

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4596913号
(P4596913)

(45) 発行日 平成22年12月15日 (2010.12.15)

(24) 登録日 平成22年10月1日 (2010.10.1)

(51) Int. Cl.	F I
CO7H 19/167 (2006.01)	CO7H 19/167 CSP
A61K 31/7076 (2006.01)	A61K 31/7076
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/04
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 3/06
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10

請求項の数 16 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-529472 (P2004-529472)
 (86) (22) 出願日 平成15年8月15日 (2003. 8. 15)
 (65) 公表番号 特表2006-505525 (P2006-505525A)
 (43) 公表日 平成18年2月16日 (2006. 2. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/025629
 (87) 国際公開番号 W02004/016635
 (87) 国際公開日 平成16年2月26日 (2004. 2. 26)
 審査請求日 平成18年6月27日 (2006. 6. 27)
 (31) 優先権主張番号 60/403, 712
 (32) 優先日 平成14年8月15日 (2002. 8. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/450, 094
 (32) 優先日 平成15年2月25日 (2003. 2. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504003226
 ギリアード・パロ・アルト・インコーポ
 レテッド
 Gilead Palo Alto, In
 c.
 アメリカ合衆国94404カリフォルニア
 州フォスター・シティ、レイクサイド・ド
 ライブ333番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

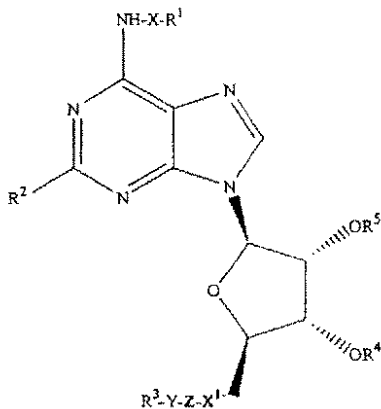
(54) 【発明の名称】 A1 アデノシン受容体の部分および完全アゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



化学式 I

の化合物

〔式中、

R^1 は、フルオロ、トリフルオロメチル、メトキシ、もしくはヒドロキシで場合により置換されてもよいシクロアルキル、またはフルオロで場合により置換されてもよいヘテロサイクリルであり；

R^2 は、水素、ハロ、トリフルオロメチルまたはシアノであり；

R^3 は、水素、またはフルオロ、クロロ、メチルもしくはトリフルオロメチルで場合により置換されてもよいアリアル、またはフルオロ、クロロ、もしくは1～2のメチルで場合により置換されてもよいヘテロアリアルであり；

R^4 および R^5 は、独立して水素またはアシルであり；

X は、共有結合であり；

X^1 は、共有結合またはアルキレンであり；

Y は、共有結合であり；

Z は、 $-C-C-$ 、 $-R^6C=CR^7-$ または $-CHR^6CHR^7-$ (R^6 および R^7 は独立して水素または低級アルキルである) であるが、但し、 X^1 が共有結合である場合に、 R^3 は水素ではない。]。

【請求項2】

Z が、 $-C-C-$ である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X^1 が共有結合である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 、 R^4 、および R^5 が水素である請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^3 がフルオロ、クロロ、メチルもしくはトリフルオロメチルで場合により置換されてもよいアリアルである請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 がフルオロ、トリフルオロメチル、メトキシ、もしくはヒドロキシで場合により置換されてもよいシクロペンチルまたはテトラヒドロフランであり、 R^3 がフルオロ、クロロ、メチルもしくはトリフルオロメチルで場合により置換されてもよいフェニルである請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3, 4 - ジオールである化合物。

【請求項8】

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - エチニル - 2 - {6 - [(2 - ヒドロキシシクロペンチル)アミノ]プリン - 9 - イル} オキシラン - 3, 4 - ジオールである化合物。

【請求項9】

R^1 がシクロペンチルであり、 R^3 が2 - フルオロフェニルである、即ち (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)エチニル]オキシラン - 3, 4 - ジオールである請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 がシクロペンチルであり、 R^3 が2 - トリフルオロメチルフェニルである、即ち (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル) - フェニル]エチニル} オキシラン - 3, 4 - ジオールである請求項6に記載の化合物。

【請求項11】

R^3 がフルオロ、クロロ、もしくは1～2のメチルで場合により置換されてもよいヘテロアリアルである請求項4に記載の化合物。

【請求項12】

Z が $-R^6C=CR^7-$ であり、 R^6 および R^7 は水素である請求項1に記載の化合物。

。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3】

X^1 が共有結合である請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^1 がフルオロ、トリフルオロメチル、メトキシ、もしくはヒドロキシで場合により置換されてもよいシクロアルキルである請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^2 , R^4 , および R^5 が水素である請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^3 がフルオロ、クロロ、メチルもしくはトリフルオロメチルで場合により置換されてもよいアリール、またはフルオロ、クロロ、もしくは 1 ~ 2 のメチルで場合により置換されてもよいヘテロアリールである請求項 1 5 に記載の化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、部分および完全 A_1 アデノシン受容体アゴニストである新規な化合物、心臓血管病、特に不整脈を含む様々な病気について哺乳動物を治療すること、不整脈、および虚血、痛み、てんかん、嘔吐を含む CNS 障害から生ずる急死の防止におけるその使用に関する。 A_1 アデノシン受容体アゴニストは抗脂肪分解剤であり、糖尿病および肥満を含む代謝性障害を処置するのに有用である。本発明は、それらの製造方法およびそのような化合物を含む医薬組成物にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

アデノシンは、天然に存在するヌクレオシドであって、 A_1 , A_{2a} 、 A_{2b} 、 A_3 として知られるアデノシン受容体のファミリーと相互作用することによりその生物学的作用を及ぼし、それらの受容体のすべては、重要な生理学的課程を調節する。例えば A_{2A} アデノシン受容体は冠動脈の血管拡張を調節し、 A_{2B} 受容体は、肥満細胞活性化、喘息、血管拡張、細胞増殖の調節、腸管機能、神経分泌の調節 (Adenosine A_{2B} Receptor as Therapeutic Targets, Drug Dev Res 45:198; Feotiskov et al., Trends Pharmacol Sci 19:148-153) に関係し、そして A_3 アデノシン受容体は細胞増殖課程を調節している。

【0003】

30

A_1 アデノシン受容体アゴニストは、カテコールアミンの心臓刺激効果を調節し (アデニレートシクラーゼの阻害により媒介される)、心拍数 (HR) を少なくし、AV 結節を介するインパルス伝搬を長くする。それは大部分、 I_{KAd} の活性化による (B. Lerman and L. Belardinelli Circulation Vol. 83(1991), p.1499-1509 and J.C. Shryock and L. Belardinelli The Am J. Cardiology, Vol. 79(1997) p.2-10)。 A_1 アデノシン受容体の刺激は、持続時間を短くし、AV 結節細胞の作用可能性の大きさを減じ、従って AV 結節細胞の不応期間を長くする。従って、 A_1 アデノシン受容体の刺激は再入性頻脈の終了、心房の細動および粗動の間の心室速度の調節を含む上室性頻脈症の処置方法を提供する。

【0004】

40

非エステル化遊離脂肪酸 (NEFA) の血清レベルの上昇は心臓の機械的および電氣的機能の両方に有害であり、 A_1 アデノシン受容体アゴニストは脂肪分解の強力な阻害剤である。重要なことは、 A_1 アデノシン受容体アゴニストは、心臓組織中でより、脂肪組織中で強力なので、それらは心拍数に影響しない濃度で脂肪分解を減少させる。従って、 A_1 アデノシン受容体アゴニストは非インスリン依存性糖尿病および肥満等の代謝障害をそれらの抗脂肪分解活性により治療するのに有用である。 A_1 アデノシン受容体アゴニストの抗脂肪分解効果は鬱血性の心臓病の管理にも有用である。更に、 A_1 アデノシン受容体アゴニストは心臓虚血に対して保護的である。 A_1 アデノシン受容体アゴニストは、てんかん (抗痙攣性活性) および虚血を含む CNS 障害の処置における化学治療剤としても有用である。

50

【 0 0 0 5 】

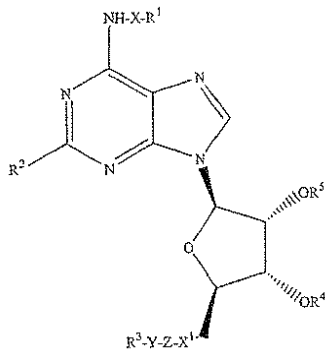
従って、強力な完全 A₁ アデノシン受容体アゴニストまたは部分的な A₁ アデノシン受容体アゴニストである化合物を提供するのが本発明の目的である。本発明の好ましい化合物は、A₁ アデノシン受容体に対して選択的であり、その選択性は他のアデノシン受容体の刺激またはアンタゴニズムに関する望ましくない副作用を最小にする。

【 発明の要旨 】

【 0 0 0 6 】

それ故に、第 1 の態様において、本発明は化学式 I :

【 化 1 】



10

(式中 :

R¹ が場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクロル、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールであり；

R² が水素、ハロ、トリフルオロメチルまたはシアノであり；

R³ が水素、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロシクロリルであり；

R⁴ および R⁵ が独立に水素または場合により置換されたアシルであり；

X が共有結合またはシクロアルキルによって置換された低級アルキレンであり；

X¹ が共有結合またはアルキレンであり、

Y が共有結合または場合によりヒドロキシで置換されたアルキレンまたはシクロアルキルであり；並びに

Z が - C - C - , - R⁶ C = C R⁷ - , - C H R⁶ C H R⁷ であって、R⁶ および R⁷ が夫々の存在において水素または低級アルキルである)

なる化合物に関するものである。

【 0 0 0 7 】

本発明の第 2 態様は化学式の化合物の治療上有効な量および少なくとも医薬的に受容し得る賦形剤を含む医薬的製剤に関するものである。

【 0 0 0 8 】

本発明の第 3 の態様は、部分的もしくは完全に精選された A₁ アデノシン受容体アゴニストでもって効果的に治療され得るところの哺乳動物における疾病または状態の治療において化学式 I の化合物を用いる方法に関するものである。そのような疾病および状態は少なくとも以下の 1 つを含む；心房細動および心房粗動を含む上部心室類、安定および不安定な狭心症によるものを含む虚血、うっ血性心不全、心筋梗塞、てんかんおよび脳卒中を含む CNS 疾患、肥満および真性糖尿病もしくは真性糖尿病のような代謝障害、または真性糖尿病もしくはうっ血性心不全特に高脂肪血症の余病であってそれらは脂肪細胞に対する A₁ アゴニストの抗脂肪分解効果により緩和されるものであり；並びに吐き気（嘔吐）の治療にもなる。

40

【 0 0 0 9 】

本発明の第 4 の態様は化学式 I の化合物を製造する方法に関するものである。

【 0 0 1 0 】

50

化学式 I の化合物について、一つの好ましい種類は、Z が $-C-C-$ である化合物、特に X, X¹ および Y が共有結合であるところの化合物を含む。この種類の中での好ましい基は、R¹ が場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリルまたは場合により置換されたヘテロアリールであり、並びに R², R⁴ および R⁵ が水素であるところの化合物を含む。

【0011】

好ましい基は、R³ が水素または場合により置換されたアリール、特に好ましくは置換されたフェニルである化学式 I の化合物を含む。この基の中で特に好ましい化合物は、R¹ がシクロアルキル、特にシクロペンチルもしくはヒドロキシシクロペンチルまたは場合により置換されたヘテロシクリル、特にテトラヒドロフラン-3-イルであり、R³ が水素であるところの化合物である。この基の中の他の好ましい化合物は、R³ が場合により置換されたフェニルである化学式 I の化合物を含む。特に好ましい化合物は、R¹ がシクロアルキル、特にシクロペンチルまたは場合により置換されたヘテロシクロル、特にテトラヒドロフラン-3-イルであり、並びに R³ が 2-フルオロフェニルまたは 2-トリフルオロメチルフェニルであるところの化合物である。

10

【0012】

もう一つの好ましい基は、R³ が場合により置換されたアリールである化学式 I の化合物を含む。この基の中で特に好ましい化合物は、R¹ がシクロアルキル、特にシクロペンチル、または場合により置換されたヘテロシクリル、特にテトラヒドロアラン-3-イルである化合物である。好ましい R³ 基は好ましくは置換されたチエニル、特に 5-クロロチエン-2-イルを含む。

20

【0013】

化学式 I の化合物について、もう一つの好ましい種類は、Z が $-R^6-C=C-R^7-$ である化合物、特に R⁶ および R⁷ が水素および X であり並びに X, X¹ および Y が共有結合である化合物を含む。この種類の中の好ましい基は、R¹ が場合により置換されたシクロアルキルであり、並びに R², R⁴ および R⁵ が水素であるところの化合物を含む。好ましい基は、R³ が場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールである化学式 I の化合物を含む。特に好ましいものは、R³ が場合により置換されたフェニル、特にフェニルもしくは 2-メチルフェニルまたは場合により置換されたチエニル、特に 5-クロロチエン-2-イルを含むところの化合物である。

30

定義および一般的なパラメーター

【0014】

本明細書に用いられている、以下の語および句は一般的には、それらが用いられているコンテキストが別にさし示す範囲を除けば、以下に記述する意味を持つことを意図するものである。

【0015】

用語「アルキル」は、1 から 20 個の炭素原子を有する 1 価の分岐のまたは分岐していない飽和炭化水素鎖を言う。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、テトラデシル、および類似のもののような基によって例示される。

40

【0016】

用語「置換されたアルキル基」は：

1) 1, 2, 3, 4 または 5 個の置換基を有する既に定義したアルキル基、例えば 1 から 3 個の置換基がアルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクロチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-ア

50

リール, -SO-ヘテロアリール, -SO₂-アルキル, -SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる基から選択される1, 2, 3, 4または5個の置換基を有し、該定義によって他に制約されなければすべての置換基は、場合によりアルキル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノおよびRがアルキル, アリールもしくはヘテロアリールでありnが0, 1もしくは2である-S(O)_nRから選択される1, 2もしくは3個の置換基によってさらに置換されることの、先に定義されたようなアルキル基; または

2) 酸素, 硫黄およびR_aが水素, アルキル, シクロアルキル, アルケニル, シクロアルケニル, アルキニル, アリール, ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択されるNR_a-から独立に選ばれる1から10個の原子に中断されていて、すべての置換基が場合によりアルキル, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノおよびRがアルキル, アリールもしくはヘテロアリールでnが0, 1もしくは2である-S(O)_nRによりさらに置換され得るところの先に定義されたようなアルキル基; または

3) 上に定義されたような1, 2, 3, 4もしくは5個の置換基のいずれをも有し、また上に定義されたような1-10個の原子によって中断されている先に定義したアルキル基

を言う。

【0017】

用語「低級アルキル」は、1, 2, 3, 4, 5または6個の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していない飽和の炭化水素鎖を言う。この用語はメチル, エチル, n-プロピル, iso-プロピル, n-ブチル, iso-ブチル, t-ブチル, n-ヘキシルおよび類似のような基によって例示される

【0018】

用語「置換された低級アルキル」は、例えば置換されたアルキルに対して定義されたような1, 2もしくは3個の置換、または置換されたアルキル基に対して定義されたような1, 2, 3, 4もしくは5個の原子によって中断されている先に定義されたような低級のアルキル基、または上に定義されたような1, 2, 3, 4もしくは5個の置換基のいずれをも有し、また上に定義されたような1, 2, 3, 4もしくは5個の原子により中断されたところの先に定義された低級のアルキル基である1から5個の置換基を有するすでに定義されているところの低級アルキルを言う。

【0019】

用語「アルキレン」は、例えば1から20個の炭素原子、好ましくは1から10個の炭素原子、より好ましくは1, 2, 3, 4, 5または6個の炭素原子を有する分岐したまたは分岐のない飽和の炭化水素鎖の二価ラジカルを言う。この用語はメチレン(-CH₂-), エチレン(-CH₂CH₂-), プロピレン異性体(例えば-CH₂CH₂CH₂-およびCH(CH₃)CH₂-)および類似のもののような基によって例示される。

【0020】

用語「低級アルキレン」は、例えば1から2, 3, 4, 5または6個の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していない飽和の炭化水素鎖の二価ラジカルを言う。

【0021】

用語「置換されたアルキレン」は:

(1) アルキル, アルケニル, アルキニル, アルコキシ, シクロアルキル, シクロアルケニル, アシル, アシルアミノ, アシルオキシ, アミノ, アミノカルボニル, アルコキシカルボニルアミノ, アジド, シアノ, ハロゲン, ヒドロキシ, ケト, チオカルボニル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アリールチオ, ヘテロアリールチオ, ヘテロシクリルチオ, チオール, アルキルチオ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール, アミノスルフォニル, アミノカルボニルアミノ, ヘテロアリールオキシ, ヘテロシクリル, ヘテロシクロオキシ, ヒドロキシアミノ, アルコキシアミノ, ニトロ, -SO-アルキル, -SO-アリール, -SO-ヘテロアリール, -SO₂-アルキル, SO₂-アリールおよび-

10

20

30

40

50

SO₂-ヘテロアリールからなる基より選択された1, 2, 3, 4もしくは5個の置換基を有し、該定義によって他に制約されなければ、すべての置換基は場合によりアルキル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノおよびRがアルキル, アリールもしくはヘテロアリールであり、nが0, 1もしくは2なる-S(O)_nRから選択された1, 2もしくは3個の置換基によりさらに置換される先に定義されたようなアルキレン基; または

(2) 酸素, 硫黄およびR_aが水素, 場合により置換されたアルキル, シクロアルキル, シクロアルケニル, アリール, ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択されるNR_a-から独立に選ばれる1-20個の原子で、またはカルボニル, カルボニルエステル, カルボニルアミドおよびスルフォニルで中断されるところの先に定義したようなアルキレン基; または

10

(3) 上で定義したような1, 2, 3, 4または5個の置換基いずれをも有して、また先に定義したような1-20個の原子で中断され、置換したアルキレンの例がクロロメチレン(-CH(C1)-), アミノエチレン(-CH(NH₂)CH₂-), メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH₂-), 2-カルボキシプロピレン異性体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), エトキシエチル(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), エチルメチルアミノエチル(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-)および類似のものであるところの先に定義されたアルキレン基を言う。

20

【0022】

用語「アラルキル」は、アリールおよびアルキレンが本明細書で定義されたアルキレン基に共有結合的に結合したアリール基を言う。「場合により置換されたアラルキル」は、場合により置換されたアルキレン基に共有結合的に結合した場合により置換されたアリール基を言う。そのようなアラルキル基はベンジルフェニルエチル, 3-(4-メトキシフェニル)プロピルおよび類似のものによって例示される。

【0023】

用語「アルコキシ」は、Rが場合により置換されたアルキルもしくは場合により置換されたシクロアルキルであるかまたはRが、Yが場合により置換されたアルキレンであり、Zが場合により置換されたアルケニル, 場合により置換されたアルキニルなる基-Y-Zであるか; またはRがアルキル, アルケニル, アルキニル, シクロアルキルおよびシクロアルケニルが本明細書まで定義されたようなものであるところの場合により置換されたシクロアルケニルである基R-Oを言う。好ましいアルコキシ基はアルキル-O-であり、例としてメトキシ, エトキシ, n-プロポキシ, iso-プロポキシ, n-ブトキシ, tert-ブトキシ, sec-ブトキシ, n-ペントキシ, n-ヘキソキシ, 1, 2-ジメチルブトキシ, および類似のものを含む

30

【0024】

用語「アルキルチオ」は、Rがアルコキシに対して定義したようなものである基R-S-を言う。

【0025】

用語「アルケニル」は、2から20個の炭素原子、好ましくは2から10個の炭素原子を有し、さらにより一層好ましくは2から6個の炭素原子を有して、1-6個の、好ましくは1個の二重結合(ビニル)を有する分岐したまたは分岐していない不飽和の炭化水素基の一価ラジカルを言う。好ましいアルケニル基はエチニルまたはビニル(-CH=CH₂), 1-プロピレンまたはアリル(-CH₂CH=CH₂), イソプロピレン(-C(CH₃)=CH₂), ビシクロ[2.2.1]ヘプテンおよび類似のものを含む。アルケニルが窒素に結合している場合、二重結合は窒素に対しアルファにはありえない。

