

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-528199

(P2006-528199A)

(43) 公表日 平成18年12月14日(2006.12.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	4 C 0 8 6
C 0 7 D 473/16 (2006.01)	C 0 7 D 473/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-521248 (P2006-521248)	(71) 出願人	504003226 シーブイ・セラピューティクス・インコーポレイテッド C V T h e r a p e u t i c s , I n c . アメリカ合衆国94304カリフォルニア州パロ・アルト、ポーター・ドライブ3172番
(86) (22) 出願日	平成16年7月22日 (2004.7.22)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月7日 (2006.3.7)	(74) 代理人	100098925 弁理士 上田 敏夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/023632	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 国際公開番号	W02005/009445		
(87) 国際公開日	平成17年2月3日 (2005.2.3)		
(31) 優先権主張番号	60/489, 469		
(32) 優先日	平成15年7月22日 (2003.7.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A 1 アデノシン受容体拮抗薬

(57) 【要約】

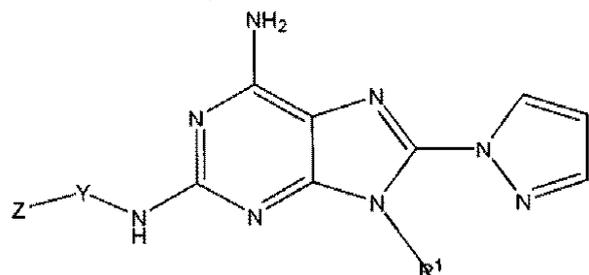
本発明は、哺乳動物における A₁ アデノシン受容体を拮抗する新規な方法を提供し、該方法は、該処置が必要な哺乳動物に治療学的な有効な量の式 I (式中、R¹ は場合により置換された C₁ - 4 アルキルであり； Y は C₁ - 4 アルキレンであり；そして、Z は場合により、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、または場合により置換された C₁ - 4 アルキルで置換されたフェニルである) またはその医薬的に許容し得る塩、エステルもしくはプロドラッグを投与することを含む。本発明はまた、A₁ アデノシン受容体を、腎不全；腎機能障害；腎炎；高血圧症；浮腫；アルツハイマー疾患；ストレス；うつ病；心不整脈；心機能の修復；うつ血性心不全；糖尿病；喘息；呼吸障害；脳、心臓および腎臓の虚血誘発性損傷；並びに、下痢から選ばれる疾患状態を処置するために拮抗する、ことを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物における A₁ アデノシン受容体を拮抗する方法であって、治療学的に有効な量の式 I :

【化 1】



式 I

10

[式中、

R¹ は、場合により置換された C₁ - 4 アルキルであり；

Y は、C₁ - 4 アルキレンであり；そして、

Z は、場合により、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、または場合により置換された C₁ - 4 アルキルで置換されたフェニルである]

20

の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、エステルもしくはプロドラッグを投与することを含む、該方法。

【請求項 2】

A₁ アデノシン受容体は、腎不全；腎機能障害；腎炎；高血圧症；浮腫；アルツハイマー疾患；ストレス；うつ病；心不整脈；心機能の修復；うつ血性心不全；糖尿病；喘息；呼吸障害；脳、心臓および腎臓の虚血誘発性損傷；または、下痢から選ばれる疾患状態を処置するために拮抗する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

R¹ は、場合により置換されたアルキルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

R¹ は、メチル、エチルまたはプロピルであり、そして Y は、メチレンまたはエチレンである、請求項 3 記載の方法。

30

【請求項 5】

Z は、場合により、独立してクロロ、フルオロ、メトキシまたはヒドロキシから選ばれる置換基の 1 ~ 3 個で置換されたフェニルである、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

Z は 3 - フルオロフェニルであり、R¹ は n - プロピルであり、Y はエチレンであって、そして、式 I の化合物は N² [2 - (3 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンである、請求項 5 記載の方法。

40

【請求項 7】

Z はフェニルであり、R¹ はエチルであり、Y はメチレンであって、そして式 I の化合物は N² - ベンジル - 8 - ピラゾール - 1 - イル - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 8】

Z は 4 - フルオロフェニルであり、R¹ はエチルであり、Y はメチレンであって、そして式 I の化合物は N² - (4 - フルオロベンジル) - 9 - エチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

Z は 4 - フルオロフェニルであり、R¹ はエチルであり、Y はエチレンであって、そし

50

て式 I の化合物は N² - (4 - フルオロフェニルエチル) - 9 - エチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 10】

Z は 4 - フルオロフェニルであり、R¹ はメチルであり、Y はメチレンであって、そして式 I の化合物は N² - (4 - フルオロベンジル) - 9 - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 11】

Z は 4 - フルオロフェニルであり、R¹ はメチルであり、Y はエチレンであって、そして式 I の化合物は N² - (4 - フルオロフェニルエチル) - 9 - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンである、請求項 5 記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、A₁ アデノシン受容体拮抗薬である化合物、および様々な疾患状態（例えば、喘息、糖尿病、心臓疾患、中枢神経系の変性疾患、および利尿薬処置が適当な疾患状態）について哺乳動物を処置する際のそれらの使用に関する。

【0002】

(背景技術)

アデノシンは天然に存在するヌクレオシドであって、このものは A₁、A_{2a}、A_{2b}、A₃ として知られるアデノシン受容体のファミリー（これらは全て、重要な生理学的プロセスを調節する）と相互作用することによってその生物学的な効果を発揮する。例えば、A₁ アデノシン受容体拮抗薬は、カテコールアミンの心刺激性効果を調節し、その結果、心拍数を遅らせ、そしてまた房室結節中のインパルスの伝播を促進する。従って、A₁ 受容体の刺激は、上室性頻拍（例えば、結節性リエントラント頻拍の終止、並びに心房細動および粗動の間の心室拍動数の制御を含む）の処置方法を提供する。A_{2A} アデノシン受容体は、冠状動脈の血管拡張を調節し；A_{2B} 受容体は、肥満細胞の活性化、喘息、血管拡張、細胞増殖および腸機能の制御、並びに神経分泌の調節に関与し（Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, Drug Dev Res 45: 198; Feoktistovらによる, Trends Pharmacol Sci 19: 148-153を参照）；そして、A₃ アデノシン受容体は、細胞増殖プロセスを調節する。

20

30

【0003】

A₁ アデノシン受容体拮抗薬は腎臓において著しい影響を有し、そして強力な利尿薬およびナトリウム利尿薬であることを示し、カリウム排泄においてはほとんど影響を有しない。従って、それらは、腎臓保護的であり、腎不全、腎機能障害、腎炎、高血圧症および浮腫の処置において有用である。A₁ アデノシン受容体拮抗薬はまた、認知症（例えば、アルツハイマー疾患）を処置するのに、並びにストレス、うつ病、心不整脈、心機能の修復、うつ血性心不全、喘息、および呼吸障害を処置するのに有用でもある。それらはまた、脳、心臓および腎臓の虚血誘発性損傷、並びに下痢を軽減する。

【0004】

A₁ アデノシン受容体の調節に関連する様々な疾患の処置において有用である（特に、利尿薬として有用である）強力な A₁ アデノシン受容体拮抗薬である化合物を提供することが望まれる。

40

【0005】

米国特許出願 10/184,49（2002年6月27日出願）において、新規な A_{2B} アデノシン受容体拮抗薬が開示されている。この出願中に開示されている化合物のサブグループはまた、A₁ 受容体アデノシン受容体拮抗薬の性質を有し、そして事実、実際には A₁ 受容体拮抗薬としてより活性である。従って、式 I の化合物は、A_{2B} - 拮抗薬および A₁ - 拮抗薬の両方であり、そして A_{2B} アデノシン受容体拮抗薬の投与にตอบสนองする疾患、並びに A₁ 拮抗薬について上に例示する疾患の処置において有効である。A_{2B} アデノシン受容体拮

50

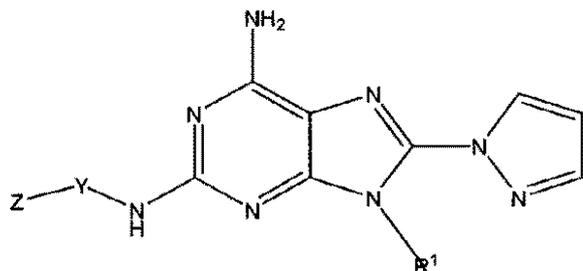
抗薬の投与に応答する疾患としては例えば、下痢、アテローム硬化症、再狭窄、糖尿病性網膜症、癌、老年痴呆、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、外傷性脳損傷、およびI型過敏性反応（例えば、喘息、アトピー性湿疹、および枯草熱を含む）を含む。

【0006】

（発明の概要）

本発明の目的は、 A_1 受容体拮抗薬を提供することである。従って、第1の態様において、本発明は式I：

【化1】



式I

10

[式中、

R^1 は、場合により置換された C_{1-4} アルキルであり；

Y は、 C_{1-4} アルキレンであり；そして、

Z は、場合により、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたは場合により置換された C_{1-4} アルキルで置換されたフェニルである]

の化合物に関する。

20

【0007】

本発明の第2の態様は、治療学的に有効な量の式1の化合物および少なくとも1つの医薬的に許容し得る賦形剤を含有する、医薬製剤に関する。

【0008】

本発明の第3の態様は、 A_1 アデノシン受容体拮抗薬を用いて有効に処置することができる哺乳動物における疾患または病気の処置において、式Iの化合物を使用する方法に関するものであって、該方法は、該処置が必要な哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む。該疾患としては例えば、利尿薬処置が適当である疾患状態；腎不全；腎機能障害；腎炎；高血圧症；浮腫；アルツハイマー疾患；ストレス；うつ病；心不整脈；心機能の修復；うつ血性心不全；糖尿病；喘息；呼吸障害；脳、心臓および腎臓の虚血誘発性損傷；並びに、下痢を含むが、これに限定されない。

