



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0047499
(43) 공개일자 2009년05월12일

(51) Int. Cl.

A61K 31/52 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7004186

(22) 출원일자 2009년02월27일

심사청구일자 2009년04월08일

번역문제출일자 2009년02월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/077410

국제출원일자 2007년08월31일

(87) 국제공개번호 WO 2008/028140

국제공개일자 2008년03월06일

(30) 우선권주장

60/841,842 2006년09월01일 미국(US)

(71) 출원인

씨브이 쎄러퓨텍스, 인코포레이티드

미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브
3172

(72) 발명자

류 샤오 디

미국 94010 캘리포니아주 벌링엄 헤일 드라이브
2415

블랙번 브랜트

미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 아몬드 애비뉴 633

벨라디넬리 루이즈

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 만자니타 애비뉴 205

(74) 대리인

특허법인코리아나

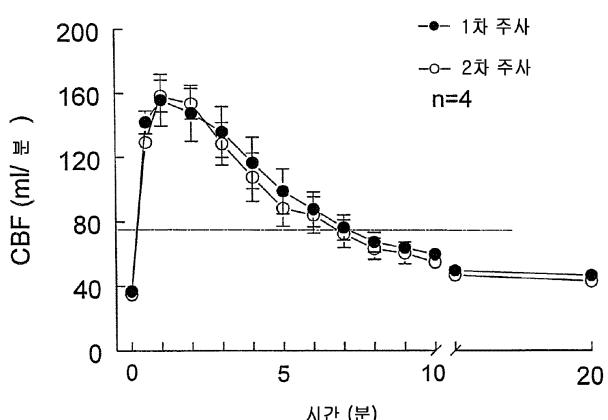
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 심근 조영법 동안에 환자의 순응성을 증가시키기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 1회 투여량의 카페인 및 하나 이상의 아데노신 A_{2A} 수용체 애고니스트를 심근 조영을 받는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 심근 조영시 환자의 순응성을 증가시키는 방법 및 조성물을 개시한다.

대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

50 mg 이상의 카페인, 10 μg 이상의 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체의 양이 약 10 내지 약 600 μg 의 범위인 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 카페인의 양이 약 50 mg 내지 약 1000 mg 의 범위인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 카페인의 양이 약 100 mg 내지 약 500 mg 의 범위인 약학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 카페인의 양이 약 200 mg 내지 약 400 mg 의 범위인 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 CVT-3033, 레가데노손, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 레가데노손인 약학적 조성물.

청구항 8

약 200 mg 내지 약 400 mg 의 카페인, 약 10 μg 내지 약 600 μg 의 레가데노손, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

치료학적 유효량의 카페인 및 10 μg 이상의 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 치료학적 유효량의 카페인이 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 전에 투여되는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 치료학적 유효량의 카페인이 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 120 분 이하 전에 투여되는 방법.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 치료학적 유효량의 카페인이 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 30 분 이하 전에 투여되는 방법.

청구항 13

제 9 항에 있어서, 치료학적 유효량의 카페인이 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여와 동시에 투여되는 방법.

청구항 14

제 9 항에 있어서, 치료학적 유효량의 카페인 및 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 단일 약학적 조성물로서 투여되는 방법.

청구항 15

제 9 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양으로 투여되는 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 1회 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 17

제 15 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 일시 정맥 주사 (iv bolus)로 투여되는 방법.

청구항 18

제 15 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 10 초 미만에 투여되는 방법.

청구항 19

제 9 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 100 μg 초과의 양으로 투여되는 방법.

청구항 20

제 9 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 500 μg 이하의 양으로 투여되는 방법.

청구항 21

제 9 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 100 μg 내지 약 500 μg 범위의 양으로 투여되는 방법.

청구항 22

제 9 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 CVT-3033, 레가데노손, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 23

제 9 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 레가데노손인 방법.

청구항 24

제 9 항에 있어서, 포유류가 인간인 방법.

청구항 25

약 50 mg 내지 약 1000 mg의 카페인, 방사선핵종, 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 인간의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 여기서 심근이 방사선핵종 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 후, 혈류가 부족한 영역에 대해 검사되는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 심근 검사가 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 투여된 시간으로부터 약 1 분 내에 시작되는 방법.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여가 2.5 배 이상의 관상 혈류 증가를 유발하는 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 2.5 배 이상의 관상 혈류 증가가 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여로부터 약 1 분 내에 달성되는 방법.

청구항 29

제 25 항에 있어서, 방사선핵종 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 별도로 투여되는 방법.

청구항 30

제 25 항에 있어서, 방사선핵종 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 동시에 투여되는 방법.

청구항 31

제 25 항에 있어서, 카페인 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 별도로 투여되는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 카페인이 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 120 분 이하 전에 투여되는 방법.

청구항 33

약 50 mg 내지 약 1000 mg 의 카페인 및 약 10 내지 약 600 μ g 의 레가데노손을 인간에게 단일 일시 정맥 주사로 투여하는 것을 포함하는, 인간의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 레가데노손이 약 100 내지 약 500 μ g 범위의 양으로 투여되는 방법.

청구항 35

제 33 항에 있어서, 카페인이 약 100 mg 내지 약 500 mg 범위의 양으로 투여되는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 1 회 투여량의 카페인 및 하나 이상의 아데노신 A_{2A} 수용체 아고니스트를 심근 조영을 받는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 심근 조영 시 환자의 순응성 (tolerability) 을 증가시키는 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 심근 관류 조영 (MPI) 은 관상 동맥 질병의 검출 및 특징화에 유용한 진단 기술이다. 관류 조영은 혈류가 부족한 영역을 확인하기 위해 방사선핵종과 같은 물질을 사용한다. MPI 에서, 혈류를 휴식기에 측정하고, 그 결과를 트레드밀에서 운동을 하는 동안 측정된 혈류와 비교하여 (심장 부하 검사), 상기 활동은 혈류를 자극시키기 위해 필요하다. 불행하게도, 수 많은 환자가 말초 혈관 질병, 관절염 등과 같은 의학적 상태로 인해, 충분한 혈류가 제공되는 것이 요구되는 수준으로 운동할 수 없다.

<3> 그러므로, 짧은 기간 동안 CBF 를 증가시키는 약학적 제제, 특히, 말초 혈관 확장을 유발하지 않는 약학적 제제

가 매우 유용하다. 혈관확장제의 일부 상이한 유형이 통상적으로 관류 조영에 사용되는 것으로 알려져 있다. 디페리다몰은 효과적인 혈관확장제이나, 통증 및 구토와 같은 부작용이 상기 화합물로 치료하는데 있어서 유용성을 제한한다.

<4> 다른 통상적으로 시판되는 혈관확장제는 자연 발생 아데노신의 제형물인 AdenoScan® (Astellas Pharma US, Inc.)이다. 아데노신, 자연 발생 뉴클레오시드는 서브타입 A₁, A_{2A}, A_{2B}, 및 A₃으로 특징화된 아데노신 수용체의 족과 상호작용하여, 그의 생물학적 효과를 나타낸다. 불행하게도, 홍조, 흉곽 불쾌감, 숨가쁨, 두통, 인후, 목 및 턱 통증과 같은 부작용으로 인해 아데노신의 사용이 제한된다. 아데노신의 이러한 역효과는 아데노신의 혈관 확장 효과를 조절하는 A_{2A} 이외의 다른 아데노신 수용체 서브타입의 활성화에 의한 것이다. 더욱이, 아데노신의 짧은 반감기는 상기 방법의 진행 시, 복합 치료를 필요로하고 추가로 그의 사용을 제한한다.

<5> A_{2A} 아데노신 수용체에 대한 다른 잠재적이고 선택적인 아고니스트가 알려져 있다. 예를 들어, MRE-0470 (Medco)는 아데노신의 잠재적이고 선택적인 유도체인 아데노신 A_{2A} 수용체 아고니스트이다. WRC-0470 (Medco)는 조영 시 아주반트로서 사용되는 아데노신 A_{2A} 아고니스트이다. A_{2A} 수용체에 대해 높은 친화도를 갖고, 결과적으로 긴 작용 지속 기간을 갖는 이러한 화합물은 조영에 바람직하지 않다.

<6> 그러므로, 방사선핵종 작용제로 심근 조영을 하기에 유용할 것인, 포유류에서 상응하는 말초 혈관 확장을 유발하지 않으면서 신속하게 최대 관상 혈관 확장을 발생시키는 방법이 여전히 필요하다. 바람직한 화합물은 A_{2A} 아데노신 수용체에 대해 선택적이고, 짧은 작용 지속 기간을 가지므로 (아데노신과 같은 화합물보다 길게 작용함에도 불구하고), 복합 투여에 대한 필요를 미연에 방지한다.

발명의 상세한 설명

<7> 발명의 요약

<8> 하기는 본 발명의 양상이다:

<9> 50 mg 내지 1000 mg의 카페인, 10 μ g 이상의 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

<10> 치료학적 유효량의 카페인 및 10 μ g 이상의 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 카페인이 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트 전에 또는 동시에 포유류에 투여되는 방법.

<11> 카페인 및 약 1000 μ g 이하의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법.

<12> 카페인 및 약 10 내지 약 600 μ g 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법.

<13> 카페인 및 방사선핵종 및 약 10 내지 약 600 μ g 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 A_{2A} 수용체가 1회 투여량으로 투여되는 방법.

<14> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μ g 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 일시 정맥 주사 (iv bolus)로 투여되는 방법.

<15> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μ g 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 10 초 미만에 투여되는 방법.

<16> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μ g 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 10 초 미만에 투여되는 방법.

하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 10 μg 초과의 양으로 투여되는 방법.

- <17> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 100 μg 초과의 양으로 투여되는 방법.
- <18> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트는 600 μg 이하의 양으로 투여되는 방법.
- <19> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 500 μg 이하의 양으로 투여되는 방법.
- <20> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 약 100 μg 내지 약 500 μg 범위의 양으로 투여되는 방법.
- <21> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 CVT-3033, 레가데노손, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- <22> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 심근이 방사선핵종 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 후, 혈류가 부족한 영역에 대해 검사되는 방법.
- <23> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 심근이 방사선핵종 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 후, 혈류가 부족한 영역에 대해 검사되며, 심근 검사가 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 투여된 시점으로부터 약 1 분 내에 시작되는 방법.
- <24> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여가 2.5 배 이상의 관상 혈류 증가를 유발하는 방법.
- <25> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여가 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여로부터 약 1 분 내에 달성되는, 2.5 배 이상의 관상 혈류 증가를 유발하는 방법.
- <26> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 방사성 핵종 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 각각 투여되는 방법.
- <27> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 방사성 핵종 및 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트가 동시에 투여되는 방법.
- <28> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분

A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여가 약 5 분 미만 동안 2.5 배 이상의 관상 혈류 증가를 유발하는 방법.

- <29> 카페인 및 방사성 핵종 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법으로서, 상기 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여가 약 3 분 미만 동안 2.5 배 이상의 관상 혈류 증가를 유발하는 방법.
- <30> 카페인 및 약 10 내지 약 600 μg 범위의 양의 레가데노손을 단일 일시 정맥 주사로 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법.
- <31> 카페인 및 약 100 내지 500 μg 범위의 양의 레가데노손을 단일 일시 정맥 주사로 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 혈관확장제 유도 심근 부하 관류 조영 시 환자의 순응성을 증가시키는 방법.
- <32> 상기 방법 모두에서, 포유류는 전형적으로 인간이다.
- <33> 상기 방법 모두에서, 1회 투여량은 단일 일시 정맥 주사로 투여된다.
- <34> 상기 방법 모두에서, 하나 이상의 방사선핵종은 심근 조영을 촉진하기 위해, A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 전, 투여 시 또는 투여 후에 투여된다.
- <35> 발명의 상세한 설명
- <36> 효능있는 부분 A_{2A} 아고니스트는 조영제의 투여 전 또는 조영제와 동시에 첨가된 경우, 심근 조영의 보조제로서 유용하다. 적절한 조영제는 $^{201}\text{탈륨}$ 또는 $^{99\text{m}}\text{테크네튬-세스타미비}$, $^{99\text{mTc}}\text{테보록심}$, 및 $^{99\text{mTc}}\text{(III)}$ 이다.
- <37> 조성물은 구강, 정맥 내로, 표피를 통해 또는 투여를 위해 업계에 알려진 임의의 다른 수단에 의해 투여될 수 있으며, 일시 정맥 주사로 치료제를 투여하는 것이 바람직하다.
- <38> CBF 를 증가시키나 말초 혈류는 현저히 증가시키지 않는, 새롭고 효능있는 부분 A_{2A} 아고니스트가 확인되었다. 부분 A_{2A} 아고니스트, 및 특히 레가데노손 및 CVT-3033 은 투여 시 빠르게 발현하고 짧은 지속 기간을 갖는다. 이러한 신규 화합물의 예상외의 새롭게 확인된 장점은 단일 일시 정맥 주사로 매우 소량이 투여되는 경우 매우 유용하다는 것이다. 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트는 10 μg 이상 내지 600 μg 이하의 양으로 투여될 수 있고, 임의의 부작용이 있다고 하더라도 아주 적으며 여전히 효과적이다. 최적 정맥 내 투여량은 하나 이상의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 약 100 내지 약 500 μg 으로 포함할 것이다. 상기 양은 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 분의 속력으로, 지속적으로 IV 에 전형적으로 투여되는 아데노신에 비해, 예상외로 작다. 아데노신과 달리, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트, 특히 레가데노손 및 CVT-3033 의 동일한 투여량이 환자의 체중과 상관없이 인간 환자에게 투여될 수 있다. 따라서, 심근 조영을 위해 일시 정맥 주사로 일정한 일회량의 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하는 것은 시간 및 체중 의존하여 아데노신을 투여하는 것보다 매우 간단하고, 오차가 적은 경향이 있다.
- <39> 카페인이 심근 조영시 투여된 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트에 대한 환자의 순응성을 개선시킨다는 것이 놀랍게도 발견되었다 특히, 카페인이 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트를 투여하기 전 또는 투여 시 환자에게 투여되는 경우, 환자의 순응성이 개선된다. 환자의 순응성 개선은 예를 들어, CBF 의 감소 및/또는 카페인 투여가 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트 레가데노손에 대한 순응성을 개선시킨다는 것을 증명하는 인간 환자에 대한 보고에 의해 증명되었다.
- <40> 카페인은 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 전에 포유류, 바람직하게는 인간 환자에게 투여될 수 있다. 사전 투여는 치료학적 유효량의 카페인이 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 시점에서 포유류의 혈액에 남아있도록 하는, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 전 시점에서의 투여를 말한다. 더욱 바람직하게는, 사전 투여는 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여 전 약 120 분 이하, 훨씬 더 바람직하게는 30 분 이하에서의 카페인 투여를 말한다.
- <41> 대안적으로, 카페인은 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트와 동시에 투여될 수 있다. 그를 위해, 카페인은 약학적

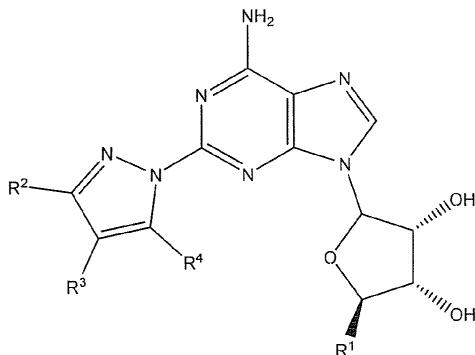
조성물을 함유하는 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트에 혼입될 수 있거나, 별도의 약학적 조성물로서 투여될 수 있다.

<42> 카페인은 치료학적 유효량의 본 발명의 조성물 및 본 발명의 방법에 따라서 포유류에 투여될 것이다. 치료학적 유효량은 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트의 투여에 대한 포유류의 순응성을 개선시키기에 충분한 카페인의 양일 것이다. 통상적으로, 치료학적 유효량은 약 50 mg 내지 약 1000 mg 범위의 카페인 투여량일 것이다. 더욱 바람직하게는, 카페인의 투여량은 약 100 mg 내지 약 500 mg의 범위일 것이다. 가장 바람직하게는, 카페인의 투여량은 약 200 mg 내지 약 400 mg의 범위일 것이다.