40

【0026】

用語「低級アルケニル」は先に定義されたように2から6個の炭素原子を有するアルケニルを言う。

50

【 0 0 2 7 】

用語「置換されたアルケニル」は、先に定義されたように 1, 2, 3, 4 もしくは 5 個の置換基を持ち、好ましくは 1, 2 もしくは 3 個の置換基を持つアルケニル基を言い、それらはアルキル, アルケニル, アルキニル, アルコキシ, シクロアルキル, シクロアルケニル, アシル, アシルアミノ, アシルオキシ, アミノ, アミノカルボニル, アルコキシカルボニルアミノ, アジド, シアノ, ハロゲン, ヒドロキシ, ケト, チオカルボニル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アリールチオ, ヘテロアリールチオ, ヘテロシクリルチオ, チオール, アルキルチオ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール, アミノスルフォニル, アミノカルボニルアミノ, ヘテロアリールオキシ, ヘテロシクリル, ヘテロシクロオキシ, ヒドロキシアミノ, アルコキシアミノ, ニトロ, -SO-アルキル, -SO-アリール, -SO-ヘテロアリール, -SO₂-アルキル, SO₂-アリール, および -SO₂-ヘテロアリールからなる基より選択される。該定義により他に制約されないならば、すべての置換基は場合により、アルキル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換したアミノ, シアノ, および R がアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり、n が 0, 1 もしくは 2 なる -S(O)_nR から選択された 1, 2 または 3 個の置換基によってさらに置換され得る。

10

【 0 0 2 8 】

用語「アルキニル」は不飽和炭化水素の 1 価ラジカルを言い、それらは 2 から 20 個の炭素原子を、好ましくは 2 から 10 個の炭素原子をさらにより一層好ましくは 2 から 6 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 個の好ましくは 1 - 6 アセチレン (三重結合) 不飽和サイトを有する。好ましいアルキニル基はエチニル, (-C≡CH), プロパギル (またはプロピニル -C≡CCH₃) および類似のものを含む。アルキニルが窒素に結合している場合には三重結合は窒素に対しアルファであることは出来ない。

20

【 0 0 2 9 】

用語「置換されたアルキニル」は先に定義されたようなアルキニル基を言い、それらはアルキル, アルケニル, アルキニル, アルコキシ, シクロアルキル, シクロアルケニル, アシル, アシルアミノ, アシルオキシ, アミノ, アミノカルボニル, アルコキシカルボニルアミノ, アジド, シアノ, ハロゲン, ヒドロキシ, ケト, チオカルボニル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アリールチオ, ヘテロアリールチオ, ヘテロシクリルチオ, チオール, アルキルチオ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール, アミノスルフォニル, アミノカルボニルアミノ, ヘテロアリールオキシ, ヘテロシクリル, ヘテロシクロオキシ, ヒドロキシアミノ, アルコキシアミノ, ニトロ, -SO-アルキル, -SO-アリール, -SO-ヘテロアリール, -SO₂-アルキル, SO₂-アリールおよび -SO₂-ヘテロアリールからなる基より選択される。該定義により他に制約がなければ、すべての置換基はアルキル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノ, および R がアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり、n が 0, 1 もしくは 2 なる -S(O)_nR から選択される 1, 2 または 3 個の置換基により場合によってはさらに置換され得る。

30

【 0 0 3 0 】

用語「アミノカルボニル」は基 -C(O)NRR を言い、そこでの両方の R は独立に水素, アルキル, シクロアルキル, アリール, ヘテロアリール, ヘテロシクリルであるかまたは両方の R が結合し複素環式 (例えばモルフォリノ) を形成する。該定義により他に成約がなければ、すべての置換基は、アルキル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノおよび R がアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり、n が 0, 1 もしくは 2 なる -S(O)_nR から選択される 1, 2 もしくは 3 個の置換基によって場合によりさらに置換され得る。

40

【 0 0 3 1 】

用語「エステル」または「カルボキシエステル」は基 -C(O)OR を言い、ここで R は

50

アルキル，シクロアルキル，アリール，ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであり、それらはアルキル，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノまたはR aがアルキル，アリールもしくはヘテロアリールでありnが0，1もしくは2なる - S(O)n R aによって場合によりさらに置換され得る。

【0032】

用語「アシルアミノ」は夫々のRが独立に水素，アルキル，アリール，ヘテロアリール，またはヘテロシクリルなる - NRC(O)Rを言う。すべての置換基は場合によりアルキル，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノまたはRがアルキル，アリール，もしくはヘテロアリールであり、nが0，1もしくは2なる - S(O)n Rによりさらに置換され得る。

10

【0033】

用語「アシルオキシ」は基 - O(O)C - アルキル， - O(O)C - シクロアルキル， - O(O)C - アリール， - O(O)C - ヘテロアリールおよび - O(O)C - ヘテロシクリルを言う。該定義が他に制約しなければ、すべての置換基は場合によりアルキル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アミノカルボニル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノおよびRがアルキル，アリールまたはヘテロアリールであり、nが0，1もしくは2なる - S(O)n Rから選択される1，2もしくは3個の置換基によってさらに置換され得る。

【0034】

用語「アリール」は6から20個の炭素原子の芳香族炭素環式の基を言い、それらは単環（例えばフェニル）もしくは多重環（例えばビフェニル）または多重の縮合した（合成した）環（例えばナフチルまたはアンズリル）を有する。好ましいアリールはフェニル，ナフチルおよび類似のものを含む。

20

【0035】

アリール置換基に対する定義により他に制約がないならば、そのようなアリール基は場合により1，2，3，4もしくは5個の置換基、好ましくは1，2もしくは3個の置換基で置換され得るものであり、それらの置換基はアルキル，アルケニル，アルキニル，アルコキシ，シクロアルキル，シクロアルケニル，アシル，アシルアミノ，アシルオキシ，アミノ，アミノカルボニル，アルコキシカルボニルアミノ，アジド，シアノ，ハロゲン，ヒドロキシ，ケト，チオカルボニル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アリールチオ，ヘテロアリールチオ，ヘテロシクリルチオ，チオール，アルキルチオ，アリール，アリールオキシ，ヘテロアリール，アミノスルフォニル，アミノカルボニルアミノ，ヘテロアリールオキシ，ヘテロシクリル，ヘテロシクロオキシ，ヒドロキシアミノ，アルコキシアミノ，ニトロ， - SO - アルキル， - SO - アリール， - SO - ヘテロアリール， - SO₂ - アルキル，SO₂ - アリールおよび - SO₂ - ヘテロアリールから選択される。該定義により他に制約がないならば、すべての置換基はさらに、アルキル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アミノカルボニル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノおよびRがアルキル，アリールもしくはヘテロアリールであり、nが0，1もしくは2なる - S(O)n Rから選択された1，2または3個の置換基によってさらに置換され得る。

30

40

【0036】

用語「アリールオキシ」は基アリール - O - を言い、ここでのアリール基は先に定義されたようなものであり、場合によってはやはり先に定義されたような置換されたアリール基を含む。用語「アリールチオ」は、Rがアリールに対して定義されたような基R - S - を言う。

【0037】

用語「アミノ」は基 - NH₂を言う。

用語「置換されたアミノ」は基 - NRRを言い、両方のRが水素でなくまたはYが場合により置換されたアルキレンであり、Zがアルケニル，シクロアルケニルまたはアルキニルなる基 - Y - Zであると言うことを条件とし、各Rは水素，アルキル，シクロアルキル

50

、アリアル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルからなる基より独立に選択される。該定義により他に制約されないならばすべての置換基は場合により、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよびRがアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル並びにnが0、1または2なる $-S(O)_nR$ から選択される1、2または3個の置換基によってさらに置換され得る。

【0038】

用語「カルボキシアルキル」は基 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ シクロアルキルを言い、ここでのアルキルおよびシクロアルキルは、本明細書で定義されるようなものであって並びに場合によりアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノまたはRがアルキル、アリアルもしくはヘテロアリアルでありnが0、1もしくは2なる $-S(O)_nR$ によってさらに置換され得る。

10

【0039】

用語「シクロアルキル」は、単一の環式リングまたは多重の縮合リングを有する3から20個の炭素原子からなる環式アルキル基を言う。そのようなシクロアルキル基は、例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルおよび類似のもののような単一の環式構造かまたはアダマンタニルおよびビシクロ[2.2.1]ヘプタンのような多重の環式構造か、または例えばインダンおよび類似のアリアル基が縮合した環式アルキルを含む。

【0040】

20

用語「置換されたシクロアルキル」は1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基を有するシクロアルキル基を言い、これらの置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリアル、 $-SO-$ ヘテロアリアル、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリアルおよび $-SO_2-$ ヘテロアリアルからなる基より選択される。該定義により他に制約されないならば、すべての置換基は場合により1、2または3個の置換基によってさらに置換され得るが、それらの置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよびRがアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり、nが0、1または2なる $-S(O)_nR$ から選択される。

30

【0041】

用語「ハロゲン」または「ハロ」はフッ素、臭素、塩素およびヨウ素を言う。

【0042】

用語「アシル」は基 $-C(O)R$ を表わし、ここでのRは水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたアリアルおよび場合により置換されたヘテロアリアルである。

40

【0043】

用語「ヘテロアリアル」は、1から15個の炭素原子と並びに酸素、窒素および硫黄から選択された1から4個のヘテロ原子を少なくとも1個のリング内に含む芳香族基（すなわち不飽和の）を言う。

【0044】

ヘテロアリアル置換基に対する定義により他に制約がないとするならば、そのようなヘテロアリアル基は場合により1から5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基で置換されることが出来て、これらの置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、

50

アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル（アルキルエステル）、アリールチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる基より選択される。該定義により他に制約がないならば、すべての置換基は場合により1、2または3個の置換基によりさらに置換されることが出来て、それらの置換アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、およびRがアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nが0、1または2なる $-S(O)_nR$ から選択される。そのようなヘテロアリール基は単一の環（例えばピリジルまたはフリル）または多重の縮合環（例えばインドリジル、ベンゾチアゾールまたはベンゾチエニル）を有することが出来る。窒素複素環およびヘテロアリールの例は、これに限定されるものではないが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キノゾリン、シンノリン、プテリジン、カバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソクサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンおよびヘテロアリール化合物を含むN-アルコキシ-窒素と同様なものを含む。

【0045】

用語「ヘテロアリールオキシ」は基ヘテロアリール-O-を言う。

【0046】

用語「ヘテロシクリル」は、1から40個の炭素原子および窒素、硫黄、リンおよび/または酸素から選択された1か10個のヘテロ原子、好ましくは1から4個のヘテロ原子を環内に有する単一のリングまたは多重の縮合環を持つ1価の飽和もしくは部分的に不飽和である基ラジカルを言う。

【0047】

複素環式置換基に対する定義により他に制約がなければ、そのような複素環式の基は場合により1から5個の、好ましくは1、2または3個の置換基で置換することが出来て、それらの置換はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる基から選択される。該定義により他に制約がなければ、すべての置換基は場合により、1、2または3個の置換基によってさらに置換されることが出来て、それらの置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよびRがアルキル、アリールまたはヘテロアリールでありnが0、1また2なる $-S(O)_nR$ から選択される。複素環式の基は単一の環または多重の縮合環を有することが出来る。好ましい複素環式はテトラヒドロフラニル、モルフォリノ、ピペリジニルおよび類似のものを含む。

【0048】

用語「チオール」は基-SHを言う。

【0049】

用語「置換されたアルキルチオ」は基 - S - 置換されたアルキルを言う。

【0050】

用語「ヘテロアリアルチオ」はヘテロアリアル基が上に定義されたような - S - ヘテロアリアルを言い、同様に上に定義されたような場合により置換されたヘテロアリアル基を含む。

【0051】

用語「スルフォキシド」はRがアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである基 - S(O)Rを言う。「置換されたスルフォキシド」は、Rが本明細書で定義されたような置換されたアルキル、置換されたアリアル、または置換されたヘテロアリアルなる基 - S(O)Rを言う。

10

【0052】

用語「スルフォン」は、Rがアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである基 - S(O)₂Rを言う。「置換されたスルフォン」は、Rが本明細書で定義されたような置換されたアルキル、置換されたアリアル、または置換されたヘテロアリアルを言う。

【0053】

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

【0054】

「場合に」または「場合によって」は、続いて記述される事象または状況が生じるかも知れないし、または生じないかも知れないと言うことを、並びにその記述が該事象または状況が生じる場合、並びにそれが生じない場合を含むことを意味する。

20

【0055】

用語「化学式Iの化合物」は、開示した本発明の化合物およびそれらの同質異像体、医薬的に受容し得る塩、医薬的に受容し得るエステル並びにそのような化合物のプロドラッグを包含することを意図する。更には、本発明の化合物は1つまたはそれ以上の不斉の中心を有することが出来、ラセミ混合としてまたは個々の鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体として製造されることが出来る。化学式Iの与えられる化合物中に存在するステレオ異性体の数は存在する不斉の中心の数に依存する(2ⁿの立体異性体の可能性があるが、nは不斉の中心の数)。個々の立体異性体はその合成のある適当な段階において中間体のラセミ体もしくは非ラセミ体の混合物を分割することによりまたは普通的手段による化学式Iの化合物の分割によって得ることが出来る。ラセミ体および非ラセミ体の混合物と同様に個々の立体異性体(個々の鏡像体およびジアステレオ異性体を含む)は本発明の範囲内に包含され、それらはすべて、もし他に特別な表示がなければ、本明細書の構造により叙述されているものとする。

30

【0056】

「異性体」は同じ分子式を有する別の化合物である。

【0057】

「立体異性体」は空間中における原子の配列の状態においてのみ異なる異性体である。

【0058】

「鏡像異性体」は互に重ね合わすことが出来ない鏡像の一对の立体異性体である。一对の鏡像異性体の1:1混合物は「ラセミ」混合物である。用語「(±)」は適切なラセミ混合物を示すのに用いられる。

40

【0059】

「ジアステレオ異性体」は少なくとも2個の不斉原子を有するが互に鏡像でない立体異性体である。

【0060】

絶対的な立体化学はCahn - Ingold - Prelog R - S体系に従って詳しく記される。該化合物が純粋に鏡像体である場合、夫々のキラル炭素における立体化学はRまたはSのどちらかによって指定することが出来る。絶対的な立体配置が未知なる分割された化合物は

50

、ナトリウムD線の波長における偏光面を回転させる方向（右旋光性または左旋光性）に従って（+）または（-）に指定される

【0061】

用語「治療上有効な量」は、以下に定義するようにその治療を必要とする哺乳動物に投与する時、治療を遂げるに十分な化学式Iの化合物のその量を言う。治療上有効な量は、治療される患者および病状、患者の体重および年齢、病状の激しさ、投与の方法その他によって変わるものであり、それらは容易に当業者によって決定され得る。

【0062】

用語「治療」または「治療すること」は哺乳動物における病気の何らかの処置を意味し、それは：

（i）病気を予防すること、即ち病気の臨床上の徴候を展開させないこと；

（ii）病気を抑制すること、即ち臨床上の徴候の展開を止めること；および/または

（iii）病気を緩和すること、即ち臨床上の徴候を退行させること

を含む。

【0063】

多くの場合、本発明の化合物はアミノおよび/またはカルボキシル基またはそれらと同様な基の存在によって酸および/または塩基の塩を形成することが出来る。用語「医薬的に受容し得る塩」は、化学式Iの化合物の生物学的有効性および特性を保持し、並びに生物学的または他の好ましくないものでない塩を言う。医薬的に受容し得る塩基付加塩は無機および有機の塩基から製造することが出来る。無機の塩基から誘導される塩は単なる例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩を含む。有機の塩基から誘導される塩は、これらに限定されるものではないが、1級、2級および3級アミンの塩を含み、それらのアミンはアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換されたアルキルアミン、ジ（置換されたアルキル）アミン、トリ（置換されたアルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換されたアルケニルアミン、ジ（置換されたアルケニル）アミン、トリ（置換されたアルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換されたシクロアルキルアミン、2置換のシクロアルキルアミン、3置換のシクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換されたシクロアルケニルアミン、2置換のシクロアルケニルアミン、3置換のシクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、2複素環式アミン、3複素環式アミン、ジおよびトリ-アミンの混合のようなものであり、ジ-およびトリ-アミンの混合は少なくともアミン上の2個の置換基は異なったものでありアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式および類似のものからなる基から選択される。2および3個の置換基がアミノ窒素と共に複素環式またはヘテロアリールの基を形成するアミンもまた含まれる。

【0064】

適切なアミンの具体的な例は、単なる例としてイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（iso-プロピル）、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルフォリン、N-エチルピペリジンおよび類似のものを含む。

【0065】

医薬的に受容し得る酸付加塩は無機または有機の酸から製造することが出来る。無機の酸から誘導される塩は塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸および類似のものを含む。有機酸から誘導される塩は酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、蔞酸

10

20

30

40

50

、リンゴ酸、マロン酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、珪皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸および類似のものを含む。

【0066】

本明細書に用いられる、「医薬的に受容し得る担体」はいずれかの溶媒分散剤、被覆剤、抗バクテリアおよび抗菌剤、等張性および吸収遅延剤および類似のものを含む。医薬的に活性な物質に対しそのような媒体および薬剤の使用は当業界においては周知である。いかなる普通の媒体または薬剤も活性成分と相いれない限りを除き医薬的な組成物中でのその使用は期待されている。補足的な活性成分もまた組成物中に配合されることが出来る。

【0067】

本明細書に用いられる、用語「アゴニスト」は、受容体と相互作用し最大の生理学的効果と呼び出す（即ち受容体を活性化させ刺激する）化合物の能力を言う。この効果は固有の効力として知られている。アデノシンA₁の受容体の多くの完全なアゴニストは当業者に公知である。例えばN⁶-シクロペンチルアデノシン（CPA、またはCCPA）。いくつかのアデノシンA₁アゴニストは、CPAのようなアゴニストと比較する時、それらはアデノシンA₁受容体と相互作用するが最大の反応を出さない故に「部分的なアゴニスト」として留意されている。

【0068】

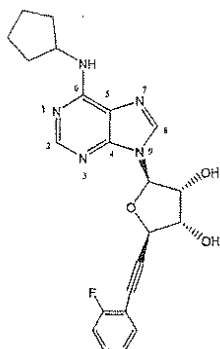
ある化合物の固有の効力は選ばれた組織に対し異なった結果となる。このようにしてある化合物はある与えられた組織に対し完全なアゴニストとなり得るが別の組織においては部分的なものとなる。本発明により同一と確認された化合物はアデノシンA₁受容体に対し治療上有用な含い性を有するも、完全なアゴニストから部分的なアゴニストまで固有の効力に範囲を持つ。即ちいくつかの化合物は与えられた細胞タイプ中の与えられたエフェクター系に関しては何ら効果を持たないかも知れないが、別の細胞タイプおよび/またはエフェクター系においては完全なアゴニストになるかも知れない。ある選ばれた標的に狙った部分的なアゴニストは完全なアゴニストより副作用が少ないらしいが、それはそれらがA₁受容体の脱感作を誘起させにくいらしいこと（R. B. Clark, B. J. Knoll, R. Barber *TipS*, 第20巻（1999年）頁279-286）および副作用を誘起させにくいことによる。完全なアゴニストについての7日間の長期に亘る投与（R-N6-フェニルイソプロピルアデノシン, R-PIA）はテンジクネズミにおける変伝導反応によるA₁受容体の脱感作となった（注：受容体数の減少が観察された - D. M. Dennis, J. C. Shryock, L. Belardinelli *JPET*, 第272巻（1995）頁1024-1035）。アジポサイトにおけるアデニレートサイクラーゼによるA₁アゴニスト誘起の抑制効果が同様にA₁アゴニストについて長期に亘る治療により脱感作することが示されて来た（W. J. ParsonsおよびG. L. J. *Biol. Chem.* 第262巻（1987）頁841-847）。

命名法

【0069】

本発明の化合物についての命名と番号づけを、R¹がシクロペンチルであり、R²が水素であり、R³が2-フルオロフェニルであり、R⁴およびR⁵が共に水素であり、X、X¹およびYが共有結合であり、並びにZが-C-C-である化学式I：

【化 2】



10

の代表的化合物について説明すると、それは：(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)エチニル]オキソラン - 3, 4 - ジオールと命名されるか、または或いは：(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)エチニル]テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオールと命名され得る。