30

【0009】

1つの好ましいクラスの A_1 拮抗薬は、式I（式中、 R^1 は炭素数が1~3である低級アルキル（特に、エチルまたはn-プロピル）であり；Zは、ハロゲン、場合により置換された C_{1-3} アルキル、および C_{1-3} アルコキシ（特に、メチレンまたはエチレン）からなる群から選ばれる基の少なくとも1つの要素で置換されたフェニルである）の化合物を含む。別の好ましいクラスの化合物において、 R^1 は炭素数が1~3の低級アルキル（特に、エチルまたはn-プロピル）であり、Yは C_{1-3} アルキレン（特に、メチレンまたはエチレン）であり、そしてZは無置換フェニルである。

40

【0010】

好ましい A_1 拮抗薬は、以下のものを含むが、これらに限定されない：

N^2 (2-フェニルエチル)-9-プロピル-8-(ピラゾール-1-イル)-9H-プリン-2,6-ジアミン；

N^2 [2-(4-クロロフェニル)エチル]-9-プロピル-8-(ピラゾール-1-イル)-9H-プリン-2,6-ジアミン；

N^2 [2-(2-クロロフェニル)エチル]-9-プロピル-8-(ピラゾール-1-イル)-9H-プリン-2,6-ジアミン；

50

N^2 [2 - (2, 5 - ジメトキシフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 [2 - (3 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 (3 - アミノメチルベンジル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 (4 - アミノメチルベンジル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 ベンジル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 - ベンジル - 8 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

(N^2 ベンジル - 8 - [4 - (4 - メチルフェニル)ピラゾール - 1 - イル] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 ベンジル - 8 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール - 1 - イル] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 ベンジル - 8 - [4 - (4 - メトキシフェニル)ピラゾール - 1 - イル] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 ベンジル - 8 - [4 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール - 1 - イル] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン; および、

N^2 ベンジル - 9 - エチル - 8 - (4 - メチルピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン。

【0011】

特に好ましい化合物は、以下のものを含むが、これらに限定されない：

N^2 (2 - フェニルエチル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 [2 - (3 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 - (4 - フルオロベンジル) - 9 - エチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 - (4 - フルオロフェネチル) - 9 - エチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 - (4 - フルオロフェネチル) - 9 - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 - (4 - フルオロベンジル) - 9 - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン; および、

N^2 ベンジル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン。

【0012】

(定義および一般的なパラメータ)

本明細書中で使用する、以下の用語および語句は、特に断って使用する文脈の場合を除いて、通常以下に記載する意味を有すると意図する。

【0013】

用語「アルキル」とは、1 ~ 20個の炭素原子を有する一価の分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖を意味する。この用語は、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、t - ブチル、n - ヘキシル、n - デシル、テトラデシル

10

20

30

40

50

などの基によって例示される。

【0014】

用語「置換(された)アルキル」とは、以下のものを意味する：

1) 1～5個の置換基(1～3個の置換基が好ましい)を有する上で定義するアルキル基(ここで、該置換基は、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、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる；該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である)から選ばれる置換基の1～3個によって置換され得る)；

10

2) 1～5個の原子もしくは基によって中断される上で定義するアルキル基(ここで、該原子または基は独立して、酸素、硫黄、または-NR_a-から独立して選ばれ、R_aは水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロサイクリルから選ばれ；定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である)によって置換され得る)；または、

20

3) 上で定義する1～5個の置換基を有し且つ上で定義する1～5個の原子もしくは基によって中断されてもいる、上で定義するアルキル基。

【0015】

用語「低級アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する一価の分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖を意味する。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシルなどの基によって例示される。

30

【0016】

用語「置換(された)低級アルキル」とは、置換アルキルについて定義する置換基の1～5個(1～3個の置換基が好ましい)を有する上で定義する低級アルキル基；置換アルキルについて定義する1～5個の原子によって中断される上で定義する低級アルキル基；または、上で定義する1～5個の置換基を有し且つ上で定義する1～5個の原子によって中断されてもいる上で定義する低級アルキル基を意味する。

【0017】

用語「アルキレン」とは、好ましくは1～20個の炭素原子、より好ましくは1～10個の炭素原子、更により好ましくは1～6個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖の二価の基を意味する。この用語は、例えばメチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(例えば、-CH₂CH₂CH₂-、および-CH(CH₃)CH₂-)などの基によって例示される。

40

【0018】

用語「低級アルキレン」とは、好ましくは1～6個の炭素原子を有する分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖の二価の基を意味する。

【0019】

用語「置換(された)アルキレン」とは、以下のものを意味する：

(1) 1～5個の置換基を有する上で定義するアルキレン基(ここで、該置換基は、ア

50

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、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる；該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、もしくは $-S(O)_nR$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選ばれる置換基の1～3個によって置換される）；

(2) 1～5個の原子もしくは基によって中断される上で定義するアルキレン基（該原子は独立して、酸素、硫黄、または $-NR_a-$ （ここで、 R_a は、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、ヘテロサイクリル、または基（これは、カルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミド、またはスルホニルから選ばれる）から選ばれる）から独立して選ばれる）；または、

(3) 上で定義する1～5個の置換基を有し且つ上で定義する1～20個の原子によって中断されてもいる上で定義するアルキレン基（ここで、置換アルキレン基としては例えば、クロロメチレン（ $-CH(Cl)-$ ）、アミノエチレン（ $-CN(NH_2)CH_2-$ ）、メチルアミノエチレン（ $-CH(NHMe)CH_2-$ ）、2-カルボキシプロピレン異性体（ $-CH_2CH(CO_2H)CH_2-$ ）、エトキシエチル（ $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-$ ）、エチルメチルアミノエチル（ $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$ ）、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン（ $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-OCH_2CH_2-$ ）などを挙げられる）。

【0020】

用語「アラルキル」とは、アルキレン基と共有結合したアリール基を意味し、ここでアリールおよびアルキレンは本明細書中に定義する。「場合により置換されたアラルキル」とは、場合により置換されたアルキレン基と共有結合する、場合により置換されたアリール基を意味する。該アラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどによって例示される。

【0021】

用語「アルコキシ」とは、基： $R-O$ を意味し、ここで、Rは、場合により置換されたアルキルまたは場合により置換されたシクロアルキルであるか；Rは、基： $-Y-Z$ （ここで、Yは、場合により置換されたアルキレンであり、そしてZは、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、または場合により置換されたシクロアルケニルであって、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは本明細書中で定義する通りである）である。好ましいアルコキシ基は、アルキル- $O-$ であり、このものは例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-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*-ヘキシオキシ、1,2-ジメチルブトキシなどを含む。

【0022】

用語「アルキルチオ」とは、基： $R-S-$ を意味し、ここでRはアルコキシについて定義する通りである。

【0023】

用語「アルケニル」とは、好ましくは2～20個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、一層より好ましくは2～6個の炭素原子を有し、且つ1～6個、好ましくは1個の二重結合（ビニル）を有する、分枝または非分枝の不飽和炭化水素基の一価の基

10

20

30

40

50

を意味する。好ましいアルケニル基は例えば、エテニルまたはビニル ($-CH=CH_2$)、1-プロピレンまたはアリル ($-CH_2CH=CH_2$)、イソプロピレン ($-C(CH_3)=CH_2$)、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどを含む。アルケニルが窒素と結合する場合には、該二重結合は窒素に対してアルファ位であり得ない。

【0024】

用語「低級アルケニル」とは、2～6個の炭素原子を有する上で定義するアルケニルを意味する。

【0025】

用語「置換(された)アルケニル」とは、1～5個の置換基(1～3個の置換基が好ましい)を有する上で定義するアルケニル基を意味し、ここで該置換基は、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、カルボキシアリル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアリル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ (ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である)から選ばれる。

10

20

【0026】

用語「アルキニル」とは、好ましくは2～20個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、一層より好ましくは2～6個の炭素原子を有し、且つ少なくとも1個、好ましくは1～6個のアセチレン(三重結合)不飽和の部位を有する、不飽和炭化水素の一価の基を意味する。好ましいアルキニル基は、エチニル($-C\equiv CH$)、プロパルギル(または、プロピニル、 $-CH_2C\equiv CH$)などを含む。アルキニルが窒素と結合する場合には、該三重結合は該窒素のアルファ位であり得ない。

30

【0027】

用語「置換(された)アルキニル」とは、1～5個の置換基(1～3個の置換基が好ましい)を有する上で定義するアルキニル基を意味し、ここで該置換基は、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、カルボキシアリル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアリル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である)から選ばれる。

40

【0028】

用語「アミノカルボニル」とは、基： $-C(O)NRR$ を意味し、ここで各Rは独立して

50

、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリルであるか、あるいは両方のR基が一緒になってヘテロ環基（例えば、モルホリノ）を形成する。全ての置換基は場合により更に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）によって置換され得る。

【0029】

用語「アシルアミノ」とは、基： $-NRC(O)R$ を意味し、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロサイクリルである。全ての置換基は場合により更に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）によって置換され得る。

10

【0030】

用語「アシルオキシ」とは、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 $-O(O)C$ -ヘテロサイクリルを意味する。全ての置換基は場合により更に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであって、nは、0、1または2である）によって置換され得る。

【0031】

用語「アリール」とは、単環（例えば、フェニル）、多環（例えば、ビフェニル）、または多縮合（融合）環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する、6～20個の炭素原子の芳香族炭素環式基を意味する。好ましいアリールは、フェニルおよびナフチルなどを含む。

