

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5567503号
(P5567503)

(45) 発行日 平成26年8月6日(2014.8.6)

(24) 登録日 平成26年6月27日(2014.6.27)

(51) Int.Cl.	F 1	
C07D 473/06	(2006.01)	C07D 473/06 C S P
A61K 31/522	(2006.01)	A61K 31/522
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 3/10
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 9/00

請求項の数 11 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-548747 (P2010-548747)
(86) (22) 出願日	平成21年2月27日(2009.2.27)
(65) 公表番号	特表2011-513309 (P2011-513309A)
(43) 公表日	平成23年4月28日(2011.4.28)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/001305
(87) 國際公開番号	W02009/108383
(87) 國際公開日	平成21年9月3日(2009.9.3)
審査請求日	平成24年2月22日(2012.2.22)
(31) 優先権主張番号	61/198,715
(32) 優先日	平成20年11月7日(2008.11.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/134,568
(32) 優先日	平成20年7月11日(2008.7.11)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	509049012 コンサート ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ キントン ハイデン アベニュー 99 スイート 500
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊

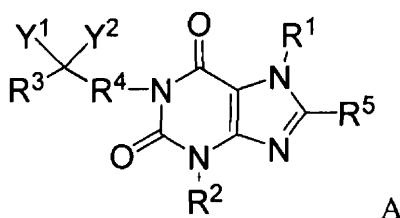
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換キサンチン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式A



の化合物またはその薬学的に許容される塩：

(式中：

R¹およびR²が、各々、独立して、水素、-(C₁-C₄)アルキル、または-(C₁-C₄)アルキレン-0-(C₁-C₂)アルキルより選択され、ここで、各場合でのアルキルおよびアルキレン基は、独立して、重水素で置換されていてもよく；

R³が、-CD₃であり；

R⁴が、[†]-CD₂(CH₂)₃-であり、「[†]」は化合物中のC(Y¹)(Y²)へ結合されたR⁴部分の部分を示し；

R⁵が、水素、または重水素であり；

(a) Y¹およびY²が、各々、フッ素であるか；または(b) Y¹が、フッ素であり、およびY²が、水素、重水素、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂または-CD₃より選択される)。

10

20

【請求項 2】

Y¹およびY²が、各々、フッ素である、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

Y¹が、フッ素であり、およびY²が、水素、重水素、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂または-CD₃より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

重水素と指定されていない原子が、その天然同位体存在度で存在する、請求項1乃至3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

請求項1乃至4のいずれか一項記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩；および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。 10

【請求項 6】

請求項1乃至4のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、糖尿病性腎症、高血圧性腎症、または四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行を治療するための薬学的組成物。

【請求項 7】

請求項1乃至4のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、慢性腎疾患を治療するための薬学的組成物。

【請求項 8】

慢性腎疾患が、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、逆流性尿路疾患、または多発性囊胞腎である、請求項7記載の薬学的組成物。 20

【請求項 9】

請求項1乃至4のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、肝臓の慢性疾患を治療するための薬学的組成物。

【請求項 10】

肝臓の慢性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝変性または他の食事誘発高脂肪またはアルコール誘発組織変性状態、肝硬変、肝不全、またはアルコール性肝炎である、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

請求項1乃至4のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、糖尿病に関連する疾患または状態を治療するための薬学的組成物であって、該疾患または該状態が、インスリン抵抗性、網膜症、糖尿病性潰瘍、放射線性壞死、急性腎不全または薬物誘発腎毒性より選択される、該薬学的組成物。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2008年2月29日に出願された米国仮出願第61/067,736号、2008年7月11日に出願された米国仮出願第61/134,568号、および2008年11月7日に出願された米国仮出願第61/198,715号の恩典を主張する。上記の出願の全ての教示が、参照により本明細書に組み入れられる。 40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ペントキシフィリン、1-(5-オキソヘキシル)-3,7-ジメチルキサンチンは、米国およびカナダにおいて商品名トレンタール（登録商標）で販売されている。それは、四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行を有する患者の治療について現在認可されている。それはまた、糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、非アルコール性脂肪性肝炎、リーシュマニア症、肝硬変、肝不全、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、HIV感染症、遅発性放射線誘発損傷、放射線誘発リンパ浮腫、アルコール性肝炎、放射線線維症、未熟児における壞死性