<43> 카페인은 액체 또는 고체의 약학적 투여량으로 포유류에 투여될 수 있다. 상기 거론된 것과 같이, 카페인은 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트와 함께 또는 그와 독립적으로 투여될 수 있다. 카페인이 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트와 함께 투여되는 경우, 그의 조합은 단일 일시 정맥 주사로 투여되는 것이 바람직하다. 카페인이 독립적으로 투여되는, 즉, 부분 A_{2A} 수용체 아고니스트와 별도로 투여되는 경우, 카페인은 고체 경구 투여형-정제로서, iv 주입 또는 일시 정맥 주사로, 또는 카페인을 탄 액체와 같은 액체로서, 또는 커피 또는 차와 같은 자연 발생 카페인 함유 액체로서 투여되는 것을 포함하는 임의의 알려진 방식으로 투여될 수 있다.

<44> 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및/또는 그의 유도체는 비경구투여를 위해, 용액 또는 동결건조 분말로서 제형화될 수 있다. 분말은 사용 전에 적절한 희석제 또는 다른 약학적으로 허용가능한 담체를 첨가하여 재구성될 수 있다. 액체 형태로 사용되는 경우, 본 발명의 조성물은 바람직하게는 완충액, 등장액, 수용액 내로 혼입될 수 있다. 적절한 희석제의 예는 등장 생리식염수, 물 내 표준 5 %의 포도당, 및 나트륨 또는 암모늄 아세테이트 완충액이다. 상기 액체 제형물은 비경구 투여를 위해 적절하나, 또한 경구 투여에서도 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 폴리비닐피롤리디논, 젤라틴, 히드록시셀룰로스, 아카시아, 폴리에틸렌 글리콜, 만니톨, 나트륨 클로라이드, 나트륨 시트레이트와 같은 부형제 또는 당업자에게 알려진 임의의 다른 부형제를 첨가하는 것이 바람직할 수 있다.

<45> 본 발명의 방법에서 유용한 A_{2A} 아데노신 수용체에 대한 잠재적이고 선택적인 아고니스트인 화합물의 일차 부류는 하기의 화학식을 갖는 2-아데노신 N-피라졸 화합물이다:



<46>

(여기서,

<48> R¹ = CH₂OH, -CONR⁵R⁶;

<49> R² 및 R⁴는 H, C₁₋₆알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬 및 아릴 치환기는 할로, CN, CF₃, OR²⁰ 및 N(R²⁰)₂로 임의로 치환되나, 단, R²가 수소가 아닌 경우 R⁴는 수소이고, R⁴가 수소가 아닌 경우 R²는 수소이고;

<50> R³는 독립적으로 C₁₋₁₅ 알킬, 할로, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰, 및 OCON(R²⁰)₂, -CONR⁷R⁸, C₂₋₁₅ 알케닐, C₂₋₁₅ 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기

알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 치환기는 할로, 알킬, NO_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, 및 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 임의의 치환된 헤테로아릴, 아릴, 및 헤테로시클릴 치환기는 할로, NO_2 , 알킬, CF_3 , 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아미드, NCOR^{22} , $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}_2\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, SR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CN 및 OR^{20} 로 임의로 치환되고;

<51> R^5 및 R^6 은 각각 H , 및 할로, NO_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, 및 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 및 2 개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-15} 알킬로부터 독립적으로 선택되며, 상기 각각의 임의의 치환된 헤테로아릴, 아릴, 및 헤테로시클릴 치환기는 할로, NO_2 , 알킬, CF_3 , 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미드, 아릴아미드, 헤테로아릴아미드, NCOR^{22} , $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, SR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CN 및 OR^{20} 로 임의로 치환되고;

<52> R^7 및 R^8 은 각각 수소, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 치환기는 할로, NO_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, 및 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각각의 임의의 치환된 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릴 치환기는 할로, NO_2 , 알킬, CF_3 , 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아미드, NCOR^{22} , $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, SR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CN 및 OR^{20} 로 임의로 치환되고;

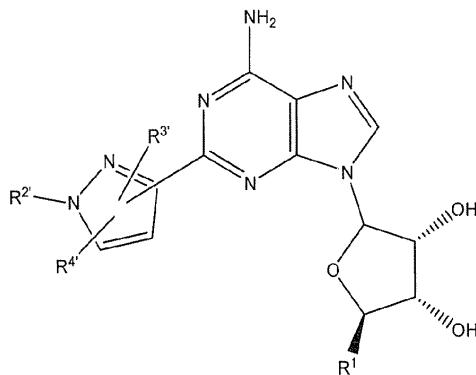
<53> R^{20} 은 H , C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아미드, CN , O-C_{1-6} 알킬, CF_3 , 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

<54> R^{22} 는 C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아미드, CN , O-C_{1-6} 알킬, CF_3 , 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환됨).

<55> 본 발명의 화합물의 관련 군에서,

- <56> R^3 는 C_{1-15} 알킬, 할로, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $-CONR^7R^8$, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기는 할로, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} 또는 $CON(R^{20})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각각의 임의의 헤테로아릴 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, CF_3 , CN , 및 OR^{20} 로 임의로 치환되고;
- <57> R^5 및 R^6 은 H , 및 하나의 임의의 아릴 치환기 및 할로 또는 CF_3 로 임의로 치환된 각각의 임의의 아릴 치환기를 포함하는 $C_{1-C_{15}}$ 알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- <58> R^7 은 C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬, 알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴 치환기는 할로, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , CN , OR^{20} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의 임의의 헤테로아릴 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, CF_3 , CN , 또는 OR^{20} 로 임의로 치환되고;
- <59> R^8 은 수소 및 C_{1-15} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <60> R^{20} 은 H , C_{1-4} 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬 및 아릴 치환기는 하나의 알킬 치환기로 임의로 치환되고;
- <61> R^{22} 는 1 내지 3 개의 알킬기로 각각 임의로 치환된, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <62> 화합물의 또 다른 관련 군에서,
- <63> $R^1 = CH_2OH$;
- <64> R^3 는 CO_2R^{20} , $-CONR^7R^8$ 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 치환기는 할로, C_{1-6} 알킬, CF_3 및 OR^{20} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 및 2 개의 치환기로 임의로 치환되고;
- <65> R^7 은 수소, C_{1-8} 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 아릴, CF_3 , CN , OR^{20} 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각각의 임의의 아릴 치환기는 할로, 알킬, CF_3 , CN , 및 OR^{20} 로 임의로 치환되고;
- <66> R^8 은 수소 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <67> R^{20} 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.
- <68> 본 발명의 화합물의 또 다른 관련 부류에서,
- <69> $R^1 = CH_2OH$;
- <70> R^3 는 CO_2R^{20} , $-CONR^7R^8$, 및 할로, C_{1-3} 알킬 및 OR^{20} 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <71> R^7 은 수소, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;
- <72> R^8 은 수소이고,

- <73> R^{20} 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.
- <74> 바람직한 구현예에서, R^3 는 가장 바람직하게는 $-CO_2Et$ 및 $-CONHET$ 로부터 선택된다.
- <75> 화합물의 또 다른 관련 부류에서,
- <76> $R^1 = -CONHET$,
- <77> R^3 는 CO_2R^{20} , $-CONR^7R^8$, 및 할로, C_{1-3} 알킬, CF_3 또는 OR^{2-} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 및 2 개의 치환기로 임의로 치환된 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <78> R^7 은 수소, 및 할로, CF_3 , CN 및 OR^{20} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <79> R^8 은 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <80> R^{20} 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <81> 더욱 바람직한 구현예에서, R^8 은 바람직하게는 수소이고, R^7 은 바람직하게는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{20} 은 바람직하게는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <82> 상세한 유용한 화합물은 하기로부터 선택된다:
- <83> 에틸 1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-카르복실레이트,
- <84> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[4-(4-클로로페닐)피라졸릴]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <85> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[4-(4-메톡시페닐)피라졸릴]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <86> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[4-(4-메틸페닐)피라졸릴]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <87> (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-일)-N-메틸카르복사미드,
- <88> 1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-카르복실산,
- <89> (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-일)-N,N-디메틸카르복사미드,
- <90> (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-일)-N-에틸카르복사미드,
- <91> 1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-카르복사미드,
- <92> 1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-일)-N-(시클로펜틸메틸)카르복사미드,
- <93> (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-일)-N-[(4-클로로페닐)메틸]카르복사미드,
- <94> 에틸 2-[(1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}피라졸-4-일)카르보닐아미노]아세테이트, 및 그의 혼합물.
- <95> 본 발명의 방법에서 유용한, A_{2A} 아데노신 수용체에 대한 잠재적이고 선택적인 아고니스트인 화합물의 이차 부류는 하기의 화학식을 갖는 2-아데노신 C-피라졸 화합물이다:



<96>

<97> (여기서,

<98> R^1 은 상기에 정의된 것과 같고;

<99> $R^{2'}$ 는 수소, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤�테로아릴 치환기는 할로, NO_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}COR^{22}$, $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$, $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $CONR^{20}SO_2R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $OCONR^{20}SO_2R^{22}$, $OC(O)R^{20}$, $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$, 및 $OCON(R^{20})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각각의 임의의 헤테로아릴, 아릴, 및 헤�테로시클릴 치환기는 할로, NO_2 , 알킬, CF_3 , 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아미드, $NCOR^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $OC(O)R^{20}$, $OC(O)N(R^{20})_2$, SR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, CN 및 OR^{20} 로 임의로 치환되고;

<100>

$R^{3'}$, $R^{4'}$ 는 각각 수소, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤�테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴, 할로, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $SO_2NR^{20}COR^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$, $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $CONR^{20}SO_2R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $OCONR^{20}SO_2R^{22}$, $OC(O)R^{20}$, $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$, 및 $OCON(R^{20})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤�테로시클릴, 및 헤�테로아릴 치환기는 할로, NO_2 , 헤�테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $SO_2NR^{20}COR^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$, $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $CONR^{20}SO_2R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $OCONR^{20}SO_2R^{22}$, $OC(O)R^{20}$, $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$, 및 $OCON(R^{20})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각각의 임의의 헤�테로아릴, 아릴, 및 헤�테로시클릴 치환기는 할로, NO_2 , 알킬, CF_3 , 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤�테로아릴 아미드, $NCOR^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $OC(O)R^{20}$, $OC(O)N(R^{20})_2$, SR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, CN 및 OR^{20} 로 임의로 치환되고;

<101>

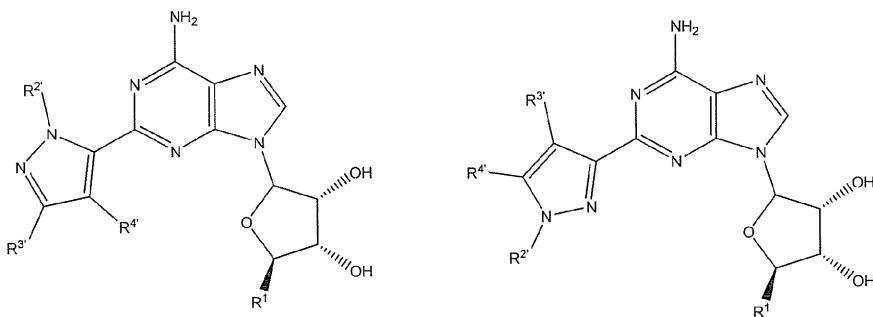
R^5 , R^6 , R^{20} , 및 R^{22} 은 또한 상기 정의된 것과 같고,

<102>

단, $R^1 = CH_2OH$ 인 경우, $R^{3'}$ 는 H 이고, $R^{4'}$ 도 H 이고, 상기 피라졸 고리는 $C^{4'}$ 를 통해 부착되고, $R^{2'}$ 는 H 가

아님).

<103> 선택된 화합물이 하기의 화학식 중 하나를 갖는 경우:

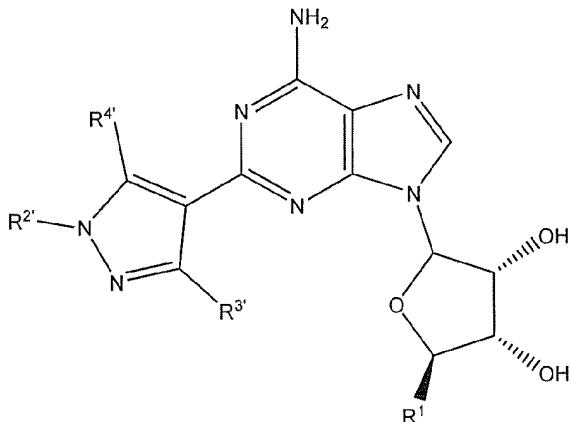


<104>

<105> R^1 은 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이고; $R^{2'}$ 는 수소, C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬은 아릴, CF_3 , CN 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각각의 임의의 아릴 치환기는 할로, 알킬, CF_3 또는 CN 으로 임의로 치환되고; $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각각 수소, 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 더욱 바람직하게는 $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각각 수소인 것이 바람직하다.

<106>

본 발명의 화합물이 하기의 화학식을 갖는 경우:



<107>

<108> R^1 은 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이고; $R^{2'}$ 는 수소, 및 페닐로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, $R^{2'}$ 는 벤질 및 페닐로부터 선택되고; $R^{3'}$ 는 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 아릴, CF_3 , CN 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 및 2 개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 각각의 임의의 아릴 치환기는 할로, 알킬, CF_3 또는 CN 으로 임의로 치환되고; $R^{4'}$ 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 $R^{4'}$ 는 수소 및 메틸로부터 선택된다.

<109>

화합물의 더욱 상세한 부류는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

<110> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-벤질피라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,

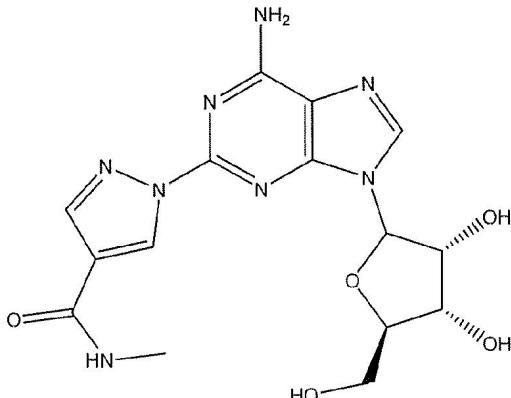
<111> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-(1-펜틸피라졸-4-일)퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,

<112> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-(1-메틸피라졸-4-일)퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,

<113> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-(메틸에틸)피라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,

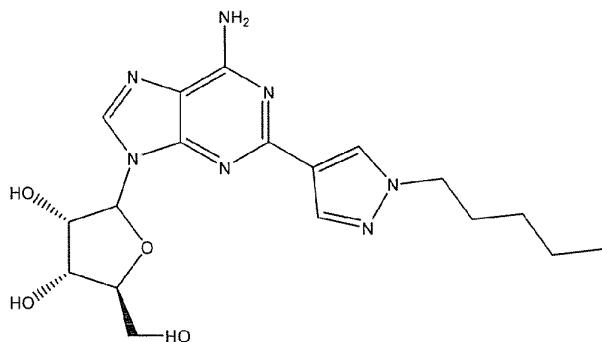
<114> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-(3-페닐프로필)피라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,

- <115> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-(4-*t*-부틸벤질)파라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <116> (4S,2R,3R,5R)-2-(6-아미노-2-파라졸-4-일퓨린-9-일)-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <117> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-펜트-4-에닐파라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <118> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-데실파라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <119> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-(시클로헥실메틸)파라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <120> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-(2-페닐에틸)파라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <121> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-1-(3-시클로헥실프로필)파라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올,
- <122> (4S,2R,3R,5R)-2-{6-아미노-2-[1-(2-시클로헥실에틸)파라졸-4-일]퓨린-9-일}-5-(히드록시메틸)옥솔레인-3,4-디올, 및 그의 조합.
- <123> A_{2A} 아데노신 수용체에 대해 매우 유용하고 잠재적이고 선택적인 아고니스트는 레가데노순 또는 하기의 화학식을 갖는 (1-{9-[*(4S,2R,3R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일]-6-아미노퓨린-2-일}파라졸-4-일)-N-메틸카르복사미드이다:*



<124>

<125> 짧은 작용 기간을 갖는 선택적인 부분 A_{2A} 아데노신 수용체 아고니스트로서 유용한 다른 바람직한 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



CVT-3033

<126>

<127> CVT-3033은 심장학적 조영에서의 아주반트로서 특히 유용하다.