20

【0032】

アリール置換基についての定義によって特に制限されない限り、それらのアリール基は場合により1～5個の置換基（1～3個の置換基が好ましい）で置換され得て、ここで該置換基は、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、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO$ -アルキル、 $-SO$ -アリール、 $-SO$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -アリール、および $-SO_2$ -ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、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、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選ばれる。

30

40

【0033】

用語「アリールオキシ」とは、基：アリール-O-を意味し、ここで該アリール基は上で定義する通りであり、そしてこのものは場合により置換されたアリール基（これは、上でも定義する）を含む。用語「アリールチオ」とは、基：R-S-を意味し、ここでRはアリールについて定義する通りである。

【0034】

用語「アミノ」とは、基： $-NH_2$ を意味する。

【0035】

用語「置換（された）アミノ」とは、基： $-NRR$ （ここで、両方のR基が水素でないという条件で、各Rは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル

50

(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロサイクリルからなる群から選ばれる)、または基 - Y - Z (ここで、Y は場合により置換されたアルキレンであり、そして Z はアルケニル、シクロアルケニル、またはアルキニルである) を意味する。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、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、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであって、そして n は、0、1 または 2 である) から選ばれる。

【0036】

用語「カルボキシアルキル」とは、基： $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -シクロアルキルを意味し、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは本明細書中で定義する通り置換され得る。

10

【0037】

用語「シクロアルキル」とは、単環または多縮合環を有する、炭素数が 3 ~ 20 個の環状アルキル基を意味する。該シクロアルキル基は例えば、単環構造 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなど)、多環構造 (例えば、アダマンタニル、およびビシクロ[2.2.1]ヘプタン)、またはアリール基と縮合した環状アルキル基 (例えば、インダン) などを含む。

【0038】

用語「置換 (された) シクロアルキル」とは、1 ~ 5 個の置換基 (1 ~ 3 個の置換基が好ましい) を有するシクロアルキル基を意味し、ここで該置換基は、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、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリーロキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO$ -アルキル、 $-SO$ -アリール、 $-SO$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -アリール、および $-SO_2$ -ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、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、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ (ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は、0、1 または 2 である) から選ばれる。

20

30

【0039】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、プロモ、クロロ、およびヨードを意味する。

【0040】

用語「アシル」とは、基： $-C(O)R$ を意味し、ここで、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サイクリル、場合により置換されたアリール、および場合により置換されたヘテロアリールである。

40

【0041】

用語「ヘテロアリール」とは、1 ~ 15 個の炭素原子、並びに少なくとも 1 つの環内に酸素、窒素または硫黄から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 4 個含有する、芳香族基 (すなわち、不飽和) を意味する。

【0042】

ヘテロアリール置換基についての定義によって特に制限されない限り、該ヘテロアリール基は場合により 1 ~ 5 個の置換基 (1 ~ 3 個の置換基が好ましい) で置換され得て、こ

50

ここで該置換基は、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、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1~3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、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、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選ばれる。該ヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジルまたはフリル）または多縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾール、またはベンゾチエニル）を有し得る。窒素ヘテロ環およびヘテロアリールとしては例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、並びにN-アルコキシ-窒素含有のヘテロアリール化合物を含むが、これらに限定されない。

【0043】

用語「ヘテロアリールオキシ」とは、基： $-O-$ を意味する。

【0044】

用語「ヘテロサイクリル」とは、単環または多縮合環を有し、該環内に1~40個の炭素原子、並びに1~10個のヘテロ原子（1~4個のヘテロ原子が好ましい）（このものは、窒素、硫黄、リンおよび/または酸素から選ばれる）を有する、一価の飽和または部分的な不飽和の基を意味する。

【0045】

ヘテロ環状置換基の定義について特に制限されない限り、該ヘテロ環基は場合により1~5個の置換基（1~3個の置換基が好ましい）で置換され得て、ここで該置換基は、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、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、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、または $-SO_2-$ ヘテロアリールから選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1~3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、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、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは、0、1または2である）から選ばれる。ヘテロ環基は、単環または多縮合環を有し得る。好ましいヘテロ環としては、テトラヒドロフラン、モルホリン、ピペリジニルなどを含む。

【0046】

用語「チオール」とは、基： $-SH$ を意味する。

【0047】

用語「置換(された)アルキルチオ」とは、基： $-S-$ 置換されたアルキルを意味する。

【0048】

用語「ヘテロアリアルチオール」とは、基： $-S-$ ヘテロアリアルを意味し、ここで該ヘテロアリアル基は上で定義する通りであり、このものは場合により置換されたヘテロアリアル基(これはまた、上で定義する)を含む。

【0049】

用語「スルホキシド」とは、基： $-S(O)R$ を意味し、ここで、 R は、アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである。「置換(された)スルホキシド」とは、基： $-S(O)R$ を意味し、ここで、 R は、置換アルキル、置換アリアル、または置換ヘテロアリアル(これらは、本明細書中に定義する)である。 10

【0050】

用語「スルホン」とは、基： $-S(O)_2R$ を意味し、ここで、 R は、アルキル、アリアル、またはヘテロアリアルである。「置換(された)スルホン」とは、基： $-S(O)_2R$ を意味し、ここで、 R は、置換アルキル、置換アリアル、または置換ヘテロアリアル(これらは、本明細書中に定義する)である。

【0051】

用語「ケト」とは、基： $-C(O)$ を意味する。用語「チオカルボニル」とは、基： $C(S)-$ を意味する。 20

【0052】

用語「カルボキシ」とは、基： $-C(O)-OH$ を意味する。

【0053】

「場合の」または「場合により」とは、あとに記載する事象または状況が生じても生じなくてもよいこと、および該記載は該事象または状況が生じる場合とそのようなことが生じない場合とを含むこと、を意味する。

【0054】

用語「式Iの化合物」とは、開示する本発明の化合物、並びに該化合物の医薬的に許容し得る塩、医薬的に許容し得るエステル、およびプロドラッグを包含すると意図する。加えて、本発明の化合物は1つ以上の不斉中心を有し得て、そしてこのものはラセミ混合物としてまたは個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして得ることができる。式Iのいずれかの示す化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する(n が不斉中心の数である場合には、 2^n 個の立体異性体があり得る)。個々の立体異性体は、合成のある適当な段階での中間体のラセミもしくは非ラセミの混合物を分割することによって、または通常の方法による式Iの化合物の分割によって、得ることができる。個々の立体異性体(このものは、個々のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を含む)並びに立体異性体のラセミおよび非ラセミの混合物は本発明の範囲内に包含され、それらの全ては特に断らなければ、本明細書の構造によって示されると意図する。 30

【0055】

「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物を意味する。 40

【0056】

「立体異性体」とは、原子が空間中に配置される様式のみが異なる異性体を意味する。

【0057】

「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせることができない鏡像体である立体異性体の対を意味する。エナンチオマー対の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」を用いて適宜、ラセミ混合物を示す。

【0058】

「ジアステレオ異性体」とは、少なくとも2個の不斉原子を有するが、しかし互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。

【0059】

該絶対的な立体化学は、カーン - インゴールド - プレログ (Cahn-Ingold-Prelog) R - S 則に従って明記する。該化合物が純粋なエナンチオマーである場合には、各々のキラル炭素上の立体化学は R または S のいずれかによって明記される。絶対配置が分かっていない分割された化合物は、それらがナトリウム D 線の波長での偏光面を回転する方向 (右旋性または左旋性) に従って、(+) または (-) と示す。

【0060】

用語「治療学的に有効な量」とは、それらの処置の必要な哺乳動物に投与する場合に、以下で定義する、処置を有効とするのに十分である式 I の化合物の量を意味する。該治療学的に有効な量は、処置する被験者および疾患状態、該被験者の体重および年齢、該疾患状態の激しさ、投与の様式などによって変わり、これらは当該分野における当業者によって容易に決定することができる。

10

【0061】

用語「処置」または「処置するため」とは、哺乳動物における疾患のいずれかの処置を意味し、このものは例えば、

(i) 該疾患を予防すること、すなわち、該疾患の臨床的な症状が発生しないようにすること；

(ii) 該疾患を抑制すること、すなわち、臨床的な症状の発生を抑止すること；および/または、

(iii) 該疾患を軽減すること、すなわち、臨床的な症状の後退を引き起こすこと；を含む。

20

【0062】

多くの場合に、本発明の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシ基またはそれらに類似する基の存在によって、酸および/または塩基の塩を形成することができる。用語「医薬的に許容し得る塩」とは、式 I の化合物の生物学的な有効性および性質を保持し、そして生物学的ではなくまたはそれ以外には所望しない塩を意味する。医薬的に許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できる。無機塩基から誘導される塩は、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が、単なる例示である。有機塩基から誘導される塩は例えば、第 1 級、第 2 級および第 3 級のアミン (例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、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、ヘテロ環状アミン、ジヘテロ環状アミン、トリヘテロ環状アミン、混合型ジ - およびトリ - アミン (ここで、該アミン上の置換基の少なくとも 2 つは異なり、そしてこのものはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環などからなる群から選ばれる)) の塩を含むが、これらに限定されない。該 2 または 3 個の置換基がアミノ窒素と一緒にあってヘテロ環基またはヘテロアリール基を形成するアミンをも含む。

30

40

【0063】

適当なアミンの具体的な例は、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(イソプロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン(tromethamine)、リシン、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(hydrabamine)、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、テオブロミン(theobromine)、ブ

50

リン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N - エチルピペリジンなどを含むが、単なる例示である。

【0064】

医薬的に許容し得る酸付加塩は、無機および有機の酸から製造することができる。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの塩を含む。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などの塩を含む。

【0065】

本明細書で使用する「医薬的に許容し得る担体」とは、いずれかのおよび全ての溶媒、分散媒質、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張剤、および吸収遅延剤などを含む。医薬的に活性な物質のためのそれらの媒質および剤の使用は、当該分野においてよく知られる。いずれかの通常の媒質または剤が活性成分と不適合である場合を除いて、治療学的な組成物中でのその使用が企図される。補助的な活性成分もまた、該組成物中に含有することができる。

