は次亜塩素酸や活性化した好中球が生成する一重項酸素などの不安定な高エネルギー酸素種から放出される。

【0237】

0.1%ヒト血清アルブミン(HA)、アデノシンデアミナーゼ(1U/ml)およびロリブラム(100nM)を含有するハックス平衡塩溶液に懸濁した精製ヒト好中球(2×10^6 /ml)を水浴中、rhTNF(10U/ml)の存在下または非存在下で15分間(37℃)インキュベートした。インキュベーションに次いで、50LのHAとルミノール(最終濃度100M)を容れたウェル(白壁透明底部96穴組織培養プレート、コースター#3670；2ウェル/条件)に、アデノシンアゴニスト(最終アゴニスト濃度0.01~1000nM)の存在下または非存在下で、PMN100L部分を移した。プレートを5分間(37℃)インキュベートし、次いでfMLP(HA中50L；最終濃度1M)をすべてのウェルに加えた。

【0238】

ピーク化学発光はピクチャー1420マルチラベル・カウンタにより、ワラック(Wallac)ワークステーション・ソフトウェアを用い、化学発光モードで測定した。データはアデノシンアゴニスト非存在下の活性パーセントとしてのピーク化学発光として表す。EC50はPRISMソフトウェアにより決定した。すべての化合物につき、3種の別個の供与体からのPMNにより試験した。結果を表8に要約する。

【0239】

【表19】

表8

A_{2A}アゴニストに対する結合親和性と選択性

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド (-log EC50)	PMN オキシド + ロリブラム (-log EC50)
ATL-146a	29.6 ± 1.2	189±19	29±10	6.4	1.0	6.04	7.72
ATL-146e	0.5 ± 0.04	77.0±12	45.0±15	154.0	90.0	8.45	9.33
ATL-193	1.1±0.2	71.0±14	231.0±91	64.5	210.0	8.51	9.46
ATL-2037	1.5±0.01	19.0±1	76.0±6	12.6	50.3	7.49	8.7
NECA	2.0±0.4	2.0±1.4	32.0±9	1.0	16.0	7.82	8.95
CCPA	11.0±1.9	0.3±0.1	65.0±6	0.0	5.9	5.37	7.26
CGS-21680	4.9±0.3	316.0±59	82.0±18	64.5	16.7	7.52	8.55
CH-IBMECA	18.3±3.2	33.0±9	2.4±0.3	1.8	0.1	4.34	7.49
CPA	19.8±3.2	0.4±0.1	93.0±7	0.02	4.7	4.03	7.06

【0240】

【表 2 0】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド	PMN オキシド + ロリブラム
						(-log EC50)	(-log EC50)
IBMECA	6.3±1.3	9.0±0.8	1.5±0.3	1.4	0.2	6.49	8.01
JR-2145	0.7±0.16	28.3±7.3	101.0±22	42.2	150.7	7.19	8.57
JR-2147	0.9±0.38	17.5±5.2	89.0±21	19.0	96.7	7.13	8.57
JR-2171	1.2±0.09	132.0±13	62.0±12	110.0	51.7	8.1	9.27
JR-3021	1.6±0.5	107.0±10	41.0±1	66.9	25.6	7.58	8.58
JR-3023	3.8±2	14.0±0.8	61.0±6	3.7	16.3	7.37	8.66
JR-3027	0.8±0.1	23.4±3.7	26.0±9	28.2	31.3	8.46	9.46
JR-3031	13.8±2.8	734.0±126	126.0±20	53.2	9.1	6.26	7.75
JR-3033	1.6±0.02	15.1±3.9	26.0±14	9.7	16.7	7.31	8.67
JR-3037	4.1±0.9	113.0±11	93.0±21	27.6	22.7	7.34	8.68

10

【 0 2 4 1】

【表 2 1】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド	PMN オキシド + ロリブラム
						(-log EC50)	(-log EC50)
JR-3041	12.0±4.8	7.1±2.2	82.0±8	0.6	6.8	4.19	6.95
JR-3055	1.8±0.2	36.0±2	28.0±3	20.0	15.6	7.5	8.64
JR-3063	0.3±0.02	0.2±0.03	1.3±0.4	0.9	5.2	9.63	10.33
JR-3065	3.6±0.5	55.0±13	28.0±13	15.3	7.8	6.99	8.29
JR-3067A	1.3±0.8	99.0±27	39.0±3	76.2	30.0	7.65	8.7
JR-3067B	4.0±0.2	121.0±44	212.0±95	30.3	53.0	6.83	8.2
JR-3079	1.1±0.33	0.5±0.04	15.6±3	0.4	14.1	7.85	9.11
JR-3081	0.9±0.18	0.5±0.09	14.7±7.5	0.6	15.6	8.34	9.57
JR-3085	0.5±0.18	1.0±0.26	2.0±1.3	2.0	4.1	8.41	9.6