50

腸炎、慢性腎疾患、肺サルコイドーシス、再発性アフタ性口内炎、乳癌患者の慢性乳房痛、脳腫瘍および中枢神経系腫瘍、ならびに栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群について臨床試験中である。ペントキシフィリンはまた、最近、糖尿病および糖尿病関連障害についての可能性のある治療として注目を集めた。Ferrari, E et al., Pharmatherapeutica, 1987, 5(1): 26-39 (非特許文献1) ; Raptis, S et al., Acta Diabetol Lat, 1987, 24(3):1 81-92 (非特許文献2) ; およびRahbar, R et al., Clin Chim Acta, 2000, 301(1-2): 6 5-77 (非特許文献3) を参照のこと。

【0003】

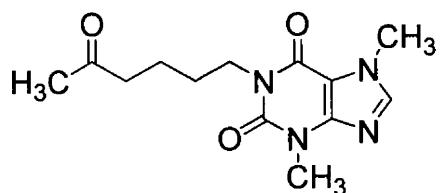
ペントキシフィリンは、ホスホジエステラーゼ (PDE ; Meskini, N et al., Biochem. Pharmacol. 1994, 47(5): 781-788 (非特許文献4) を参照のこと) の阻害剤としての活性ならびに他の生物学的標的に対する活性を有することが公知であるが、臨床効果をもたらすその正確な作用機構は知られていない。ペントキシフィリンは、血液粘度を低下させかつ赤血球可撓性を改善する血液レオロジー効果によって血流特性を改善することが示された。ペントキシフィリンはまた、白血球変形能を増加させ、好中球接着および活性化を阻害する。(http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/74-962_Pentoxifylline_prntlbl.pdfでのペントキシフィリンについてのFDAラベルを参照のこと)。血液レオロジー特性を改善することに加えて、ペントキシフィリンはまた、抗炎症性および抗線維性を有すると考えられている。

【0004】

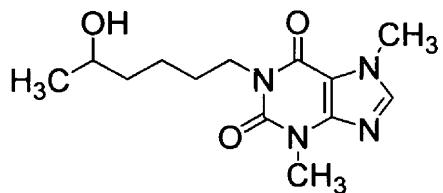
ペントキシフィリンの臨床薬理学は、親薬物ならびにその代謝産物に起因し、しかし、臨床改善をもたらす一連の事象は、依然として定義されていないままである。ペントキシフィリンは、迅速な初回通過代謝を受ける。ペントキシフィリンおよびその代謝産物のピーク血漿中濃度は、1時間以内に到達される。ペントキシフィリンおよびその種々の報告された代謝産物の構造を、以下に示す。