10

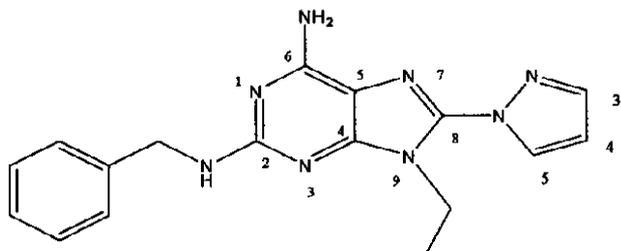
【0066】

(命名法)

本発明の化合物の命名およびナンバリングは、代表的な式 I (式中、R¹ は水素であり、R² はエチルであり、Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである) の化合物：

20

【化2】



を用いて例示する。この化合物は、

30

N² - ベンジル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンと命名され、N² - ベンジル - 9 - エチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン、または[6 - アミノ - 8 - (ピラゾリル) - 9 - エチルプリン - 2 - イル]ベンジルアミンとしても知られる。

【0067】

(合成反応のパラメータ)

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とは、記載する反応条件下で不活性である溶媒を意味する [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、ジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む]。特に断らない限り、本発明の反応において使用する溶媒は、不活性有機溶媒である。

40

【0068】

用語「適宜」とは、定めた機能を達成する(例えば、溶液を目的の容量(すなわち、100%)とする)のに十分な量を加えることを意味する。

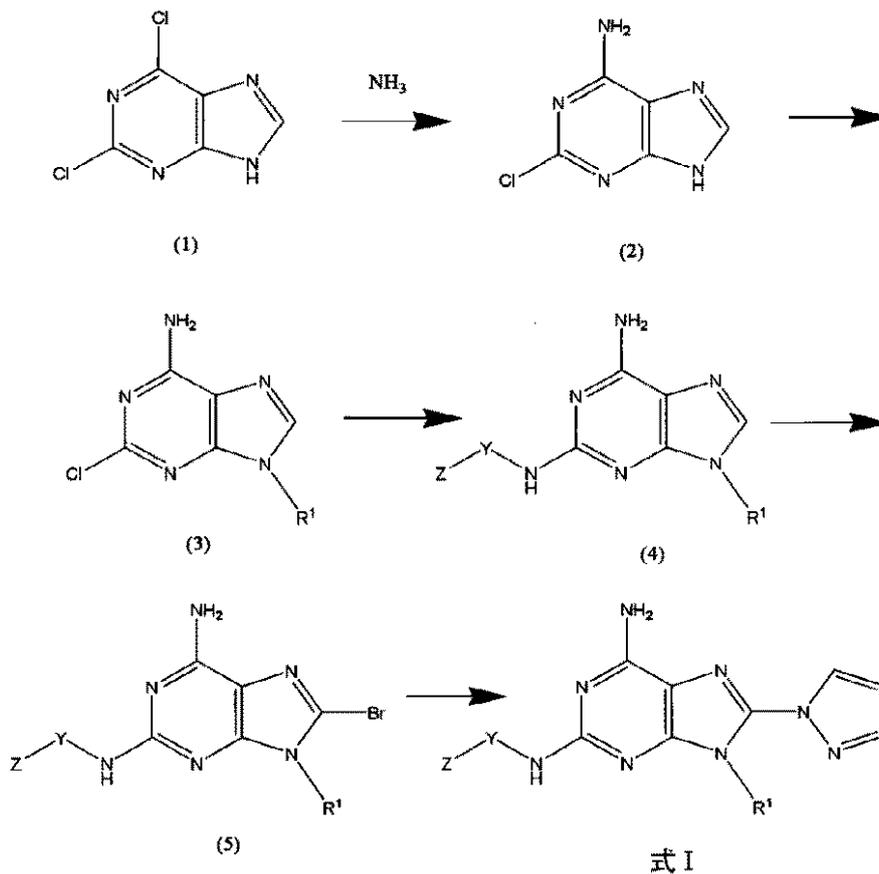
【0069】

(式 I の化合物の製造)

式 I の化合物は、反応式 I において示す通り、2, 6 - ジクロロプリンから出発して製造することができる。

【化3】

反応式1



10

20

式I

【0070】

工程1 - 式(2)の製造

式(2)の化合物は通常、プロトン性溶媒(例えば、メタノール)中、加圧下、温度が60~100で約2日間、アンモニアと反応させることによって、商業的に入手可能な式(1)の化合物、2,6-ジクロロピリジンから製造する。該反応が実質的に完結後に、式(2)の生成物は、通常の方法(例えば、溶媒を減圧下で除去する)によって単離する。

30

【0071】

工程2 - 式(3)の製造

次いで、式(2)の化合物は、9-位でアルキル化することによって式(3)の化合物に変換する。該式(2)の化合物を、塩基(炭酸カリウムが好ましい)の存在下、適当な溶媒(アセトンが好ましい)中で、式 R^1X (式中、 R^1 は上で定義する通りであるが、但し、そのものはアリールではあり得ず、そしてXはクロロ、ブロモ、またはヨードであり、ヨードが好ましい)のハライドと反応する。該反応は、還流下で約18時間実施することが好ましい。該反応が実質的に完結後に、式(3)の生成物は、通常の方法(例えば、溶媒を減圧下で除去し、そしてろ過する前に水を用いてスラリーとする)によって単離する。

40

【0072】

工程3 - 式(4)の製造

次いで、該2-クロロ部分を、塩基の存在下で、式 ZYNH_2 の化合物と反応することによって、式(3)の化合物から置換する。該反応は、不活性なプロトン性溶媒(n-ブタノールが好ましい)中、温度が約還流温度で約24~48時間、実施する。該反応が実質的に完結後に、式(4)の生成物は、通常の方法(例えば、溶媒を減圧下で除去し、続

50

いて残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製する)によって単離する。

【0073】

工程4 - 式(5)の製造

次いで、式(4)の化合物は、適当なプロモ化剤(例えば、N-ブロモスクシンイミド)と反応することによって、式(5)の8-プロモ誘導体に変換する。該反応は、不活性溶媒(エーテルが好ましく、テトラヒドロフランがより好ましい)中、約室温で約1~10時間(約2時間が好ましい)実施する。該反応が実質的に完結後に、式(5)の生成物は、通常の方法(例えば、溶媒を減圧下で除去し、続いて残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製する)によって単離する。

【0074】

工程5 - 式Iの製造

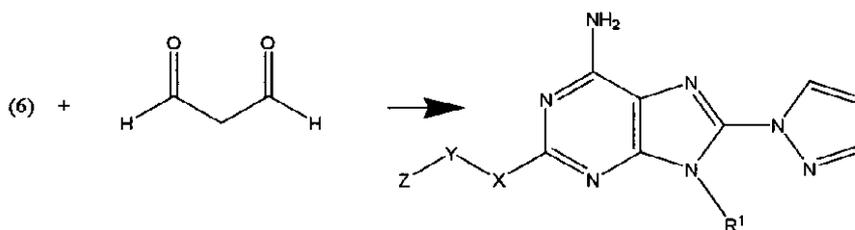
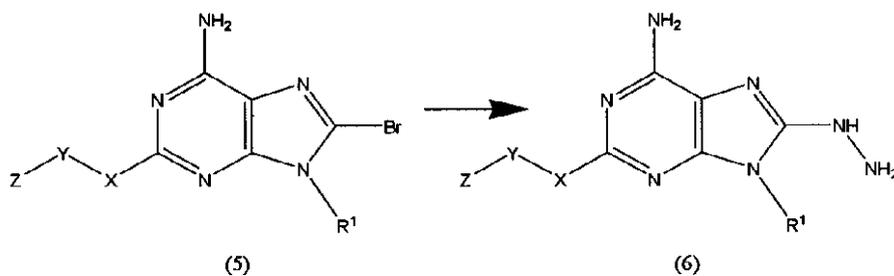
次いで、式(5)の化合物は、アルカリヒドリド(水素化ナトリウムが好ましい)の存在下で、場合により置換されたピラゾールと反応することによって、式Iの化合物に変換する。該反応は、不活性プロトン性溶媒(ジメチルホルムアミドが好ましい)中、約80で約18時間実施する。該反応が実質的に完結後に、式Iの生成物を、通常の方法(例えば、溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンおよび水の間で分配し、有機相を分離し、溶媒を除去し、続いて残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製する)によって単離する。

【0075】

プリン8-位へのピラゾール基の導入の別方法を、反応式2中に示す。

【化4】

反応式2



式I

【0076】

工程1 - 式(6)の製造

式(5)の化合物を、ヒドラジン水和物と反応することによって、式(6)の化合物に変換する。該反応は、プロトン性溶媒(エタノールが好ましい)中、約還流温度(約80が好ましい)で、約24時間実施する。該反応が実質的に完結後に、式(6)の生成物は、通常の方法(例えば、エーテルおよび水の間で分配し、有機相を分離し、溶媒を乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去する)によって単離する。式(6)の化合物は、精製することなく次の工程に使用する。

【0077】

工程2 - 式Iの製造

式(6)の化合物は、マロンアルデヒドと反応することによって、式Iの化合物に変換

10

20

30

40

50

する。該反応は、プロトン性溶媒（メタノール／酢酸の混合物が好ましい）中、約還流温度で約 2 4 時間実施する。該反応が実質的に完結後に、式 I の生成物は、通常の方法（例えば、溶媒を減圧下で除去し、続いて残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製（TLC が好ましい）する）によって単離する。