20

30

【 0 2 4 2】

【表 2 2】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド	PMN オキシド + ロリブラム
						(-log EC50)	(-log EC50)
JR-3087	2.2±0.2	20.3±4.5	17.6±5.5	9.2	8.1	7.33	8.51
JR-3089	0.7±0.05	7.1±1.1	4.4±1.1	10.8	6.7	9.14	9.9
JR-3101	0.9±0.16	2.7±0.23	6.2±0.6	3.1	7.0	8.41	9.5
JR-3103	1.7±0.21	2.0±0.61	5.0±2.3	1.2	3.0	7.95	9.03
JR-3119	2.4±0.2	28.7±3.3	18.6±4.4	11.9	7.7	7.54	8.7
JR-3121	5.7±0.6	52.3±7.6	71.0±16	9.3	12.6	6.98	8.31
JR-3135	0.8±0.3	5.0±1.3	3.5±1.2	6.3	4.4	8.9	9.6
JR-3137	1.2±0.35	13.5±3.2	7.4	11.3	6.2	7.59	8.72
JR-3139	166.0±42	801.0±99	83.7±30	4.8	0.5	5.39	6.75
JR-3141	0.8±0.28	9.7±2.3	70.0	11.5	83.3	8.19	9.4

10

【 0 2 4 3 】

【表 2 3】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド	PMN オキシド + ロリブラム
						(-log EC50)	(-log EC50)
JR-3149	0.5±0.05	3.8±0.4	7.3±1.9	7.0	13.5	8.66	9.63
JR-3159A	0.6±0.06	0.9±0.05	3.9±1.5	1.4	6.6	8.43	9.34
JR-3159B	0.4±0.07	2.0±0.21	2.6±0.3	5.7	7.4	9.44	10.36
JR-3161	0.9±0.04	10.9±0.5	113.0±6	12.2	127.0	8.35	9.29
JR-3163	11.1±2.8	784.0±94	152.0±62	70.6	13.7	6.27	7.67
JR-3177A	1.2±0.35	8.7±0.07	6.7±0.3	7.1	5.5	7.53	9.03
JR-3177B	0.7±0.07	15.5±0.7	7.5±4.5	23.1	11.2	8.5	9.45
JR-3179	0.4±0.05	8.5±0.3	12.6±3.6	19.3	28.6	9.18	10.07
JR-3181A	1.2±0.15	44.9±17.2	69.7±43	38.1	59.1	7.73	8.77
JR-3181B	0.7±0.07	24.2±6.2	38.9±4.8	36.1	58.1	8.57	9.67

20

30

【 0 2 4 4 】

【表 2 4】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド	PMN オキシド + ロリブラム
						(-log EC50)	(-log EC50)
JR-3201B	1.6±0.28	157.0±14	23.6±0.35	98.1	14.8	8.06	9.2
JR-3203	1.5±0.22	14.7±2.2	43.3±18	9.5	28.1	7.85	9.11
JR-3205	3.4±0.3	14.2±1.08	31.6±26.5	4.2	9.3	7.22	8.08
JR-3213	1.9±0.4	15.8±0.48	42.3±18.3	8.3	22.3	8.46	9.11
JR-3221	5.08±0.81	19.5±0.12	9.0±5.5	3.8	1.8	7.3	8.21
JR-3223	0.92±0.2	4.8±0.3	0.7±0.02	5.2	0.8	9.47	10.15
JR-3229	20.8±2.5	234	15.3±5.42	11.3	0.7	6.65	7.58
JR-3227	25.1±1.3	536	50	21.4	2.0	5.13	7.14
JR-3243A	11.9±1.3	29.6±4.8	31.1±7.2	2.5	2.6	6.42	7.65