<128>

상기 확인된 화합물의 일차 및 이차 부류는 미국 특허 제 6,403,567 및 6,214,807에 더욱 상세히 기재되고, 각각의 명세서는 본원에서 참조로서 인용된다.

<129>

하기의 정의는 본원에서 사용되는 용어에 적용한다.

- <130> "할로" 또는 "할로겐" - 단독 또는 조합으로 모든 할로겐, 즉, 클로로 (Cl), 플루오로 (F), 브로모 (Br), 요오드 (I) 를 의미한다.
- <131> "히드록실" 은 -OH 기를 언급한다.
- <132> "티올" 또는 "메트캡토" 는 -SH 기를 언급한다.
- <133> "알킬" - 단독 또는 조합으로 1 내지 20 개, 바람직하게는 1 내지 15 개의 탄소 원자 (상세히 정의되지 않는 한) 를 함유하는 알칸-유래 라디칼을 의미한다. 이것은 직쇄 알킬, 분지형 알킬 또는 시클로알킬이다. 바람직하게는 직쇄 또는 분지형 알킬기는 1-15, 더욱 바람직하게는 1 내지 8, 훨씬 더욱 바람직하게는 1-6, 또 더욱 바람직하게는 1-4, 가장 바람직하게는 1-2 개의 탄소 원자를 함유하고, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등이다. 용어 "저급 알킬" 은 본원에서 바로 앞에 기재된 직쇄 알킬기를 설명하기 위해 본원에서 사용된다. 바람직하게는, 시클로알킬기는 고리당 3-8, 더욱 바람직하게는 3-6 개의 고리원의 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계, 예컨대, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 아다만틸 등이다. 알킬은 또한 시클로알킬 부분을 함유하거나 그에 의해 방해된, 직쇄 또는 분지형 알킬기를 포함한다. 직쇄 또는 분지형 알킬기는 안정한 화합물을 제조하기 위한 임의의 사용가능한 지점에 부착된다 그의 예는 4-(이소프로필)-시클로헥실에틸 또는 2-메틸-시클로프로필펜틸을 포함하나, 그에만 제한되는 것은 아니다. 치환된 알킬은 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 및 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 모노- 또는 디-치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 임의로 치환된 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노 등의 치환기 또는 1 내지 3 개의 기로 독립적으로 치환된, 앞서 정의된 직쇄 알킬, 분지형 알킬, 또는 시클로알킬기이다.
- <134> "알케닐" - 단독 또는 조합으로 2-20, 바람직하게는 2-17, 더욱 바람직하게는 2-10, 훨씬 더욱 바람직하게는 2-8, 가장 바람직하게는 2-4 의 탄소 원자 및 하나 이상, 바람직하게는 1-3, 더욱 바람직하게는 1-2 개의, 가장 바람직하게는 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는, 직쇄, 분지형 또는 시클릭 탄화수소를 의미한다. 시클로알킬기의 경우에서, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합의 컨쥬게이션은 고리에 방향족성을 부여하지는 않는다. 탄소-탄소 이중 결합은 시클로프로필을 제외한 시클로알킬 부분, 또는 직쇄 또는 분지형 부분에 함유될 수 있다. 알케닐기의 예는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥세닐알킬 등을 포함한다. 치환된 알케닐은 안정한 화합물을 생성하기 위한 임의의 사용가능한 지점에 부착된, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 및 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 모노- 또는 디-치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 임의로 치환된 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐 등의 치환기 또는 1 내지 3 개의 기로 독립적으로 치환된, 상기 정의된 직쇄 알케닐, 분지형 알케닐 또는 시클로알케닐이다.
- <135> "알키닐" - 단독 또는 조합으로 하나 이상, 바람직하게는 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는, 2-20, 바람직하게는 2-17, 더욱 바람직하게는 2-10, 훨씬 더 바람직하게는 2-8, 가장 바람직하게는 2-4 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 알키닐기의 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐 등을 포함한다. 치환된 알키닐은 안정한 화합물을 생성하기 위한 임의의 사용가능한 지점에 부착된, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 및 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 모노- 또는 디-치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 임의로 치환된 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐 등의 치환기 또는 1 내지 3 개의 기로 독립적으로 치환된, 상기 정의된 직쇄 알키닐 또는 분지형 알키닐이다.
- <136> "알킬 알케닐" 은 -R-CR'=CR'' R''' 기를 언급하고, 상기 R 은 저급알킬 또는 치환된 저급 알킬이고, 상기 R', R'', R''' 은 독립적으로 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤트아릴, 또는 하기 정의될 치환된 헤트아릴일 수 있다.
- <137> "알킬 알키닐" 은 -RC□CR' 기를 언급하고, 상기 R 은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고, 상기 R' 는 수소,

저급알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤트아릴, 또는 하기에 기재될 치환된 헤트아릴이다.

<138> "알콕시" 는 -OR 기를 나타내고, 상기 R 은 정의된 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 또는 치환된 시클로헤테로알킬이다.

<139> "알킬티오" 는 -SR, -S(O)_{n=1-2-R} 기를 나타내고, 상기 R 은 본원에서 정의된 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴킬 또는 치환된 아릴킬이다.

<140> "아실" 은 -C(O)R 기를 나타내고, 상기 R 은 본원에서 정의된 수소, 저급 알킬 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴 등이다.

<141> "아릴옥시" 는 -OAr 기를 나타내고, 상기 Ar 은 본원에서 정의된 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴기이다.

<142> "아미노" 는 NRR' 기를 나타내고, 상기 R 및 R' 는 독립적으로 본원에서 정의된 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤트아릴, 또는 치환된 헤트아릴 또는 아실일 수 있다.

<143> "아미도" 는 -C(O)NRR' 기를 나타내고, 상기 R 및 R' 는 독립적으로 본원에서 정의된 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴일 수 있다.

<144> "카르복실" 은 -C(O)OR 기를 나타내고, 상기 R 은 본원에서 정의된 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤트아릴, 및 치환된 헤트아릴이다.

<145> "아릴" - 단독 또는 조합으로 바람직하게는 5-7, 더욱 바람직하게는 5-6 개의 고리원의 시클로알킬로 임의로 카르보시클릭 융합된 및/또는 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 및 알킬, 아릴, 헤테로아릴기로 임의로 모노- 또는 디-치환된 아미노, 아미디고, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 임의로 치환된 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노 등의 치환기 또는 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸을 의미한다.

<146> "치환된 아릴" 은 하나 이상의 작용기, 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카르복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등으로 임의로 치환된 아릴을 언급한다.

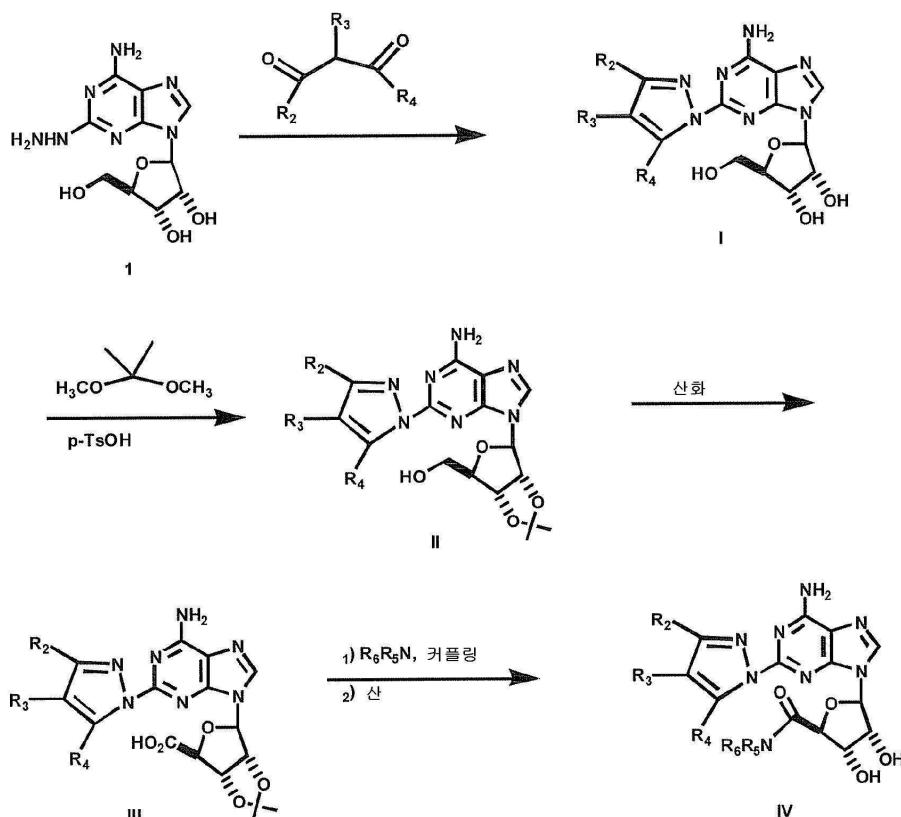
<147> "헤테로사이클" 은 단일 고리 (예를 들어, 모르폴리노, 피리딜 또는 퓨릴) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 나프트피리딜, 퀴녹살릴, 퀴놀리닐, 인돌리지닐 또는 벤조[b]티에닐), 및 고리내에서 하나 이상의 헤테로 원자, 예컨대, N, O 또는 S 를 갖고, 임의로 비치환되거나 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카르복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등으로 치환될 수 있는 포화, 불포화 또는 방향족 카르보시클릭기를 언급한다.

<148> "헤테로아릴" - 단독 또는 조합으로 5 또는 6 개의 고리 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리, 또는 하나 이상, 바람직하게는 1-4, 더욱 바람직하게는 1-3, 훨씬 더욱 바람직하게는 1-2 개의 기 0, S, 및 N 으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 함유하고, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 및 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 모노- 또는 디-치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 임의로 치환된 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노 등의 치환기 또는 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된, 8 내지 10 개의 원자를 갖는 비시클릭 방향족기를 의미한다. 또한 헤테로아릴은 산화된 S 또는 N, 예컨대, 설피닐, 설포닐 및 3차 고리 질소의 N-산소을 포함하는 것을 의미한다. 탄소 또는 질소 원자는 안정한 방향족 고리가 유지되는, 헤테로아릴 고리 구조의 부착점이다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 트리아지닐, 퓨라닐, 벤조퓨릴, 인돌릴 등이다. 치환된 헤테로아릴은 안정한 화합물을 제조하기 위해 사용가능한 탄소 또는 질소에 부착된 치환기를 함유한다.

- <149> "헤테로시클릴" - 단독 또는 조합으로 고리 내 1 내지 3 개의 탄소 원자가 O, S 또는 N 의 헤테로원자에 의해 대체되고, 임의로 벤조 융합되거나 5-6 개의 고리원의 융합된 헤테로아릴이고/이거나 시클로알킬의 경우에서와 같이 임의로 치환된, 5 내지 10 개의 원자를 갖는 비-방향족 시클로알킬기를 의미한다. 또한 헤테로시클릴은 산화된 S 또는 N, 예컨대, 살피닐, 살포닐 및 3차 고리 질소의 N-산화물을 포함하는 것을 의미한다. 부착점은 탄소 또는 질소 원자에 있다. 헤테로 시클릴기의 예는 테트라히드로퓨라닐, 디히드로페리디닐, 페페리디닐, 페롤리디닐, 페페라지닐, 디히드로벤조퓨릴, 디히드로인돌릴 등이다. 치환된 헤테로시클릴은 안정한 화합물을 제조하기 위해 사용가능한 탄소 또는 질소에 부착된 치환기 질소를 함유한다.
- <150> "치환된 헤테로아릴" 은 하나 이상의 작용기, 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카르복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등으로 임의로 모노 또는 폴리 치환된 헤테로사이클을 언급한다
- <151> "아랄킬" 은 -R-Ar 기를 언급하고, 상기 Ar 은 아릴기이고, 상기 R 은 저급알킬 또는 치환된 저급 알킬기이다. 아릴기는 임의로 비치환되거나 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카르복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등으로 치환될 수 있다.
- <152> "헤테로알킬" 은 -R-Het 기를 언급하고, 상기 Het 는 헤테로사이클기이고, 상기 R 은 저급알킬기이다. 헤테로알킬기는 임의로 비치환되거나 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카르복실, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등으로 치환될 수 있다.
- <153> "헤테로아릴알킬" 은 -R-HetAr 기를 언급하고, HetAr 은 헤테로아릴기이고, R 은 저급알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 헤�테로아릴알킬기는 임의로 비치환되거나 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등으로 치환될 수 있다.
- <154> "시클로알킬" 은 이가 시클릭 또는 3 내지 15 개의 탄소 원자를 함유하는 폴리시클릭 알킬기를 언급한다.
- <155> "치환된 시클로알킬" 은 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등을 갖는, 하나 이상의 치환기를 포함하는 시클로알킬기를 언급한다.
- <156> "시클로헤테로알킬" 은 고리 탄소 원자 중 하나 이상이 헤테로원자 (예를 들어, N, O, S 또는 P) 로 대체된 시클로알킬기를 언급한다.
- <157> "치환된 시클로헤테로알킬" 는 하나 이상의 치환기, 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카르복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등을 함유하는, 본원에 정의된 시클로헤테로알킬기를 언급한다.
- <158> "알킬 시클로알킬" 는 -R-시클로알킬기를 나타내고, 상기 시클로알킬은 시클로알킬기이고, 상기 R 은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 시클로알킬기는 임의로 비치환되거나 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카르복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등으로 치환될 수 있다.
- <159> "알킬 시클로헤테로알킬" 는 -R-시클로헤테로알킬기를 나타내고, 상기 R 은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 시클로헤테로알킬기는 임의로 비치환되거나 예를 들어, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아미노, 아미도, 카르복실, 아세틸렌, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤트아릴, 치환된 헤트아릴, 니트로, 시아노, 티올, 살파미도 등으로 치환될 수 있다.
- <160> 상기 확인된 화합물의 일차 부류를 반응식 1-4 로 약술한 것과 같이 제조할 수 있다.
- <161> 화학식 IV 를 갖는 화합물을 반응식 1 에 나타난 것과 같이 제조할 수 있다.

<162>

반응식 1.



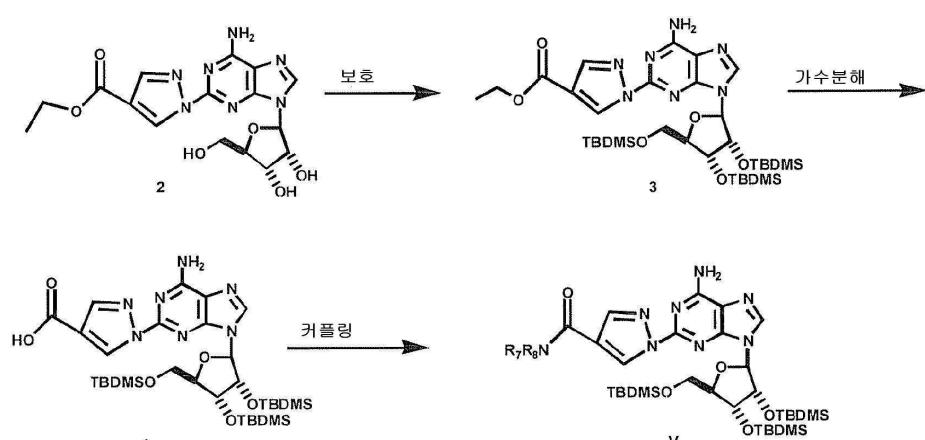
<163>

<164>

화합물 I 는 화합물 1 을 80 °C 에서 AcOH와 MeOH 의 혼합물 중의 적절히 치환된 1,3-디카르보닐과 반응시켜 제조할 수 있다 (Holzer 등의, *J. Heterocycl. Chem.* (1993)30, 865). 산의 존재 하에, 화합물 I 을 2,2-디메톡시프로판과 반응시켜 수득할 수 있는 화합물 II 는 과망간산 칼륨 또는 염화크롬산 피리디늄을 사용하여, 구조적으로 유사한 화합물에 기반하는 카르복실산 III 로 산화될 수 있다 (M. Hudlicky, (1990) *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monographs, American Chemical Society, Washington D. C.). DCC (M. Fujino 등의, *Chem. Pharm. Bull.* (1974), 22, 1857), PyBOP (J. Martinez 등의, *J. Med. Chem.* (1988)28, 1874) 또는 PyBrop (J. Caste 등의, *Tetrahedron*, (1991), 32, 1967) 커플링 조건을 사용하여, 화학식 HNR^6R^7 을 갖는 일차 또는 이차 아민과 화합물 III 의 반응으로 화합물 IV 를 산출할 수 있다.