合成反応のパラメーター

【0070】

用語「溶媒」, 「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」は、それと共に記述されている反応条件下で不活性な溶媒を意味する [例えばベンゼン, トルエン, アセトニトリル, テトラヒドロフラン(「THF」), ジメチルホルムアミド(「DMF」), クロロホルム, 塩化メチレン(またはクロロメタン), ジエチルエーテル, メタノール, ピリジンおよび類似のものを含む]。それとは違った指定がないならば、本発明の反応に用いられる溶媒は不活性な有機溶媒である。

20

【0071】

用語「q. s.」は指定された作用を達成するに十分な、例えば溶液を望ましい容積にする(すなわち100%)に十分な量を加えることを意味する。

化学式 I の化合物の合成

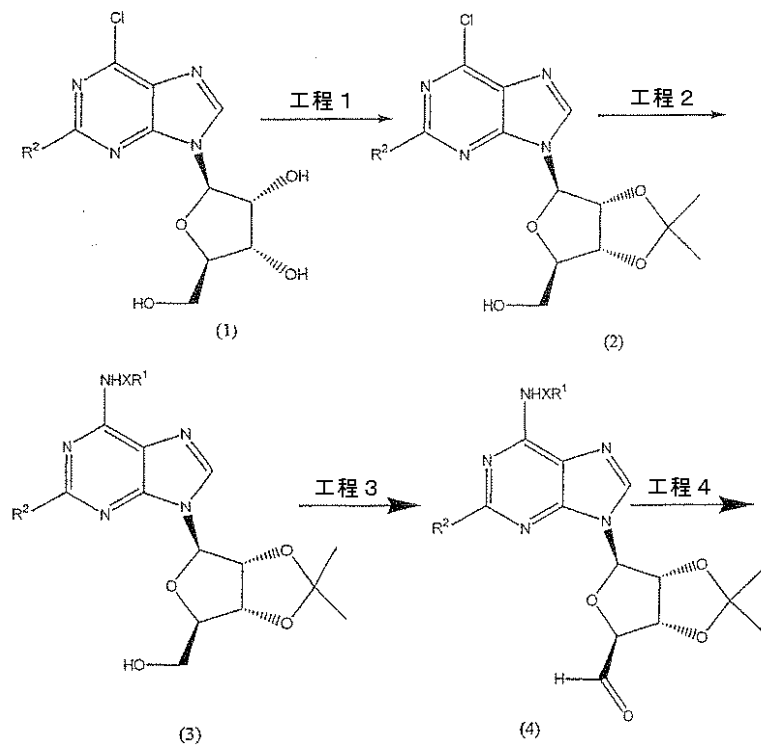
【0072】

R³ が水素であり、X¹ および Y が共有結合であり、Z が - C - C - である化学式 I の化合物は反応スキーム 1 に示されるように化学式 (1) の化合物から出発して製造される。

30

【化3】

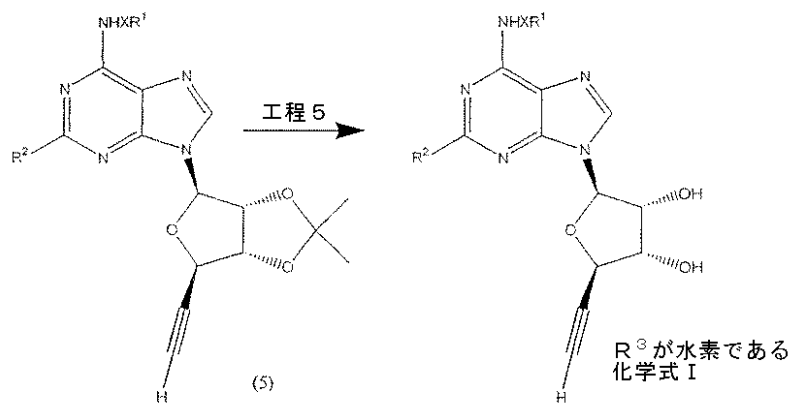
反応スキーム I



10

20

【化4】



30

工程 1 - 化学式 (2) の製造

【 0 0 7 3 】

化学式 (1) の出発物質は商業的に入手可能であり (例えば R^2 が水である化学式 (1) の化合物は Aldrich , ミルウォーキーから入手される) 、または当業界で周知なる方法により製造される。化学式 (2) の化合物は、普通は化学式 (1) の化合物から不活性溶媒好ましくは N , N - ジメチルフォルムアミド中にて酸触媒、好ましくは P - トルエンスルホン酸の触媒的な量の存在下で約 4 0 - 9 0 °C、好ましくは約 7 0 °C の温度において約 2 4 - 7 2 時間、好ましくは約 4 8 時間 2 , 2 - ジメトキシプロパンと反応させることにより製造される。その反応が実質的に完了すると化学式 (2) の生成物を普通の方法、例えば減圧下で溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーにより精製することによって単離する。

40

工程 2 - 化学式 (3) の製造

【 0 0 7 4 】

6 - 塩素の部分塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、X を先に定義したような

50

化学式 $R^1 X NH_2$ の化合物と反応させることによって化学式 (2) の化合物から除く。該反応を不活性なプロト溶媒、例えばエタノール中で約還流温度で約 14 - 48 時間、好ましくは約 16 時間行う。反応が実質的に完了すると、化学式 (3) の生成物を普通の方法、例えば減圧下で溶媒を除去し続いて残渣を適当な溶媒から結晶化させることによって単離する。

【0075】

工程 1 および 2 は逆の順序にて行えることに注意するべきである。

工程 3 - 化学式 (4) の製造

【0076】

Moffat 酸化の変形を用い化学式 (3) のヒドロキシメチル化合物を化学式 (4) のアルデヒドへ酸化する。一般的には、化学式 (3) に対し 1, 3 - ジクロロヘキシルカルボジミド DCC, ジメチルスルフォキシドおよびピリジンの混合物を加える。初期反応を約 -5 から約 10、好ましくは約 0 の温度にて、その後ほぼ室温にて約 6 - 48 時間、好ましくは約 18 時間行う。反応が実質的に完了すると、化学式 (4) のアルデヒドを普通の方法、例えば生成物を酢酸エチルと水の間に分配し、減圧下で溶媒を除去することによって単離する。生成物をさらなる精製をすることなく次工程で用いる。

10

工程 4 - 化学式 (5) の製造

【0077】

4' - アルデヒド基を強塩基、好ましくは t - ブトキシドカリウムの存在下でプロモメチルトリフェニルホスフォニウムと反応させることによりエチニル基に変換させる。この反応は不活性な溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン中にて約 -80 の温度で遂行し、約 1 - 3 日間の期間に亘り徐々に室温にまで反応混合物を温めて行く。反応が実質的に完了すると、化学式 (5) の生成物を普通の方法により、例えば減圧下で溶媒を除去し、酢酸エチルのような溶媒と水の間に分配し、減圧下で溶媒を除去することにより単離する。その後残渣をシリカゲル上にてクロマトグラフィーで精製し、化学式 (5) の 5' - エチニル化合物を得る。

20

工程 5 - 化学式 I の製造

【0078】

その後化学式 (5) のアセトン化で保護した化合物を酸、例えば有機の酸、例えば酢酸での処理によって、Y が共有結合であり、Z が - C C - であり、 R^3 が水素なる化学式 I の化合物に変換する。該反応を酸および水の中で約 50 - 100、好ましくは約 80 - 90 にて約 10 - 48 時間、好ましくは約 16 時間で遂行する。反応が実質的に完了すると、化学式 I の生成物を普通の方法により、例えば減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけることにより単離する。

30

化学式 I の化合物の別法による製造

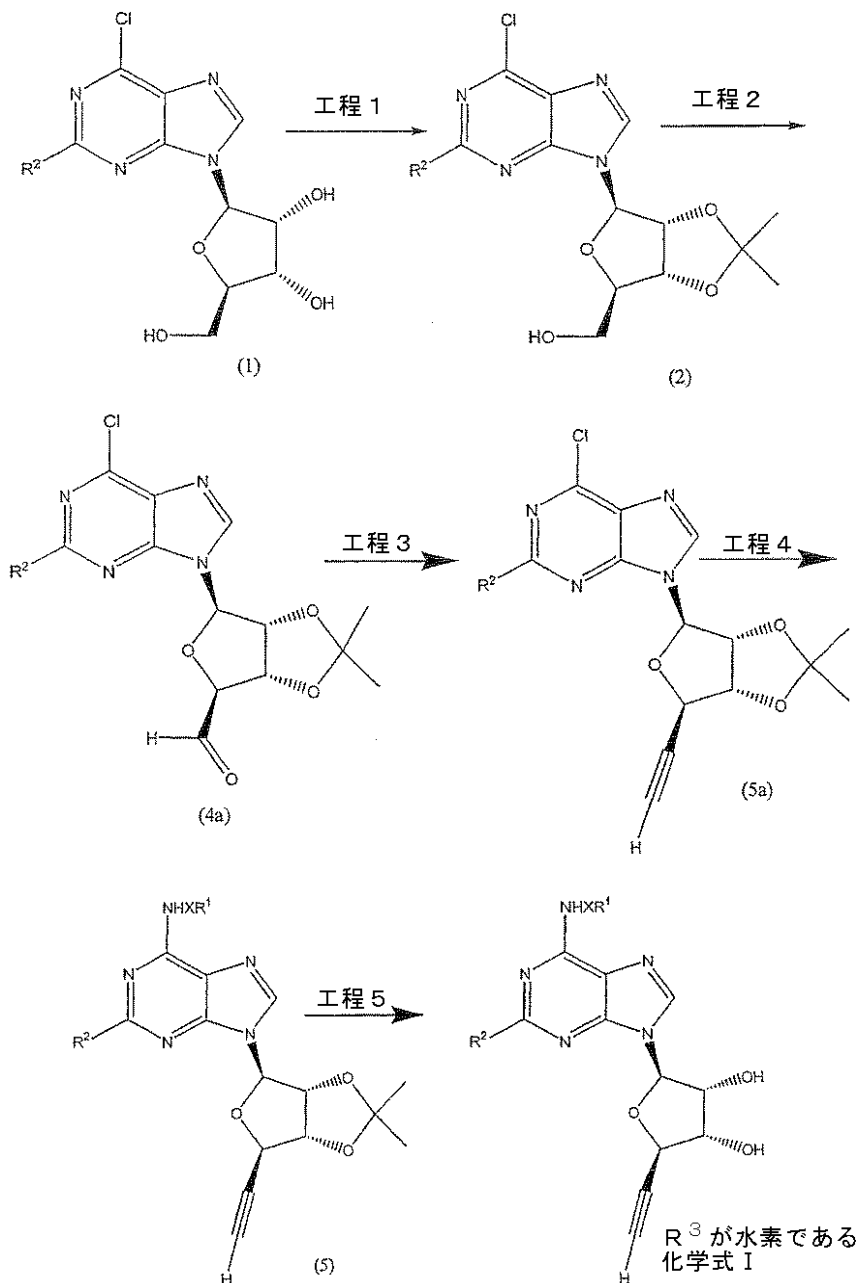
【0079】

R^3 が水素であり、 X^1 および Y が共有結合であり、Z が - C C - である化学式 I の化合物を別法として、反応スキーム 1 A に示したように化学式 (1) の化合物から出発し製造することが出来る。この合成方法は、 R^1 部分に置換基、例えばヒドロキシ置換基がある場合に好まれる。

40

【化5】

反応スキーム 1A



10

20

30

工程 1 は反応スキーム I に示されたように行われる。

工程 2 - 化学式 (4a) の製造

【0080】

Moffat 酸化の変形を用い化学式 (2) のヒドロキシメチル化合物を酸化し、化学式 (4a) のアルデヒドとする。一般的には、化学式 (2) の化合物に DCC、ジメチルスルフォキシドおよびピリジンの混合物を加える。初期反応は約 -5 ° から約 10 °、好ましくは約 0 ° の温度にて、その後はほぼ室温にて、約 6 - 48 時間、好ましくは約 18 時間で遂行する。反応が実質的に完了すると化学式 (4a) のアルデヒドを普通の方法により、例えば酢酸エチルと水の間に生成物を分配し、減圧下で溶媒を除去することにより単離する。生成物をさらなる精製を行わずに次の工程で使用する。

工程 3 - 化学式 (5a) の製造

【0081】

5' - アルデヒド基を強塩基、好ましくは t - ブトキシドカリウムの存在下でプロモメ

40

50

チルトリフェニルホスフィウムブロミドと反応させエチニル基に変換する。反応は不活性な溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン中にて約 - 80 の温度で行い、反応混合物を約 1 - 3 日間の期間に亘り室温まで徐々に温める。反応が実質的に完了すると化学式 (5a) の生成物を普通の方法により単離する。

工程 4 - 化学式 (5) の製造

【0082】

6 - クロロの部分をも塩基、例えばトリエチルアミンの存在下にて、X が先の定義のような化学式 $R^1 X N H_2$ の化合物と反応させ、化学式 (5a) の化合物から除く。該反応は不活性なプロテック溶媒、例えばエタノール中で約還流温で、約 14 - 48 時間、好ましくは約 16 時間で遂行する。反応が実質的に完了すると、化学式 (5) の生成物を通常の方法により単離する。

10

工程 5 - 化学式 I の製造

【0083】

その後化学式 (5) の化合物を先の反応スキーム 1 に示した如く化学式 I の化合物に転換する。

R³ が水素でない化学式 I の化合物の製造

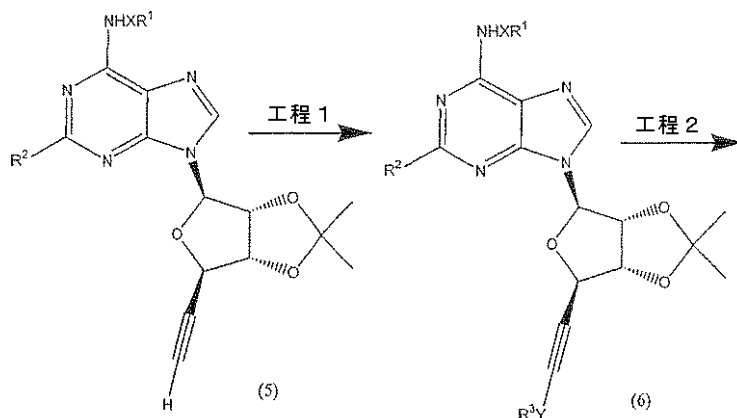
【0084】

R³ が水素でなく、X¹ が共有結合であり、Y が先に定義したものであり、Z が - C C - なる化学式 I なる化合物の製造を反応スキーム II に示す。

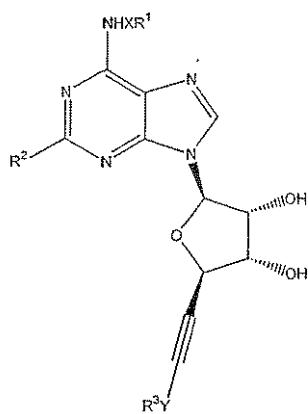
【化 6】

20

反応スキーム II



30



化学式 I

40

工程 1 - 化学式 (6) の製造

【0085】

化学式 (5) の 4' - エチニル化合物は、LG が脱離基、好ましくはハロゲン、例えばヨウ素または臭素である化学式 $R^3 Y - LG$ の化合物と反応させることにより化学式 (6) の化合物に転換させる。該反応を、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で 4 級ア

50

ミン、例えばトリエチルアミンを加えた触媒量のジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）およびヨウ化銅（II）の存在下でほぼ室温の温度で約15時間遂行する。反応が実質的に完了した時、化学式Iの生成物を普通の方法、例えば減圧下で溶媒を除去し、シリカゲル上で分取クロマトグラフィーにかけることにより化学式Iの5'-置換されたエチニル化合物を得る。

工程2 - 化学式Iの製造

【0086】

その後、化学式(6)の化合物を酸、好ましくは有機酸、例えば酢酸で処理をすることにより反応スキームで先に示したと同じ方法にて脱保護し、化学式Iの化合物を得る。

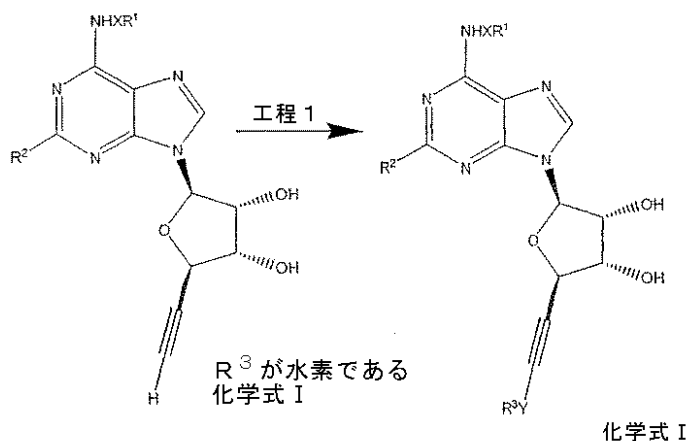
R³が水素でない化学式Iの化合物の別の製造

【0087】

別法として、R³が水素でなく、X¹が共有結合であり、Yが先に定義したようなものであり、Zが-C-C-なる化学式Iの化合物を反応スキームIIAに示すようにR³が水素である化学式Iの化合物から直接製造することが出来る。

【化7】

反応スキームIIA



工程1

【0088】

化学式Iの4'-エチニル化合物を、LGが脱離基、好ましくはハロゲン、例えばヨウ素または臭素である化学式R³Y-LGの化合物と反応させることによりR³が水素でない化学式Iの化合物に変換する。該反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、4級アミン、例えばトリエチルアミンに加えた触媒量のジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）およびヨウ化銅（I）の存在下でほぼ室温の温度で約15分間で遂行する。反応が実質的に完了すると、R³が水素でない化学式Iの生成物を普通の方法により、例えば減圧下で溶媒を除去した後、シリカゲル上で分取クロマトグラフィーにかけ化学式Iの4'-置換されたエチニル化合物を得る。

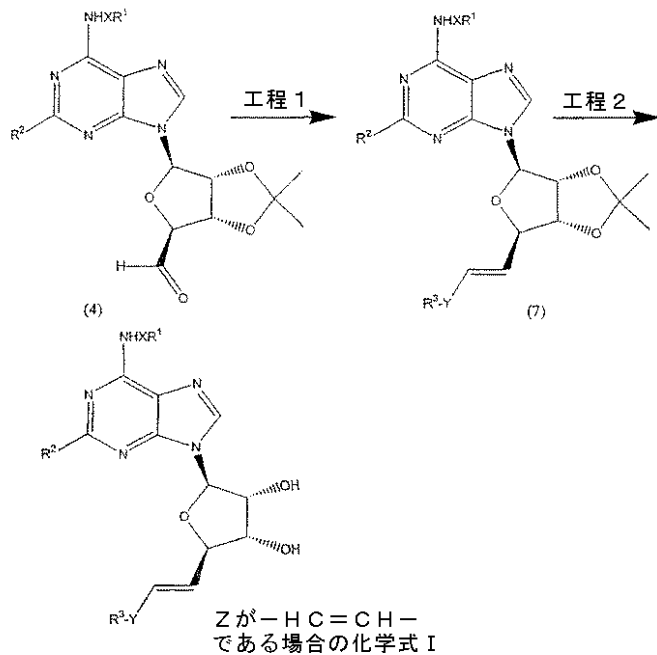
Zが-CH=CH-なる化学式Iの化合物の構造

【0089】

X¹が共有結合でありZが-CH=CH-なる化学式Iの化合物の製造を反応スキームIIIに示す。

【化 8】

反応スキーム III



10

20

工程 1 - 化学式 (7) の製造

【0090】

4' - アルデヒド基は Wittig 反応を用い、その製造を先に示した化学式 (4) の化合物を塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液の存在下で $\text{R}^3\text{Y}-\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$ (ここで Ph はフェニルである) と反応させることによりエチニル基に変換される。該反応を不活性溶媒、例えばジクロロメタン中でほぼ室温の温度で約 1 - 10 時間の期間に亘り遂行する。反応が実質的に完了すると、化学式 (7) の生成物で普通の方法により、例えば減圧下で溶媒を除去し、その後酢酸エチルのような溶媒と水の間で分配し、減圧下で溶媒を除去することにより単離する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーをかけさらに精製し、化学式 (7) の 4' - エチニル化合物を得ることが出来る。