【 0 2 4 5】

【表 2 5】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド	PMN オキシド + ロリブラム
						(-log EC50)	(-log EC50)
JR-3243B	2.25±0.35	12±5	3.34±0.48	5.3	1.5	7.81	8.91
JR-3251	6.02±0.57	47.3±24.2	58.5±8	7.9	9.7	7.52	8.5
JR-3253	3.29±0.49	13.8±0.5	31.3±9.3	4.2	9.5	7.36	8.42
JR-3259	0.9±0.10	205±2.6	45.6±10	227.8	50.7	8.46	9.26
JR-3261	5.7±1.8	47.3±11.6	86.7±3.75	8.3	15.2	6.4	7.6
JR-3269	1.26±0.21	134±12.5	68.6	106.0	54.4	8.65	
JR-3279	3.82±0.95	14.4		3.8	0.0	7.86	
JR-3281	2.36±0.50	9.15±1.35	38	3.9	16.1	8.19	
JR-3283	2.00±0.25	15.3±0.4	66.2	4.6	19.0	8.24	

【 0 2 4 6】

10

20

30

【表 2 6】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド (-log EC50)	PMN オキシド + ロリブラム (-log EC50)
JR-4007	0.97±0.33	34.6±1.4	65.2	35.7	67.2	8.77	
JR-4009	1.43±0.23	167±13.5	86	116.4	60.1	8.45	
JR-4011	0.61±0.06		71.7	0.0	117.5	8.46	
JR-4015	4.25±1.0			0.0	0.0		
ATL214	0.8	100	100	125	125	2	.6
ATL215	4.8					20	2.8
ATL216	2.7					13	1.8
AB-1	0.71±0.09	76.7±8.9	4.9±0.23	108.0	6.9	8.94	9.54
AB-3	2.55±0.20	75.7±9.2	7.8±2.8	29.7	3.0	8.39	9.4

10

【 0 2 4 7 】

【表 2 7】

アゴニスト	A2A±SEM	A1±SEM	A3±SEM	A1/ A2A	A3/ A2A	PMN オキシド (-log EC50)	PMN オキシド + ロリブラム (-log EC50)
AB-5	5.48±1.1	55.4±4.8	12.5±5.7	10.1	2.3	7.8	8.83
AB-6	5.8±1.6	25.9±3.5	11.1±1.72	4.5	1.9	7.53	8.51
AB-8	1.20±0.05	36.9±6.1	11.9±1.86	30.8	9.9	7.76	8.72

20

PMNオキシド (-log EC50) =ロリブラム不存在下での実施例54記載のヒト好中球による実験

PMNオキシド+ロリブラム (-log EC50) =ロリブラム存在下での実施例54記載のヒト好中球による実験

30

【実施例 5 4】

【 0 2 4 8 】

好中球酸化活性に対する A_{2A} アゴニストの作用

A. 材料

f - met - leu - phe (f M L P)、ルミノール、スーパーオキシドジスムターゼ、シトクロム C、フィブリノーゲン、アデノシンデアミナーゼ、およびトリパンプルーはシグマ・ケミカルから入手した。フィコール - ハイパックは I C N (オーロラ、オハイオ) から、またカーディナル・サイエンティフィック (Cardinal Scientific) (サンタフェ、ニューメキシコ) およびアキュレート・ケミカルズ・アンド・サイエンティフィック (Accurate Chemicals and Scientific) (ウエスターバリー、ニューヨーク) から購入した。エンドトキシン (リポポリサッカリド; 大腸菌 K 2 3 5) はリスト・バイオロジカルズ (List Biologicals) (キャンプベル、カリフォルニア) から入手した。ハanks 平衡塩溶液 (H B S S) およびカプトガニアメーバ様細胞溶解物アッセイキットはバイオウィッター (BioWittaker) (ウォーカーズビル、メリーランド) から入手した。ヒト血清アルブミン (H S A) はカッター・バイオロジカル (Cutter Biological) (エルクハート、インディアナ) から入手した。組換えヒト腫瘍壊死因子 - アルファは大日本製薬 (株) (大阪、日本) から供給を受けた。Z M 2 4 1 3 8 5 (4 - (2 - [7 - アミノ - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [2, 3 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 5 - イルアミノ] エチル) フェノール) はサイモン・パウチャー (Simon Poucher) (ゼネカ製薬、チェシャー、英国) から恵与頂いた。原液 (1 m M と 1 0 m M / D M S O) を調製して、- 2 0 で保存した。