<165>

반응식 2.



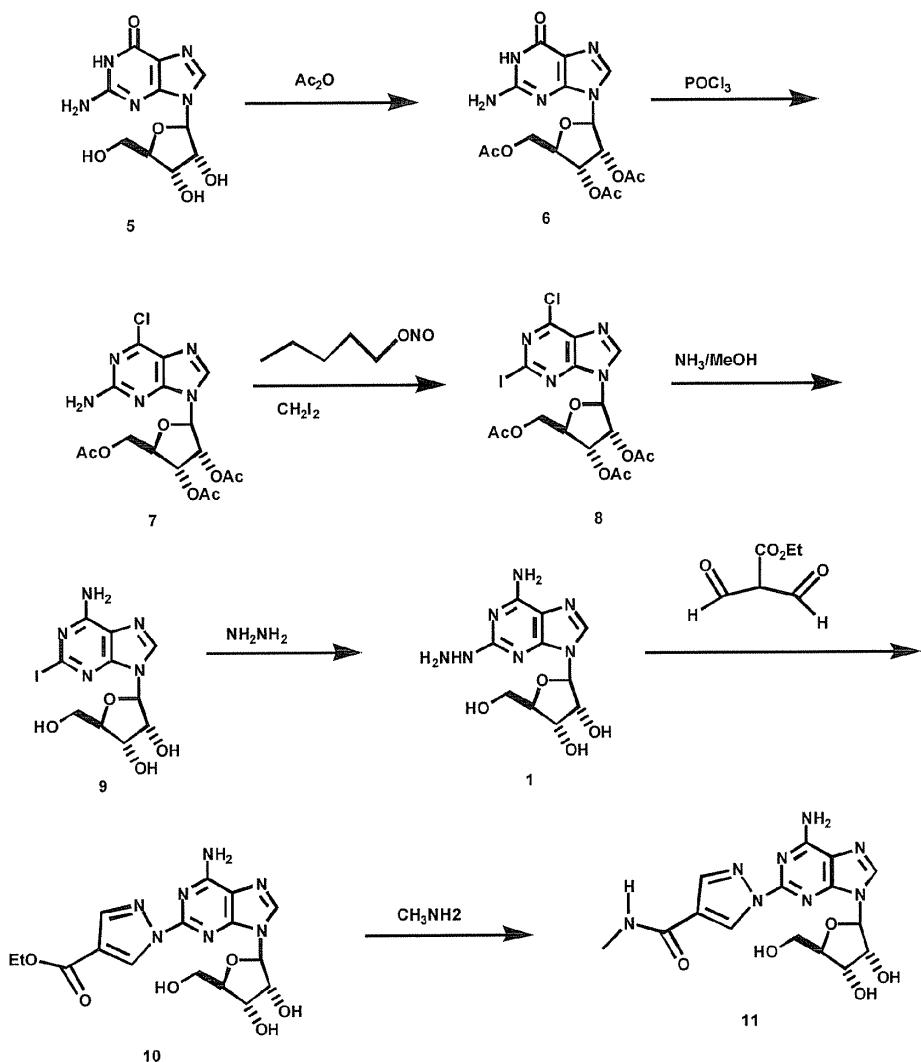
<166>

<167>

화합물 V 를 반응식 2 에 나타난 것과 같이 제조할 수 있다. DMF 에서 화합물 2 를 TBDMSCl 및 이미다졸과 처리한 다음, NaOH 를 사용하여 에틸 에스테르를 가수분해시켜 Tri TBDMS 유도체 4 를 수득할 수 있다. DCC (M. Fujino 등의, *Chem. Pharm. Bull.* (1974), 22, 1857), PyBOP (J. Martinez 등의, *J. Med. Chem.* (1988)

28, 1874) 또는 PyBrop (J. Caste 등의. *Tetrahedron*, (1991), 32, 1967) 커플링 조건을 사용하여, 화학식 HNR^6R^7 을 갖는 일차 또는 이차 아민과 화합물 4의 반응으로 화합물 V를 산출하였다.

<168> 반응식 3.

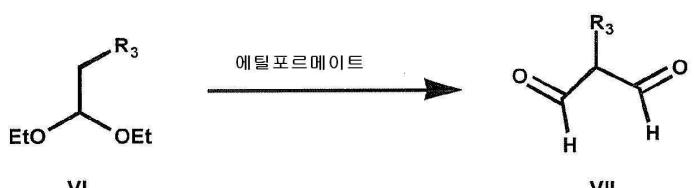


<169>

<170> 화합물 11의 상세한 합성은 반응식 3으로 예시된다. 시판되는 구아노신 5를 상기 언급된 것과 같이 트리아세테이트 6으로 전환하였다 (M. J. Robins and B. Uznanski, *Can. J. Chem.* (1981), 59, 2601-2607). Cerster 등의 문헌에 있는 방법에 따라 제조된 화합물 7 (J. F. Cerster, A. F. Lewis, and R.K. Robins, *Org. Synthesis*, 242-243)을 상기 기재된 두 단계로 화합물 9로 전환하였다 (V. Nair 등의, *J. Org. Chem.*, (1988), 53, 3051-3057). 화합물 1을 80 °C에서 에탄올 중의 히드라진 히드레이트와 화합물 9를 반응시켜 수득하였다. 80 °C의 AcOH 및 MeOH의 혼합물에서, 화합물 1과 에톡시카르보닐말론디알데히드의 축합으로 화합물 10을 제조하였다. 과량의 메틸아민에서 화합물 10을 가열하여 화합물 11을 산출하였다.

<171> 1,3-디알데히드 VII의 합성을 반응식 4에 기재하였다.

<172> 반응식 4



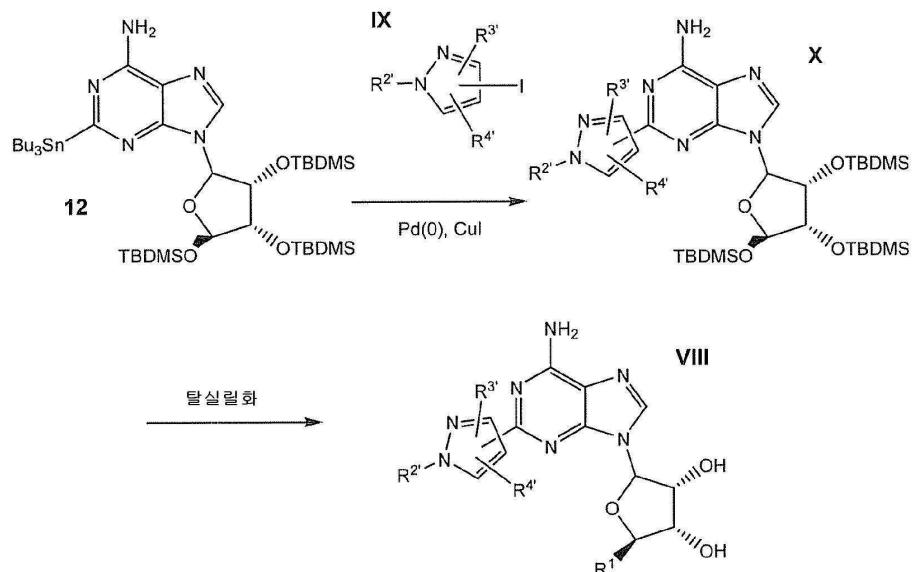
<173>

<174> NaH의 존재 하에, 3,3-디에톡시프로피오네이트 또는 3,3-디에톡시프로피오니트릴 또는 1,1-디에톡시-2-니트로

에탄 VI ($R^3 = CO_2R$, CN 또는 NO_2) 와 에틸 또는 메틸 포르메이트의 반응으로 디알데하يد VII 을 산출하였다 (Y. Yamamoto 등의, *J. Org. Chem.* (1989) 54, 4734).

<175> 상기 기재된 화합물의 이차 부류를 반응식 5-9 에 약술된 것과 같이 제조할 수 있다.

<176> 반응식 5



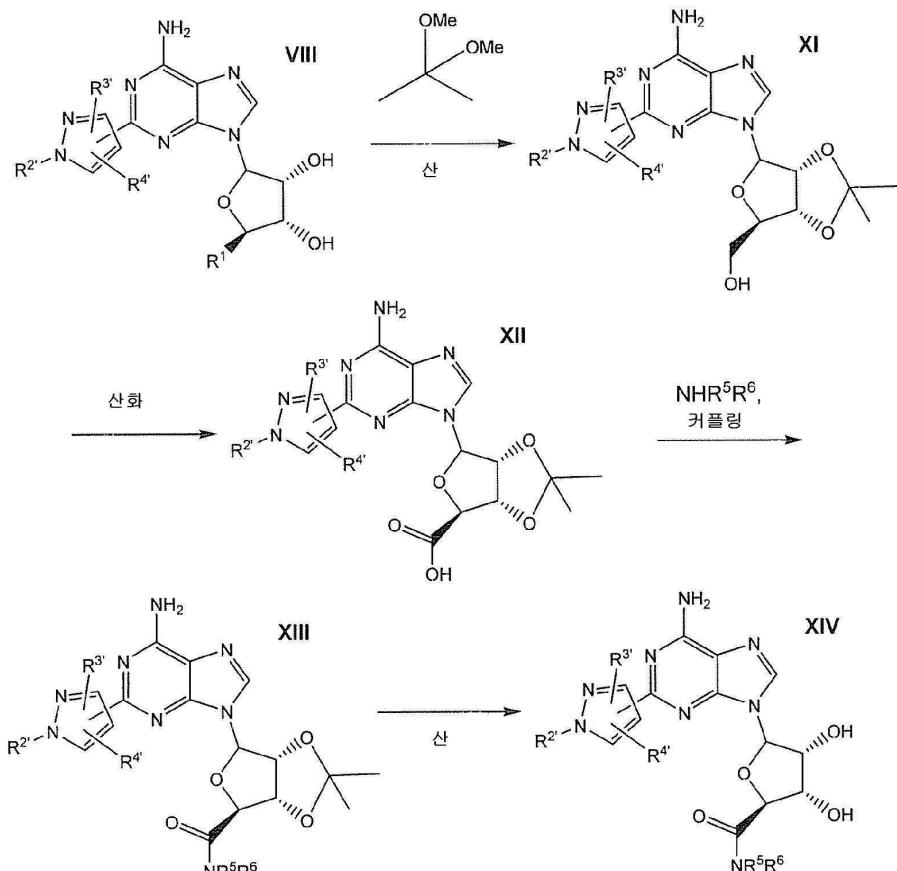
<177>

<178> 반응식 5 에 나타난 것과 같이, 화학식 VIII 를 갖는 화합물을 구리염의 존재 또는 부재 하에, 화합물 12 를 화학식 IX 에 의해 나타나는 할로-피라졸과 팔라듐 매개 커플링 (반응식 8 에 나타난 합성) (K. Kato 등의. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6833-6841; Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, Tsuji, John Wiley and Sons, 1995) 시킨 다음, TBAF 또는 NH_4F 로 탈-보호하여 제조하였다. 화합물 12 의 제조는 상기 기재되었고 (K. Kato 등의. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6833-6841), 반응식 11 로 약술된다.

<179> 화학식 XIV 를 갖는 화합물을 반응식 6 에 나타난 것과 같이 제조할 수 있다.

<180>

반응식 6



<181>

<182>

산의 존재 하에, 화합물 VII을 2,2-디메톡시프로판과 반응시켜 수득될 수 있는 화합물 XI을 과망간산 칼륨 또는 염화크롬산 피리디늄 등을 사용하여, 구조적으로 유사한 화합물에 기반한 카르복실산 XII로 산화시킬 수 있다 (Jones 등의, *J. Am. Chem. Soc.* (1949), 71, 3994.; Hudlicky, *Oxidations in organic chemistry*, American Chemical Society, Washington D. C., 1990).

<183>

DCC (Fujino 등의, *Chem. Pharm. Bull.* (1974), 22, 1857), PyBOP (J. Martinez 등의, *J. Med. Chem.* (1988), 28, 1967) 또는 PyBrop (J. Caste 등의, *Tetrahedron*, (1991), 32, 1967) 커플링 조건을 사용하여, 화학식 NHR⁵R⁶의 일차 또는 이차 아민과 화합물 XII의 반응으로 화합물 XIII를 산출할 수 있다.

<184>

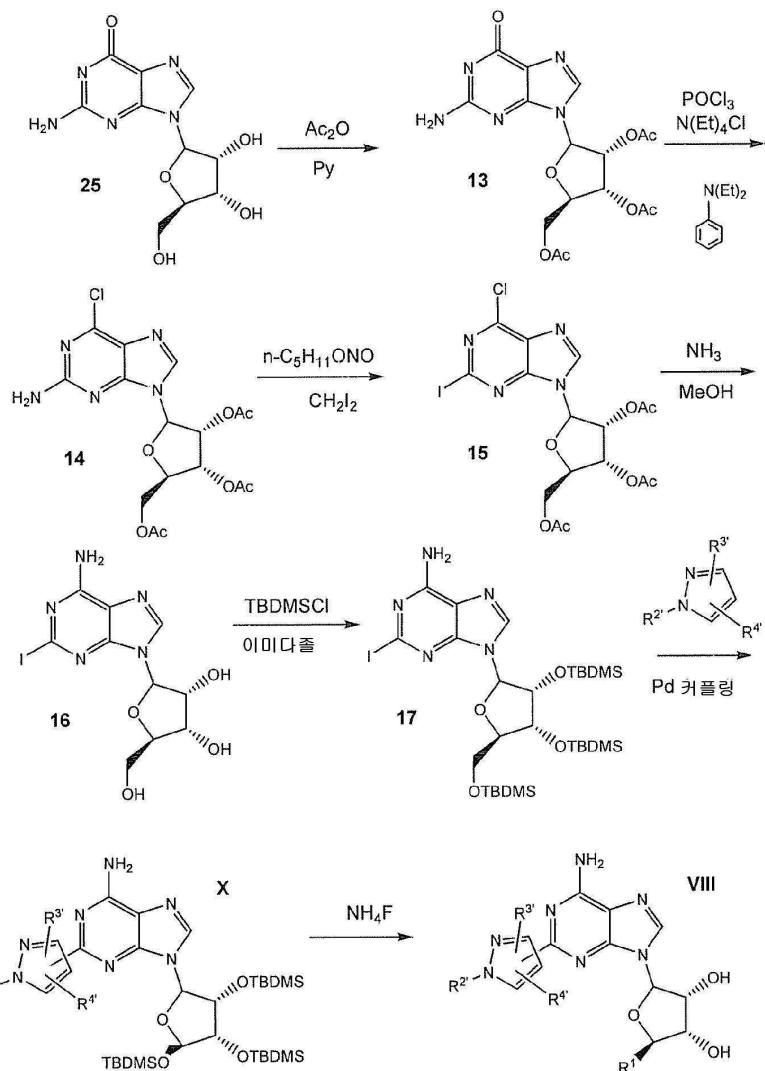
80 %의 아세트산 수용액 (T. W. Green and P. G. M. Wuts, (1991), *Protective Groups in Organic Synthesis*, A, Wiley-Interscience publication) 또는 무수 HCl (4N)으로의 가열에 의해 화합물 XIII의 탈보호를 수행하여, 화학식 XIII의 화합물을 수득할 수 있다.

<185>

대안적으로, 반응식 VIII를 갖는 화합물을 또한 반응식 7에 나타난 Suzuki 유형 커플링으로 제조할 수 있다.