10

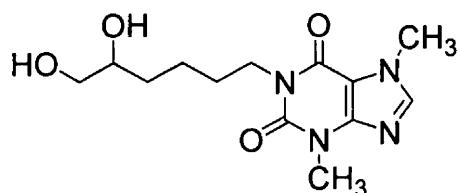
20



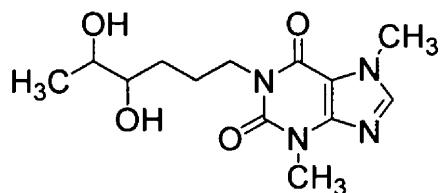
ペントキシフィリン



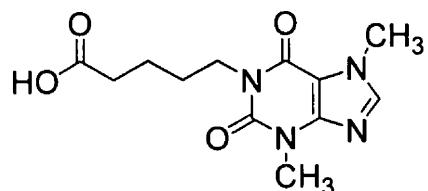
M-1



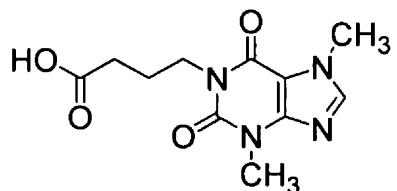
M-2



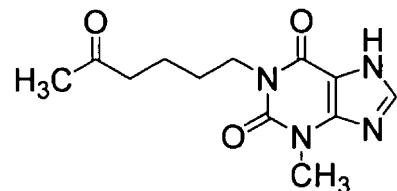
M-3



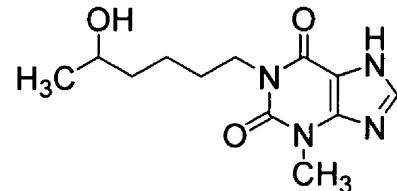
M-4



M-5



M-6



M-7

【 0 0 0 5 】

生成される主要な代謝産物は、M-1およびM-5である。これらの代謝産物の血漿中濃度は、親薬物よりも、それぞれ、5および8倍高い。(http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/74-962_Pentoxifylline_prntlbl.pdf でのペントキシフィリンについてのFDAラベルを参照のこと)。M-1代謝産物はキラル中心を有し、(R)-および(S)-エナンチオマーの両方が形成される。ペントキシフィリンの代謝の間、M-1エナンチオマーとペントキシフィリンとの間で相互変換が起こる。(S)-エナンチオマーは、主要なM-1化学種であり(S : Rの比は、およそ90 : 10またはそれ以上であると報告されている)、(R)-エナンチオマーよりも迅速に相互変換する。マイナーな(R)-M1代謝産物(リソフィリンとして公知)は、新規の抗炎症性を有すると報告されている。

【 0 0 0 6 】

活性なM1代謝産物が、ペントキシフィリンの臨床活性において中心的役割を果たすようである一方、他の代謝産物は、薬物毒性に寄与し得る。特に、ペントキシフィリンに対する毒性反応の危険性は、腎機能障害に苦しむ患者においてより大きい場合がある(<http://products.sanofi-aventis.us/trental/trental.pdf>)。製品ラベルによれば、前記薬物を服用する腎機能障害を有する患者は、腎機能のモニタリングを必要とする。さらに、少なくとも1つの製品ラベルには、ペントキシフィリンは、重篤な腎機能障害または肝機能障害を有する患者へ投与されるべきではないことが警告されている。Trental(R) Product Monograph, Canada, December 16, 2008(非特許文献5)を参照のこと。腎機能障害を

10

20

30

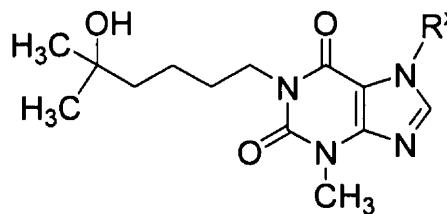
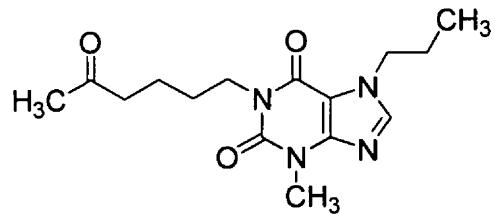
40

50

有する患者において、ペントキシフィリンおよびM-1の血漿中濃度は低下傾向を示し、一方、M-4および特にM-5代謝産物の濃度は、機能障害の程度に依存して、大幅に増加したことが報告された。Paap, Ann. Pharmacother., 1996, 30: 724 (非特許文献6)を参照のこと。総合すると、これらの観察は、M5代謝産物の蓄積が、腎機能障害を有する患者において、耐容性の低下の原因である可能性を示唆している。

【0007】

ペントキシフィリンに構造的に関連する他の化合物が、生物学的に活性であると報告された。このような化合物の例としては、以下に示されるアルビフィリン、トルバフィリン、A-802715、およびプロペントフィリンが挙げられる。

アルビフィリン($R^x = H$)

プロペントフィリン

トルバフィリン ($R^x = CH_2OCH_2CH_3$)A-802715 ($R^x = CH_2CH_2CH_3$)

10

【0008】

ペントキシフィリンの有利な活性にもかかわらず、毒性反応および他の副作用の危険性を減らすと同時に、より大きな患者集団において上述の疾患および状態を治療するための新規の化合物についての継続的必要性が存在する。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Ferrari, E et al., Pharmatherapeutica, 1987, 5(1): 26-39