40

50

【0249】

B. ヒト好中球調製

5個好中球当たり<1個の血小板と<50pg/mlのエンドトキシン(カプトガニアメーバ様細胞溶解物アッセイ)含有の精製好中球(好中球が約98%であり、その>95%がトリパンブルー排除により生存し得る)は、1工程フィコール-ハイバック分離手法により、正常ヘパリン添加(10U/ml)静脈血から入手した(A. Ferrante et al., J. Immunol. Meth., 36, 109 (1980))。

【0250】

C. 感作刺激ヒト好中球からの炎症反応性酸素種の放出、化学発光

ルミノール増幅化学発光、好中球酸化活性の測定は、リソソームの顆粒酵素ミエロペルオキシダーゼのスーパーオキシド産生と動員の両方に依存する。光は活性化した好中球が生成する不安定な高エネルギー酸素種から放出される。精製した好中球($5 \sim 10 \times 10^5$ /ml)は、0.1%ヒト血清アルブミン含有ハンクス平衡塩溶液(1ml)中、テストA₂Aアゴニストと共に、ロリプラムの存在下または非存在下、また腫瘍壊死因子アルファ(1U/ml)の存在下または非存在下で、37℃で30分間、振盪水浴中でインキュベートした。次いで、ルミノール(1×10^{-4} M)増幅f-met-leu-phe(1mM)刺激化学発光をクロノログ(Chronolog)(登録商標)フォトメータ(クロノ-ログ・コープ(Crono-log Corp.))、ヘイバータウン、ペンシルベニア)により、37℃、2~4分間で読み取った。化学発光は、腫瘍壊死因子アルファ存在下のサンプルと比較して、またアゴニストまたはロリプラム非存在下のサンプルと比較して、相対的ピーク発光(=曲線の高さ)として記録する。

【実施例55】

【0251】

インビボでのラット血圧実験

スプラグ-ドリー系ラット(平均体重250~300g)を麻酔し、頸静脈および頸動脈カテーテルを同側に埋め込み、該動物を24~48時間意識回復させた。各実験に先立ち、ベースラインとなる血圧読取りを30分間で確立し、各薬物注射は媒体対照により始める。薬物は200μl容量の塩溶液とし、頸静脈カテーテルからボラスI.V.として注入し、カテーテルはさらに300μlの塩溶液にて洗い込む。血圧測定のために、頸動脈カテーテルの中心線にディジ-メッド(Digi-Med)血圧計の圧力変換器を取り付ける。心収縮期圧、拡張期圧、平均圧、および心拍数のすべてを同時に30~60秒間隔で記録する。データは平均血圧がベースラインに戻り、それが20分間一定となるまで記録する。データは薬物注入直前の10分間平均した平均血圧の関数として表す。血圧は化合物の力価ならびに生物学的半減期を決定する手段として経時的に記録し、プロットする。

結果を図1~6に示す。

【実施例56】

【0252】

インビボ冠流についてのイヌでの実験

絶食した雑種成犬(平均体重 24.8 ± 0.6 kg; 範囲20.9~28.2kg)をナトリウムペントバルビタール(30mg/kg)で麻酔し、気管内挿管して、レスピレーター(モデル613、ハーバード・アパレイタス)により、正の内部呼吸圧5cmH₂Oとし、機械的に室内空気を通気した。動物の外科手術準備および器具使用についてはすでに総括的な記載がある(Glover D.K. et al., Circulation 1996, 94, pages 1726-1732)。各実験を通して、心拍数、平均動脈圧および左心房圧、超音波測定LCxフロー、およびdP/dtを連続的にモニターし、16チャンネル熱アレイ・チャート記録計(K2-G; アストロ-メッド(Astro-med))に記録し、デジタル化してIBM可変パーソナルコンピューターに保存した。実験はすべてバージニア大学、動物保護使用委員会の承認のもとに実施し、研究動物の使用に関するアメリカ心臓学会の見解に従った。試験化合物はボラス注射により静脈内投与し、上記のパラメータを測定し、記録した。