30

工程 2 - Z が $-\text{CH}=\text{CH}-$ なる化学式 I の化合物の製造

【0091】

その後、化学式 (7) の化合物を反応スキーム 1 で先に示したと同じ方法にて酸、例えば有機酸、例えば酢酸で処理し脱保護して、化学式 I の化合物を得る。

Z が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ なる化学式 I の化合物の製造

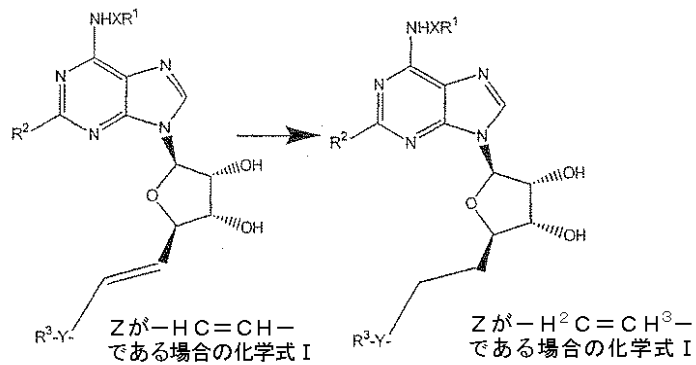
【0092】

X^1 が共有結合であり、Z が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ なる化学式 I の化合物の製造を反応スキーム IV に示す。

40

【化9】

反応スキームIV



10

【0093】

Z が $-CH_2CH_2-$ なる化学式 I の化合物を、 Z が $-CH=CH-$ （または別法として、 Z が $-C-C-$ なる化学式 I の化合物も用いられる）なる化学式 I の化合物から製造する。一般的には、 Z が $-CH=CH-$ なる化学式 I の化合物を不活性な溶媒中に溶解し、触媒、例えば水酸化パラジウムおよびシクロヘキセンのような触媒の水素化転換剤と共に攪拌する。反応を不活性な溶媒、例えばエタノール中でほぼ室温にて10 - 48時間の期間に亘って遂行する。反応が実質的に完了すると、化学式 I の生成物を普通の方法によ

20

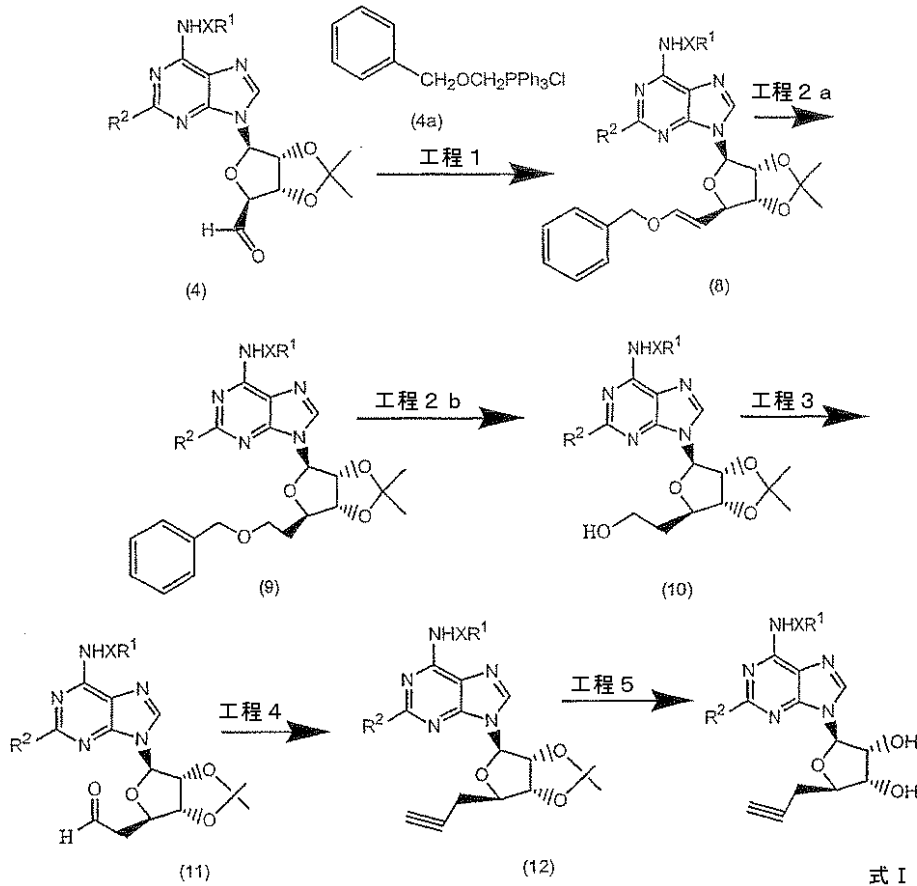
B. R^2 が水素であり X^1 が CH_2 なる化学式 I の製造

【0094】

R^3 が水素であり、 Y が共有結合であり、 X^1 が CH_2 であり、 Z が $-C-C-$ なる化学式 I の化合物は、反応スキーム V に示すように化学式(4)の化合物から出発して製造することが出来る。

【化10】

反応スキーム V



10

20

工程 1 - 化学式 (8) の製造

【 0 0 9 5 】

N - ナトリウムヘキサメチルジシラザンを約 - 8 0 の温度で約 1 時間ベンジルオキシメチルトリフェニルホスフィウム塩化物 (化学式 4 a) と反応させる。反応スキーム 1 に示したように製造した、または当業者に周知の方法による化学式 (4) の化合物を、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中に溶解しそれを、ほぼ室温にまで上昇させた反応混合物に加え 4 - 2 4 時間、好ましくは 8 時間攪拌する。反応が実質的に完了すると生成物を普通に、例えば残渣の結晶化により単離および精製する。

30

工程 2 a . 化学式 (9) の製造

【 0 0 9 6 】

化学式 (9) の化合物は通常触媒、例えば Pd / c の存在下での水素化により化学式 (8) の化合物から製造する。反応が実質的に完了すると、化学式 (9) の生成物を普通の方法により単離し、さらに精製を行うことなく使用する。

40

工程 2 b . 化学式 (1 0) の製造

【 0 0 9 7 】

化学式 (9) の化合物を触媒、例えば水酸化パラジウムおよびシクロヘキセンのような触媒の水素化転換剤の存在下での水素化により脱保護する。該反応は不活性の溶媒、例えばエタノール中でほぼ室温にて約 2 - 7 日間、好ましくは 5 日間の期間に亘り約 7 5 - 1 0 0 で好ましくは約 8 0 で遂行される。反応が実質的に完了すると、化学式 (1 0) の生成物を普通の方法により、例えば濾過により溶媒を除去して単離し、続いてシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製し化学式 (1 0) の化合物を得る。

工程 3 - 化学式 (1 1) の製造

【 0 0 9 8 】

50

化学式(10)のヒドロキシメチル化合物をMoffat酸化の変形を用い化学式(11)のアルデヒドへ酸化する。一般的には、化学(10)の化合物をジシクロヘキシルカルボイミド、ジメチルスルフォキシドおよびピリジンの混合物と反応させる。初期反応は約-5-10、好ましくは約0の温度で、その後ほぼ室温で約6-48時間、好ましくは約18時間で遂行する。反応が実質的に完了すると、化学式(11)のアルデヒドを普通の方法で単離する。例えば生成物はさらなる精製を行うことなく次工程に供する。

工程4 - 化学式(12)の製造

【0099】

4'-アルデヒド基を強塩基、例えばt-ブトキシドカリウムの存在下でプロモメチルトリフェニルホスフォニウム臭化物との反応によってエチニル基に変換する。該反応を不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で約-80の温度で遂行し、反応混合物を徐々に室温に温め約1-3日間攪拌する。反応が実質的に完了すると、化学式(12)の生成物を単離し、普通の方法、例えばシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて精製し化学式(12)の5-エチニル化合物を得る。

10

工程5 - 化学式Iの製造

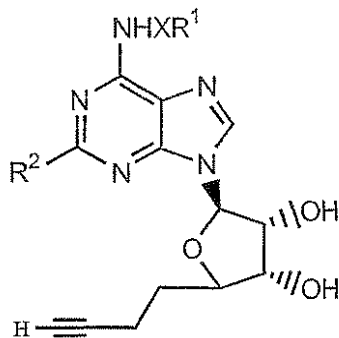
【0100】

その後化学式(12)のアセトン化で保護した化合物を酸、例えば酢酸で処理することによりYが共有結合であり、Zが-C-C-であり、R³が水素なる化学式Iの化合物に変化させる。該反応は酸および水の混合物中で、約50-100、好ましくは約80-90にて、約10-48時間、好ましくは約16時間で遂行される。反応が実質的に完了すると、化学式Iの生成物を単離し、普通の方法により、例えばシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけることにより精製する。

20

X¹が(CH₂)₂なる化学式Iの化合物の製造

【化11】

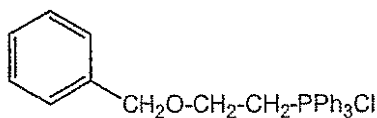


30

【0101】

X¹が(CH₂)₂なる化学式Iの化合物を、化合物(4a)の化合物を化学式(4b)の化合物で置きかえた反応スキームVで示すように入手する。

【化12】



40

式(4b)

化合物(4a)および(4b)の合成

【0102】

クロロ(フェニルメトキシ)エタンとトリフェニルホスフィンを不活性溶媒、例えばベンゼン中で反応させ、還流条件下で一晩保つ。反応が実質的に完了すると化学式(4a)の生成物を普通に単離する。

【0103】

同様にクロロ(フェニルメトキシ)メタンをクロロ(フェニルメトキシ)エタンで置き

50

換えることにより化学式(4b)の化合物を製造する。

【0104】

X¹が(CH₂)₂であり、R³が水素なる化学式(1)の化合物を、先のスキームI Iに示すように、X¹が(CH₂)₂であり、R³が水素以外のものである化学式Iの化合物に変換する。

有用性, 評価および投与

一般的な有用性

【0105】

化学式Iの化合物はA₁アデノシン受容体の部分的または完全なアゴニストの投与に反応することが知られている状態の治療に有効である。そのような状態は、これに限定されるものではないが、心臓の鼓動の急性および慢性の障害、特にその速度が洞房、心房およびAV結節組織における異常性によって押し進められる急速な心拍数により特徴づけられる疾患を含む。そのような疾患は、これに限定されるものではないが、心房細動、上部心室頻脈および粗動、うっ血性心不全および不整脈から生じる突然死、非インスリン依存の糖尿病メリツス、高血糖、てんかん(痙れん抑止の活性)並びに心臓-および神経-プロテクションを含む。

10

【0106】

環状のAMPの発生にタイル抑止作用の結果としてのA₁アゴニストは非エステル化脂肪酸(NEFA)の放出を減少させることになる脂肪細胞において抗脂肪分解効果を持つ(E. V. van Schaickら J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 第25巻(1997)頁673-694およびP. Strong Clinical Science 第84巻(1993)頁663-669)。非インスリン依存の糖尿病メリツス(NIDDM)は高血糖となるインスリン阻止で特徴づけられている。観察される高血糖の一因となるファクターは正常なグルコース摂取と骨格筋のグリコーゲンシンターゼ(GS)の活性に欠けることである。高い水準にあるNEFAはインスリンによって刺激されるグルコース摂取およびグリコーゲン合成を抑止することが示されて来た(D. Thiebaudeら Metab. Clin. Exp. 第31巻(1982)頁1128-1136およびG. Bodenら J. Clin. Invest. 第93巻(1994)頁2438-2446)。グルコース脂肪酸サイクルの仮説が1963年早くもP. J. Randleによって提案された(P. J. Randleら Lancet (1963)頁785-789)。従って末梢組織への脂肪酸の供給を制限することが炭水化物の利用を促進する(P. Strongら Clinical Science 第84巻(1993)頁663-669)

20

30

【0107】

中枢神経障害におけるA₁アゴニストの恩典が精査されて来た(L. J. S. KnutsenおよびT. F. Murray In Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics, K. A. JacobsonおよびM. F. Jarvis編(1997)Wiely-Lissニューヨーク頁-423-470)。簡単に言えば、てんかんの実験的モデルに基づく混合したA_{2A}: A₁アゴニスト、メトリフュジル、は逆ベンゾジアゼピンアゴニストメチル6,7-ジメチルオキシ-4-エチル-ベターカルボリン-3-カルボキシレート起因の脳卒中に対し効力のある痙れん抑止剤であることが示されて来た(DMCM, H. Klitgaard Eur. J. Pharmacol. (1993)第224巻 頁221-228)。CGS21680、A_{2A}アゴニスト、を用いる他の研究では痙れん抑止の活性はA₁受容者の活性に寄与することが結論づけられた(G. Zhangら Eur. J. Pharmacol. 第255巻(1994)頁239-243)。さらにA₁アデノシン選択アゴニストは、DMCMモデルにおいて痙れん抑止活性を有することが示されて来た(L. J. S. Knutsen In Adenosine and Adenine Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative

40

Physiology; L. BelardinelliおよびA. Pelleg編 Kluwer: ボストン 1995 頁479-487)。A₁アデノシンが持つ恩典の第2の領域はKnutsenらによって表わされたような前脳虚血についての動物モデルにある(J. Med. Chem. 第42巻(1999)

50

頁 3 4 6 3 - 3 4 7 7)。神経保護における恩典は刺激性のアミノ酸の放出を抑制するものとする役割にあると信じられている(同上)。

評価

【0108】

活性評価は、先に参照した並びに以下の実施例中のこれらの特許および引用文献の中に記載されているように、並びに当業者に明らかになっている方法によって行われる。

医薬的組成物

【0109】

化学式 I の化合物は一般的には医薬的組成物の形で投与される。それ故に本発明は活性成分として、1 もしくはそれ以上の化学式 I の化合物または医薬的に受容し得るそれらの塩もしくは塩、並びに不活性な固体の希釈薬および充填剤を含む 1 つまたはそれ以上の医薬的に受容し得る賦形剤、担体、無菌水溶液および種々の有機溶媒を含む希釈剤、浸透増強剤、溶解剤並びにアジュバントを含む医薬的組成物を提供する。化学式 I の化合物は単独でまたは他の治療薬と組合せて投与することが出来る。そのような組成は医薬業界で周知な方法によって製造される(例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, Mac e Publishing Co., フィラデルフィア, P A 第 1 7 版(1985) および「Modern Pharmaceutics», Marcel Dekker, Inc. 第 3 版(G. S. Banker & C. T. Phodes, 編)を参照)。

10

投与

【0110】

化学式 I の化合物は、単一または多重の用量において、例えば本明細書の一部を構成する特許および特許出願に記載されたように、同様な有用性を有する薬剤の受容される投与方法のいずれによって投与することが出来て、それらは動脈内注射により、静脈注射により、腹腔を通して、非経口により、筋肉内により、皮下より、経口により、局所的に、吸入のようにあるいは例えばステントもしくは動脈挿入のシリンダー状高分子のような含浸または被覆された装置によって、直腸を、頬を、鼻腔をおよび皮膚を経由することを含む。

20

【0111】

投与に関する一つの様式は特に注射による非経口である。本発明の新規な組成物が注射による投与に加えられる得る形体は、水溶液のもしくはオイルの懸濁液またはエリキシル、マニトール、デキストローズもしくは無菌の水溶液並びに同様な医薬的なビヒクル同様にゴマ油、トウモロコシ油、綿実油もしくはピーナツオイルとの乳濁液を含む。サリン水溶液はまた普通には注射液として用いられるが、本発明との関係においては好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体のポリエチレングリコールおよび類似のもの(およびそれらの適切な混合物)、シクロデキストリン誘導体および植物油もやはり使用される。適当な流動性は、例えばレシチンのような被覆物を用いることにより、分散の場合は必要な粒子サイズを保持することによりおよび表面活性剤の使用により保つことが出来る。微生物の活動防止は種々の抗バクテリアおよび抗菌の薬剤、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、および類似のものにより行うことが出来る。

30

40

【0112】

無菌の注射液は、必要な量の化学式 I の化合物を先に列挙したような種々の他の成分と共に適切な溶媒に混ぜ、必要に応じ濾過殺菌することにより製造する。一般的に、分散系は種々の無菌の活性成分を基本となる分散媒および先に列挙した必要な他の成分を含む無菌のビヒクル中に混ぜることによって製造する。無菌注射液の製造のための無菌粉末の場合に好ましい製造方法は、予めそれらを含む濾過殺菌した溶液から何か付加的に望ましい成分を加えた活性成分の粉末をもたらす真空乾燥および凍結乾燥の手法である。

【0113】

経口投与は化学式 I の化合物を投与するための別の経路である。投薬はカプセルまたは腸溶性被覆錠剤または類似のものによるものとなる。少なくとも 1 つの化学式 I の化合物

50

を含む医薬的組成物を製造するには、通常該活性成分を賦形剤によって希釈するかおよび/またはカプセル、サシエ、紙または他の入れ物の形になるような担体にとじ込める。賦形剤が希釈剤として働く場合、中に固体、半固体または液体（上のような）が入り得て、それは活性成分に対するビヒクル、担体または媒体をつとめる。従って該組成物は錠剤、丸薬、粉末、薬用ドロップ、サシエ、カシエ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアゾール（固体としてまたは液体の媒体中で）、例えば活性化合物の重量で10%までを含む軟膏、軟質および硬質のゼラチンカプセル、無菌注射液および無菌の包装された粉末の形にすることが出来る。

【0114】

適切な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、サッカロース、ソルビトール、マニトール、澱粉、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルジネート、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、無菌水、シロップおよびメチルセルロースを含む。さらに製剤には以下のものを含む：タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油のような潤滑剤；湿潤剤；乳化および懸濁剤；メチル-およびプロピルヒドロキシ-安息香酸のような保存剤；甘味剤および芳香剤。

【0115】

本発明の組成物は当業界に公知である方法を採用し患者への投与後、その活性成分を急速に、持続的にまたは緩慢に放出するように製剤化することが出来る。経口投与に対する放出をコントロールした薬剤放出システムは浸透圧ポンプシステムおよび高分子で被覆する貯蔵および薬-高分子マトリックス製剤を含む溶解性のシステムを含む。制御放出システムの例は米国特許第3,845,770；4,326,525；4,902,514および5,616,345号に与えられている。本発明の方法に用いられるもう一つの製剤は経皮による放出の仕組み（「パッチ」）を用いる。そのような経皮のパッチは本発明の化合物を制御した量で連続的にまたは不連続に点滴することに用いることが出来る。医薬的な薬剤の放出に関し経皮パッチを組立て使用することは当業界では周知である。例えば米国特許第5,023,252、4,992,445および5,001,139号を参照のこと。そのようなパッチは、連続的な間欠的なあるいは要求に応じて医薬的な薬剤を放出するよう組立てることが出来る。

【0116】

該組成物は単位用量の形に製剤する。用語「単位用量の形」はヒトの患者および他の哺乳動物にとって単位用量として適する物理的に分離している単位を言い、夫々の単位は適切な医薬的賦形剤（例えば錠剤、カプセル、アンプル）と共に望むべき治療効果を作り出すように計算された活性物質の予め定められた量を含む。化学式Iの化合物は広い用量範囲に亘って有効であり、一般的には医薬的に有効な量で投与される。例えば、経口投与に対しては各用量単位は10mgから2gの化学式Iの化合物を、より好ましくは10から700mgを含み、非経口投与に対しては好ましくは10から700mgの化学式Iの化合物を、より好ましくは約50-200mgを含む。しかしながら実際に投与される化学式Iの化合物の量は治療される状態を含む関連環境、投与について選んだ経路、投与される実際の化合物およびそれに関連する活性、年齢および個々の患者の反応、患者の症状並びにその他に照らして医者によって決定されるものと言うことが理解されるべきである。

【0117】

錠剤のような固体の組成物を製造するためには、主たる活性成分を医薬的な賦形剤に混合し、本発明の化合物の均質な混合物を含む固体状の前製剤を形成する。これら前製剤を均質なものとして言う場合、該組成物が錠剤、丸薬およびカプセルのような等しい効力を持つ単位用量の形に容易に小分けされるように該活性成分がその組成物中に均一に分散されていることを意味する。