【0078】

（好ましい製法および最後の工程）

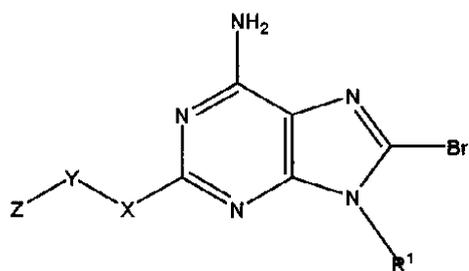
本発明の化合物は、以下の最後の工程に従って製造することができる：

【0079】

工程 1 . 式：

【化 5】

10

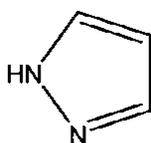


(5)

の化合物を、式：

20

【化 6】



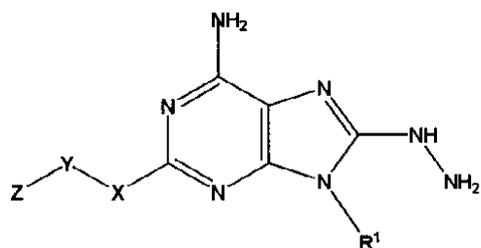
のピラゾールから生成するアニオン、および強塩基（水素化ナトリウムが好ましい）と接触する。

【0080】

工程 2 . 式 (6) :

30

【化 7】

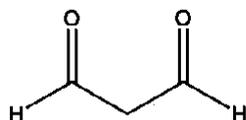


(6)

40

の化合物を、マロノアルデヒド：

【化 8】



と接触する。

【0081】

（有用性、試験および投与）

（一般的な有用性）

50

式 I の化合物は、 A_1 アデノシン受容体拮抗薬の投与に应答する疾患の処置において有効である。該疾患としては例えば、利尿薬処置が適当である疾患状態；腎不全；腎機能障害；腎炎；高血圧症；浮腫；アルツハイマー疾患；ストレス；うつ病；心不整脈；心機能の修復；うっ血性心不全；糖尿病；喘息；呼吸障害；脳、心臓および腎臓の虚血誘発性損傷；並びに、下痢を含むが、これらに限定されない。

【0082】

式 I の化合物はまた、 A_2B アデノシン受容体拮抗薬の投与に应答する疾患の処置においても有効である。該疾患としては例えば、下痢、アテローム硬化症、再狭窄、糖尿病性網膜症、II 型糖尿病、癌、老年痴呆、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、外傷性脳損傷、および I 型過敏性反応（例えば、喘息、アトピー性湿疹、および枯草熱を含む）を含むが、これらに限定されない。

10

【0083】

（試験）

活性試験は、上で引用する特許や特許出願および以下の実施例に記載されている通りに、並びに当該分野の当業者にとって明らかな方法によって、行なう。

【0084】

（医薬組成物）

式 I の化合物は通常、医薬組成物の形態で投与する。従って、本発明は活性成分として式 I の化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくはエステルの上記 1 つ以上、および 1 つ以上の医薬的に許容し得る賦形剤、担体（これは、不活性な固体希釈剤および充填剤を含む）、希釈剤（これは、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含む）、浸透増強剤、可溶化剤およびアジュバントを含む、医薬組成物を提供する。式 I の化合物は、単独でまたは他の治療学的な薬物と組み合わせる投与することができる。それら組成物は、製薬分野においてよく知られる方法で製造する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mac e Publishing Co., Philadelphia, PA 17 版（1985）、および「Modern Pharmaceutics」, Marcel Dekker, Inc. 3 版（G.S. Banker & C.T. Rhodes 編）を参照）。

20

【0085】

（投与）

式 I の化合物は、例えば引用によって包含される特許および特許出願中に記載されているとおり、同様な有用性を有する薬剤の許容される投与様式のいずれかによって、1 回投与または複数回投与のいずれかで投与することができる。該投与は、例えば直腸、頬側、鼻腔内および経皮の経路、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所（吸入剤として）、または浸透性デバイスもしくは被覆デバイス（例えば、ステント（例えば、動脈に挿入したシリンドリカルな高分子））によるものを含む。

30

【0086】

1 投与様式は、非経口、特に注射によるものである。注射による投与のために本発明の新規な組成物が包含することができる形態としては、ゴマ油、コーン油、綿実油もしくはピーナッツ油、およびエリキシル剤、マンニトール、デキストロースを有する水性もしくは油性の懸濁液もしくは乳液、または滅菌水溶液、並びに同様な医薬ビヒクルを含む。生理食塩水の水溶液はまた通常注射に使用されるが、本発明においては好ましが劣る。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール液など（および、それらの適当な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物性油もまた使用することができる。適当な流動性は、例えばコーティング剤（例えば、レシチン）を使用することによって、分散の場合には必要とされる粒子サイズを保持することによって、および界面活性剤を使用することによって、保持することができる。微生物の作用からの防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなど）によって行なうことができる。

40

【0087】

滅菌注射可能な液剤は、適当な溶媒中で、上に列挙する様々な他の成分と一緒に必要とされる量の式 I の化合物を含有することによって、および必要に応じて続いて滅菌ろ過す

50

ることによって製造する。通常、分散剤は、滅菌ビヒクル（このものは、塩基性分散媒質および上で列挙するもの由来の必要とされる他の成分を含む）中に様々な滅菌活性成分を含有させることによって製造する。滅菌注射可能な液剤の製造のための滅菌散剤の場合には、好ましい製造法は真空乾燥法および凍結乾燥法であり、これらは、その予め滅菌した溶液から、該活性成分およびいずれかの別の所望する成分の粉末を与える。

【0088】

経口投与は、式Iの化合物の別の投与経路である。投与は、カプセル剤または腸溶錠などによることができる。式Iの化合物の少なくとも1つを含む医薬組成物を製造する際には、該活性成分は通常、賦形剤によって希釈しおよび/または例えばカプセル剤、サッシェ、紙剤もしくは他の容器の形態であり得る担体中に取り込むことができる。賦形剤が希釈剤として機能する場合には、そのものは固体、半固体、または液体物質（上記）の形態であり得て、このものは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒質として機能する。従って、該組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サッシェ、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体としてまたは液体の媒質中で）、例えば活性化合物の10重量%までを含有する軟膏、軟カプセル剤および硬カプセル剤、滅菌注射可能な液剤、並びに滅菌パッケージ散剤の形態であり得る。

10

【0089】

適当な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースを含む。該製剤は加えて、滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤（例えば、安息香酸メチル、およびヒドロキシ安息香酸プロピル）；甘味剤；および芳香剤を含む。

20

【0090】

本発明の組成物は、当該分野において知られる方法を用いることによって患者に投与後に、活性成分の速効性、持続性または遅延性の放出を与えるために製剤化することができる。経口投与のための徐放性の薬物運搬システムとしては、高分子被覆貯蔵物(reservoir)または薬物-高分子マトリックス製剤を含有する、浸透圧ポンプシステムおよび溶解(dissolutional)システムを含む。徐放性システムの例としては、米国特許第3,845,770号、第4,326,525号、第4,902,514号、および第5,616,345号において示されている。本発明の方法における使用のための別の製剤は、経皮運搬デバイス（「パッチ」）を使用する。該経皮パッチを用いて、徐放量で本発明の化合物の連続的なまたは非連続的な注入を得ることができる。医薬的な薬物の運搬のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野においてよく知られる。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号、および第5,001,139号を参照。該パッチは、医薬的な薬物の連続的な、拍動性のまたはオンデマンドの運搬のために構築することができる。

30

【0091】

該組成物は1回剤形で製剤化することが好ましい。用語「1回剤形」とは、ヒト被験者および他の哺乳動物にとって1回用量として適当な物理的に別個の単位を意味し、ここで各単位は、適当な医薬賦形剤（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル）と組み合わせて所望する治療学的な効果を得るように算出した、予め決めた量の活性物質を含有する。式Iの化合物は、広い用量範囲において有効であり、そしてこのものは通常、医薬的に有効な量で投与する。経口投与の場合には、各用量単位は式Iの化合物の10mg~2g（10~700mgがより好ましい）を含み、そして非経口投与の場合には、式Iの化合物の10~700mg（約50~200mgがより好ましい）を含む、ことが好ましい。しかしながら、実際に投与される式Iの化合物の量は、関連する状況（例えば、処置する病気、選択した投与経路、投与する実際の化合物、並びにその相対的な活性、個体患者の年齢、体重および反応、該患者の症状の激しさなどを含む）に照らして、医師によって決められると理解されるであろう。

40

50

【 0 0 9 2 】

固体組成物（例えば、錠剤）を製造する場合に、実際の活性成分を医薬賦形剤と一緒に混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方 (preformulation) 組成物を得る。これらの予備処方組成物が均一であると呼ぶ場合には、それは、該活性成分が該組成物中に均一分散されて、その結果該組成物を等しく有効な 1 回剤形（例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤）に容易に細分化することができることを意味する。

【 0 0 9 3 】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングしたり、またはそれ以外には、長時間作用の利点を与える剤形を供するためもしくは胃の酸性条件から防止するために成型することができる。例えば、該錠剤または丸剤は、内部投与成分および外部投与成分を含むことができ、該後者は前者のエンベロープの形態である。該 2 つの成分は、胃中での分解に抵抗しおよび該内部成分が無傷で十二指腸中を通過するために、または放出を遅延するために役立つ腸溶層によって隔離することができる。様々な物質を、それらの腸溶の層またはコーティング剤のために使用することができ、該物質としては多数の高分子の酸、並びに例えばシェラック (shellac)、セチルアルコールおよびセルロースアセテートなどの物質と的高分子酸の混合物を含む。