結果を図7~16に示す。

【実施例 57】

【0253】

肝臓 I / R 傷害プロトコール

マウスをケタミン 100 mg / kg およびキシラジン 10 mg / kg の腹腔内注射により麻酔した。グリコピロレート(ロビヌル - V (Robinul-V)) 0.05 mg / kg を手術前に皮下投与した。外気温を 24 °C ないし 26 °C の範囲で調節した。マウスを 37 °C のヒートパッド上に置き、そのコア温度を TH - 8 サーマラート(Thermalert)モニターリング・サーモメータ(フィジテンプ(Physitemp))によりモニターし、全工程、TCAT - 1A 温度制御アラームユニット(フィジテンプ)により 36 ~ 37 °C に維持した。中線開腹術の後、毛細血管クリップを肝臓三つ組み構造の分岐上に使用し、肝動脈、門脈、および胆道を締め付けた。加温塩溶液 200 μ l を注ぎかけた後、腹膜を閉鎖した。虚血 60 分後に腹膜を再度開き、毛細血管クリップを取り除いた。再灌流開始直後に、各マウスに 200 μ l 加温塩溶液中の負荷用量の ATL - 146 e (1 μ g / kg) または媒体を投与し、予め感作したアルゼット(Alzet)浸透ポンプを腹腔内に入れた。外科手術創を金属ホチキスで閉鎖した。マウスをヒートパッド上に保持し、麻酔が減弱するまで体温をモニターし、維持した。

10

【0254】

薬物投与

アルゼット(Alzet)浸透ポンプ(モデル 1003D ; アルザコープ(Alza Corp.)、パロアルト、カリフォルニア、米国)は、移植後直ぐに化合物を放出させるために、製造業者の指示書に従ってセットした。ATL 146 e 含有溶液を標準塩溶液で調製し、浸透ミニポンプに入れて 10 ng / kg / 分で送達した。媒体または ATL 146 e 含有ミニポンプは手術の際に埋め込んだ。

20

【実施例 58】

【0255】

血清酵素定量

血清 GPT (ALT) レベルをトランスアミナーゼキット(505、シグマ)により測定した。簡単に説明すると、血清サンプル 20 μ l を 100 μ l の予め加熱したアラニン - K G 基質と混合し、37 °C の水浴中で 30 分間インキュベートした。次いで、我々は 100 μ l のシグマ発色剤を反応物に加え、室温に 20 分間放置した。我々は 1.0 ml の 0.4 N 水酸化ナトリウム溶液で反応を停止した。各サンプルの吸光度を 505 nm で測定し、SF 単位 / ml に変換した。

30

【実施例 59】

【0256】

組織ミエロペルオキシダーゼ測定

マウス肝臓を 24 時間の再灌流後に取り出した。この組織を直ちに 10 容量の氷冷 50 mM KPO₄ バッファー (pH 7.4) に浸漬し、テクマー(Tekmar)組織磨砕器で均質化した。ホモジェネートを 15,000 \times g にて 4 °C、15 分間遠心分離し、上清を捨てた。ペレットを 2 回洗浄し、0.5% 臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムを含む 10 容量の氷冷 50 mM KPO₄ バッファー (pH 7.4) に再懸濁した。この懸濁液を 3 回凍結 / 融解に付した。サンプルを 10 秒間超音波処理し、15,000 \times g にて 4 °C、15 分間遠心分離した。上清を、o - ジアニシジン (10 mg / ml)、0.3% H₂O₂ および 50 mM KPO₄ (pH 6.0) からなる等容量の溶液に加えた。吸光度は 5 分間にわたり 460 nm で測定した。

40

【0257】

図 17 は虚血 / 再灌流 (I / R) 傷害後の肝組織保護において、対照化合物と ATL 146 e に対し、JR 3223 の作用がより長期間であることを示す。試験化合物は I / R 傷害 6 時間前に投与した。組織保護は 24 時間後の血清サンプル中に存在する血清 GPT の量により測定し、GPT 濃度が低いほど肝機能がより良好であることを示す。

【0258】

すべての刊行物、特許、および特許文献は、参照により個々に取り込まれたものとして

50

、参照により本明細書の一部とする。本発明は様々な具体的かつ好適な態様と技法を参照して記載してある。しかし、本発明の精神と範囲を維持しつつ、多くの改変と修飾をなし得ることも理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0259】

【図1】図1は化合物ATL-146eおよびJR4007を100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で使用し、ラットの血圧降下を比較した結果を説明する。

【図2】図2は化合物JR4007を1、10、および100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度で使用した、ラットの血圧降下についての用量-応答実験の結果を説明する。

【図3】図3は試験化合物を1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で使用した、ラットの血圧降下の比較結果を説明する。

10

【図4】図4はラットを2匹として試験化合物JR3223を用い、血圧降下を比較した結果を説明する。

【図5】図5はJR4051を濃度1および10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で使用した、ラットの血圧降下についての用量-応答実験の結果を説明する。