【非特許文献2】Raptis, S et al., Acta Diabetol Lat, 1987, 24(3):181-92

【非特許文献3】Rahbar, R et al., Clin Chim Acta, 2000, 301(1-2): 65-77

【非特許文献4】Meskini, N et al., Biochem. Pharm. 1994, 47(5): 781-788

30

【非特許文献5】Trental(R)Product Monograph, Canada, December 16, 2008

【非特許文献6】Paap, Ann. Pharmacother., 1996, 30: 724

【発明の概要】

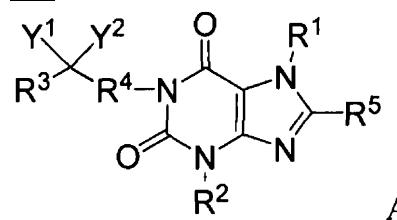
【0010】

本発明は、置換キサンチン誘導体およびその薬学的に許容される塩である新規の化合物に関する。例えば、本発明は、ペントキシフィリンに構造的に関連する新規の置換キサンチン誘導体に関する。本発明はまた、1つまたは複数の本発明の化合物および担体を含む組成物、ならびに、ペントキシフィリンおよび関連の化合物が有利である疾患および状態を治療する方法における開示の化合物および組成物の使用を提供する。

[本発明1001]

40

式A



A

の化合物またはその薬学的に許容される塩：

(式中：

 R^1 および R^2 が、各々、独立して、水素、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、または $-(C_1-C_4)$ アルキレン

50

-O-(C₁-C₂)アルキルより選択され、ここで、各場合でのアルキルおよびアルキレン基は、独立して、重水素で置換されていてもよく；

R^3 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ および $-CD_3$ より選択され；

R^4 が、重水素で置換されてもよい*n*-ブチレンであり；

R^5 が、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、およびヘテロアリールより選択され、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、およびヘテロアリールの各々が、置換されていてもよく、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基またはその任意の置換基中の1つまたは複数の水素原子が、対応の数の重水素原子で置き換えられてもよく；

(a) Y^1 および Y^2 が、各々、フッ素であるか、または、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成するか；または (b) Y^1 が、フッ素およびOHより選択され； Y^2 が、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ および $-CD_3$ より選択され、

但し：

Y^1 および Y^2 が、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の少なくとも1つが、少なくとも1つの重水素原子を有し；

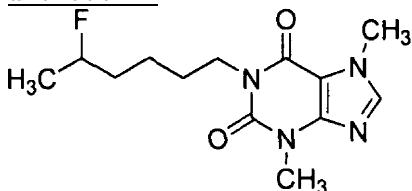
Y^1 が OH であり、 Y^2 が 水素または CH_3 である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つが、少なくとも 1 つの重水素原子を有し；

R^1 および R^2 が、各々、重水素で置換されてもよいメチルであり、 R^5 が水素または重水素である場合：

a) Y^1 がフルオロであるか;

b) γ^1 が OH であり、 γ^2 が $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ および $-\text{CD}_3$ より選択され、

該化合物は



ではない)。

[本発明1002]

R^5 が水素または重水素である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R^4 が $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CD_2)_4-$ 、 $^{+}-CD_2(CH_2)_3-$ および $^{+}-(CD_2)_3CH_2-$ より選択され、「 $^{+}$ 」は化合物中の $C(Y^1)(Y^2)$ へ結合された R^4 部分の部分を示す、本発明1001または1002の化合物

[本発明1004]

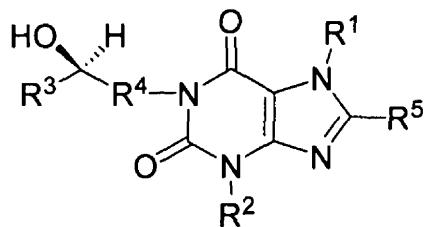
R^3 が- CD_3 である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1005]

γ^1 および γ^2 が、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1006]

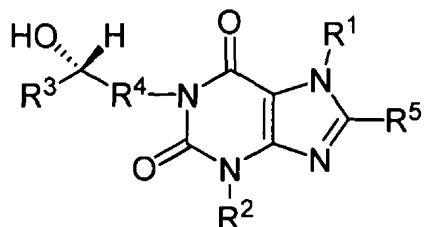
式：



を有する本発明1001～1004のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1007]

式：



10

を有する本発明1001～1004のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1008]

化合物が、

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
146	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	H
147	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	H
148	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	H
150	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F
151	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F
152	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F
153	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²	10
200	H	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
201	H	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
202	H	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
203	H	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
204	H	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
205	H	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
206	H	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
207	H	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
208	H	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
209	H	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	
210	H	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	20

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²	30
250	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
251	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
252	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
253	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
254	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
255	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
256	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
257	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
258	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
259	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
260	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	