【0118】

本発明の錠剤または丸薬は作用を引延ばす利点が生じる調剤形体を与えるためまたは胃の酸条件から保護するために被覆するかまたは別の調合を行う。例えば錠剤または丸薬は

10

20

30

40

50

内部投与のおよび外部投与の成分を含むことが出来て、後者は前者を包み込む形になる。2成分は胃の中での分解に抗して内部の成分を十二指腸まで通過させるかまたは放出を遅らせる腸用の層に分けることが出来る。種々の物質をそのような腸用の層または被覆材に用いることが出来て、それらの物質はセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質と共に多くの高分子の酸および高分子の酸の混合物を含む。

【0119】

吸入または吸引の組成分は溶液および医薬的に受容し得る水もしくは有機溶媒またはそれらの混合物中の懸濁質並びに粉末を含む。液体または固体の組成物は先に記載したような適切な医薬的に受容し得る賦形剤を含むことが出来る。該組成物は局所的または全身の効果のため経口または鼻引入の経路により投与される。医薬的に受容し得る溶媒中にある組成物は不活性な気体を用い霧状にすることが出来る。霧状になった溶液を噴霧装置から直接吸引することが可能であり、または噴霧装置を顔面マスクテントにまたは間歇的に陽圧となる呼吸器に継ぐことが出来る。溶液、懸濁液または粉末の組成は例えば経口的に鼻から適切な方法で製剤を放出する装置より投与することが可能である。

10

【0120】

本発明の好ましい態様を示すために以下の例を含める。以下の実施例に開示された技術は、本発明の実施において十分作用をすると、発明者が発見した技術であることは当業者によって認知されるべきであり、従ってその実行に対する好ましいやり方が設立されると考えられ得る。しかしながら当業者は、開示されている具体的な態様に於いて多くの変化が行われ得ることは本開示に照らして認めるべきであり、および本発明の精神および範囲から離れることなく同じようなまたは類似の結果をなお得るべきである。

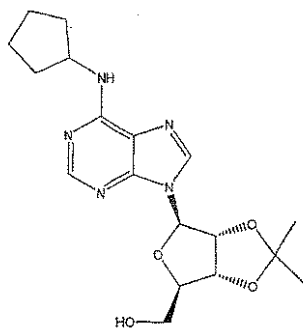
20

実施例 1

化学式(3)の化合物の製造

A. R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素であり、およびXが共有結合なる化学式(3)の化合物の製造

【化13】



30

【0121】

エタノール(80ml)中の(2S, 1R, 4R, 5R) - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (6 - クロロプリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオールアセトニド、R² が水素でなる化学式(2)の化合物(4.98g, 15mmol)の溶液に対しシクロペンチルアミン(0.6ml, 30mmol)およびトリエチルアミン(6.27ml, 45mmol)を加えて、その混合物を16時間還流した。その後、その溶媒を減圧下で除き、その残渣を酢酸エチルおよび10%のクエン酸水溶液間に分配し、続いて水により洗滌した。酢酸エチルを有機層より除き{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ)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]オクト - 2 - イル}メタン - 1 - オール、化学式(3)の化合物を得た。

40

B. X, R¹ およびR² を変える化学式(3)の化合物の製造

【0122】

上の1Aの方法に従って同様に、但しシクロペンチルアミンを化学式R¹XNH₂の他のアミンに置き換えて化学式(3)の次の化合物を製造した：{(1R, 2R, 4R, 5

50

R) - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサ - 4 - { 6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル } ビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール。

C . X , R¹ および R² を変える化学式 (3) の化合物の製造

【 0 1 2 3 】

上の 1 A の方法に従って同様に、但しシクロペンチルアミンを化学式 R¹ X N H₂ の他のアミンに置き換え、化学式 (3) の次の化合物を製造する：

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルメチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

10

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [2 - トリフルオロメチル - 6 - (シクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - シクロブチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - シクロヘキシルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [2 - フルオロ - 6 - シクロヘキシルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

20

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - シクロヘキシルメチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (3 - フルオロシクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (4 - トリフルオロメチルシクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

30

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (3 - メトキシシクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (フェニルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (ベンジルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

40

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (4 - フルオロフェニルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オール；

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルアミノ) プ

50

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]
オクト - 2 - イル}メタン - 1 - オール;

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルメチルアミ
ノ) 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] オクト - 2 - イル }メタン - 1 - オール; および

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (5 - フルオロテトラヒドロピラン - 3 - イ
ルアミノ) 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]
オクト - 2 - イル }メタン - 1 - オール。

D . X , R¹ および R² を変える化学式 (3) の化合物の製造

【 0 1 2 4 】

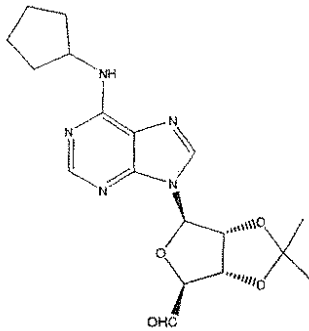
同様に、先の 1 A の方法に従って但しシクロペンチルアミンを化学式 R¹ X N H₂ の他
のアミンに置き換えて化学式 (3) の他の化合物を製造する。

実施例 2

化学式 (4) の化合物の製造

A . R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素でありおよび X が共有結合である化学式 (4)
の化合物の製造

【 化 1 4 】



【 0 1 2 5 】

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 -
イル }メタン - 1 - オール (0 . 9 4 g , 2 5 m m o l) , ジメチルフルオキジド (7 m
l) , ジシクロヘキシルカルボジイミド (1 . 5 5 g) およびピリジン (0 . 2 m l) の
混合物を 0 で数分間攪拌した後トリフルオロ酢酸 (0 . 1 m l) を加えた。その混合物
を室温まで加温し、18時間攪拌した。その後、その混合物を酢酸エチルおよび水の間に
分配し水で洗滌した。減圧下で有機層より溶媒を除き (2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 4 -
[6 - (シクロペンチルアミノ) 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 - カルボアルデヒド、化学式 (4) の化
合物を得た。

B . R¹ を変える化学式 (4) の化合物の製造

【 0 1 2 6 】

同様に先の 2 A の方法に従い、但し { (1 R , 2 R , 4 R , 4 R) - 4 - [6 - (シク
ロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル }メタン - 1 - オールを { (1 R , 2 R , 4 R ,
5 R) - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサ - 4 - [6 - (オキサラン - 3 - イ
ルアミノ) プリン - 9 - イル] ビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル }メタン - 1 -
オールに置き換え化学式 (4) の次の化合物を製造した: { (2 S , 1 R , 4 R , 5 R)
- 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサ - 4 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミ
ノ) プリン - 9 - イル] ビシクロ [3 . 3 . 0] オクタン - 2 - カルボキシアルデヒド。

C . X , R¹ および R² を変える化学式 (4) の化合物の製造

【 0 1 2 7 】

同様に先の 2 A の方法に従って、但し { (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (シ

10

20

30

40

50

クロペンチルアミノ)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]オクト-2-イル}エタン-1-オールを他の化学式(3)の化合物に置き換えて化学式(4)の以下の化合物を製造する:

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(シクロペンチルメチルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[2-トリフルオロメチル-6-(シクロペンチルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-シクロブチルアミノ)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-カルボキシアリド;

10

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-シクロヘキシルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[2-フルオロ-6-シクロヘキシルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-シクロヘキシルメチルアミノ)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-カルボキシアリド;

20

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(3-フルオロクロロペンチルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(4-トリフルオロメチルシクロペンチルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(3-メトキシシクロペンチルアミノ)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-カルボキシアリド;

30

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(フェニルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(ベンジルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(4-フルオロフェニルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(ピリジン-3-イルアミノ)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-カルボキシアリド;

40

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(チアゾール-2-イルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(テトラヒドロピラン-3-イルアミノ)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-カルボキシアリド;

{(1R,2R,4R,5R)-4-[6-(テトラヒドロピラン-3-イルメチルアミノ)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

50

. 0] オクタン - 2 - カルボキシアルデヒド ; および
 { (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (5 - フルオロテトラヒドロピラン - 3 - イ
 ルアミノ) 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 - カルボキシアルデド。
D . X , R¹ および R² を変える化学式 (4) の化合物の製造

【 0 1 2 8 】

同様に先の 2 A の方法に従って、但し { (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (シク
 ロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オルを化学式 (3) の他の化合
 物に置き換え化学式 (4) の他の化合物を製造する。

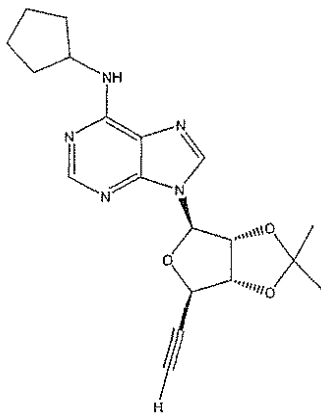
10

実施例 3

化学式 (5) の化合物の製造

A . R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素である化学式 (5) の化合物の製造

【 化 1 5 】



20

【 0 1 2 9 】

- 7 8 にてテトラヒドロフラン (5 m l) 中のカリウム t - ブトキシド (0 . 8 4 g
 , 7 . 5 m m o l) の懸濁液に対し少量のプロモメチルトリフェニルホスフォニウム (1
 . 6 4 g , 3 . 7 5 m m o l) を加え、その混合物を 2 時間攪拌した。この混合物に対し
 、テトラヒドロフラン (2 0 m l) に (2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (シクロ
 ペンチルアミノ) 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 - カルボキシアルデヒド (0 . 9 3 2 g , 2 . 5 m m o
 1) を含む溶液を加え、- 7 8 にて 2 時間攪拌した。反応混合物をその後室温へと加温
 し 6 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水と酢酸エチルの間に分配
 した。有機層を分け、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して減圧下で濾過物より溶媒を
 除き、[9 - (1 R , 2 S , 4 R , 5 R) - 4 - エチニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 .
 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 9 - イル] シクロペ
 ンチルアミン、化学式 (5) の化合物を得た。

30

B . R¹ を変える化学式 (5) の化合物の製造

【 0 1 3 0 】

同様に上の 3 A の方法に従って、但し (2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (シク
 ロペンチルアミノ) 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 - カルボキシアルデヒドを { (1 R , 2 S , 4 R , 5
 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサ - 4 - [6 - (オキサラン - 3 - イル
 アミノ) プリン - 9 - イル] ビシクロ [3 . 3 . 0] オクタン - 2 - カルボキシアルデヒ
 ドに置き換え化学式 (5) の次の化合物を製造した：(1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 -
 エチニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト -
 2 - イル) - プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 - イルアミン。

40

C . X , R¹ および R² を変える化学式 (4) の化合物の製造

【 0 1 3 1 】

50

同様に先の3Aの方法に従って、但し{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ)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]オクト - 2 - イル}メタン - 1 - オールを化学式(3)の他の化合物に置き換え化学式(4)の以下の化合物を製造する:

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル]シクロペンチルメチルアミン;

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル]シクロペンチルメチルアミン;

10

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル]シクロブチルアミン;

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル]シクロヘキシルアミン;

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル]2 - フルオロ - 6 - シクロヘキシルアミン;

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル]シクロヘキシルメチルアミン;

20

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](3 - フルオロシクロペンチルアミン);

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](4 - トリフルオロメチルシクロペンチルアミン);

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](3 - メトキシシクロペンチルアミン);

30

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](フェニルアミン);

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](ベンジルアミン);

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](4 - フルオロフェニルアミン);

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](ピリジン - 3 - イルアミン);

40

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル}[トリアゾール - 2 - イルアミン];

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル](テトラヒドロピラン - 3 - イルアミン);

{(1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル}(テトラヒドロピラン - 3 - イルメチルアミン: および

50

{ (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - エチニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 9 - イル } (5 - フルオロテトラヒドロピラン - 3 - イルアミン) 。

D . X , R¹ および R² を変える化学式 (5) の化合物の製造

【 0 1 3 2 】

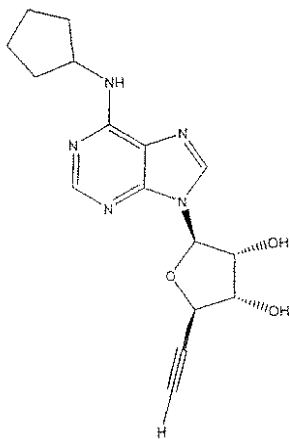
同様に先の 3 A の方法に従って、但し { (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } メタン - 1 - オールを化学式 (4) の他の化合物に置き換え化学式 (5) の他の化合物を製造する。

実施例 4

化学式 I の化合物の製造

A . R¹ がシクロペンチルであり、R² , R³ , R⁴ および R⁵ が水素であり、X , X¹ および Y が共有結合であり、並びに Z が - C - C - なる化学式 I の化合物の製造

【 化 1 6 】



【 0 1 3 3 】

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - エチニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン (0 . 2 8 g) の溶液を 2 0 m l の酢酸 : 水 (8 0 : 2 0) の混合物中に溶解させ、7 5 で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除き、残渣をメタノール : 塩化メチレン (1 : 8) で溶出する分取 T L C により精製し (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキソラン - 3 , 4 - ジオール、化学式 I の化合物を得た。

B . R¹ がテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R² , R³ , R⁴ および R⁵ が水素であり、X , X¹ および Y が共有結合であり、並びに Z が - C - C - なる化学式 I の化合物の製造

【 0 1 3 4 】

同様に、先に 4 A の方法に従って、但し [9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - エチニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミンを (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - エチニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル] オキソラン - 3 - イルアミンに置き換え化学式 I の以下の化合物を製造する：

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [2 - トリフルオロメチル - 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロブチルアミノ) プリン - 9 - イル] -

10

20

30

40

50

- 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロヘキシルアミノ) プリン - 9 - イル]
 - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [2 - フルオロ - 6 - (シクロヘキシルアミノ) プリ
 ン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロヘキシルメチルアミノ) プリン - 9 -
 イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (3 - フルオロシクロペンチルアミノ) プリン
 - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (4 - トリフルオロメチルシクロペンチルアミ
 ノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (3 - メチルオキシシクロペンチルアミノ) プ
 リン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (フェニルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 -
 エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (ベンジルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 -
 エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (4 - フルオロフェニルアミノ) プリン - 9 -
 イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イ
 ル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) プリン - 9 -
 イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルアミノ) プリ
 ン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルメチルアミノ
) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ; および
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (5 - フルオロテトラヒドロピラン - 3 - イル
 アミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
 C . X , R ¹ および R ² を変える化学式 I の化合物の製造

【 0 1 3 5 】

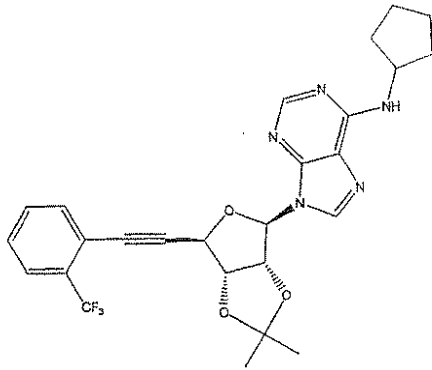
同様に、先の 4 A の方法に従って、但し [9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - エ
 チニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2
 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミンを化学式 (5) の他の化合物と置き換
 え化学式 I の他の化合物を製造した。

実施例 5

化学式 (6) の化合物の製造

A . R ¹ がシクロペンチルであり、R ² が水素であり、R ³ が 2 - トリフルオロメチルフ
 ェニルであり、Y が共有結合であり、並びに Z が C - C - なる化学式 (6) の化合物の製
 造

【化17】



10

【0136】

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミン (40 mg, 0.12 mmol)、化学式(5)の化合物のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液に対し、窒素下で触媒量(3 mg)のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)およびヨウ化銅(II)を加え、続いて1 - ヨウ素 - 2 - トリフルオロメチルベンゼン(0.25 ml, 0.3 mmol)を加えた。その後、トリエチルアミン(0.4 ml)を加え、その混合物を室温にて15分間攪拌した。減圧下で溶媒を除き、その残渣をメタノール：塩化メチレン(6.5:1)で溶出する分取TLCで

20

精製し[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル) - フェニル]エチニル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミン、化学式(6)の化合物を得た。
B. R¹がシクロペンチルまたはテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R², R⁴およびR³が水素であり、X, X¹およびYが共有結合であり、並びにZが - C - C - であり、R³が変わる化学式(6)の化合物の製造

【0137】

同様に、先の5(A)の方法に従って、但し[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミンを化学式(5)の適切な化合物と置き換えて、次の化学式(6)の化合物を製造した：

30

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチニル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]オキサラン - 3 - イルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [2 - フルオロフェニル]エチニル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]オキサラン - 3 - イルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [2 - (クロロフェニル)エチニル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]オキサラン - 3 - イルアミン；

40

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [チエン - 2 - イル]エチニル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]オキサラン - 3 - イルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [2 - クロロフェニル]エチニル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミン；および

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - (2 - (2 - チエニル)エチニル) - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ[3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミン。

50

C, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, X¹ および Y を変え、並びに Z が - C C - なる化学式 (6) の化合物の製造

【0138】

同様に先の 5A の方法に従って、但し場合によって [9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミンを化学式 (5) の他の化合物を置き換えて、または場合によって 1 - ヨード - 2 - トリフルオロメチルベンゼンを LG が脱離基である化学式 R³ Y - LG の他の化合物と置き換えて次の化学式 I の化合物を製造する；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - メチルフェニル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン； 10

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [フェニルエチニル] - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [5 - クロロチエン - 2 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン； 20

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [4 - メチルイソキサゾール - 3 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [シクロペンチル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン； 30

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロシクロヘキシル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [ピペリジン - 2 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [4 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチニル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [ピリジン - 2 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン； 40

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [6 - フルオロピリジン - 2 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [チアゾール - 2 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン；

[9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [ピリジン - 2 - イル] エチニル } - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) 50

プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] シクロペンチルメチルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 2 - トリフルオロメチル - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] シクロペンチルメチルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] シクロブチルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] シクロヘキシルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] (2 - フルオロシクロヘキシル) アミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] シクロヘキシルメチルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] (3 - フルオロシクロペンチルアミン);

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] (4 - トリフルオロメチルシクロペンチルアミン);

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] (3 - メトキシシクロペンチルアミン);

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] フェニルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] (4 - フルオロフェニル) アミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] ベンジルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] ピリジン - 3 - イルアミン;

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - プリン - 6 - イル] チアゾール - 2 - イルアミン; および

[9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [チエン - 2 - イル] エチニル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル - 6 - イル] (5 - フルオロオキサラン - 3 - イルアミン);

D . X , R ¹ および R ² を変える化学式 I の化合物の製造

同様に、先の 5 A の方法に従って、但し場合により [9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 4 - エチニル - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミンを化学式 (5) の化合物に

10

20

30

40

50

置き換え、および場合により 1 - ヨード - 2 - トリフルオロメチルベンゼンを L G が脱離基である化学式 $R^3 Y - L G$ と置き換えて化学式 I の他の化合物を製造する。

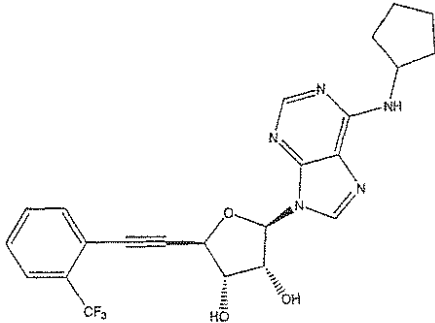
実施例 6

化学式 I の化合物の製造

A . R^1 がシクロペンチルであり、 R^2 , R^4 および R^5 が水素であり、 R^3 がトリフルオロメチルフェニルであり、 X , X^1 および Y が共有結合であり、並びに Z が - C C -

なる化学式 I の化合物の製造

【化 1 8】



10

【0139】

a) (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - エチルオキソラン - 3, 4 - ジオール (40 mg, 0.12 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に対して窒素下で触媒量 (3 mg) の (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - エチルオキソラン - 3, 4 - ジオール (II) およびヨウ化銅 (I) を加え、続いて 1 - ヨード - 2 - トリフルオロメチルベンゼン (0.042 mL) を加えた。その溶媒を減圧下で除き、その残渣をメタノール : 塩化メチレン (6 : 5 : 1) で溶出する分取 TLC で精製し (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル} - オキソラン - 3, 4 - ジオール、化学式 I の化合物を得た。