<186>

반응식 7



<187>

<188>

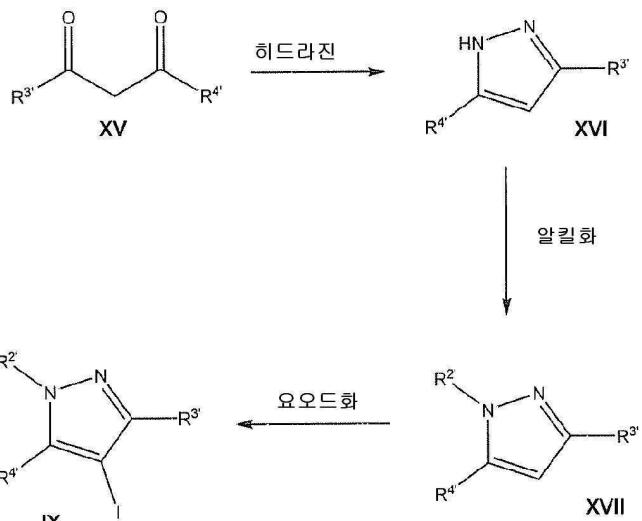
2-요오도아데노신 16 을 문헌에 기재된 방법에 따라 구아노신 25 로부터 4 단계로 제조할 수 있다 (M. J. Robins 등의, *Can. J. Chem.* (1981), 59, 2601-2607; J. F. Cerster 등의, *Org. Synthesis*, 242-243; V. Nair 등의, *J. Org. Chem.*, (1988), 53, 3051-3057). 염기의 존재 하에 16 를 적절히 치환된 피라졸-보론산과 팔라듐 매개 Suzuki 커플링시켜 화학식 VIII 를 갖는 최종 화합물을 제공할 수 있다 (A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* (1982), 15, 178). 필요하다면, 6 에 있는 2',3',5' 히드록실을 Suzuki 커플링 전에 TBDMS 에테르로 보호 할 수 있다.

<189>

화학식 IX 를 갖는 화합물은 시판되거나 반응식 8 에 나타난 단계에 따라 제조할 수 있다.

<190>

반응식 8



<191>

<192>

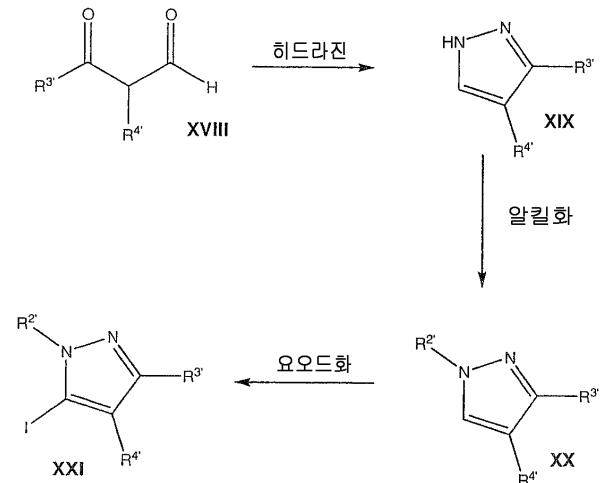
적절한 용매중의 화학식 XV의 1,3-디케토 화합물을 히드라진과 축합하여 화학식 XVI를 갖는 피라졸을 제공할 수 있다 (R.H.Wiley 등의, *Org. Synthesis*, Coll. Vol IV (1963), 351). 이러한 피라졸은 다양한 알킬 할라이드와 N-알킬화되어, 화학식 XVII의 화합물을 산출할 수 있고, 상기 화합물에서의 요오드화는 화학식 IX를 갖는 4-요오드 유도체를 제공한다 (R. Huttel 등의, *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1955), 593, 200).

<193>

화학식 XXI를 갖는 5-요오도피라졸을 반응식 9에 약술된 단계를 따라 제조할 수 있다.

<194>

반응식 9



<195>

<196>

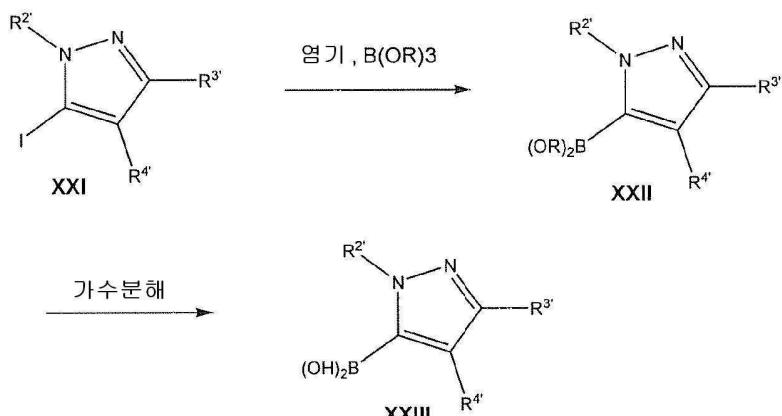
적절한 용매 중의 화학식 XVIII의 1,3-디케토 화합물을 히드라진과 축합하여 화학식 XIX를 갖는 피라졸을 산출할 수 있다. 이러한 피라졸은 다양한 알킬 할라이드와 N-알킬화되어, 화학식 XX의 화합물을 산출할 수 있다. 강한 염기로 5-H를 추출한 다음, 요오드로 퀸칭하여 화학식 XXI를 갖는 5-요오드 유도체를 제공할 수 있다 (F. Effenberger 등의, *J. Org. Chem.* (1984), 49, 4687).

<197>

4- 또는 5-요오도피라졸을 반응식 10에 나타난 것과 같이, 해당하는 보론산으로 변형시킬 수 있다.

<198>

반응식 10



<199>

<200>

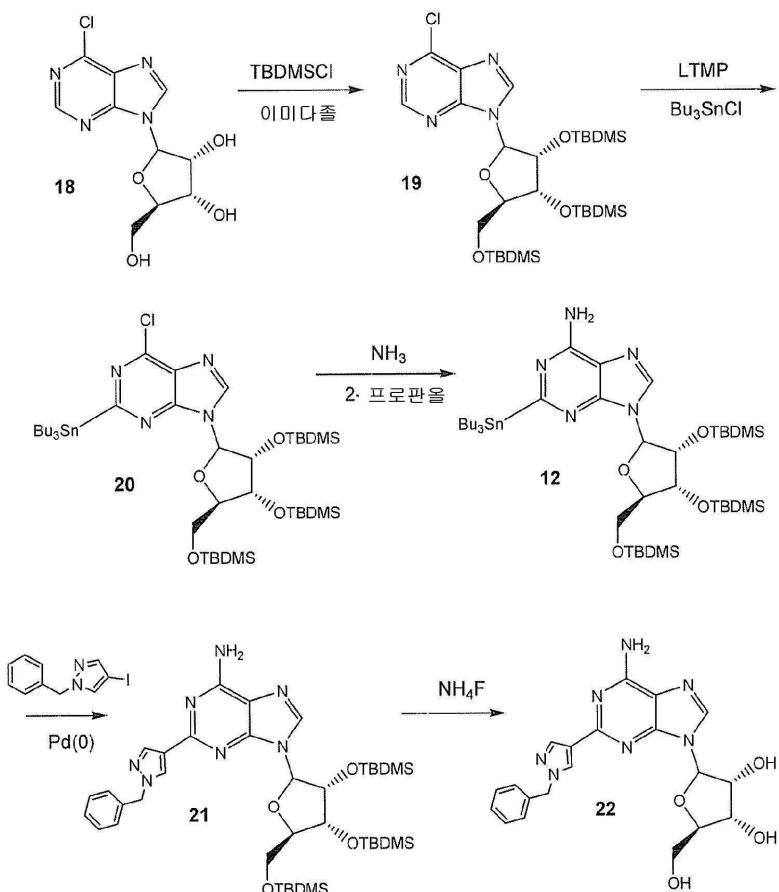
n-buLi 로의 금속전이에 이어서, 트리메틸보레이트로 처리하여 화학식 XXII 를 갖는 화합물을 산출할 수 있고, 그 화합물을 가수분해하여 화학식 XXIII 를 갖는 보론산을 제공할 수 있다 (F. C. Fischer 등의, RECUEIL (1965), 84, 439).

<201>

하기 반응식 11 에 나타난 것과 같이, 2-스탄닐아데노신 12 를 문헌에 기재된 방법에 따라, 시판되는 6-클로로 퓨린 리보솜으로부터 세 단계로 제조하였다 (K. Kato 등의, *J. Org. Chem.* (1997), 62, 6833-6841).

<202>

반응식 11



<203>

<204>

Tri TBDMS 유도체는 DMF 에서 18 을 TBDMCl 및 이마다졸로 처리하여 수득될 수 있다. LTMP 로의 리튬화에 이어서, 트리 n-부틸 염화 주석으로 퀸칭하여 오직 2-스탄닐 유도체 20 만을 산출하였다. 2-프로판올에서 가암모니아 분해를 하여 2-스탄닐아데노신 12 를 산출하였다. Pd(PPh3)4 및 CuI 의 존재 하에 12 와 1-벤질-4-요오도파라졸을 Stille 커플링시켜 21 을 산출하였다 (K. Kato 등의, *J. Org. Chem.* (1997), 62, 6833-6841).

6841). 메탄올에서 2',3' 또는 5' 히드록실 상의 실릴기를 0.5 M 의 불화암모늄으로 탈보호시켜, 우수한 수율로 22 를 산출하였다.

<205> 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 방법은 상기 기재된 것에만 제한되는 것은 아니다. 추가 방법이 하기의 출처에서 발견될 수 있고, 참조로서 포함된다 (J. March, Advanced Organic Chemistry; Reaction Mechanisms and Studies (1992), A Wiley Interscience Publications; and J. Tsuji, Palladium reagents and catalysts-Innovations in organic synthesis, John Wiley and Sons, 1995).

<206> 본 발명의 최종 화합물이 염기성 기를 함유하는 경우, 산 부가 염이 제조될 수 있다. 화합물의 산 첨가 염은 적절한 용매에서, 모 화합물 및 과량의 산, 예컨대, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 아세트산, 말레산, 숙신산 또는 메탄 술폰산으로부터 표준 방식으로 제조된다. 염산 염 형태가 특히 유용하다. 최종 화합물이 산 성기를 함유하는 경우, 양이온 염이 제조될 수 있다. 전형적으로 모 화합물은 적절한 양이온을 함유하는 과량의 알칼리성 시약, 예컨대, 히드록시드, 카르보네이트 또는 알콕시드로 처리된다. Na^+ , K^+ , Ca^{+2} 및 NH_4^+ 와 같은 양이온은 약학적으로 허용가능한 염으로 존재하는 양이온의 예이다. 특정 화합물은 또한 허용가능 할 수 있는 내염 또는 양쪽성이온 (zwittcrion) 을 형성한다.

<207> 본 발명은 이제 완전히 기재되었고, 본 발명의 주제 또는 범위를 벗어나지 않는 한, 수 많은 변화 및 변경이 있을 수 있다는 것이 당업자들에게 있어서 명백할 것이다.

실시예

실시예 1

<208> 관상 혈관 확장에 대한 카페인 (1 내지 10 mg/kg) 의 효과 및 레가데노손 ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$, IV) 에 의한 혈류역학적 변화를 의식있는 개에서 측정하였다. 카페인은 관상 혈관 확장의 지속 기간을 투여량-의존적으로 감소시키나, 레가데노손에 의해 유도된 최대 관상 충혈을 감소시키지는 않았다. 카페인 (4 내지 10 mg/kg) 은 평균 동맥 혈압 및 심박수에 대한 레가데노손의 효과를 현저히 감소시켰다. 상기 결과는 A_{2A} 아데노신 수용체 아고니스 트로의 약리학적 부하 시험 전에 즉시 카페인을 소비하는 것이 약물에 의해 유발되는 관상 혈관 확장의 지속 기간을 단축시킬 수 있다는 것을 제시하였다.

<210> 약어 목록:

<211> CBF : 관상 혈류

<212> MAP : 평균 동맥 혈압

<213> HR : 심박수

<214> LVSP : 좌심실 수축압

방법

<216> 16 마리의 20-30 kg 체중의 만성 조건부여 수컷 잡견이 연구에 사용되었다. 동물 프로토콜은 뉴욕 의대의 동물 관리 및 사용 위원회 협회에 의해 승인되었고, 미국 국립보건원의 실험용 동물 관리 및 사용 지침을 따랐다.

수술 과정

<218> 개를 아세프로마진 (0.3 mg/kg, IM) 으로 안정시키고, 펜토바르비탈 나트륨 (25 mg/kg, IV) 으로 마취시켰다. 삽관 후, 개에게 인위적으로 실내 공기로 산소 공급시켰다. 멀균 기술을 사용하여 제 5 늑간 공간에서 개흉을 실시하였다. Tygon 도관 (Cardiovascular Instruments, Wakefield, MA) 을 하행 혈부 대동맥 내로 삽입하고, 또 다른 도관을 좌심방 내로 삽입하였다. 9 마리의 개에서, 초음파 유량 변환기 (Transonic Systems, Ithaca, NY) 를 좌회선 관상 동맥 주변에 놓았다. 고체-상태 압력계 (P6.5, Konisberg Instruments, Pasadena, CA) 를 첨단을 통해 좌심실 내로 넣었다. 혈부를 충으로 봉했다. 도관 및 와이어를 피하로 관통시키고, 개의 목덜미 피부를 통해 밖으로 빼냈다. 실험의 수행 전, 개를 수술에서 회복시키고, 시험대에 누워있도록 조작했다.

관상 혈류 및 혈류역학적 측정

<220> 압력전달계 변환기 (P23 ID, LDS Test and Measurement, Valley View, OH) 에 대동맥 도관을 연결시켜 위상성

동맥 혈압을 측정하였다. 좌심실압을 고체 압력계로 측정하였다. 음향투과 유량계 (T206, Transonic Systems, Ithaca, NY) 를 사용하는 초음파 유량 변환기로부터 CBF (mL/분) 을 측정하였다. 레가데노손-유도 관상 혈관 확장을 설명하기 위해 두 개의 지표를 사용하였다: 1) CBF 의 최대 증가 및 2) 2-배 증가된 CBF 의 지속 기간 (CBF 가 기준 CBF 의 2 배 이상의 수준으로 상승되는 시간의 기간). 모든 압력 및 유동 데이터를 획득하고, Ponemah System (Version 3.30 또는 4.20, LDS Test and Measurement, Valley View, OH) 을 사용하여 분석하였다. MAP 및 HR 을 상성 혈압으로부터 계산하고, LV dP/dt_{Max} 를 좌심실 수축압으로부터 계산하였다.

<221> 실험 프로토콜

<222> 실험 당일, 개를 시험대에 놓고, 실험을 실행하는 동안 조용히 눕혀놓았다. 도관을 다리의 말초 혈관으로 삽입하고, 개를 방해하지 않고 약물이 투여되도록 주입선을 부착하였다. MAP, HR 및 CBF 가 안정된 후, 실험을 시작하였다.

<223> MAP 및 HR 에 대한 카페인의 단독 효과, 및 혈장 카페인 농도의 측정 (I 부):

<224> 한 군으로 각각의 개에 대해 세 개의 실험을 수행하였다. 각 실험에서, 개에 2, 4 또는 10 mg/kg 의 투여량으로 카페인의 IV 주사 (1 내지 3 분에 걸쳐) 를 놓았다. 각각의 개들은 랜덤 방식으로, 카페인의 1 회 투여량을 3 회 이하로 받았다 (다른 날에). MAP 및 HR 을 120 분 동안 연속으로 기록하고, 혈장 카페인 농도를 측정하기 위해 3 mL 의 혈액을 카페인을 투여 후 2.5, 5, 15, 30, 60, 90 및 120 분에서 대동맥 도관으로부터 채취했다.

<225> 레가데노손-유도 관상 혈관 확장에 대한 카페인의 효과 및 혈류역학적 변화 (II 부):

<226> 각각의 개에게 5 μ g/kg 의 레가데노손의 IV 주사를 놓았다. 45 분 후, 1 mg/kg 의 카페인 (IV) 을 투여했다. 카페인의 주사 후 약 45 분에, 레가데노손의 2 차 주사를 놓았다. LVSP, LV dP/dt_{Max}, MAP, HR 및 CBF 을 연속으로 기록하였다. 레가데노손의 주사 후, 1, 3, 5, 15, 30, 45 및 60 분에 좌심방 도관으로부터 혈액 샘플을 채취했다.

<227> 다음 날, 상이한 투여량의 카페인 (2, 4 또는 10 mg/kg) 으로 동일한 개에서 프로토콜 및 혈액 샘플링을 반복하였다.

<228> 4 마리의 개에서, 레가데노손-유도 관상 혈관 확장의 반응 급강 현상이 있는지를 측정하기 위해 90 분 간격으로 (혈액 샘플링 없이) 레가데노손 (5 μ g/kg, IV) 을 두 번 투여했다.