【 0 0 9 4 】

吸入または吹入のための組成物は、医薬的に許容し得る水性もしくは有機の溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、並びに粉末を含む。該液体または固体の組成物は、上記の適当な医薬的に許容し得る賦形剤を含み得る。局所または全身の効果のために該組成物は、経口または鼻腔呼吸の経路によって投与することが好ましい。医薬的に許容し得る溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧することができることが好ましい。噴霧溶液は噴霧デバイスから直接的に吸入することができ、または噴霧デバイスをフェイスマスク Tent もしくは間欠的な加圧呼吸機と連結することができる。溶液、懸濁液または粉末の組成物を、適当な方法で該製剤を運搬するデバイスから投与（経口または鼻腔的が好ましい）することができる。

【 0 0 9 5 】

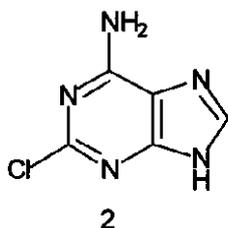
以下の実施例を、本発明の好ましい実施態様を実証するために含める。以下の実施例に開示する方法は本発明の実施において十分に機能すると本発明者によって発見された方法であり、従ってこのものはその実施のための好ましい様式を構築すると考えることができると、当該分野の当業者によって認められるべきである。しかしながら、当該分野の当業者は、本発明の開示に照らして、開示されている具体的な実施態様において多数の改変を行なうことができ、そして更に本発明の精神および範囲を逸脱することなく同じかまたは似た結果を得ることができる、ことを認めるべきである。

【 0 0 9 6 】

実施例 1

式 (2) : 2 - クロロプリン - 6 - イルアミンの製造

【 化 9 】



アンモニアを、メタノール (2 0 0 m L) 中に 1 5 分間バブルし、そして該溶液をスチール容器内の 2 , 6 - ジクロロプリン (1 0 g , 0 . 0 5 3 m o l) に加えた。次いで、得られた混合物を 9 0 まで 4 8 時間加熱した。該溶媒を蒸発し、続いて真空下で乾燥することにより、黄色固体の式 (2) の化合物、(2 - クロロプリン - 6 - イルアミン)を得た。

10

20

30

40

50

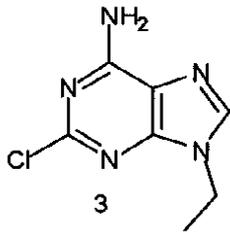
【 0 0 9 7 】

実施例 2

式 (3) の化合物の製造

A . R¹ はエチルである、式 (3) の化合物の製造

【 化 1 0 】



10

式 (2) の化合物 (8 . 9 g 、 0 . 0 5 3 m o l) 、 炭酸カリウム (1 8 . 3 1 g 、 0 . 1 3 3 m o l) およびヨウ化エチル (6 . 3 6 m L 、 0 . 0 8 m o l) をアセトン (1 0 0 m L) 中で混合し、そしてこのものを 1 8 時間還流下で攪拌した。該混合物を冷却し、そして該溶媒を蒸発した。該残渣に水 (2 5 0 m L) を加え、そして該混合物をろ過して、パフ (buff) 色固体の式 (3) (式中、R¹ は、エチル (2 - クロロ - 9 - エチルプリン - 6 - イルアミン) である) の化合物を得た。

【 0 0 9 8 】

B . 式 (3) (式中、R¹ は n - プロピルである) の化合物の製造

20

同様に、上記 1 A の製法 (ここで、ヨウ化エチルをヨウ化 n - プロピルで置き換えることを除く) に従って、2 - クロロ - (9 - n - プロピル) プリン - 6 - イルアミンを製造した。

【 0 0 9 9 】

C . 式 (3) (式中、R¹ は可変である) の化合物の製造

同様に、上記 1 A の製法 (ここで、ヨウ化エチルを適当な脱離基を有する化合物によって置き換えることを除く) に従って、以下の式 (3) の化合物を製造した :

2 - クロロ - 9 - メチルプリン - 6 - イルアミン ;

2 - クロロ - 9 - (イソプロピル) プリン - 6 - イルアミン ; および、

2 - クロロ - 9 - (イソブチル) プリン - 6 - イルアミン。

30

【 0 1 0 0 】

D . 式 (3) (式中、R¹ は可変である) の化合物の製造

同様に、上記 1 A の製法 (ここで、ヨウ化エチルを適当な脱離基を有する化合物によって置き換えることを除く) に従って、いずれかの式 (3) の化合物を製造することができる。

【 0 1 0 1 】

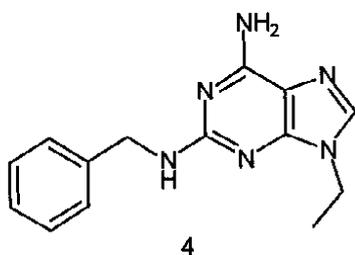
実施例 3

式 (4) の化合物の製造

A . 式 (4) (式中、R¹ はエチルであり、Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである) の化合物の製造

40

【 化 1 1 】



式 (3) (式中、R¹ は、エチル (2 - クロロ - 9 - エチルプリン - 6 - イルアミン) で

50

ある)の化合物(0.9 g、4.55 mmol)、トリエチルアミン(1.27 mL、9 mmol)、およびベンジルアミン(1 mL、9 mmol)を、1-ブタノール(10 mL)中で混合し、そしてこのものを24時間還流下で撹拌した。更なるベンジルアミン(1 mL)を加え、そして還流を更に24時間続けた。溶媒を蒸発し、そして該残渣をシリカゲルカラム(5%メタノール/ジクロロエタンを用いて溶出する)を用いて精製して、淡黄色固体の式(4)(式中、R¹はエチルであり、Yはメチレンであり、そしてZはフェニル(N²ベンジル-9-エチル-9H-プリン-2,6-ジアミン)である)の化合物を得た。

【0102】

B. 式(4)(式中、R¹はエチルであり、Yはエチレンであり、そしてZはフェニルである)の化合物の製造 10

同様に、上記の3Aの製法(ここで、ベンジルアミンを2-フェニルエチルアミンで置き代えることを除く)に従って、(N²(2-フェニルエチル)-9-エチル-9H-プリン-2,6-ジアミン)、式(4)の化合物を製造した。

【0103】

C. 式(4)(式中、Z、YおよびR¹は可変である)の化合物の製造

同様に、上記の3Aの製法(ここで、場合により(2-クロロ-9-エチルプリン-6-イルアミン)を式(3)の他の化合物で置き換え、そして場合によりベンジルアミンを式ZYNH₂の他のアミンで置き代えることを除く)に従って、以下の式(4)の化合物を製造した： 20

N²-ベンジル-9-メチルプリン-2,6-ジアミン；

N²-ベンジル-9-(イソプロピル)プリン-6-ジアミン；

N²ベンジル-9-イソブチル-9H-プリン-2,6-ジアミン；

N²(2-フェニルエチル)-9-イソプロピル-9H-プリン-2,6-ジアミン；お

よび、

N²(4-フルオロベンジル)-9-イソプロピル-9H-プリン-2,6-ジアミン。

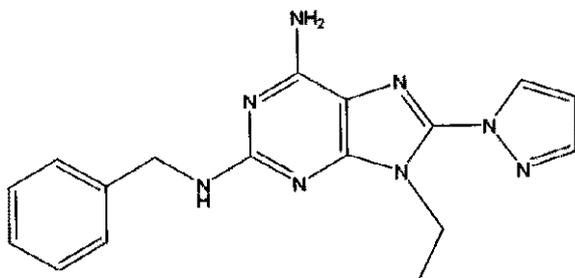
【0104】

実施例4

式Iの化合物の製造

A. 式I(式中、R¹はエチルであり、Yはメチレンであり、そしてZはフェニルである)の化合物の製造 30

【化12】



式(4)(式中、R¹はエチルであり、Yはメチレンであり、そしてZはフェニルである)の化合物(1 g、3.72 mmol)をテトラヒドロフラン(37.5 mL)中に溶解し、そしてN-プロモスクシンイミド(0.73 g、4.1 mmol)を加え、そして該混合物を室温で2時間撹拌した。該溶媒を減圧下で蒸発し、そして該残渣をシリカゲルカラム(1:1のEtOAc:ヘキサン~2%メタノール/ジクロロメタンを用いて溶出する)を用いて精製して、オフホワイト色固体の式(5)の化合物、N²ベンジル-8-プロモ-9-エチル-9H-プリン-2,6-ジアミンを得た。

【0105】

この化合物(0.5 g、1.68 mmol)をDMF(5 mL)中に溶解し、そしてこのものを予め調製したピラゾール(0.34 g、5 mmol)およびDMF(10 mL) 50

中の60重量%のNaH分散液の混合物に加えた。該反応混合物を80 で18時間攪拌した。該溶媒を減圧下で蒸発し、そして該粗物質をジクロロメタン(50 mL)中に溶解し、そしてこのものを水洗(2 x 20 mL)した。該ジクロロメタンを乾燥し(MgSO₄)、そして減圧下で除去して残渣を得て、このものをカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc / ヘキサン ~ 75% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出する)によって精製して、淡黄色固体のN² ベンジル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミンを得て、このものは式 I (式中、R¹ はエチルであり、Y はメチレンであり、そしてZ はフェニルである)の化合物である。

【0106】

B. 式 I (式中、R¹ はエチルであり、Y はエチレンであり、そしてZ はフェニルである)の化合物の製造 10

同様に、上記4Aの製法(ここで、式(4)(式中、R¹ はエチルであり、Y はメチレンであり、そしてZ はフェニルである)の化合物を、式(4)(式中、R¹ はエチルであり、Y はエチレンであり、そしてZ はフェニルである)の化合物で置き代えることを除く)に従って、(N² (2 - フェニルエチル) - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン)を製造した。

【0107】

同様に、以下の式 I の化合物を製造した：

N² (2 - フェニルエチル) - 9 - エチル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン； 20