20

【0140】

b) 別法として、実施 4 に示したと同じ方法によりアセトン化保護基を [9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル) - フェニル]エチル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミン、化学式 (6) の化合物が除き (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル}オキサロン - 3, 4 - ジオール、化学式 I の化合物を得た。

30

B . R^1 がシクロペンチルまたはテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、 R^2 , R^4 および R^5 が水素であり、 X , X^1 および Y が共有結合であり、並びに Z が - C C - であって R^3 を変える化学式 (1) の化合物の製造

40

【0141】

同様に、先の 6 A (a) の方法に従って、但し場合により (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - エチルオキソラン - 3, 4 - ジオールを R^3 が水素である化学式 I の他の化合物に置き換えて、および場合により 1 - ヨード - 2 - トリフルオロメチルベンゼンを L G が遊離基である化学式 $R^3 Y - L G$ の他の化合物に置き換えて、または：

先の 6 A (b) の方法に従って、但し [9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 4 - {2 - [2 - (トリフルオロメチル) - フェニル]エチル} - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0]オクト - 2 - イル)プリン - 6 - イル]シクロペンチルアミンを化学式 (6) の他の化合物に置き換え；

50

化学式 I の以下の化合物を製造した：

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - (2 - トリフルオロメチル) フェニル] - エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - クロロフェニル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [チエン - 2 - イル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；および

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [チエン - 2 - イル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

C . R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵ , X , X ¹ および Y を変え、並びに Z が - C C - なる化学式 I の化合物の製造

【 0 1 4 2 】

同様に、先の 6 A (a) の方法に従って、但し場合により (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキソラン - 3 , 4 - ジオールを R ³ が水素なる化学式 I の他の化合物に置き換えて、および場合により 1 - ヨード - 2 - トリフルオロメチルベンゼンを L G が遊離基である化学式 R ³ Y - L G の他の化合物に置き換えて、

または；

先の 6 A (b) の方法に従って、但し [9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - (トリフルオロメチル) - フェニル] エチニル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサピシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミンを化学式 (6) の他の化合物に置き換えて；

化学式 I の次の化合物を製造する：

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [フェニル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - クロロフェニル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - メチルフェニル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 5 - クロロチエン - 2 - イル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [4 - メチルイソキサゾール - 3 - イル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [シクロペンチル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - フルオロシクロヘキシル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [ピペリジン - 2 - イル] エチニル } オキソラン - 3 , 4 - ジオール；

10

20

30

40

50

- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [4 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [ピリジン - 2 - イル] エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [6 - フルオロピリジン - 2 - イル] エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - チアゾール - 2 - イル] エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール; 10
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [ピリミジン - 2 - イル] エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - シクロブチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロヘキシルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール; 20
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (2 - フルオロシクロヘキシルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロヘキシルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (3 - フルオロシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール; 30
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (4 - トリフルオロメチルシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (3 - メトキシシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (フェニルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (4 - フルオロフェニルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール; 40
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (ベンジルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - {2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル} オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (オキサラン - 3 - イルメチルアミノ) プリン 50

- 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール ; および
 (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (5 - フルオロオキサラン - 3 - イルアミノ)
 プリン - 9 - イル] - 5 - { 2 - [2 - フルオロフェニル] - エチニル } オキサラン - 3
 , 4 - ジオール。

D . R¹ , R² , R³ , R⁴ , R⁵ , X , X¹ および Y を変え、並びに Z が - C C - なる化学式 I の化合物の製造

【 0 1 4 3 】

同様に、先の 6 A の方法に従って、但し [9 - ((1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 4 - { 2 - [2 - (トリフルオロメチル) - フェニル] エチニル } - 3 , 6 , 8 - トリオキサピシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミンを化学式 (6) の他の化合物に置き換え、化学式 I の他の化合物を製造する。

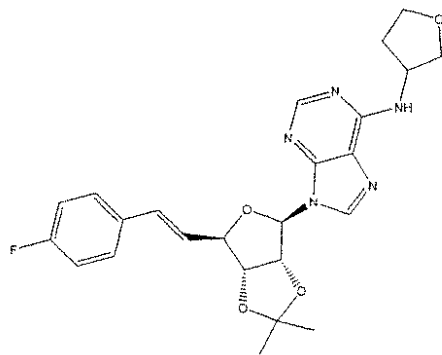
10

実施例 7

化学式 (7) の化合物の製造

R¹ がテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R² が水素であり、R³ が 4 - フルオロフェニルであり X および Y が共有結合であり、並びに Z が - C H = C H - なる化学式 (7) の化合物の製造

【 化 1 9 】



20

【 0 1 4 4 】

塩化メチレン (5 m l) 中の (2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサ - 4 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] ピシクロ [3 . 3 . 0] オクタン - 2 - カルバルデヒド、化学式 (4) の化合物 (2 0 0 m g) 溶液に対し (4 - フルオロフェニル) トリフェニルホスフォニウム (4 5 9 m g , 1 m m o l) を加え、続いて 5 0 % 水酸化ナトリウムの水溶液を滴下した。付加が完了した後、この混合物を 2 時間攪拌した後、水で洗滌した。有機層を分離し減圧下で溶媒を除いた。残渣を酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーで精製し、純粋の (9 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサピシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) オキサラン - 3 - イルアミン、化学式 (7) の化合物を得た。

30

B . R³ を変え R¹ が共有結合またはテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R² , R⁴ および R⁵ が水素であり、X , X¹ および Y が共有結合であり、並びに Z が - C H = C H である化学式 (7) の化合物の製造

40

【 0 1 4 5 】

同様に、先の 7 A の方法に従って、但し場合により (2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサ - 4 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] ピシクロ [3 . 3 . 0] オクタン - 2 - カルバルデヒドを化学式 (4) の他の化合物に置き換え、および場合により (4 - フルオロフェニル) トリフェニルホスフォニウム臭化物を化学式 R₃ Y C H₂ P (P H)₃ B r の他の化合物で置き換えて化学式 (7) の以下の化合物を製造した：

50

(9 - { 4 - [2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (4 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (2 - メチルフェニル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ; および

(9 - { 4 - [2 - (フェニル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン。

C . R¹ , R² , R³ , R⁴ , R⁵ , X , X¹ , Y を変え、Z が - C = C H - なる化学式

(7) の化合物の製造

【 0 1 4 6 】

同様に、先の 7 A の方法に従って、但し場合により (2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサ - 4 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] ビシクロ [3 . 3 . 0] オクタン - 2 - カルバルデヒドを化学式 (4) の他の化合物に置き換え、および場合により (4 - フルオロフェニル) トリフェニルホスフォニウム臭化物を化学式 R³ Y C H₂ P (P H₃) B r の他の化合物と置き換え化学式 I の以下の化合物を製造する :

(9 - { 4 - [2 - (2 - メチルフェニル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (フェニル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (シクロペンチル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (2 - フルオロシクロヘキシル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 2 - イル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン ;

(9 - { 4 - [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 -

10

20

30

40

50

, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) (5 - フルオロオキシラン - 3 - イルアミン) 。

D . R¹ , R² , R³ , R⁴ , R⁵ , X , X¹ , Y を変え、および Z が - CH = CH - なる化学式 (7) の化合物の製造

【 0 1 4 7 】

同様に、先の 7 A の方法に従って、但し場合により (2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサ - 4 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] ビシクロ [3 . 3 . 0] オクタン - 2 - カルバルデヒドを化学式 (4) の他の化合物と置き換え、および場合により (4 - フルオロフェニル) トリフェニルホスフォニウム臭化物を化学式 R³ Y C H₂ P (P H₃) B r の他の化合物と置き換え化学式 I の他の化合物を製造する：

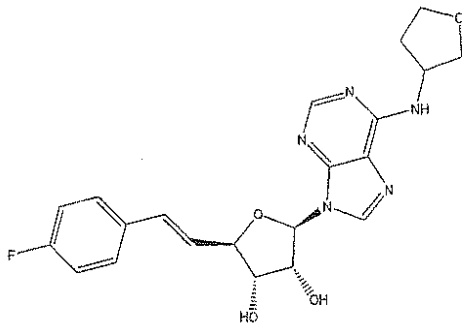
10

実施例 8

化学式 I の化合物の製造

A . R¹ がテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R² が水素であり、R³ が 4 - フルオロフェニルであり、X および Y が共有結合であり、並びに Z が - CH = CH - なる化学式 I の化合物の製造

【 化 2 0 】



20

【 0 1 4 8 】

それから (9 - { 4 - [(1 E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) オキシラン - 3 - イルアミン、化学式 (7) の化合物から、実施例 4 に記載と同じ方法にてアセトニド保護基を除き 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3 , 4 - ジオール、化学式 I の化合物を得た。

30

B . R¹ がシクロペンチルまたはテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R² , R⁴ および R⁵ が水素であり、X , X¹ および Y が共有結合であり、並びに Z が - CH = CH であり R³ を変える化学式 I の化合物の製造

【 0 1 4 9 】

同様に先の 8 A の方法に従って、但し (9 - { 4 - [(1 E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) オキシラン - 3 - イルアミンを化学式 (7) の他の化合物に置き換え化学式 I の以下の化合物を製造した；

40

5 - [(1 E) - 2 - (メトキシカルボニルビニル) (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3 , 4 - ジオール；

5 - [(1 E) - 2 - (2 - メチルフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3 , 4 - ジオール；

5 - [2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3 , 4 - ジオール；

5 - [2 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R

50

, 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (4 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - メチルフェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール; および

5 - [2 - (フェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

C . R¹ , R² , R³ , R⁴ , R⁵ , X , X¹ , Yを変え、Zが - CH = CH - なる化学式 I の化合物の製造

10

【 0 1 5 0 】

同様に、先の 8 A の方法に従って、但し (9 - { 4 - [(1 E) - 2 - (4 - フルオロフェニル)ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル} プリン - 6 - イル)オキソラン - 3 - イルアミンを化学式 (7) の他の化合物で置き換え、化学式 I の以下の化合物を製造する:

5 - [2 - (2 - メチルフェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

20

5 - [2 - (フェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (シクロペンチル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル)オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - フルオロシクロヘキシル) (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - ピペリジン - 2 - イル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

30

5 - [2 - (2 - ピリジン - 2 - イル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - チアゾール - 2 - イル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - ピリミジン - 2 - イル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

40

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)ビニル (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルメチルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロヘキシルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (2 - フルオロシクロヘキシルアミノ)プリン - 9 - イル] オキソラン - 3 , 4 - ジオール;

50

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (2 - フルオロシクロヘキシルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (3 - フルオロシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (4 - トリフルオロメチルシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (3 - メトキシシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (フェニルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (ペンシルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ; および

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (5 - フルオロオキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール。

D . R¹ , R² , R³ , R⁴ , R⁵ , X , X¹ , Y を変え、および Z が - CH = CH - なる化学式 I の化合物の製造

【 0 1 5 1 】

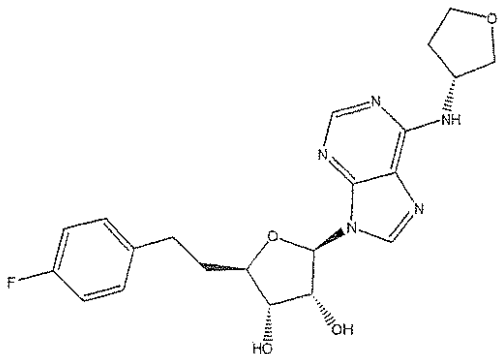
同様に、先の 8 A の方法に従って、但し (9 - { 4 - [(1 E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] (1 R , 2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサピシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) オキサラン - 3 - イルアミンを化学式 (7) の他の化合物に置き換え化学式 I の他の化合物を製造する。

実施例 9

化学式 I の化合物の製造

R¹ がテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R² が水素であり、R³ が 4 - フルオロフェニルであり、X および Y が共有結合であり、並びに Z が - CH₂CH₂ - なる化学式 I の化合物の製造

【 化 2 1 】



【 0 1 5 2 】

5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] (4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール -

10

20

30

40

50

3, 4 - ジオール (40 mg) を含むエタノール (5 ml) およびシクロヘキセン (2 ml) の溶液に対し水酸化パラジウム (50 mg) を加え、その混合物を 24 時間攪拌した。触媒を濾過して除き、減圧下で溶媒を除く。残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製し、純粋な (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール, 化学式 I の化合物を得た。

B. R¹ がシクロペンチルまたはテトラヒドロフラン - 3 - イルであり、R², R⁴ および R⁵ が水素であり、X, X¹ および Y が共有結合であり、並びに Z が - CH₂CH₂ であり、R₃ を変える化学式 I の化合物の製造

【0153】

同様に、先の 9A の方法に従って、但し 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオールを Z が - CH = CH - なる化学式 I の他の化合物に置き換え、化学式 I の以下の化合物を製造した：

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - フェニルエチル] 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) エチル] 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール；および

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) エチル] 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール。

C. R¹, R², R³, R⁴ および R⁵, X, X¹, Y を変え、並びに Z が - CH₂CH₂ である化学式 I の化合物の製造

同様に、先の 9A の方法に従って、但し 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル] (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオールを Z が - CH = CH - なる化学式 I の他の化合物に置き換え化学式 I の以下の化合物を製造する：

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (4 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] - 2 - [6 - (オキシラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール；

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール，

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (フェニル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール，

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (シクロペンチル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール，

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロシクロヘキシル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール，

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - ピペリジン - 2 - イル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール，

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキシラン - 3, 4 - ジオール

10

20

30

40

50

,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - ピリジン - 2 - イル) エチル] - 2 - [6 -
 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] -
 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール

,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - チアゾール - 2 - イル) エチル] - 2 - [6 -
 6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (ピリミジン - 2 - イル) エチル] - 2 - [6 -
 (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,

10

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (シクロペンチルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (シクロブチルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (シクロヘキシルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (2 - フルオロシクロヘキシルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,

ル ,
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (2 - フルオロシクロヘキシルメチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 -
 ジオール ,

20

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (3 - フルオロシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル)] - 2 - [6 - (4 - ト
 リフルオロメチルシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオ
 ール ,

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (3 - メトキシシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオ
 ール ,

30

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (フェニルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (ベンジルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (ピリジン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール ,

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (チアゾール - 2 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオール , お
 よび

40

(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - [6 -
 (5 - フルオロオキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] オキサラン - 3 , 4 -
 ジオール。

D . R¹ , R² , R³ , R⁴ および R⁵ , X , X¹ , Y を変え、並びに Z が - CH₂ CH₂ - なる化学式 I の化合物の製造。

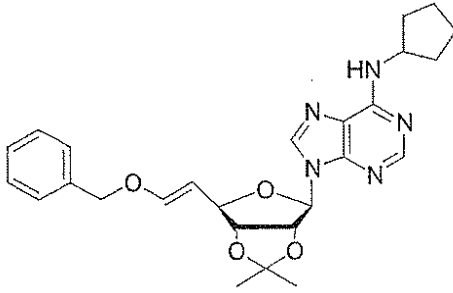
【 0 1 5 4 】

同様に、先の 9 A の方法に従って、但し 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ビニル]
 (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (オキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 -
 イル] オキサラン - 3 , 4 - ジオールを Z が - CH = CH - なる化学式 I の他の化合物に
 置き換え化学式 I の他の化合物を製造する。

50

実施例 1 0

R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素である化学式 (8) の化合物の製造

【化 2 2】

10

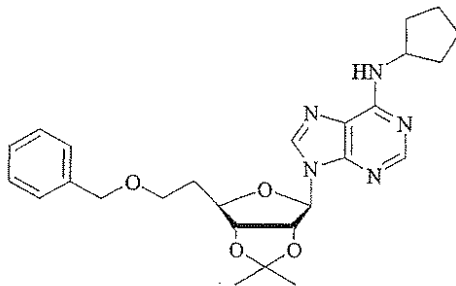
【0155】

テトラヒドロフラン (4 0 m L) 中のベンジルオキシメチルトリフェニルリンホスフォニウムクロリド (7 . 7 1 g , 1 8 . 4 0 m m o l) 溶液に対し N - ナトリウムヘキサメチルジシラザン (T H F 中 1 M , 1 7 . 5 0 m L) を滴下し、その混合物を - 7 8 ° にて 1 時間攪拌した。その後 { (2 S , 1 R , 4 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } ホルムアルデヒド、化学式 (4) の化合物 (3 . 7 3 g , 1 0 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に溶解し、ゆっくりと加えた。その混合物をゆっくり室温に加温し一晩攪拌を行い、H₂O (6 0 m L) でクエンチを行い酢酸エチルで抽出した (3 × 5 0 m L) 。一緒にした有機層を水で洗滌し (2 × 5 0 m L) 、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより (9 - { 4 - [2 - (フェニルメトキシ) ビニル] (2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン、化学式 (8) の化合物を得た。

20

実施例 1 1

R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素である化学式 (9) の化合物の製造

【化 2 3】

30

【0156】

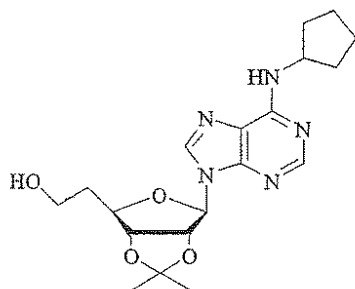
メタノール (3 0 m L) 中の (9 - { 4 - [(1 E) - 2 - (フェニルメトキシ) ビニル] (2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン、化学式 (8) の化合物 (1 . 9 0 g , 3 . 9 8 m m o l) および触媒量の P d / c の混合物を水素下 (6 7 p s i) で一晩攪拌した。P d / c をセリットを通し濾過しメタノールで洗滌した。濾液を濃縮し、残渣、(9 - { 4 - (1 E) - 2 - (フェニルメトキシ) ビニル] (2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン、化学式 (9) の化合物をさらなる精製を行うことなく使用した。

40

実施例 1 2

R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素である化学式 (1 0) の化合物の製造

【化 2 4】



【 0 1 5 7】

シクロヘキセン (45 mL) およびエタノール (30 mL) 中の (9 - { 4 - [(1 E) - 2 - (フェニルメトキシ) ビニル] (2 R, 4 R, 5 R) - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル } プリン - 6 - イル) シクロペンチルアミン、化学式 (9) の化合物および Pd (OH) 2 の混合物を 80 で 5 日間攪拌した。混合物をセリットを通して濾過しエタノールで洗滌した。濾液を減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し 2 - { (1 R, 2 R, 4 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } エタン - 1 - オール、化学式 (10) の化合物を得た。

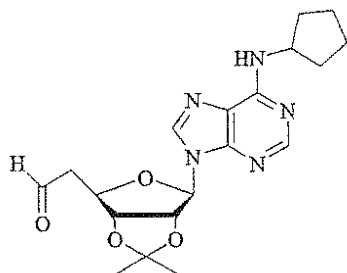
10

実施例 1 3

R¹ がシクロペンチルおよび R² が水素なる化学式 (11) の化合物の製造

20

【化 2 5】



【 0 1 5 8】

ジメチルスルフォキシド (16 mL) 中の 2 - { (1 R, 2 R, 4 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } エタン - 1 - オール、化学式 (10) の化合物 (0.90 g, 2.31 mmol), ジクロロヘキシルカルボジイミド (1.43 g, 6.93 mmol) およびピリジン (0.19 mL, 2.31 mmol) の氷で冷却した溶液に対しゆっくりとトリフルオロ酢酸 (0.09 mL, 1.15 mmol) を加えた。得られた混合物を N₂ 下の室温にて一晩攪拌した。N, N' - ジクロロヘキシルウレアをその後濾過し、酢酸エチル (60 mL) で洗滌した。濾液を水で洗滌し (3 x 40 mL)、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣 2 - { (1 R, 2 R, 4 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } エタン - 1 - オン、化学式 (11) の化合物をさらに精製することなく使用した。