<229> 약물

<230> 15% 의 프로필렌 글리콜 (pH 7) 을 사용하여 제조되었고, 주입전 생리식염수에서 희석되는 CV Therapeutics, Inc 사의 멀균 모액 (Lot#: 803604, 0.08 mg/mL) 으로서 레가데노손을 공급하였다. 카페인을 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) 에서 구입하고, 생리식염수 (10 mg/mL) 에 용해하였다.

<231> 통계 분석

<232> 기준 및 약물 투여 후 지정 시점에서의 인자 간 사이의 차이에 대한 통계학적 유의성을 Tukey's 검정에 따라 일원 반복 측정 ANOVA 를 사용하여 측정하였다. 카페인의 부재 및 존재하의 레가데노손에 대한 반응 간의 차이에 대한 통계학적 유의성을 Tukey's 검정에 따라 이원 반복 측정 ANOVA 를 사용하여 측정하였다. $p < 0.05$ 를 갖는 결과가 의미있는 것으로 고려된다. 통계 분석을 위해 컴퓨터 소프트웨어 패키지 (SigmaStat 2.03) 을 사용하였다. 모든 데이터는 평균 \pm SEM 으로 제시되었다.

<233> 결과

<234> MAP 및 HR 에 대한 카페인의 단독 효과, 및 혈장 카페인 농도

<235> 2 mg/kg 의 카페인의 IV 주사는 MAP 및 HR 의 현저한 변화를 유발시키지 않았다. 4 mg/kg 의 카페인은 HR 의 현저한 변화없이, 주사 후 2.5 및 5 분에서 ~ 12 mm Hg 까지 MAP 의 현저한 변화를 유발하였다. 10 mg/kg 의 카페인은 MAP 의 미미한 증가를 유발하였으나 (2.5, 5 및 15 분에서 5 내지 9 mm Hg, $p > 0.05$), 주사 후 30 내지 120 분에 HR 을 16 내지 24 박동수/분으로 감소시키지는 않았다. 혈장 카페인 농도는 카페인 주사 후 30 내지 120 분의 비교적 좁은 범위 내에서 유지되었다 (표 1). 이러한 결과를 기준으로, 카페인 투여후 45 분이 CBF 의 레가데노손-유도 변화 및 혈류역학적 변화에 대한 카페인의 효과를 측정하기 위해 최적

인 것으로 결론냈다.

표 1 의식있는 개에서의 MAP 및 HR에 대한 카페인 (IV)의 효과, 및 카페인 혈장 농도

	기준	2.5 분	5 분	15 분	30 분	60 분	90 분	120 분
MAP (mm Hg)								
2 mg/kg	107±4	110±5	108±3	106±4	104±4	112±5	111±7	109±6
4 mg/kg	97±3	109±6*	108±6*	99±4	103±4	104±2	108±4*	104±4
10 mg/kg	99±4	109±5	107±3	105±4	101±3	107±4	104±6	102±2
HR (박동수/분)								
2 mg/kg	95±6	95±5	91±5	85±6	81±7	90±9	87±5	88±6
4 mg/kg	100±8	104±5	102±4	88±6	90±7	85±7*	90±7	86±5
10 mg/kg	103±5	100±4	101±4	93±5	87±5*	83±2*	80±5*	80±4*
카페인 수준 (μM)								
2 mg/kg	—	19±0.98	15±0.29	12±0.19	11±0.10	9.9±0.11	9.1±0.11	8.7±0.18
4 mg/kg	—	35±0.93	28±1.28	22±0.89	20±0.74	17±1.07	17±0.64	16±0.98
10 mg/kg	—	76±3.00	67±2.19	52±1.37	47±2.14	45±1.22	41±1.78	37±1.78

MAP: 평균 동맥 혈압

HR: 심박수

평균 ± SEM, n = 5 (카페인 수준에 대해 n=6).

기준은 카페인의 주사 전의 값이다.

기준과 비교해 * p < 0.05

<236>

레가데노손-유도 관상 혈관 확장에 대한 카페인의 효과

시간 대조 군:

<237>

4 마리의 개에서, 레가데노손 ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$)의 IV 주사는 CBF의 현저한 증가를 유발하였다. 최대 CBF는 $37 \pm 1 \text{ mL}/\text{분}$ 의 기준값에서 $178 \pm 17 \text{ mL}/\text{분}$ 으로 증가했고, 2 배 증가된 CBF의 지속 기간은 401 ± 45 초였다.

레가데노손의 이차 주사는 90 분 후와 동일한 관상 혈관 확장을 유발하였다 (도 1). 최대 CBF는 $35 \pm 1 \text{ mL}/\text{분}$ 의 기준값에서 $176 \pm 6 \text{ mL}/\text{분}$ 으로 증가하였고, 2 배 증가된 CBF의 지속 기간은 395 ± 43 초였다.

레가데노손의 두 번의 주사에 의해 유발된 기준 CBF, 최대 CBF 또는 2 배 증가된 CBF의 지속 기간에서 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다 (도 1).

레가데노손-유도 관상 혈관 확장에 대한 카페인의 효과:

<238>

카페인의 부재 하에, 레가데노손 ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$)의 IV 주사는 CBF를 $34 \pm 2 \text{ mL}/\text{분}$ 의 기준값에서 $191 \pm 7 \text{ mL}/\text{분}$ 의 최고점 증가시켰고, 레가데노손에 의해 유발된 2-증가된 CBF 지속 기간은 515 ± 71 초 (n=8)였다.

<243> CBF 의 기준값은 카페인 처리 전 및 후 (1, 2, 4, 및 10 mg/kg 의 투여 후 45 분) 에 현저히 다르지 않았다. 1, 2, 4 및 10 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 레가데노손에 의해 유발된 CBF 의 최대 증가는 대조군으로부터 현저히 감소되지는 않았다 (카페인의 부재 하). 레가데노손에 의해 유도된 CBF 의 최대 증가는 1, 2, 4 및 10 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 각각 단지 2 ± 3, -0.7 ± 3, -16 ± 5 및 -13 ± 8 % 로만 변했다 (모두 p > 0.05, 도 2). 대조적으로, 레가데노손에 의해 유발된 2 배 증가된 CBF 의 지속 기간은 시험된 카페인의 모든 투여량에서 현저히 감소했다. 2 배 증가된 CBF 의 지속 기간의 감소는 1, 2, 4 및 10 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 각각 17 ± 4, 48 ± 8, 62 ± 5 및 82 ± 5 % 였다 (모두 p < 0.05) (도 4). 그러나, 레가데노손 증가된 CBF 는 여전히 1, 2 및 4 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 3 분 이상 동안 기준 수준의 2 배 이상으로 유지되었다.

<244> **레가데노손 및 카페인의 혈장 농도:**

<245> 카페인의 부재 하에, 레가데노손 (5 µg/kg) 의 IV 주사는 1 분 내에 최고점에 도달하고 빠르게 하강하는, 짧게 지속되는 혈장 레가데노손 농도 증가를 유발하였다. 레가데노손의 약동학 프로파일은 1, 2, 4 또는 10 mg/kg 의 카페인에 의해 변경되지 않았다 (도 3).

<246> 혈장 카페인 농도는 1, 2, 4 및 10 mg/kg 의 카페인의 투여 후 45 분 및 레가데노손의 2 차 주사 바로 전 (도 3에서 하부 패널에서의 시간 0) 에서, 각각 5 ± 0.2, 10 ± 0.6, 18 ± 0.8 및 52 ± 1.8 µM 였다. 주사 전 시점 (시간 0) 에서부터 레가데노손의 이차 주사 후 30 분까지, 혈장 카페인 농도는 비교적 안정한 수준으로 유지되었다 (도 3, 하부 패널).

<247> **레가데노손-유도 변화에 대한 카페인의 혈류역학적인 효과**

<248> 표 2 는 카페인의 부재 또는 1, 2, 4 및 10 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 레가데노손의 투여 후 상이한 시점에서 MAP 및 HR 의 값을 나타낸다 (최대 반응은 포함되지 않았다). 1, 2, 4 또는 10 mg/kg 의 카페인이 표 2 에 나타난 것과 같이 카페인 투여 후 45 분에 현저히 혈류역학을 변경시키지는 않았다 (대조군 및 1, 2, 4 및 10 mg/kg 의 카페인에 대한 기준값).

<249>

표 2 의식있는 개에서 MAP 및 HR의 레가데노손 ($5 \mu\text{g/kg}$, IV)-유도 변화에 대한 카페인의 효과

MAP (mm Hg)	기준	0.5 분	1 분	2 분	3 분	4 분	5 분	10 분	15 분	20 분
대조군	104±3	97±2	93±3*	92±4*	92±3*	94±3*	96±3*	97±4	96±4	96±3
카페인 (1 mg/kg)	109±5	105±3	100±4	102±4	101±5	103±4	104±3	104±4	106±4†	102±4
대조군	97±3	89±5	89±5	91±5	91±3	93±4	90±3	91±2	96±3	97±3
카페인 (2 mg/kg)	110±6†	106±4†	102±7†	104±7†	106±5†	105±7†	103±6†	106±5†	107±7†	111±8†
대조군	110±3	107±6	95±5*	99±4*	98±4*	100±2	100±2	101±4	102±4	
카페인 (4 mg/kg)	112±3	109±5†	107±5†	107±4†	109±3†	112±3†	111±5†	109±3†	107±3	103±1
대조군	99±3	93±3	86±4*	83±4*	89±4*	92±4	95±4	93±6	98±5	
카페인 (10 mg/kg)	106±3	116±5†	115±4†	112±5†	111±4†	112±6†	111±4†	110±4†	113±5†	111±5†
HR (bpm)										
대조군	84±6	138±10*	144±13*	142±9*	131±9*	125±8*	121±8*	100±7	94±7	89±7
카페인 (1 mg/kg)	74±5	126±7*	135±9*	131±12*	119±9*	110±4*	106±7*	89±7	87±7	81±8
대조군	83±7	160±13*	145±7*	150±4*	137±5*	127±4*	129±6*	104±5	104±6	93±7
카페인 (2 mg/kg)	75±5	121±10*	123±10*	122±5*	110±3*	106±2*	97±3†	84±5†	85±6†	84±5
대조군	89±7	81±9	166±18*	163±8*	158±6*	141±4*	131±6*	128±7*	113±5	102±6
카페인 (4 mg/kg)			126±12*	114±11*	106±12*	102±7†	94±8†	94±7†	85±8†	85±8
대조군	76±4	78±6	149±15*	144±7*	148±5*	135±4*	130±5*	127±6*	105±4	98±3
카페인 (10 mg/kg)			115±12*	102±6*	106±11*	96±7†	94±8†	93±5†	88±7†	88±6

250>

<251>

레가데노손 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 의 IV 주사는 MAP 의 적은 감소를 유발했다. 레가데노손은 카페인의 부재 하에, MAP (최고점) 를 $102 \pm 2 \text{ mm Hg}$ 의 기준값에서 $15 \pm 2 \%$ 로 감소시켰다 ($n=9$). 1 및 2 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 레가데노손에 의해 유발된 MAP 의 최대 감소는 변하지 않았다 (기준으로부터 각각 $13 \pm 2 \%$ vs. $13 \pm 1 \%$). 그러나 4 mg/kg 의 존재 하에, 레가데노손은 최대 MAP 를 기준으로부터 단지 $2 \pm 5 \%$ 로만 감소 시켰다. 10 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 레가데노손은 MAP 를 증가시키나. 기준으로부터 $9 \pm 6 \%$ 로 미미하게 증가시켰다.

<252>

레가데노손 ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$) 의 IV 주사는 8 내지 9 분 동안 지속되는 HR 의 증가를 유발하였다. 레가데노손은 HR (최고점) 를 80 ± 4 박동수/분의 기준값으로부터 $114 \pm 14\%$ 로 증가시켰다. $1 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 카페인은 레가데노손-유도 빈맥을 현저히 변경시키지 않았다. 최고 HR 은 기준으로부터 $124 \pm 12\%$ 로 증가하였다. 2, 4 또는 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 카페인은 투여량 의존 방식으로 레가데노손-유도 빈맥을 현저히 감소시켰다. 최고 HR 은 기준으로부터 각각 $109 \pm 21\%$, $79 \pm 20\%$, 및 $74 \pm 16\%$ 로 증가하였다 (대조군과 비교해, 모두 $p < 0.05$).

<253>

레가데노손은 LVSP (최고점) 을 139 ± 5 mm Hg 의 기준값으로부터 9 ± 1 % 로 감소시켰다. 1 및 2 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 레가데노손은 LVSP 를 각각 기준으로부터 9 ± 3 % 및 6 ± 2 % 로 훨씬 현저히 감소시켰다. 4 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 레가데노손은 LVSP 의 현저한 감소를 유발하지 않았고 (대조군으로부터 1 ± 5 % 의 감소, $p > 0.05$), 10 mg/kg 의 카페인의 존재 하에, 레가데노손은 LVSP 를 현저히 증가시켰다.

(대조군으로부터 11 + 7 %의 증가).

<254> 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 레가데노손의 IV 주사는 LV dP/dt_{최대}의 증가를 유발하였다. 레가데노손은 LV dP/dt_{최대} (최고점) 을 3240 ± 196 mm Hg/s의 기준값으로부터 65 ± 7 %로 증가시켰다. LV dP/dt_{최대}의 레가데노손-유도 증가에 대한 카페인의 효과는 일치하지 않았다. 1 mg/kg의 카페인의 존재 하에, 레가데노손에 의해 유발된 LV dP/dt_{최대}의 증가는 약간 더 커졌다. 2 및 4 mg/kg의 카페인의 존재 하에, LV dP/dt_{최대}의 레가데노손-유도 증가는 약간 더 작았다. LV dP/dt_{최대}의 레가데노손-유도 증가는 10 mg/kg의 카페인의 존재 하에서는 변경되지 않았다.

<255> CBF의 증가 크기 및 관상 혈관 확장의 지속 기간은 모두 심근 관류 조영의 정확한 진단을 위해 중요하다. 연구의 가장 중요한 발견은 카페인이 관상 혈관 확장을 감소시키나, 레가데노손에 대한 반응으로 CBF의 최대 증가는 감소시키지 않는다는 것이다. 따라서, A_{2A} 수용체-매개 관상 혈관 확장의 지속 기간은 카페인에 의한 길항작용에 대해, 최대 CBF 보다 더욱 민감하다.

<256> 카페인은 모든 아데노신 수용체 서브타입의 비-특이적이고 비선택적인 길항제이다. 인간 아데노신 A₁, A_{2A}, A_{2B} 및 A₃ 수용체에 대한 카페인의 친화도 (Ki)는 각각 12, 2.4, 13 및 80 μM 였다 (Fredholm 등의. (1999). *Pharmacol Rev*, 51:83-133). 수 많은 연구는 카페인이 인간 및 개에서, 아데노신 (Smits 등의. (1990) *Clin Pharmacol Ther*, 48:410-8; Kubo 등의. (2004) *J Nucl Med*, 45:730-8; Lapeyre 등의. (2004) *J Nucl Cardiol*, 11:506-11), 디피리다몰 (Smils 등의. (1991) *J Nucl Med*, 32:1538-41; Kubo 등의. (2004) *J Nucl Med*, 45:730-8; Lapeyre 등의. (2004) *J Nucl Cardiol*, 11:506-11) 및 A_{2A} 수용체 아고니스트, ATL-146e (Riou 등의. (2002) *J Am Coll Cardiol*, 40:1687-94)에 의해 유도된 관상 혈관 확장을 감소시킬 수 있다는 것을 나타냈다. 따라서, 카페인의 작용은 이러한 부하제를 사용하는 연구에서 거짓-음성 심근 관류 조영을 유발할 수 있다 (Smits 등의. (1991) *J Nucl Med*, 32: 1538-41). 그러나, 하나의 보고가 카페인이 관상 동맥 질병을 갖는 환자에서 분획 혈류 예비능에 의해 측정된 아데노신-유도 관상 충혈을 변경시키지 않는다는 것을 나타냈다 (Aqeel 등의. (2004) *Am J Cardiol*, 93:343-6).