【図6】図6は本発明化合物を使用したラットの血圧降下の比較結果を説明する。

【図7】図7はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

【図8】図8はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

【図9】図9はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

【図10】図10はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

20

【図11】図11はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

【図12】図12はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

【図13】図13はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

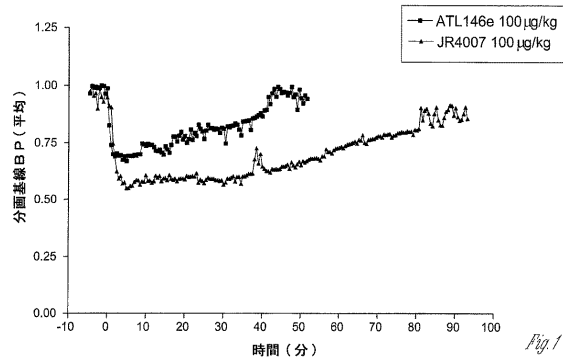
【図14】図14はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

【図15】図15はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

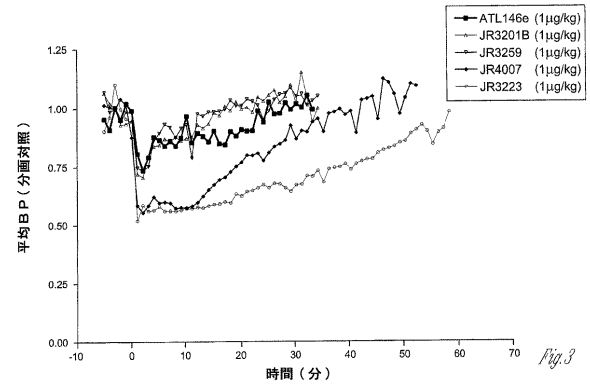
【図16】図16はイヌにおける試験化合物の冠血流の結果を説明する。

【図17】図17は肝虚血/再灌流傷害の結果を説明する。

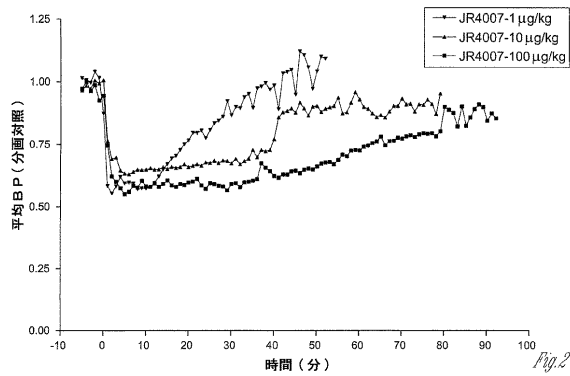
【図 1】



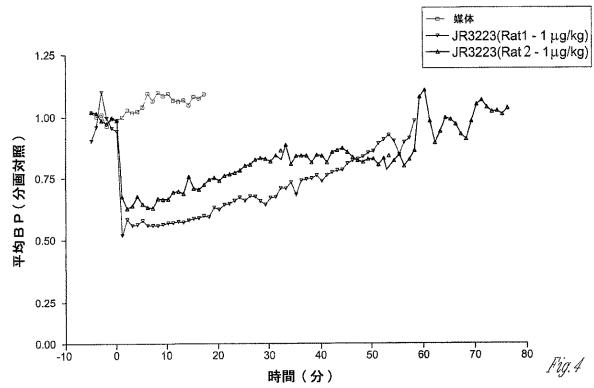
【図 3】



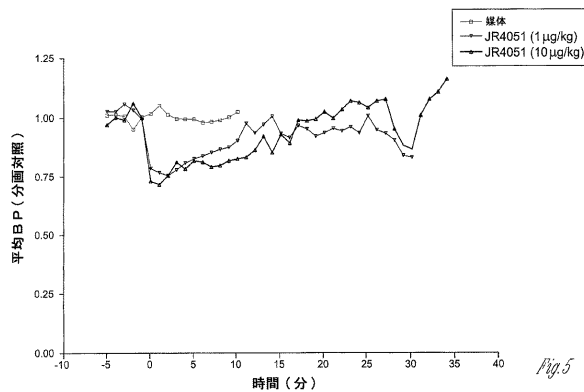
【図 2】



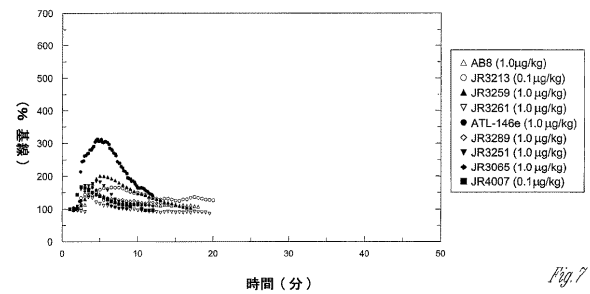