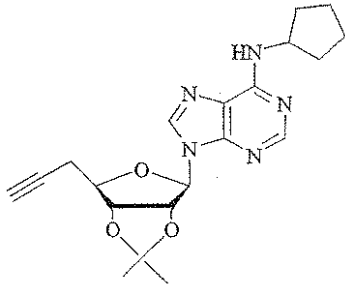
30

40

実施例 1 4

R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素である化学式 (12) の化合物の製造

【化26】



【0159】

10

カリウム - tert - ブトキシド (0 . 7 8 g , 6 . 9 3 m m o l) のテトラヒドロフラン (4 5 m L) の攪拌した溶液に (ブロモメチル) トリフェニルホスフォニウム臭化物 (1 . 5 1 g , 3 . 2 7 m m o l) を - 7 8 にて少量ずつ加えた。得られた混合物を - 7 8 で 2 時間攪拌した。THF (1 5 m L) 中に溶解した 2 - { (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [6 - (シクロペンチルアミノ) 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] オクト - 2 - イル } エタン - 1 - オン、化学式 (1 1) の化合物 (0 . 8 9 g , 2 . 3 1 m m o l) をゆっくりと加えその混合物を - 7 8 の N₂ 雰囲気下で 3 時間攪拌し、徐々に室温とし、4 日間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 5 m L) でクエンチし、H₂O (6 0 m L) で希釈した後 EtOAc で抽出した (3 × 5 0 m L) 。有機層を一緒に、H₂O で洗滌し (2 × 5 0 m L) 、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発し、{ 9 - [4 - ((2 E) - 3 - プロモプロブ - 2 - エニル) (2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル] プリン - 6 - イル } シクロペンチルアミン、化学式 (1 2) の化合物を得て、それをカラムクロマトグラフィーで単離した。

20

【0160】

{ 9 - [4 - ((2 E) - 3 - プロモプロブ - 2 - エニル) (2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル] プリン - 6 - イル } シクロペンチルアミン (0 . 4 0 g , 0 . 8 6 m m o l) の攪拌したテトラヒドロフラン (2 5 m L) 溶液に対し、カリウム - tert - ブトキシド (0 . 7 8 g , 6 . 9 3 m m o l) を - 7 8 にて少量ずつ加えた。得られた混合物を - 7 8 にて 3 0 分間攪拌した後、ゆっくり室温にし、一晚攪拌した。反応混合物を飽和した塩化アンモニウム溶液 (5 m L) でクエンチをし、H₂O (3 0 m L) で希釈した後、EtOAc で抽出した (3 × 3 0 m L) 。集めた有機層を水で洗滌し (2 × 3 0 m L) 、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、[9 - ((2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサ - 4 - プロブ - 2 - イニルビシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン、化学式 (1 3) の化合物を得て、カラムクロマトグラフィーで単離した。

30

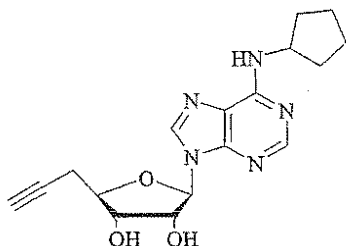
実施例 1 5

化学式 I の化合物の製造

R¹ がシクロペンチルであり、R² および R³ が水素であり、X および Y が共有結合であり、X¹ が - CH₂ - であり並びに Z が - C - C - なる化学式 I の化合物の製造

40

【化27】



[9 - ((2 R , 4 R , 5 R) - 7 , 7 - ジメチル - 3 , 6 , 8 - トリオキサ - 4 - プ

50

ロブ - 2 - イニルピシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンチルアミン、化学式 (13) の化合物を密封された管の中 80 にて、酢酸の 80 % 水溶液 (20 mL) 中で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で除き、その残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製し (4 S , 2 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - プロブ - 2 - イニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール、化学式 I の化合物を得た。

実施例 16

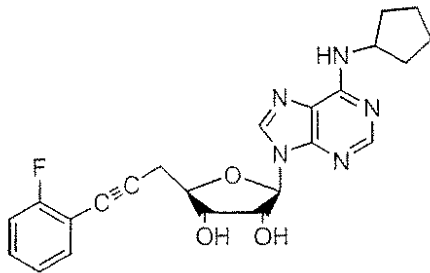
化学式 I の化合物の製造

A . R¹ がシクロペンチルであり、R² が水素であり、R³ が 2 - フルオロフェニルであり、X および Y が共有結合であり、X¹ が - CH₂ - であり並びに Z が - C C - なる化学式 I の化合物の製造

10

化学式 I の化合物の製造

【化 28】



20

THF (350 mL) 中の (4 S , 2 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - プロブ - 2 - イニルオキシラン - 3 , 4 - ジオール (0 . 017 g , 0 . 05 mmol) および 1 - フルオロ - 2 - ヨードベンゼン (0 . 02 mL , 0 . 13 mmol) 溶液に対し、窒素雰囲気下で触媒量のジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) およびヨウ化銅 (I) を加えた。その後、Et₃N (0 . 20 mL) を加えた。得られた混合物を N₂ 下で 75 にて 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製し、(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - [3 - (2 - フルオロフェニル) プロブ - 2 - イニル] オキシラン - 3 , 4 - ジオール、化学式 I の化合物を得た。

30

B . R¹ がシクロペンチルであり、R² , R⁴ および R⁵ が水素であり、X および X¹ が共有結合であり、Y が CH₂ であり並びに Z が - C C - であり、R³ を変える化学式 I の化合物の製造

【0161】

同様に、上の実施例 10 - 16 の方法に従って、X¹ が - CH₂ - であり、および Z が - C C - なる化学式 I の以下の化合物を製造した：

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキシラン - 3 , 4 - ジオール；および

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロブ - 2 - イニル } オキシラン - 3 , 4 - ジオール。

40

C . R¹ , R² , R³ , R⁴ および R⁵ を変え、X , X¹ および Y が CH₂ であり並びに Z が - C C - なる化学式 I の化合物の製造

【0162】

同様に、上の実施例 10 - 16 の方法に従って、X¹ が - CH₂ であり、および Z が - C C - なる化学式 I の以下の化合物を製造する：

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [4 - メチルイソキサゾール - 3 - イル] プロブ - 2 - イニル } オキシラン - 3 , 4 - ジオール；

50

- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - メチルフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (オキソラン - 3 - イルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [フェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [シクロペンチル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロシクロヘキシル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [ピペリジン - 2 - イル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [4 - メチルピペラジン - 1 - イル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [ピリジン - 2 - イル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [6 - フルオロピリジン - 2 - イル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [チアゾール - 2 - イル]プロブ - 2 - イニル}オキサラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [ピリミジン - 2 - イル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルメチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロブチルメチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロヘキシルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (2 - フルオロシクロヘキシルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (2 - フルオロシクロヘキシルメチルアミノ)プリン - 9 - イル] - 5 - {3 - [2 - フルオロフェニル]プロブ - 2 - イニル}オキソラン - 3, 4 - ジオール;
- (4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (3 - フルオロシクロペンチルアミノ)プリン

- 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (4 - トリフルオロメチルシクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (フェニルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (ベンジルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール ;

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール ; および

(4 S , 2 R , 3 R , 5 R) - 2 - [6 - (5 - フルオロオキサラン - 3 - イルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - { 3 - [2 - フルオロフェニル] プロブ - 2 - イニル } オキサラン - 3 , 4 - ジオール .

D . R¹ , R² , R³ , R⁴ および R⁵ を変え、X , X¹ および Y が C H₂ であり並びに Z が - C C - なる化学式 I の化合物の製造

【 0 1 6 3 】

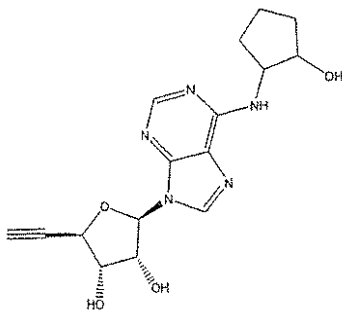
同様に、上の実施例 1 0 - 1 6 の方法に従って、X¹ が C H₂ - および Z が - C C - なる化学式 I の他の化合物を製造する。

実施例 1 7

化学式 I の化合物の製造

A . R¹ が 2 - ヒドロキシシクロペンチルであり、R² が水素であり、R³ が水素であり、X , X¹ および Y が共有結合であり、並びに Z が - C C - なる化学式 I の化合物の製造

【 化 2 9 】



【 0 1 6 4 】

1) テトラヒドロフラン (5 m l) 中のカリウム t - ブトキシド (0 . 8 4 g , 7 . 5 m o l) の懸濁液に対し、- 7 8 にてプロモメチルトリフェニルホスフォニウム (1 . 6 4 g , 3 . 7 5 m m o l) を少しずつ加え、その混合物を 2 時間攪拌した。この混合物に対し、(2 S , 1 R , 4 R , 5 R) - 4 - [6 - クロロプリン - 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 - カルバルデヒド (1 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 0 m l) の溶液を加え、その混合物を - 7 8

で 2 時間攪拌した。その反応混合物をその後室温に加温し 2 4 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチをし、水と酢酸エチル間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濾液より溶媒を除き、(1 R . 5 R , 6 R , 8 R) - 6 - (6 - クロロプリン - 9 - イル) - 8 - エチニル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 4 , 7 - トリオキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクタンを得た。

【 0 1 6 5 】

2) エタノール中の (1R, 5R, 6R, 8R) - 6 - (6 - クロロプリン - 9 - イル) - 8 - エチニル - 3, 3 - ジメチル - 2, 4, 7 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクタン (50 mg) およびトランス 2 - アミノシクロペンタノール (0.04 g) の溶液に対しトリエチルアミン (0.12 ml) を加え、その混合物を 60 で 32 時間攪拌する。その後溶媒を減圧下で除き、その残渣を酢酸エチルに溶解し、稀硝酸で、続いてブラインドで洗滌し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濾液から溶媒を除いて、2 - [9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンタン - 1 - オールを得た。

10

【 0 1 6 6 】

3) 密封管中で 2 - [9 - ((1R, 2R, 4R, 5R) - 4 - エチニル - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [3.3.0] オクト - 2 - イル) プリン - 6 - イル] シクロペンタン - 1 - オールを 10 ml の 80% 酢酸 / 水の中で一晩攪拌した。その後溶媒を減圧下で除き、残渣を 10% メタノール / 塩化メチレンで溶出する分取薄層クロマトグラフィーで精製し、(4S, 2R, 3R, 5R) - 5 - エチニル - 2 - {6 - [(2 - ヒドロキシシクロペンチル) アミノ] プリン - 9 - イル} オキソラン - 3, 4 - ジオールを得た。

【 0 1 6 7 】

化学式 I のすべての化合物は NMR スペクトルおよび質量スペクトルでキャラクタリゼイションを行った。例えば：

20

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - エチニルオキソラン - 3, 4 - ジオール：

【 数 1 】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.54-1.79 (m, 6H), 2.06-2.13 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 4.45-4.58 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 5.09 Hz), 6.38 (s, 1H, NH), 8.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H). MH⁺ 317.

(4S, 2R, 3R, 5R) - 2 - [6 - (シクロペンチルアミノ) プリン - 9 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチニル] オキソラン - 3, 4 - ジオール：

30

【 数 2 】

¹H-NMR (CDCl₃) 1.51-1.77 (m, 6H), 2.08-2.14 (m, 2H), 4.03 (s, 1H, OH), 4.56 (s, 1H, OH), 4.61 (d, 1H, J = 4.30 Hz), 4.78-4.81 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.94 (d, 1H, J = 6.65 Hz), 6.07 (d, 1H, J = 5.48 Hz), 6.56 (s, 1H, NH), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) MH⁺ 412.

実施例 18

【 0 1 6 8 】

40

次の成分を含む硬質ゼラチンカプセルを製造する量

成分	(mg / カプセル)
活性成分	30.0
澱粉	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

【 0 1 6 9 】

上記成分を混合し、硬質ゼラチンカプセルに充填する。

実施例 19

【 0 1 7 0 】

50

下の成分を用い錠剤の製剤を行う。

量

成分	(mg / 錠剤)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶	200.0
コロイド状のシリコン二酸化物	10.0
ステアリン酸	5.0

【0171】

成分を混合し錠剤に圧縮成形をする。

実施例 20

10

【0172】

乾燥粉末の吸入製剤を次の組成を含めて行う。

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

【0173】

活性成分をラクトースと混合し、その混合物を乾燥粉吸入器に加える。

実施例 21

【0174】

各活性成分を 30 mg 含む錠剤を以下のように行なう：

20

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	30.0 mg
澱粉	45.0 mg
微結晶セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン (殺菌水中の 10% 溶液)	4.0 mg
カルボキシメチルナトリウム澱粉	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1.0 mg
合計	120 mg

30

【0175】

活性成分、澱粉およびセルロースを 20 番メッシュ U.S.ふるいに通し、十分に混合する。該ポリビニルピロリドン溶液を得られた粉末と混合した後 16 番メッシュの U.S.ふるいを通す。そのように製造した顆粒を 50 から 60 で乾燥し、16 番メッシュの U.S.ふるいを通す。カルボキシメチルナトリウム澱粉、ステアリン酸ナトリウムおよびタルクを予め 30 番メッシュの U.S.ふるいを通しておいた後、該顆粒に加え、混合した後錠剤機で圧縮し重さが各 120 mg となる錠剤を得た。

実施例 22

【0176】

夫々活性成分を 25 mg 含む座薬を以下のように製造する：

40

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸のグリセリド	2,000 mg

【0177】

該活性成分を 60 番の U.S.ふるいに通し、最少の必要な熱によって予め溶融しておいた飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。その後その混合物を公称 2.0 g 容量の座薬用鑄型に流し込み、冷却する。

実施例 23

【0178】

5.0 mL 用量中に 50 mg の活性成分を含む各懸濁質を以下のように製造する：

50

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサンタンガム	4.0 mg
カルボキシメチルナトリウムセルロース (11%)	
微結晶性セルロース (89%)	50.0 mg
サッカロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
香料および色素	q. v
純水	5.0 mL

【0179】

10

該活性成分、サッカロースおよびキサンタンガムを混合し、10番メッシュのU.S.ふるいに通し、その後予め作っておいた微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルナトリウムセルロースの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香料および色素を若干の水で稀釈し、攪拌しながら添加する。その後十分な水を加え必要な容積にする。

実施例24

【0180】

皮下用製剤を以下のようにして製造する：

成分	量
活性成分	5.0 mg
とうもろこし油	1.0 mL

20

実施例25

【0181】

注射可能薬物の製品を以下組成で製造する：

成分	量
活性成分	2.0 mg / mL
マニトール, USP	50 mg / mL
グルコン酸, USP	q. s (pH 5 - 6)
水 (蒸留, 滅菌)	q. s から 10 mL
窒素ガス, NF	q. s.

実施例26

30

【0182】

局所用薬物の製品を以下の組成で製造する：

成分	グラム
活性成分	0.2 - 10
Span 60	2.0
Tween 60	2.0
鉱物油	5.0
ペトロラタム	0.10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	q. s. から 100

40

【0183】

水を除く上記成分の全てを併せ、攪拌しながら60 に加熱する。その後60 で十分な量の水を強く攪拌しながら加え成分を乳化した後、水をq. s. 100 g加える。

実施例27

【0184】

徐放性組成物

成分	重量範囲 (%)	好ましい範囲 (%)	最も好ましい範囲
----	----------	------------	----------

50

活性成分	5 0 - 9 5	7 0 - 9 0	7 5	
微結晶性セルロース				
(充填剤)	1 - 3 5	5 - 1 5	1 0 . 6	
メタクリ酸共重合物				
	1 - 3 5	5 - 1 2 . 5	1 0 . 0	
水酸化ナトリウム				
	0 . 1 - 1 . 0	0 . 2 - 0 . 6	0 . 4	
ヒドロキシプロピル				
メチルセルロース				
	0 . 5 - 5 . 0	1 - 3	2 . 0	10
ステアリン酸				
マグネシウム	0 . 5 - 5 . 0	1 - 3	2 . 0	

【 0 1 8 5 】

本発明の徐放性製剤は次のように製造される：化合物およびPH - 依存のバインダーおよびいかなる任意の賦形剤も本質的に混合（乾燥した状態で混合）される。乾燥した状態での混合物は、その後、混合した粉末に散布された強塩基の水溶液の存在下で顆粒化される。顆粒を乾燥し、ふるいにかける場合により潤滑剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムのような）と混合し、錠剤に圧縮する。強塩基の好ましい水溶液は、水酸化のナトリウムまたはカリウム、例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属の水酸化物の水溶液である（場合により低級アルコールのような水と交わる25%迄の溶媒を含む）。 20

【 0 1 8 6 】

得られた錠剤は識別、味の遮蔽のためおよび飲みやすくするために場合によりフィルム形成剤で被膜することが可能である。フィルム形成剤は典型的には錠剤の重さに対し、2%および4%の重さ範囲で与えられる。適するフィルム形成剤は当業界で周知のものであり、ヒドロキシプロピル、メチルセルロース、カチオン性のメタクリレート共重合体（ジメチルアミノエチルメタクリレート/メチル - プチルメタクリレート共重合体 - Endrgit（登録商標）E-Rohm Pharma.）および類似のものを含む。

【 0 1 8 7 】

圧縮した錠剤は8 k pの圧力に十分耐える硬さを有する。錠剤の大きさは錠剤中の化合物の量に依存する。錠剤は300から1100 mgの遊離の塩基の化合物を含む。例えば錠剤は400 - 600 mg、650 - 850 mgおよび900 - 1000 mgの範囲にて遊離塩基の化合物を含む。 30

【 0 1 8 8 】

溶解速度に影響を及ぼすため、粉末を含む化合物が湿った状態で混合されている時間を制御する。例えば、粉末混合の合計時間、すなわち粉末が水酸化ナトリウム溶液にさらされる間の時間は、1から10分、好ましくは2から5分の範囲にある。顆粒化の後、粒子を顆粒剤から除き、約60で乾燥するために流動床の乾燥機に置く。

【 0 1 8 9 】

実施例 2 8

材料

A₁ アデノシン受容体アンタゴニスト、8 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジプロピルキサンチン (C P X) および8 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチルキサンチン (C P T) 、 A 1 アデノシンアゴニスト、N₆ - シクロペンチルアデノシン (C P A) 、 2 - クロロ - N₆ - シクロペンチルアデノシン (C C P A) 、 およびN₆ - シクロヘキシルアデノシン (C H A) 、 アデノシンデアミナーゼ阻害剤、エリスロ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ノニル) アデニン (E H N A) 、 アデノシンキナーゼ阻害剤、ヨードツバーシジンおよびフォルスコリンは、Research Biochemical (Natick, MA)から購入した。

{ [(5 - { 6 - [(3 R) オキソラン - 3 - イル] アミノ } プリン - 9 - イル) (3 S , 2 R , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキソラン - 2 - イル] - メトキシ } - N - メチルカルボキシアミド、分子量394 . 38は選択的A₁アデノシン受容体完全アゴニストC V T - 5 1 0 40

の誘導体である。アデノシンはSigma chemical (St. Louis, MO)から購入した。放射性リガンド 8 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジプロピル - [2 , 3 - ^3H (N)] キサンチン ([^3H] C P X) は、New England Nuclear (Boston, MA)から購入した。C V T - 2 7 5 9 , C P X , C P T , C P A , C C P A , C H A およびホルスコリンの濃厚ストック溶液 (1 0 - 1 0 0 m M) は、ジメチルスルホオキシドに溶解し、 - 8 0 でアリコートとして貯蔵し、実験における使用のため生理的食塩水で希釈した。実験中の食塩水中のジメチルスルホオキシドの最終含量は 0 . 1 以下であった。アデノシンおよび E H N A は使用直前に食塩水に溶解した。

【 0 1 9 0 】

結合試験 - D D T₁細胞

10

細胞培養

D D T 細胞 (ハムスター vas deferens 平滑筋セルライン) は、 2 . 5 $\mu\text{g} / \text{ml}$ アムホテルシン B , 1 0 0 U / ml ペニシリン G、 0 . 1 mg / ml ストレプトマイシン硫酸塩、および 5 % ウシ胎児ケッセイを含むダルベッコ改変イーグル培地 (D M E M) を用いて、 9 5 % の加湿した空気、 5 % CO_2 の雰囲気、ペトリ皿中で単層として増殖した。細胞は、 2 価カチオンのない、 1 m M の E D T A を含む Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) 中の分散により 1 週間に 2 度、継体培養した。細胞を次にプレートあたり $1 . 2 \times 1 0^5$ の密度で増殖培地に接種し、実験を、約 1 日のプレコンフルエンスで 4 日後行った。