N² (2 - フェニルエチル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² (3 - フェニルプロピル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² [2 - (2 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² (2 - フェニルプロピル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン、R および S 異性体；

N² [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン； 30

N² [2 - (2 - クロロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² [2 - (2, 5 - ジメトキシフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² [2 - (2 - メトキシフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² (2 - ヒドロキシメチル)ベンジル - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン； 40

N² (4 - アミノメチルベンジル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² (3 - アミノメチルベンジル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² (2 - アミノメチルベンジル) - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² (4 - ヒドロキシメチル)ベンジル - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン；

N² (3 - ヒドロキシメチル)ベンジル - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン； 50

N^2 [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン; および、

N^2 [2 - (3 - フルオロフェニル)エチル] - 9 - プロピル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン。

【0108】

C. 式 I (式中、Z、Y および R^1 は可変である) の化合物の製造

同様に、上記 4A の製法 (ここで、式 (4) (式中、 R^1 はエチルであり、 R^3 はベンジルであり、そして X は -NH- である) の化合物を、他の適当に置換された式 (4) の化合物で置き代えることを除く) に従って、以下の式 I の化合物を製造した:

N^2 ベンジル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン; 10

N^2 ベンジル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 ベンジル - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - イソブチル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン;

N^2 (2 - フェニルエチル) - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン; および、

N^2 (4 - フルオロベンジル) - 8 - (ピラゾール - 1 - イル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン。

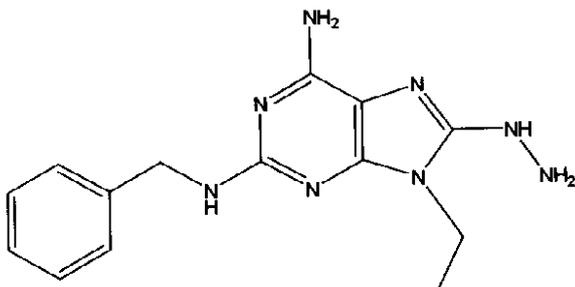
【0109】

実施例 5

式 I の化合物の別製造

A. 式 (6) (式中、 R^1 はエチルであり、Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである) の化合物の製造

【化 13】

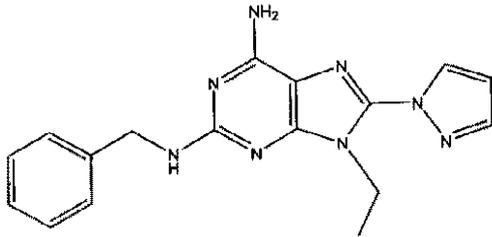


式 (5) (式中、 R^1 はエチルであり、Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである) の化合物 (1.0 g、2.9 mmol) およびヒドラジンモノ水和物 (0.5 mL、10.3 mmol) をエタノール (5 mL) 中に溶解し、そして該混合物を 24 時間還流するまで加温した。得られた沈降物をエーテル中で 30 分間攪拌した。該沈降物をろ過し、そして乾燥して式 (6) (式中、 R^1 はエチルであり、Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである) の化合物を得て、このものを更に精製することなく次の工程に使用した。 40

【0110】

B. 式 I (式中、 R^1 は水素であり、 R^2 はエチルであり、Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである) の化合物の製造

【化 1 4】



式(6)(式中、 R^1 は水素であり、 R^2 はエチルであり、 Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである)の粗化合物(0.1g、0.33mmol)を、1:1のMeOH:AcOH溶液(4mL)中に溶解した。この溶液に、モノアルデヒド(0.5mmol)を加え、そして該混合物を24時間還流した。該溶媒を減圧下で蒸発し、そして該残渣をプレパラティブTLC(EtOAcを用いて溶出する)によって精製して、式I(式中、 R^1 は水素であり、 R^2 はエチルであり、 Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである)の化合物を得た。

【0111】

C. 式I(式中、 Z 、 Y および R^1 は可変である)の化合物の製造

同様に、上記5Aの製法(ここで、場合により式(5)(式中、 R^1 はエチルであり、 Y はメチレンであり、そして Z はフェニルである)の化合物を、上記5Aにおける他の式(5)の化合物で置き代えることを除く)に従って、他の式Iの化合物を製造した。

【0112】

実施例6

上記製法中に示すいくつかの式Iの化合物は、NMRおよびマス分光法によって確認した。例えば、以下の通りである。

【0113】

(6-アミノ-9-エチル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)ベンジルアミン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.20 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 5H), 6.90 (t, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 8$ Hz, 3H)。

【0114】

(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.84 (brs, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 4.16 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 8$ Hz, 3H)。

【0115】

(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.85 (brs, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 4.16 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1.65 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 0.77 (t, $J = 8$ Hz, 3H)。

【0116】

以下の実施例は、式Iの化合物(例えば、実施例1に従って製造した化合物)を含有する代表的な医薬製剤の製造を例示する。

【0117】

以下の実施例は、式Iの化合物(例えば、実施例1に従って製造する化合物)を含有する代表的な医薬製剤の製造を例示する。

【 0 1 1 8 】

実施例 7

以下の成分を含有する硬カプセル剤を製造する：

【表 1】

成分	量
	(m g / カプセル剤)
活性成分	3 0 . 0
デンプン	3 0 5 . 0
ステアリン酸マグネシウム	5 . 0

10

上記の成分を混合し、そして硬カプセル剤中に充填する。

【 0 1 1 9 】

実施例 8

錠剤製剤を、以下の成分を用いて製造する：

【表 2】

成分	量
	(m g / 錠剤)
活性成分	2 5 . 0
微結晶セルロース	2 0 0 . 0
コロイド状二酸化ケイ素	1 0 . 0
ステアリン酸	5 . 0

20

該構成成分を混合し、そして圧縮して錠剤を得る。

【 0 1 2 0 】

実施例 9

以下の構成成分を含有する乾燥粉末吸入用製剤を製造する：

【表 3】

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	9 5

30

該活性成分をラクトースと混合し、そして該混合物を乾燥粉末吸入用装置に加える。

【 0 1 2 1 】

実施例 1 0

各々活性成分 (3 0 m g) を含有する錠剤を、以下の通り製造する：

【表 4】

成分	量 (m g / 錠剤)
活性成分	30.0 m g
デンプン	45.0 m g
微結晶セルロース	35.0 m g
ポリビニルピロリドン	4.0 m g
(滅菌水の10%溶液として)	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 m g
タルク	1.0 m g
総量	120 m g

10

【0122】

該活性成分、デンプン、およびセルロースを20番メッシュのU.S.ふるいに通し、そして十分に混合する。ポリビニルピロリドン溶液を得られた粉末と一緒に混合し、次いでこのものを16番メッシュのU.S.ふるいに通す。その結果得られた顆粒物を50 ~ 60 で乾燥し、そしてこのものを16番メッシュのU.S.ふるいに通す。次いで、予め30番メッシュのU.S.ふるいに通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを該顆粒物に加え、混合後、そのものを錠剤機を用いて圧縮して、各重量が120 m gである錠剤を得る。

20

【0123】

実施例 1 1

各々活性成分(25 m g)を含有する坐剤を、以下の通り製造する：

【表 5】

成分	量
活性成分	25 m g
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 m g

30

【0124】

該活性成分を60番メッシュのU.S.ふるいに通し、そしてこのものを必要な最少量の熱を用いて予め融解した飽和脂肪酸グリセリド中で懸濁させる。次いで、該混合物を名目上2.0 g容量の坐剤型中に注ぎ、そしてこのものを冷却する。

【0125】

実施例 1 2

各々用量5.0 mL当たり活性成分の50 m gを含有する懸濁剤を、以下の通り製造する：

【表 6】

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサントランガム	4.0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (11%)	
微結晶セルロース (89%)	50.0 mg
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
芳香剤および着色剤	適宜
精製水を加えて	5.0 mL

10

【0126】

該活性成分、スクロースおよびキサントランガムを混合し、10番メッシュのU.S.ふるいを通し、そして次いでこのものを予め調製した微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの溶液と水中で混合する。安息香酸ナトリウム、芳香剤および着色剤を水を用いて希釈し、そしてこのものを攪拌しながら加える。次いで、十分な量の水を加えて、必要とされる容量を得る。

【0127】

実施例 13

皮下製剤を、以下の通り製造することができる：

20

【表 7】

成分	量
活性成分	5.0 mg
コーン油	1.0 mL

【0128】

実施例 14

以下の構成成分を有する注射可能な製剤を製造する：

30

【表 8】

成分	量
活性成分	2.0 mg / mL
マンニトール、USP	50 mg / mL
グルコン酸、USP	十分な量 (q.s.) (pH 5~6)
水 (蒸留および滅菌)	十分な量で 1.0 mL とする
窒素ガス、NF	十分な量

【0129】

実施例 15

以下の構成成分を有する局所用製剤を製造する：

40

【表 9】

成分	グラム
活性成分	0.2 ~ 1.0
SPAN 60	2.0
ツィーン 60	2.0
鉱油	5.0
ワセリン	0.10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	十分な量で 100 とする

10

【0130】

水を除く上記の活性成分の全てを混合し、そして 60 まで攪拌しながら加熱する。次いで、60 の十分な量の水を激しく攪拌しながら加えて該成分を乳化し、次いで十分な量の水を加えて 100 g とする。

【0131】

実施例 16

徐放性組成物

20

【表 10】

成分	重量 範囲 (%)	好ましい 範囲 (%)	最も好ましい 範囲 (%)
活性成分	50~95	70~90	75
微結晶セルロース (賦形剤)	1~35	5~15	10.6
メタクリル酸共重合体	1~35	5~12.5	10.0
水酸化ナトリウム	0.1~1.0	0.2~0.6	0.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5~5.0	1~3	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5~5.0	1~3	2.0