【図 4】



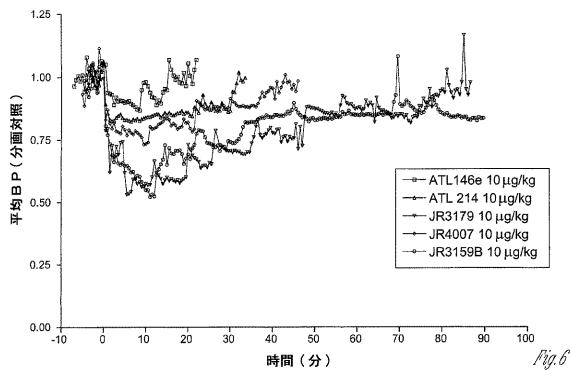
【図 5】



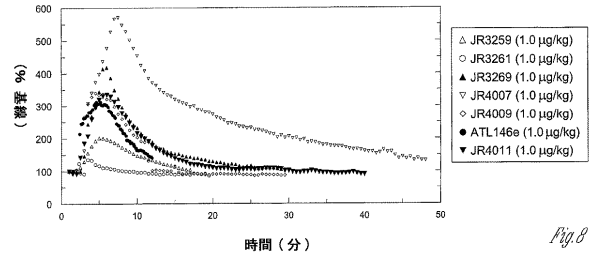
【図 7】



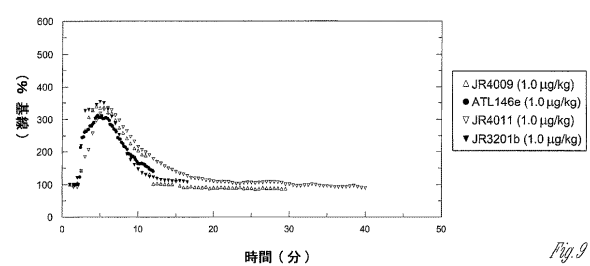
【図 6】



【図 8】



【図 9】



【図 10】

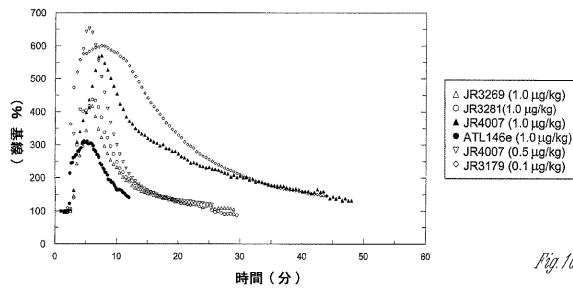


Fig.10

【図 12】

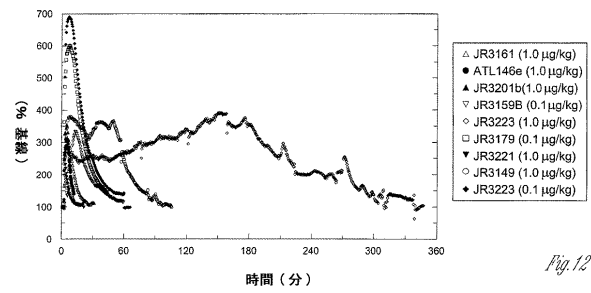


Fig.12

【図 11】

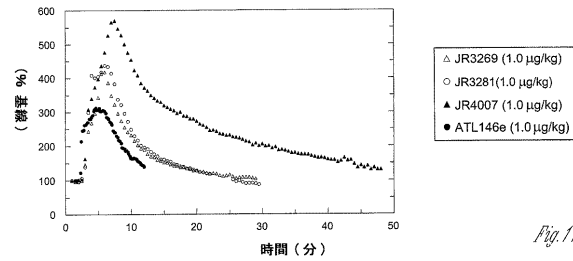


Fig.11

【図 13】

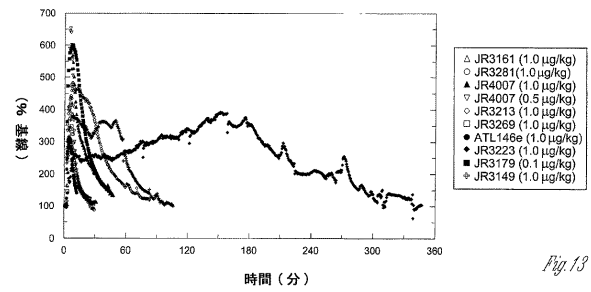


Fig.13

【図 14】

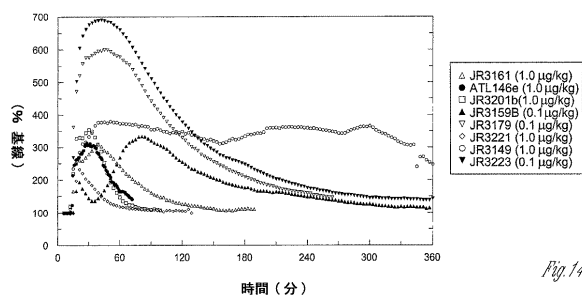


Fig.14

【図 16】

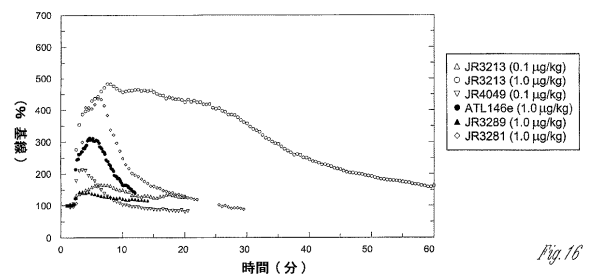


Fig.16

【図 15】

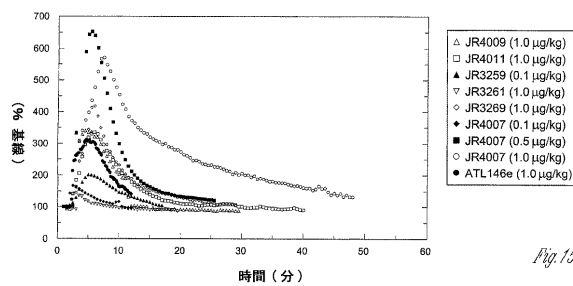


Fig.15

【図 17】

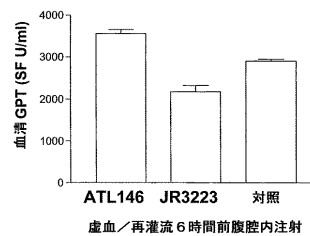


Fig.17

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ジョエル・エム・リンデン
 アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャルロットビル、ハーベスト・ドライブ 2 0 7 番
- (72)発明者 ジェイソン・エム・リーガー
 アメリカ合衆国 2 2 9 1 1 バージニア州シャルロットビル、ターンベリー・サークル 3 3 8 8 番
- (72)発明者 ティモシー・エル・マクドナルド
 アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャルロットビル、ジェファークソン・パーク・サークル 2 6 2 5 番
- (72)発明者 ゲイル・ダブリュー・サリバン
 アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャルロットビル、テイラーズ・ギャップ・ロード 5 6 8 番
- (72)発明者 ローレン・ジーン・マーフリー
 アメリカ合衆国 2 2 9 3 6 バージニア州アーリーズビル、クエイル・リッジ・サークル 8 1 0 番
- (72)発明者 ロバート・アラン・フィグラー
 アメリカ合衆国 2 2 9 3 6 バージニア州アーリーズビル、ブライトン・ドライブ 6 0 1 番

審査官 荒木 英則

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 3 5 1 4 7 (W O , A 1)
 国際公開第 9 8 / 0 5 7 6 5 1 (W O , A 1)
 特開平 0 5 - 1 6 3 2 9 4 (J P , A)
 特表平 0 7 - 5 0 8 7 1 8 (J P , A)
 国際公開第 0 0 / 0 4 4 7 6 3 (W O , A 1)
 RIEGER, J.M., et al., J. Med. Chem., 44, pp.531-539 (2001)
 CRISTALLI, G., et al., J. Med. Chem., 38, pp.1462-1472 (1995)
 ADAH, S.A., et al., Tetrahedron, 53(20), pp.6747-6754 (1997)
 CRISTALLI, G., et al., J. Med. Chem., 37, pp.1720-1726 (1994)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
 C07H 1/00-99/00
 A61K 31/00-31/80
 A61P 1/00-43/00
 CAplus/REGISTRY(STN)