【 0 1 9 1 】

20

膜調製

細胞層を H B S S ($2 \times 1 0 \text{ ml}$) で 2 回洗浄し、 4 で 5 0 m M の T r i s - H C l 緩衝剤 p H 7 . 4 の 5 m l でゴムのポリスマンの助けをかりてプレートから掻き落とし、懸濁液を 1 0 秒間ホモジナイズした。ホモジネートを 2 7 , 0 0 0 g で 1 0 分間遠心分離し、緩衝液中に再懸濁し、再度上述のように遠心分離した。タンパク質含量を、ウシ血清アルブミンを標準として用いて Biorad Protein Assay Kit (Richmond, CA) で測定した。この膜懸濁液を H e 緩衝液 (1 0 m M H e p e s 1 μM E D T A , p H 7 . 4) 中のジメチルスルホオキシド (DMSO) に蓄え、 - 8 0 の液体窒素中に貯蔵した。

【 0 1 9 2 】

拮抗的結合試験

30

式 I の化合物を D D T 細胞の膜上の A₁ アデノシン受容体部位に対するそれらの親和性を測定するために試験した。簡単に言えば、 5 0 - 7 0 μg の膜タンパク質をガラス試験管中で 2 U / ml のアデノシンデアミナーゼ、 5 m M M g C l₂ を含む 5 m M H E 緩衝液中の 1 0 m M G T P - S を含む混合物中でインキュベートした。本発明の化合物のストック溶液を H E 緩衝液中で連続的に希釈し ($1 0^{-10} \sim 1 0^{-4} \text{ M}$) または H E 緩衝剤単独で (非特異的結合を測定するための対照)、インキュベーション混合物に加えた。最後にトリチエイト化したシクロペンチルアデノシン (^3H - C P A) を 1 . 5 n m の最終濃度まで加えた。 2 3 で 9 0 分インキュベーションした後、反応を Brandel ME24 細胞ハーベスター上での濾過、および Whatman GF/B フィルター (0.3 % ポリエチレンイミン中で 1 時間前浸せきし、非特異的結合を減少させる) の上で氷冷 Tris - EDTA 緩衝液 (3 回、およその体積 1 0 m l / 洗浄) で洗浄した。フィルターをシンチレーションバイアルに移し、 5 m l の Scintisafe (VWR , Brisbane , CA) を加えた。フィルター上に保持された放射活性の量は液体シンチレーションスペクトロスコーピーにより測定した。タンパク質測定は Bradford (1976 . Anal . Biochem . 72 : 248) の方法により、ウシ血清アルブミンを標準として用いておこなった。

40

式 I の化合物はこの試験で A₁ アデノシン受容体アゴニストであることが示された。

【 0 1 9 3 】

実施例 2 9

[^3S]GTP S 結合試験

G タンパク質を活性化させるアゴニストの能力を放射標識 G T P ([^3S]GTP S) を用

50

いることによって測定した。簡単に言えば、膜タンパク質 (30 - 50 μg / 試験管) を、50 mM Tris-HCl 緩衝液 pH 7.4、5 mM MgCl_2 、100 mM NaCl、1 mM ジチオスレイトール、0.2 単位/ml のアデノシンデアミナーゼ、0.5% の BSA、1 mM の EDTA、10 mM の GDP、および 0.3 nM [^{35}S]GTP S を含むガラス試験管に入れた。本発明の化合物 (推定の A_1 アデノシン受容体アゴニスト) 濃度を変えて、公知の A_1 アデノシン受容体完全アゴニスト Nシクロペンチルアデノシン (CPA または CCPA) または 10 μM の GTP S を含むがアゴニストを含まない対照試験管 (非特異的結合を測定するため) を別の試験管に加えた。試験管は 37 で 90 分間インキュベートした。アゴニスト刺激結合は、推定アゴニストの存在下における全結合と CPA 不存在下に測定された基礎的結合間の差を測定することによって評価した。結果は非特異的結合を差し引いた後の完全アゴニスト CPA に較べた推定的アゴニストの刺激 % として表した。

10

この試験で、式 I の化合物は A_1 アデノシン受容体アゴニストであることが示された。

【0194】

実施例 30

モルモットから単離した灌流した心臓

重量 300 - 350 g のどちらかの性のモルモット (Hartley) をメトキシフランで麻酔をかけ、断頭により殺した。胸を切り開き、心臓を素早く取り除き、氷冷の改変 Krebs-Henselite (K-H) 溶液で濯いだ。その改変 K-H 溶液の内容は mM で、117.9 NaCl、4.8 KCl、2.5 CaCl_2 、1.18 MgSO_4 、1.2 KH_2PO_4 、0.5 Na_2EDTA 、0.14 アスコルビン酸、5.5 デキストロース、2.0 ピルビン酸 (ナトリウム塩)、および 2.5 NaHCO_3 である。K-H 溶液に 95% O_2 - 5% CO_2 を連続的に供給し、pH を 7.4 の値に調節する。Langendoeff 法で心臓を灌流するために、横に切開した大動脈をガラスカニューレ上に置き、結糸により動かないようにする。大動脈の逆行する灌流を 36 ± 0.5 に暖めた K-H 溶液で 10 ml / 分の一定の速度で直ちに始める。カニューレ中の側面の出入り口を用いて、灌流ラインを冠動脈の灌流圧の測定のため Gould 圧力トランスデューサーに結合する。冠動脈の灌流圧を各実験を通してストリップチャート (Gould RS3400, Cleveland, OH) に連続的に記録した。冠動脈コンダクタンス ($\text{ml} \text{分}^{-1} \text{mmHg}^{-1}$) は灌流圧 (mmHg) に対する冠動脈流 (10 ml / 分) の比として計算する。左心室からの液体の出ていくことを促進するため、僧帽弁の弁のリーフレットを細いスプリングハンドルの挟みで刈り込む。適当なら外部電極を用いて心臓を一定速度で整調する。切開と器具設置の完了の後、刺激対 His バンドル (S-H) 間隔および冠動脈の灌流圧を連続的にモニターし、各心臓を薬剤の投与の前 20 - 40 分の間平衡に達せしめる。実験的介入に常に先だて、対照測定が続く。研究からの心臓の除外の基準は、1) <50 mmHg の冠動脈の灌流圧、2) 平衡期間の間の安定な冠動脈の灌流圧の欠如、および 3) 実験中一定速度で心臓を整調する能力がないことである。

20

30

【0195】

心臓の電氣的ペースングのために、二極式テフロン被覆電極を心房内隔膜壁におく。洞房結節の領域を含む左および右心房組織の部分は、自発的な心拍数を減少させるために、電極設置のための心房隔膜を曝露させるために、除去する。心臓は 3.2 Hz の一定速度で電氣的に整調する。刺激はインターバルジェネレーター (Model 1830, WPI, Sarasota, FL) により提供され、刺激単離ユニット (Model 1830, WPI) を介して、持続時間で 3 ms のスクエアウェイブパルスとして、および少なくとも閾値強度の 2 倍で運搬された。

40

【0196】

S-H 間隔

S-H 間隔の延長は AV 結節伝導に及ぼす A_1 アデノシンアゴニストの負のドロモトロピック効果の尺度として用いる。His バンドルエレクトログラムは、AV ジャンクションに隣接する心房内隔膜の右側に置いた単極の電極から記録する。シグナルは、10 ms / cm のスイープ速度でオシロスコープスクリーンにリアルタイムで連続的に示される。最初のペースング人工産物から His バンドルシグナルの最大の上方向へのふれの持続時間

50

を S - H 間隔として用いる。

【 0 1 9 7 】

S - H 間隔および C P P が一定のままとなるまで心臓を平衡化させる。試験化合物を、0 . 3 , 3 , 1 0 の最終濃度および 3 0 μ M までのいくつかの心臓における灌流するラインに対して用いる。第二の程度の A V ブロックが 3 0 μ M 前のいずれかの濃度で起こったなら、試験化合物をウォッシュアウトに引っ込める。最初の試験化合物のウォッシュアウトの後、第二の試験化合物は、S - H 間隔および C P P が対照に戻らないかぎり、または S - H 間隔が対照と比べて 2 m s 未満延長されないかぎり、同じ心臓で用いることができなかった。3 までの化合物が同じ心臓で用いることができる。

式 I の化合物は、この試験における A V 結節伝導を遅らせる能力を証明する。

10

【 0 1 9 8 】

実施例 3 1

抗嘔吐研究

すべての実験のために、成長した雄のケナガイタチ、体重 1 - 1 . 5 k g を用いる。嘔吐は X 線照射、モルフィネおよびシスプラチンにより誘導する。

【 0 1 9 9 】

X 線照射

ケナガイタチを実験の前の日体重をはかる。実験の当日、各ケナガイタチは、2 G y (2 0 0 R a d) 全身 X 線照射を 5 分間にわたって受けた。A₁ アデノシン受容体アゴニストはまたは部分アゴニストは X 線照射直後 (即ち、嘔吐の開始前約 2 5 分) に皮下経路を介して投与された。部分アゴニストに対する A₁ アデノシン受容体アンタゴニスト、D P C P X) の効果を調査する場合、どちらの化合物も X 線照射直後同時に投与され、または D P C P X を 1 5 分の前処置として与えられた。すべての場合、ケナガイタチは X 線照射後、2 時間観察し、むかつきと嘔吐の時間と回数を記録する。

20

【 0 2 0 0 】

モルフィネ

ケナガイタチを実験の前の日体重をはかる。A₁ アデノシン受容体アゴニストを、0 . 5 m g / k g のモルフィネ皮下投与の 1 5 分前に皮下投与する (嘔吐は通常モルフィネ投与後 5 分に開始する) 。ケナガイタチはモルフィネ投与後、2 時間観察し、むかつきと嘔吐の時間と回数を記録する。

30

【 0 2 0 1 】

シスプラチン

ケナガイタチを実験の前の日体重をはかり、体表面積の計算のために測定する。実験の当日、各ケナガイタチは、シスプラチンの腹膜内投与を受ける (2 0 0 m g / m²) 。A₁ アデノシン受容体アゴニストは最初の嘔吐エピソード (シスプラチン投与後約 1 . 5 時間) の直後皮下に投与される。ケナガイタチは最初の嘔吐エピソードの後、7 時間観察し、むかつきと嘔吐の時間と回数を記録する。

式 I の化合物はこの試験で嘔吐を調節する能力を証明する。

【 0 2 0 2 】

抗脂肪分解性の測定

40

動物

雄の Sprague-Dawley ラット (3 8 0 - 4 2 0 g) を Simonsen Laboratories (Gilroy, CA) から購入した。すべての動物は、Institute of Laboratory Animal Resources により作成され National Institute of Health (NIH Publication 86-23, revised 1996) により出版された National Society for Medical Research and the Guide for the Care and Use of laboratory Animals により公式化された The Principles of laboratory Animal Care に説明されたガイドラインに従ってヒトの世話を受けた。

【 0 2 0 3 】

ラットの精巣上体の含脂肪細胞の単離

含脂肪細胞はラットの精巣上体の脂肪パッドから以前に記載されたように (Rodbell, 1

50

964) 単離した。簡単に言えば、ラットをメトキシフルオランを用いて麻酔をかけ、放血により殺した。精巢上体の脂肪の脂肪組織を除去し NaCl (100 mM), KCl (4.7 mM), CaCl_2 (2.5 mM), NaHCO_3 (3.6 mM), MgSO_4 (1.19 mM), KH_2PO_4 (1.18 mM), デキストローズ (5 mM), ピルビン酸 (5 mM) アスコルビン酸 (1 mM), HEPES (5 mM), pH 7.4 を含む改変 Krebs (KRH) 溶液中に置いた。目に見える血管を切り裂いて、摘出し、脂肪細胞を細かく切り刻んだ。細かく切り刻んだ組織を、タイプ I コラーゲン (1 mg/ml)、脂肪酸を含まない BSA [1% (w/v)] およびニコチン酸 (2 μM , 脂肪分解を防ぐため) を含む 25 ml の新鮮な KRH 溶液で、40 ~ 60 分間、37 °C で連続的に緩やかに振とうしながら消化した。細胞懸濁液を未消化組織断片を除くためのナイロンメッシュ (210 μm) で濾過した。細胞濾過物を 1% の、脂肪酸を含まない BSA を用いて 37 °C で洗浄した。最後の含脂肪細胞懸濁液は、cAMP 実験における使用のために 1% の、脂肪酸を含まない BSA を有する新鮮な KRH で希釈するか、放射リガンド結合試験のために膜を作成するのに用いた。

【0204】

単離したラット含脂肪細胞における cAMP 試験

新しく作った含脂肪細胞懸濁液のアリコート (100 μl , 45,000 - 90,000 細胞) を、脂肪酸を含まない BSA (1%), アスコルビン酸 (1 mM)、ロリプラム (10 μM)、シロスタミド (1 μM)、アデノシンデアミナーゼ (2 U/ml)、および適当な A_1 アデノシン受容体アゴニストを含む 0.4 ml の KRH 溶液を含む 24 ウェル細胞培養プレートのウェル中に置いた。60 nM のイソプロテレノールを含む 60 nM の KRH 溶液の 0.5 ml のアリコートを各ウェルに加え、インキュベーションを 37 °C に維持したオービタル振とう浴中で 4 分間行った。試験は各ウェルに 300 mM の HCl 200 μl 加えて細胞を溶解することによって終了した。細胞溶解液中で cAMP の濃度は比色定量直接 cAMP キット (Assay Designs, Inc., Ann Arbor, MI) を用いて測定した。

【0205】

含脂肪細胞膜調製および競争的結合

試験

新しく単離した含脂肪細胞をシュクロース (0.25 M)、EDTA (1 mM)、および Tris-HCl (10 mM, pH 7.4) を含む冷やした溶液に加え、モーター駆動組織グラインダーを用いて 10 ストロークでホモジナイズした。ホモジネートは氷の上で冷やし、脂肪層は捨てた。ホモジネートを次に 500 g で 10 分間 4 °C で遠心分離した。脂肪層の下の上澄みを除去し、新鮮な緩衝液に再懸濁し、組織グラインダーを用いて 6 ストロークの 2 回目のホモジナイズをした。細胞膜を 15,000 g で 15 分間ホモジネートを遠心分離することにより集めた。最後の膜ペレットをシュクロース (0.25 M)、フェニルメチルスルホニルフルオリド (0.1 mM)、ロイペプチン (5 $\mu\text{g/ml}$)、アプロチニン (5 g/ml)、アデノシンデアミナーゼ (2 U/ml) および Tris-HCl (10 mM)、pH 7.4 を含む溶液中に再懸濁した。その膜懸濁液を凍結し、液体窒素中に貯蔵した。競争的結合試験のために、膜懸濁液を解凍し、ADA (1 U/ml), ^3H -グアノシン 5'-(イミド)トリホスフェート (100 nM)、および [^3H]CPX (1 - 3 nM) および連続的に高くなる濃度の競合剤を含む Tris-HCl (50 mM) 緩衝剤中で室温で 2 時間インキュベートした。インキュベーションの終わりに。組織ハーベスター (Brandel, Inc., Gaithersburg, MD) を用いて GF/C ガラス繊維フィルター (Whatman, Maidstone, UK) を通して濾過することにより膜結合放射リガンドから遊離の放射リガンドを分離した。 [^3H]CPX の非特異的結合は 10 μM の N_6 -シクロペンチルテオフィリン存在下に結合した [^3H]CPX として定義した。各濃度の標識していない化合物について 3 回の測定を行った。

【0206】

心拍数に及ぼす式 I の化合物の影響および起きているラットにおける血清 NEFA 濃度

10

20

30

40

50

心拍数を、遠隔測定トランスミッターを長期にわたり装着したラットから測定した。トランスミッター移植のために、中線開復を麻酔をかけたラットについて行い、ECG記録のためのトランスミッターを腹部の壁に縫合した。2つの電気カルジオグラフィードを壁を通してトンネルを掘り、皮下を通し(1つお左肩に、他を右肩に)、縫い糸で所定の位置に動かないようにした。起きているラットの心拍数をDataquest ART Gold System (Data Sciences International, St. Paul, MN)を用いて測定した。心臓の電気活性を10秒周期について記録し、1分あたりのビートで心拍数を計算するのに用いた。ベースライン心拍数を記録した後、ピークル(食塩水中の0.9% DMSO, 0.5 ml)または式Iの化合物を各ラットの腹膜内の腔に注入し、心拍数を更に3時間間隔をおいてモニターした。

10

【0207】

心拍数および血清NEFA濃度減少に及ぼす式Iの化合物の影響を別のグループのラットで測定し、心拍数に及ぼす動物の扱いおよび血液採取の影響を避けた。実験の3日前、カテーテル(0.025 mm外径)を、無菌条件および滅菌技術を用いて各ラット左の共通の頸動脈に移植した。そのカテーテルを背中表面に皮下でトンネルを掘った。麻酔からの回復後、ラットを代謝ケージに置いてハンドリングおよび血液サンプリングを促進した。式Iの化合物またはピークル(食塩水中のDMSO)のどちらかのi.p.注入の後の様々な時間の前またはそのときに、血液サンプル(0.2 ml)を採取した。0.4 ml容積の食塩水中の1%クエン酸ナトリウムを各血液サンプルの採取の後投与し、血液体積を置き換え、頸動脈のカテーテル中での血液凝固を防止した。血清は凝血した血液の遠心分離後各サンプルから集めた。血清試料は分析まで-80℃で保存した。血清NEFA濃度は酵素的比色試験キット(Wako chemicals, Richmond, VA)を用いて測定した

20

【0208】

カテコールアミンで刺激したNEFAレベルを有するラットにおける式Iの化合物の抗脂肪分解性を、内在するカテーテルを有するラットで研究した(上記)。ノルエピネフリンを、3 μg/kg/分で30分間頸静脈にi.v.注入によるか、またはi.p.注入(60 μg/kg)により運搬した。ノルエピネフリンのより起こされたNEFA濃度の増加が式Iの化合物により防止されるか逆になるかを決定するために、式Iの化合物をノルエピネフリンの前か後にi.p.注入により運搬した。

【0209】

式Iの化合物はこの試験で抗脂肪分解性を証明した。例えば、(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-{2-[2-フルオロフェニル]-エチニル}オキシラン-3,4-ジオールを1 mg/kgの用量レベルで経口投与すると、1時間維持される非エステル化遊離脂肪酸(NEFA)の最初の40%の減少を与え、その後NEFAの血漿レベルは2時間内に正常に戻った。(4S, 2R, 3R, 5R)-2-[6-(シクロペンチルアミノ)プリン-9-イル]-5-{2-[2-フルオロフェニル]-エチニル}オキシラン-3,4-ジオールを2.5 mg/kgの用量レベルで経口投与すると、90分維持される非エステル化遊離脂肪酸(NEFA)の最初の60%の減少を与え、その後NEFAの血漿レベルは4時間内に正常に戻った。

30

1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kgの用量レベルでは心拍数への影響は観察されなかった。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ジェフ・ザブロッキ
アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、スリーパー・アベニュー 5 8 0 番
- (72)発明者 ベンカタ・パレ
インド 1 2 2 0 0 1 グルガオン、ディエルエフ - フェイズ 2、アカシュ・ネーム・マーグ、オークウッド・エステイツ・ディ - 0 1 1
- (72)発明者 エルファティール・エルゼイン
アメリカ合衆国 9 4 5 5 5 カリフォルニア州フレモント、クリークウッド・ドライブ 4 6 4 4 番
- (72)発明者 シャオフェン・リ
アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、ナンバー 3 ビー、パーク・ブールバード 3 8 6 0 番

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第 9 5 / 0 0 7 9 2 1 (WO, A 1)
国際公開第 9 9 / 0 6 7 2 6 2 (WO, A 1)
国際公開第 9 7 / 0 3 3 5 9 1 (WO, A 1)
国際公開第 9 9 / 0 2 4 4 4 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 19/167
A61K 31/7076
A61P 3/04~10
A61P 9/06~10
A61P 25/08
A61P 37/06
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)