<257> 상기 결과는 카페인이 독특한 패턴으로 레가데노손-유도 관상 충혈을 감소시킨다는 것을 처음으로 공개했다: 카페인은 투여량-의존 방식으로 레가데노손-유도 관상 혈관 확장의 지속 기간을 선택적으로 감소시키나, CBF의 최대 증가를 현저히 변경시키지는 않았다. 1 내지 10 mg/kg의 투여량의 카페인은 최고 혈장 레가데노손 농도를 감소시키지 않고, 레가데노손의 약동학 프로파일을 변화시켰다. A_{2A} 수용체의 상이한 친화도 및 레가데노손 및 카페인의 약동학 프로파일은 카페인의 존재 하에, 레가데노손에 의해 유발된 관상 동맥 충혈의 감소에 대한 독특한 패턴을 설명할 수 있다. 주사 후 즉시, 레가데노손 분자는 관상 순환으로 A_{2A} 수용체의 대부분과 결합하였고, 그에 따라 모든 투여량의 카페인의 존재 하에 유사한 CBF의 최대 증가를 유발하였다. 주사 후 조금 지나서, 레가데노손 혈장 농도는 급격히 감소하였으나, 카페인 혈장 농도는 비교적 일정하게 남아있었다. 그러므로, 카페인 분자가 A_{2A} 수용체를 더욱 잘 점유하므로, 레가데노손에 대한 최대 반응 후 CBF의 증가는 카페인의 존재 하에 더욱 빠르게 감소하였고, 그에 따라 관상 혈관 확장의 지속 기간의 단축이 레가데노손에 의해 유발되었다. 이러한 결과가 카페인이 의식있는 개에서 레가데노손-유도 관상 동맥 혈관 확장의 지속 기간의 투여량-의존 감소를 유발한다는 것을 나타내지만, 레가데노손-증가된 CBF는 1, 2 및 4 mg/kg의 카페인의 존재 하에 (1 및 2 컵의 커피를 소비하는 것과 동등함), 3 분 이상 동안 기준 수준의 2-배 이상으로 유지되었다. 더욱 최근, 아데노신 투여 1 시간 전에 8-oz 컵의 커피를 마시는 것이 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영에 의해 연구된 가역 결함의 존재 또는 심각성을 감추지 못한다는 것이 보고되었다 (Zoghbi 등의. (2006) *J Am Coll Cardiol*, 47:2296-302).

<258> A_{2A} 수용체의 탈감작은 세포-기재 실험 모델로 보고되었다 (Anand-Srivastava 등의. (1989) *Mol Cell Endocrinol*, 62:273-9, Ramkumar 등의. (1991) *Mol Pharmacol*, 40:639-47). 그러나, 관련 연구는 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 레가데노손을 세 번의 연속으로 투여하는 것 (5 내지 10 분 간격)이 의식있는 개에서 유사한 CBF의 최대 증가를 유발한다는 것을 증명하였다 (Trochu 등의. (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41:132-9). 더욱이, 본 연구에서 레가데노손-유도 관상 혈관 확장의 반응 급강 현상이 있는지를 알아보기 위해, 시간 대조군 실험을 4 마리의 의식있는 개에서 수행하였다. 상기 결과는 레가데노손의 두 번의 주사에 의해 유도된 CBF의 최대 증가 또는 2-배 증가된 CBF 지속 기간에서 현저한 차이가 없다는 것을 나타냈다 (도 1). 따라

서, 카페인의 존재 하에 레가데노손에 의해 유도된 감소된 관상 충혈은 카페인에 의한 A_{2A} 수용체의 상대적 길항 작용으로 인해 일어난 것으로 보인다.

<259> 또한 본 연구는 레가데노손의 IV 주사가 의식있는 개에서 MAP (표 2) 및 LVSP 의 적은 감소, 및 HR (표 2) 및 LV dP/dt_{최대} 의 적당한 증가를 유발한다는 것을 나타냈다. 본 연구에서 MAP 및 HR 의 레가데노손-유도 변화는 레가데노손에 의해 유도된 MAP 의 적은 감소가 말초 혈관의 확장 때문이라는 것을 나타내는 관련 연구와 일치했다 (Trochu 등의. (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41:132-9, Zhao 등의. (2003) *J Pharmacol Exp Ther*, 307:182-9). 이는 레가데노손에 의한 하체의 총 말초 저항 (TPR) 및 혈관 확장의 감소로 증명되었다 (Zhao 등의. (2003) *J Pharmacol Exp Ther*, 307:182-9).

<260> 카페인은 인간에서 디피리다몰-유도 혈압 증가를 투여량-의존 방식으로 감소시키 것을 나타냈다 (Smits 등의. (1991) *Clin Pharmacol Ther*, 50:529-37). 더욱이, 본 연구는 카페인의 의식있는 개에서 레가데노손, 신규 아데노신 A_{2A} 수용체 아고니스트에 의해 유도된 저혈압의 투여량-의존적인 감소를 유발시킨다는 것을 확인했다. 아데노신이 인간의 교감 신경 작용을 증가시키고, 그에 따라 빈맥을 유발한다는 것이 보고되었다 (Biaggioni 등의. (1991) *Circulation*, 83:1668-75). 상기 결과는 레가데노손의 IV 주사가 의식있는 개에서 현저히 빈맥을 유발한다는 것을 나타내며, 관련 연구와 일치했다 (Trochu 등의. (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41:132-9, Zhao 등의. (2003) *J Pharmacol Exp Ther*, 307: 182-9). 더욱 중요하게는, 최근 한 연구는 깨어있는 래트에서의 레가데노손-유도 빈맥이 교감신경흥분에 의해 직접적으로 매개된다는 것을 나타내고 (Dhalla 등의. (2006) *J Pharmacol Exp Ther*, 316:695-702), 여기서 레가데노손-유도 빈맥은 혼사메토늄에 의해 없어졌다 (신경절 차단). 본 연구는 카페인의 의식있는 개에서 투여량 의존 방식으로 레가데노손-유도 빈맥을 감소시킨다는 것을 증명했다. 그러나, 레가데노손에 의해 유도된 빈맥의 카페인에 의한 감소에 대한 메카니즘은 측정되어야 할 것으로 남아있다.

<261> 요약하면, 상기 실시예의 결과는 1 내지 10 mg/kg 의 IV 카페인 투여가 하기 결과를 가져온다는 것을 제시하였다:

<262> (1) 카페인 혈장 농도를 52 ± 2 μM 로 높게 유지하면서, 45 분에서 기준 CBF 및 혈류역학을 변경시키지 않는다;

<263> (2) CBF 의 레가데노손-유도 최대 증가를 현저히 감소시키지 않는다;

<264> (3) 레가데노손-유도 관상 혈관 확장의 지속 기간의 투여량-의존적 감소를 유발시킨다; 및

<265> (4) 레가데노손-유도 동성 빈맥 및 저혈압을 둔화시킨다.

실시예 2

목적:

<268> 일차 목적은 카페인의 섭취 후 약 2 시간에서 측정된 심근 혈류 (MBF) 에서의 레가데노손-유도 증가에 대한 200 mg 의 카페인의 경구 투여의 효과를 평가하는 것이다. 이차 목적은 하기를 포함한다:

<269> ● 사전 카페인의 유무에 따른 레가데노손-유도 심박수 (HR) 반응과의 관련성을 평가

<270> ● MBF 의 레가데노손-유도 증가 및 HR 변화 사이의 관계 및, 경구 투여된 카페인에 의한 변경 여부 평가

<271> ● 사전 카페인의 유무에 따른 레가데노손-유도 혈압 (BP) 반응 평가

<272> ● 사전 카페인의 유무에 따른 레가데노손의 안정성 및 순응성 평가

<273> ● 남성 및 여성 지원자 사이에서의 레가데노손에 대한 MBF 반응에 대한 사전 카페인의 효과 차이를 평가

방법론:

<275> 이는 카페인의 유무에 따른 정상 대상에서의 레가데노손의 랜덤화, 이중-맹검, 교차 연구이다. 2 일의 연구 일 각각에서 레가데노손 투여 (5 mL 의 식염수 관류 후, 10 초에 걸쳐 투여된, 단일 400 μg 을 정맥 내 (IV) 투여) 및 200 mg 의 카페인 또는 플라세보의 후속 투여 후 휴식 및 부하 양전자 방출 단층촬영기 (PET) 스캔을 수행했다. PET 스캔에서 방사선핵종으로서 ¹⁵O 수를 사용하였다. 투여일 사이에 1 내지 14 일의 세척 기간이 있었다. 혈액 시료 및 안정성의 측정 데이터를 연구 약물 투여 후 120 분까지 수집했다.

<276> 대상의 수 (계획되고 분석됨):

연구는 40 명의 대상이 평가가능한 데이터로 연구를 완성하도록 하기 위해, 52 명의 대상 (각 교대로 26 명)이 참가하는 것으로 고안되었다. 45 명의 대상이 참가하여, 랜덤화시키고, 43 명의 대상에게 레가데노손을 투여하였고, 이 중 41 명의 대상이 연구를 완료하였고, 40 명의 대상에서 효능을 평가할 수 있었으며, 2 명의 대상은 완료하지 못하고 종료되었다.

<278> 진단 및 포함을 위한 주요 기준:

서면 정보 동의를 받은, 비흡연자이고 정기적 커피 음용자 (하루에 한 잔 이상) 인 건강한 성인 남성 또는 여성 (18 세 이상) 이 본 연구에 포함되는 것으로 고려된다. 참가한 대상은 기본적으로 임상학적 관련 신체 증상 또는 심전도 (ECG) 증상이 없어야만 한다. 또한 그들은 각 연구일 전 24 시간 동안, 카페인 또는 다른 메틸 크산틴의 섭취를 자제하고, 기준 평가 전 4 시간에서 최종 혈액 시료가 채취될때까지 (부하 PET 스캔 후 5 분) 물을 제외하고 모든 음식 및 음료를 자제할 것이 요구된다. 출산할 가능성이 있는 여성 대상은 음성 기준 임신 테스트를 받아야만 하고, 연구 참가 전 3 개월 내지 연구 후 1 주일 동안은 가능한 피임법을 사용해야만 한다.

대상이 지속적인 치료를 요구하는 임의의 병을 가진 경우, 대상은 본 연구에 참가하는데 적합하지 않았다. 알콜 남용 또는 약물 중독의 이력, 또는 알려진 또는 의심되는 기관지수축성 및 기관지경직성 폐 질환, 또는 테오필린 또는 아미노필린에 대해 알려진 알러지의 이력을 갖는 대상은 참가가 허용되지 않는다.

<281> 시험 제품, 투여량 및 투여 방법, 배치 (batch) 번호:

개방-표지 연구 약물이 5 mL 의 레가데노손 (0.08 mg/mL) 을 각각 함유하는 단일 용도 바이알에 멸균 저장액으로서 공급되었다. 약 10 초에 걸쳐 iv 도관을 통해 빠르게 일시 주사로 레가데노손 400 μ g 을 투여한 후, 즉시 5 mL 의 식염수를 관류시켰다. 레가데노손 (연구 약물) 은 다음의 CVT 로트 번호를 갖는다: 803604.

<283> 치료의 지속 기간:

각각의 제 2 연구일에서, 대상에게 5 mL 의 일시 주사 (10 초) 로 정맥 내에 투여된 레가데노손을 일회 투여량으로 투여한 후, 5 mL 의 식염수를 관류시켰다. 투여 간격 사이에는 1- 내지 14-일의 세정 기간이 있다.

<285> 참조 치료, 투여량 및 투여의 방법, 배치 번호:

200 mg 의 카페인은 구강 (po) 으로, 또는 플라세보 캡슐로 레가데노손의 투여 약 105 분 전에 투여되었다. 카페인 캡슐의 CVT 추적 번호는 1341 (Leg 3)이었다. 이러한 캡슐은 로트 번호 405542 의 Bristol-Myers Squibb (NoDoz®) 의 카페인 정제를 함유한다. 플라세보 캡슐의 CVT 추적 번호는 1341 (Leg 2) 이었다.

<287> 평가 기준:

<288> 효능:

일차 효능 측정은 레가데노손 투여 후 부하 MBF 대 휴식 MBF 의 비인, log 관상혈류 예비능 (CFR) 이다. 혈장 카페인, 테오필린, 및 레가데노손 농도를 측정하고, 그것을 예비 분석에 사용했다.

<290> 안정성:

안정성 측정은 유해 증상 (AE), 심각한 유해 증상, 생체 징후 (HR 및 BP), ECG, 동반 약물치료, 및 순응성 설문 조사로 포함한다. 일회 투여량의 레가데노손을 투여받은 대상으로부터 얻은 모든 이용가능한 데이터는 통계학적 개요에 포함될 것이다.

일차 효능 분석은 순서, 대상-내-순서, 기간 및 치료에 대해 유의성을 분산 분석 (ANOVA) 을 사용하여, 카페인 이 레가데노손 투여 후 CFR 을 10 % 이상 감소시키는 가를 시험하는 것이다. 치료 평균 값 (카페인-플라세보; 로그 스케일) 의 차이에 대한 95 % 및 90 % 의 신뢰 구간 (CI) 의 한계를 지수화하여 원시 스케일 중간 값의 비에 대한 CI 를 수득했다. 90 % CI 의 하한이 0.9 를 초과하는 경우, 사전 카페인 투여가 CFR 을 10 % 미만으로 감소시킨다는 것을 95 % 신뢰도로 언급할 수 있다. 또한 데이터를 월록은 순위 검정 (Wilcoxon's rank-sum test) 을 사용하여 분석할 것이다.

카페인의 효과는 남성 및 여성 대상에서 비교될 것이다. 예비 약동학 분석은 HR 및 BP, 및 MBF 와 HR/BP 사이의 관계뿐만 아니라 CFR 및 혈장 카페인 농도 사이의 상관관계에 대한 카페인의 효과를 포함한다. 레가데

노손 투여 후 발생되거나 악화된 AE는 심각성, 연구 약물에 대한 관계, 및 사전 카페인 상태에 의해 요약될 것이다. 생체 징후 (HR, 수축 및 팽창 BP, 및 계산된 평균 동맥 혈압)은 각각의 시점에서 요약될 것이고, 기준값으로부터의 변화가 계산되고; 평균값 (카페인-플라세보)의 차이에 대한 CI가 측정될 것이다.

<294> 카페인과 테오필린 혈장 농도 및 HR 및 BP의 관계가 조사될 것이다. ECG 간격 및 ECG 간격의 기준값으로부터의 변화는 리듬 또는 유도 변칙의 발생으로서 존재할 것이다. 동반 약물치료 사용은 약술할 것이다.

<295> 순응성 설문 조사 응답은 월록슨 순위 검정 ("어떻게 느꼈는가?"를 질문함) 및 정확한 Cochran-Mantel-Haenszel 시험 (2 일째- 단지 "일차 시험과 비교해 이 시험은 어떠하였는가?"를 질문함)를 사용하여 분석될 것이다.

296> 효능 결과:

<297> 플라세보 군 (n=40)에 대한 log CFR \pm SE은 1.03 \pm 0.06이고, 카페인 군 (n=40)에 대한 CFR은 0.95 \pm 0.06이었다. 플라세보 군에 대한 CFR (부하/휴식)은 2.97 \pm 0.16이고, 카페인 군에 대한 CFR (부하/휴식)은 2.75 \pm 0.16이었다.

<298> 본 연구에서 검출된 CFR의 변화가 없는 한, log CFR에 대한 레가데노손과 카페인 간의 현저한 상호작용을 제외시키지 않거나 성립시키지도 않았다. log CFR (카페인 대 플라세보의 차이)에 대한 95 및 90%의 신뢰 구간의 지수화된 상한 및 하한은 각각 1.08 및 0.78 및 1.06 및 0.80이었다.

<299> 상기 하한이 0.9미만이나, 상한은 1초파이기 때문에, 본 연구는 상호작용을 성립 또는 제외시킬 수 없다. 그러나, CFR의 변화가 20%미만인 것은 95%신뢰도가 있다.

<300> 성별에 의한 CFR에 대한 레가데노손과 카페인의 현저한 상호작용은 없었다.

301> 안정성 결과:

<302> AE가 하기 분류 (대상의 %)로 임의의 시점에서 발생하였다: 심장 장애 25/43 (58%), 호흡, 흉부 및 종격 장애 25/43 (58%), 신경계 장애 18/43 (42%), 혈관 장애 13/43 (30%), 근골격 및 결합 조직 장애 12/43 (28%), 일반 장애 및 투여 부위 상태 11/43 (26%), 위장 장애 2/43 (5%), 및 귀 및 미로 장애 1/43 (2%).