30

本発明の徐放性製剤は、以下の通り製造する：化合物、pH 依存性結合剤およびいずれかの任意の賦形剤を完全に混合（乾燥混合）する。次いで、該乾燥混合した混合物を、強塩基の水溶液の存在下で造顆し、このものを混合粉末中にスプレーする。該顆粒物を乾燥し、スクリーニングし、任意の滑沢剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）と一緒に混合し、そして圧縮して錠剤を得る。強塩基の好ましい水溶液は、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり、水酸化ナトリウムが好ましい）の水溶液（このものは、場合により 25% までの水混和性溶媒（例えば、低級アルコール）を含有する）である。

【0132】

得られた錠剤を、確認のため、風味をマスクする目的で、および嚥下の容易さを改善するために、任意の被膜剤を用いてコーティングすることができる。該被膜剤は典型的に、錠剤の重量の 2% ~ 4% の間の範囲の量で存在する。適当な被膜剤が当該分野においてよく知られており、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリル酸共重合体（ジメチルアミノエチルメタクリレート / メチル - ブチルメタクリレート共重合体 - ユードラジッド (Eudragit) (登録商標) (E-Rohm. Pharma 製)) などを含む。これらの被膜剤は、場合により着色剤、可塑剤および他の補充成分を含むことができる。

40

【0133】

圧縮錠剤は、8 Kp の圧縮にまで広げるのに十分な硬度を有することが好ましい。該錠剤の大きさは、第 1 に該錠剤中の化合物の量に依存する。該錠剤は、化合物の遊離塩基の 300 ~ 1100 mg を含む。該錠剤は化合物の遊離塩基の量が 400 ~ 600 mg、6

50

50 ~ 850 mg、および900 ~ 1100 mgの範囲を含むことが好ましい。

【0134】

溶解速度に影響を及ぼすために、該粉末を含有する化合物を湿式混合する間の時間を制御する。粉末混合の総時間、すなわち該粉末を水酸化ナトリウム溶液に曝露する期間は1 ~ 10分間の範囲(2 ~ 5分間が好ましい)であることが好ましい。造顆後に、該粒子を該造顆機から取り出し、そしてこのものを約60 で乾燥するために流動層乾燥機中に置く。

【0135】

実施例17

アデノシン受容体結合アッセイ

HEK-293細胞またはCHO細胞の安定なトランスフェクション

ヒトA₁、A_{2A}、A_{2B}、またはA₃ AdoRsのcDNAは、ヒト細胞または組織の全RNAからのRT-PCRによって製造し、そして両方の鎖について配列決定した。これらのcDNAの各々を含有する発現ベクター、およびネオマイシンまたはピューロマイシン-耐性遺伝子を含有する第2のベクターを、リポフェクチン-プラス(Lipofectin-Plus)(Life Technology社製)によって、HEK-293細胞またはCHO細胞に導入した。コロニーを、ネオマイシンまたはピューロマイシンの存在下でトランスフェクト細胞を増殖することによって選別した。安定にトランスフェクトした細胞を、ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)またはF-12培地(このものは、10%胎児ウシ血清、100 μg/mLのペニシリン、100 μg/mLのストレプトマイシン、および適当な濃度のネオマイシンまたはピューロマイシンを有する)中で保った。これらの安定にトランスフェクトした細胞は、それらが発現する受容体により、HEK-「AdoR」またはCHO-「AdoR」と呼ばれる。ルーチン的に使用するセルラインは、CHO-A₁、HEK-A_{2A}、HEK-A_{2B}、およびCHO-A₃の細胞であった。加えて、内因性A₁ AdoRsを発現するハムスターDDT1 MF-2細胞をも使用して、A₁ AdoRsに対する化合物の結合活性を測定した。

【0136】

膜調製

トランスフェクト細胞またDDT1 MF-2の単層を、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を用いて洗浄し、そして10 mM HEPES(pH 7.4)、10 mM EDTA およびプロテアーゼインヒビターを含有する緩衝液中で収集した。該細胞をポリトロン(polytron)中、設定4で1分間ホモジナイズし、そして4 で15分間遠心分離(29000 g)した。該細胞ペレットを10 mM HEPES(pH 7.4)、1 mM EDTA およびプロテアーゼインヒビターを含有する緩衝液を用いて洗浄し、そしてこのものを10%スクロースで補足した同じ緩衝液中に再懸濁した。凍結したアリコートで-80 で保存した。

【0137】

放射性リガンドとの結合

A₁、A_{2A}、A_{2B}、またはA₃ AdoRsに対する化合物の結合力を、放射性リガンド(例えば、³H-CPX(A₁拮抗薬)、または³H-CCPA(A₁作動薬)、³H-ZM241385(A_{2A}拮抗薬)もしくは³H-CGS21680(A_{2A}作動薬)、³H-ZM241385(A_{2B}拮抗薬)もしくは^{1,2,5}I-AB-MECA(A₃作動薬))、および対応する細胞の膜を用いた競争的研究において測定した。例えば、A₁ AdoRsに対する結合力を測定するために、該競争的アッセイは、0.5 ~ 1 nM ³H-CPXを様々な濃度の被験化合物および25 ~ 100 μgのCHO-A₁またはDDT1 MF-2の膜タンパク質と一緒に、TE緩衝液(50 mM トリスおよび1 mM EDTA)(これは、1 U/mLのアデノシンデアミナーゼで補足する)中で混合することによって開始した。該アッセイを60 ~ 90分間インキュベートし、パッカードハーベスター(Packard Harvester)を用いてGF/Bフィルタープレート上でろ過することによって終止し、そして氷冷TM緩衝液(10 mM トリス、1 mM MgCl₂、pH 7

10

20

30

40

50

． 4) を用いて 4 回洗淨した。該 G F / B フィルタープレートと結合した放射性リガンドの量を、シンチレーションカウントによって測定した。非特異的な結合は、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ の冷リガンドの存在下で測定した。B_{最大値} および K_D 値を、グラフパッド (GraphPad) ソフトウェアを用いて算出した。

【 0 1 3 8 】

c A M P 測定

細胞を、P B S 中で 0 . 0 0 2 5 % トリプシンおよび 2 m M E D T A を用いて収集し、フェノールなしの D M E M 中で洗淨しそして再懸濁して、濃度を 1×10^6 細胞 / m L とし、次いでこのものを 1 U / m L のアデノシンデアミナーゼと一緒に室温で 3 0 分間インキュベートした。次いで、細胞を、5 0 μM ホスホジエステラーゼ I V インヒビター、ロリプラムのあるなしで、様々な作動薬、拮抗薬および / またはフォルスコリンを用いて処理した。3 7 °C で 5 ~ 3 0 分間インキュベート後に、細胞を溶解し、そして c A M P 濃度を、c A M P - スクリーニングダイレクト (Screen Direct)^(登録商標) システム (Applied Biosystem 社製) を用いて商業主の指示に従って測定した。

【 0 1 3 9 】

式 I の化合物は、上記のアッセイにおいて A_{2B} および A₁ アデノシン受容体作動薬であることを示した。試験データの代表例を、以下の表 1 中に提示する。

【 表 1 1 】

表 1

化合物	K _i (A _{2B}) nM	K _i (A ₁) nM
(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)(2-フェニルエチル)アミン	500	113
(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミン	5000	1090
(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミン	3643	382
(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル]アミン	1681	182
(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン	2300	66
(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミン	160	28
{[3-(アミノメチル)フェニル]メチル}(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)アミン	7000	408
(4-{[(6-アミノ-9-プロピル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)アミノ]メチル}フェニル)メタン-1-オール	7000	1789
(6-アミノ-9-エチル-8-ピラゾリルプリン-2-イル)ベンジルアミン	1000	15

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No PCT/US2004/023632
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	A61K31/52	A61P13/12	A61P9/12	A61P7/10	A61P25/28	
	A61P25/24	A61P9/00	A61P9/06	A61P3/10	A61P11/06	
	A61P11/00	A61P9/10	A61P1/12			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7	A61K	A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)						
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	WO 03/002566 A (CV THERAPEUTICS INC ; PALLE VENKATA (US); XIAO DENGMIN (US); ZABLOCKI) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application page 3, line 10 - page 4, line 23; claims; examples					1-11
X	WO 03/006465 A (CV THERAPEUTICS INC ; PALLE VENKATA (US); ZABLOCKI JEFF (US); ELZEIN E) 23 January 2003 (2003-01-23) page 3, line 10 - page 4, line 23; claims; examples					1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents :						
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention			
E earlier document but published on or after the international filing date			*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone			
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.			
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*&* document member of the same patent family			
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
4 November 2004				12/11/2004		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer Hoff, P		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US2004/023632**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/023632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03002566	A	09-01-2003	CA 2451244 A1 09-01-2003
			EP 1401837 A1 31-03-2004
			WO 03002566 A1 09-01-2003
			US 2003064999 A1 03-04-2003
			US 2004209899 A1 21-10-2004
WO 03006465	A	23-01-2003	WO 03006465 A1 23-01-2003
			US 2003050275 A1 13-03-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/10 (2006.01)		A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)		A 6 1 P 1/12	

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

(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 ラオ・カラ
アメリカ合衆国 9 5 0 1 4 カリフォルニア州クペルティノ、ユニット・ナンバー 5 0 5、バレー・グリーン・ドライブ 2 0 8 0 0 番

(72) 発明者 ディワン・ゼン
アメリカ合衆国 9 4 4 0 3 カリフォルニア州サン・マテオ、ウエスト・ヒルズデイル・ブールバード 6 0 5 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB07 MA01 MA04 MA13 MA17 MA23 MA31 MA35
MA37 MA43 MA52 MA56 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA12 ZA16
ZA36 ZA42 ZA59 ZA66 ZA81 ZC35 ZC42