<303> 가장 빈번하게 발생하는 AE는 호흡곤란 24/43 (56%), 두근거림 21/43 (49%), 홍조 13/43 (30%), 두통 12/43 (28%), 무기력감 12/27 (28%), 및 착감각 8/43 (19%)이었다.

<304> 대상의 40% (17/43)가 약한, 49% (21/43)가 중간, 9% (4/43)가 심각한 최대 심각성을 갖는 하나 이상의 AE를 경험했다. 대상의 95% (41/43)가 레가데노손 처리와 관련된 것으로 고려되는 하나 이상의 AE를 갖고, 환자의 2% (1/43)가 레가데노손 처리와 관련될 수 있는 것으로 고려되는 하나 이상의 AE를 갖는다.

<305> 레가데노손-유도 두통 심각성은 카페인으로 감소되었다 ($p = 0.012$). 보고된 사망 또는 SAE는 없었다.

<306> 카페인은 레가데노손에 의해 유발된 HR 증가를 감소시켰다 ($p < 0.001$). 레가데노손의 존재 하에, 수축 또는 팽창 혈압에 대한 카페인의 효과는 없었다.

<307> 레가데노손의 투여 후, 한 명의 대상은 발달된 일차 등급 AV 블록을 갖는 것으로 나타났고, 한 명의 대상은 AE로 보고되지 않은, ECG 분석에 의해 측정된 QT 간격 연장 ($> 500 \text{ msec}$ 초과 및 60 msec 초과의 변화)을 갖는 것을 나타낸다.

<308> 순응성 설문 조사에 따르면, 대상은 카페인으로 시험되는 동안 더욱 편안함을 느끼고 ($p < 0.001$), 플라세보 시험 후보다 카페인 시험 후에 더 개선되는 것을 느꼈다 ($p < 0.001$) (도 5).

<309> 본 연구에서 검출된 CFR의 변화가 없는 한, 연구는 log CFR에 대한 레가데노손 및 카페인 사이의 현저한 상호작용을 제외시키지 않거나 이를 성립시키지도 않았다. log CFR (카페인 대 플라세보의 차이)에 대한 90 및 95%의 신뢰 구간의 지수화된 상한 및 하한은 각각 1.08 및 0.78 및 1.06 및 0.80이다.

<310> 상기 하한이 0.9미만이나, 상한은 1초파이기 때문에, 본 연구는 상호작용을 성립 또는 제외시킬 수 없다. 그러나, CFR의 변화가 20%미만인 것은 95%신뢰도가 있다.

<311> 성별에 의한 CFR에 대한 카페인과 레가데노손의 현저한 상호작용은 없었다.

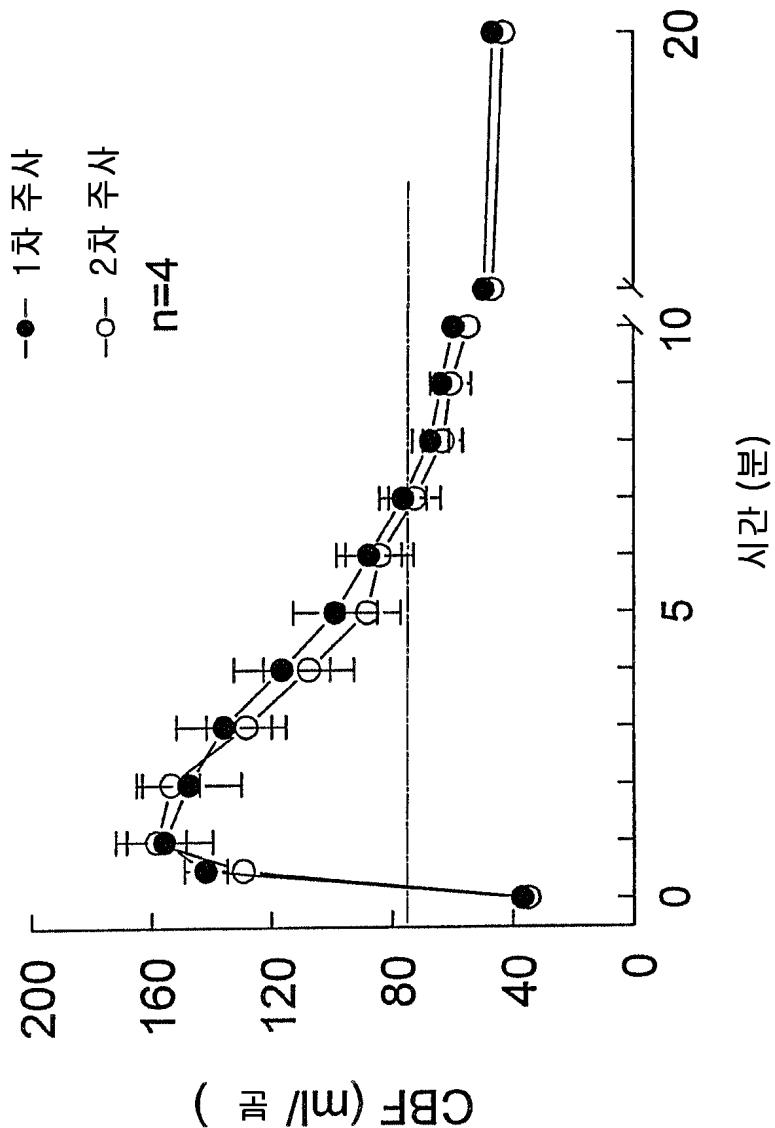
<312> 플라세보 및 카페인 군 사이의 AE의 전반적인 발생률의 차이는 없다; 그러나, 카페인은 AE의 심각성을 감소시켰다. 레가데노손-유도 두통 심각성은 카페인으로 감소되었다.

도면의 간단한 설명

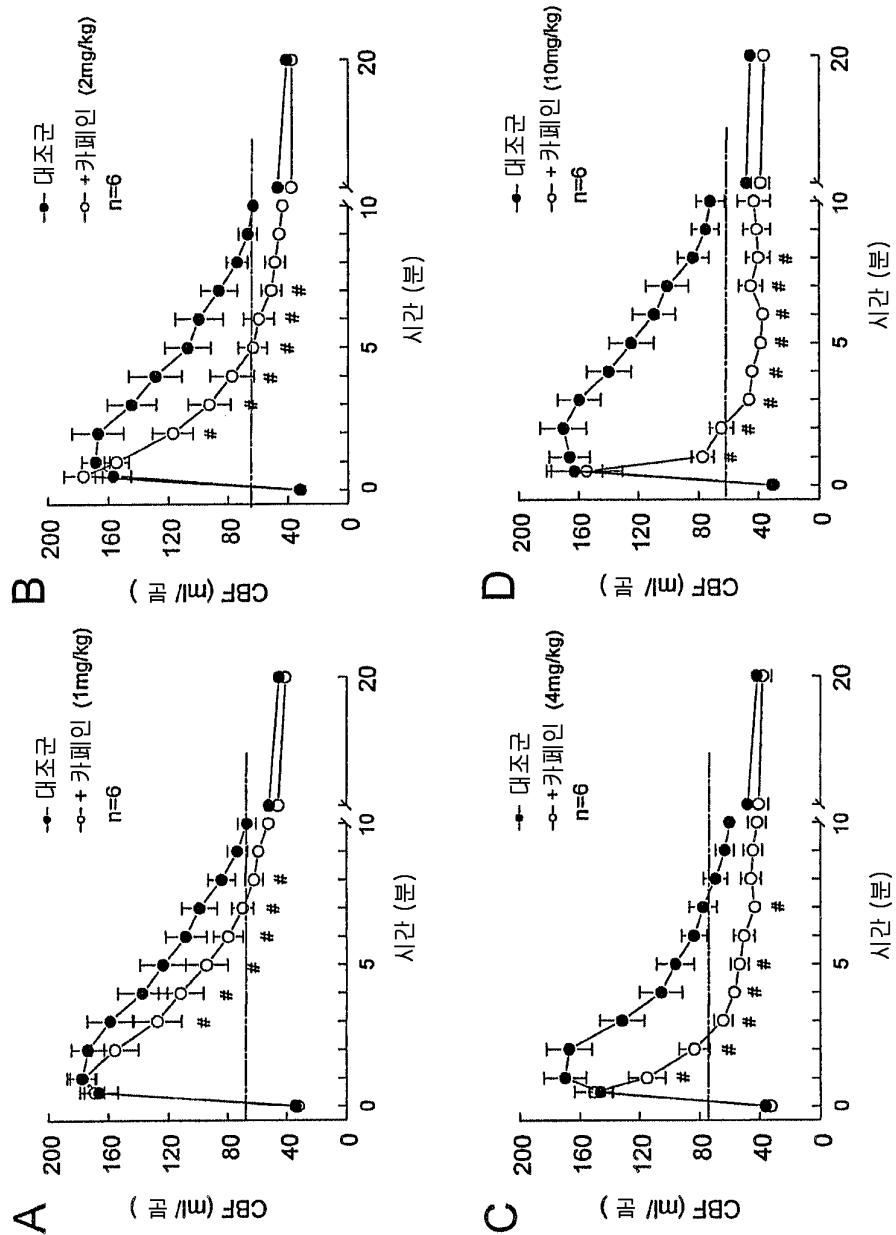
- <313> 도 1 은 레가데노손 ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v) 의 투여 후 (두 번), 관상 혈류 (CBF) 의 시간 경과를 나타내는 선 그래프를 작성한 것이다 (점선은 2 배 증가된 CBF 를 나타낸다). 값은 평균 \pm SEM 이다.
- <314> 도 2 는 레가데노손 ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v) 의 투여 후, 카페인의 존재 및 부재 하의 관상 혈류 (CBF) 의 시간 경과의 도면을 작성한 것이다. 패널 A, B, C, 및 D 는 카페인의 부재 및 $1, 2, 4$ 및 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 카페인의 존재 하의 CBF 를 나타낸다. 값은 평균 \pm SEM 이고, 대조군과 비교해, $\#P < 0.05$ 이다.
- <315> 도 3 은 IV 투여 후, 혈장 레가데노손 (상부 패널) 및 카페인 (하부 패널) 농도를 나타낸다. 값은 평균 \pm SEM 이다.
- <316> 도 4 는 레가데노손 ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$, IV) 에 의해 유발된, CBF 의 최대 증가의 변화 % 및 2 배 증가된 CBF 의 지속 기간을 나타낸다. 카페인의 존재 하에, 레가데노손에 의해 유발된 CBF 의 최대 증가는 현저히 변경되지 않으나, 레가데노손에 의해 유발된 2 배 증가된 CBF 의 지속 기간은 투여량-의존 방식으로 감소되었다. 값은 평균 \pm SEM 이고, 대조군과 비교해 $\#P < 0.05$ 이다.
- <317> 도 5 는 실시예 2 에서 논의된 순응성 설문 조사의 결과를 나타낸다.

도면

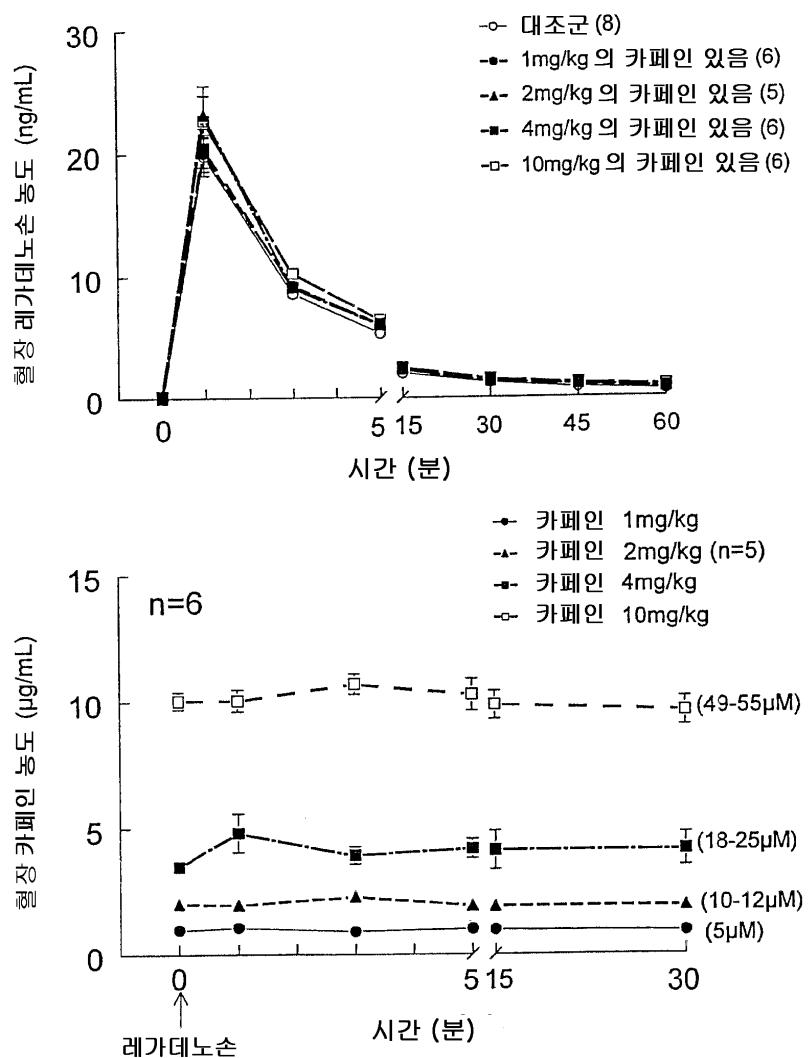
도면1



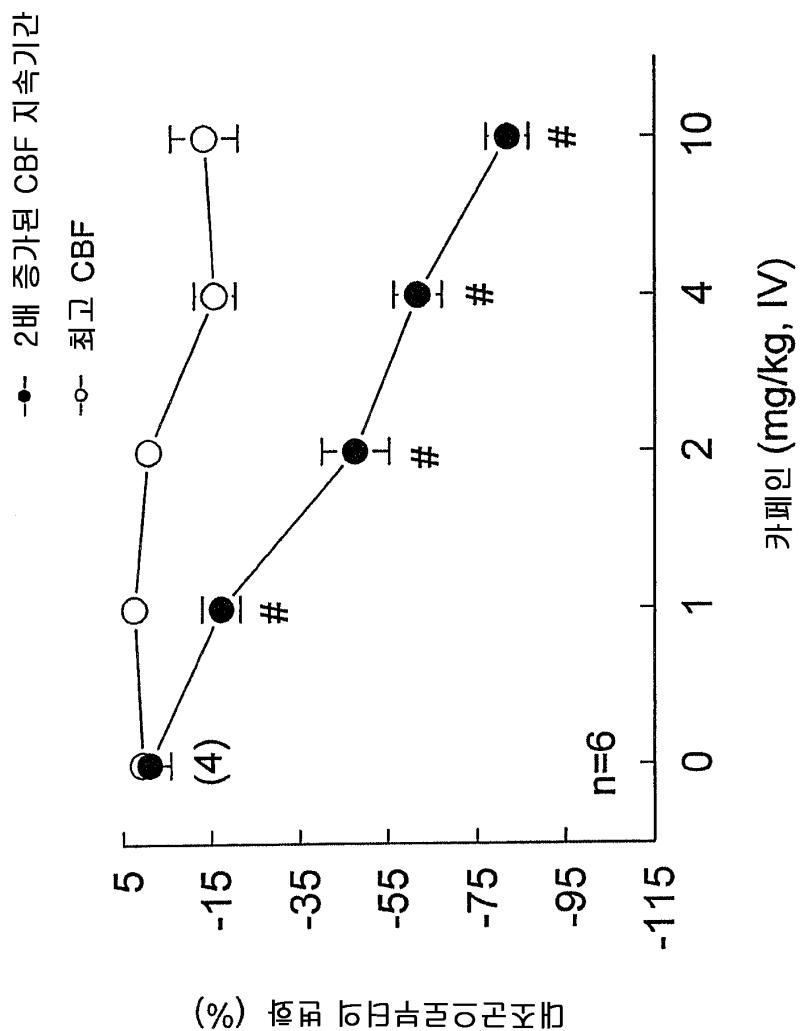
도면2



도면3



도면4



도면5

설문 응답 : 일차 시험과 비교해 이 시험은 어떠하였는가?