化合物	R¹	R²	R³	R⁴	Y¹	Y²	
261	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
262	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
263	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
264	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
265	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
266	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
267	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
268	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
269	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	10
270	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
271	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
272	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
273	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
274	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
275	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
276	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
277	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
278	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃	
279	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	
280	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	20
281	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	
282	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	
283	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	
284	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃	
化合物	R¹	R²	R³	R⁴	Y¹	Y²	
300	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
301	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
302	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	30
303	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
304	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃	
305	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
306	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
307	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
308	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
309	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
310	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃	
311	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
312	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
313	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
314	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	40
315	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
316	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃	
317	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
318	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
319	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
320	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
321	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	
322	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃	

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
323	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
324	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
325	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
326	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
327	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
328	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
329	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
330	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
331	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
332	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
333	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
334	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃

10

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
350	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
351	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
352	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
353	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
354	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	20
355	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
356	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
357	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
358	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
359	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
360	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
361	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
362	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
363	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
364	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	30
365	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
366	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
367	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
368	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
369	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
370	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
371	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
372	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	

20

30

のいずれか1つ、または前記のもののいずれかの薬学的に許容される塩より選択され、R⁵
が水素である、本発明1001の化合物。

40

[本発明1009]

化合物が、

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y ¹	Y ²
446	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
447	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
448	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
449	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
450	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F
451	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F
452	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F
453	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F

のいずれか1つまたは前記のもののいずれかの薬学的に許容される塩より選択され、R⁵が重水素である、本発明1001の化合物。

10

[本発明1010]

重水素と指定されていない原子が、その天然同位体存在度で存在する、本発明1001～1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩；および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1012]

有効量の本発明1011の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者における疾患または状態を治療する方法であって、該疾患が、糖尿病性腎症、高血圧性腎症、または四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行より選択される、前記方法。

20

[本発明1013]

有効量の本発明1011の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者における慢性腎疾患を治療する方法。

[本発明1014]

慢性腎疾患が、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、逆流性尿路疾患、または多発性囊胞腎である、本発明1013の方法。

30

[本発明1015]

有効量の本発明1011の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者における肝臓の慢性疾患を治療する方法。

[本発明1016]

肝臓の慢性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝変性または他の食事誘発高脂肪またはアルコール誘発組織変性状態、肝硬変、肝不全、またはアルコール性肝炎である、本発明1015の方法。

[本発明1017]

本発明1011の組成物を患者に投与する工程を含む、治療の必要がある患者における糖尿病に関連する疾患または状態を治療する方法であって、該疾患または該状態が、インスリン抵抗性、網膜症、糖尿病性潰瘍、放射線性壞死、急性腎不全または薬物誘発腎毒性より選択される、前記方法。

【図面の簡単な説明】

40

【0011】

【図1】ペントキシフィリンと本発明のその化合物との組み合わせの経口投与後の4匹の個々のイヌにおける、本発明の化合物、ペントキシフィリンおよびあるそれらのそれぞれの代謝産物の血清中濃度を示す。

【図2】ラット全血と共に種々の本発明の化合物、ペントキシフィリン、(S)-M1および(R)-M1のインキュベーション後の図3において測定された特定の代謝産物の生成の時間経過を示す。

【図3】ラット全血と共に種々の本発明の化合物、ペントキシフィリン、(S)-M1および(R)-M1のインキュベーション後に生成された特定の代謝産物の相対量を示す。

【図4】ヒト肝臓ミクロソームと共に種々の本発明の化合物、ペントキシフィリン、(S)-

50

M1および(R)-M1のインキュベーション後の図5において測定された特定の代謝産物の生成の時間経過を示す。

【図5】ヒト肝臓ミクロソームと共に種々の本発明の化合物、ペントキシフィリン、(S)-M1および(R)-M1のインキュベーション後に生成された特定の代謝産物の相対量を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の詳細な説明

用語「改善する」および「治療する」は、交換可能に使用され、治療的処置および予防的処置の両方を含む。両方の用語とも、疾患（例えば、本明細書に記載される疾患または障害）の発症または進行を減少させる、抑制する、弱める、少なくする、阻止する、または安定させること、疾患の重篤度を低下すること、または、疾患と関連する症状を改善することを意味する。

【0013】

「疾患」は、細胞、組織、または器官の正常な機能を損傷するまたはこれらに干渉する任意の状態または障害を意味する。

【0014】

合成に使用された化学物質の起源に依存して、合成された化合物中に、天然同位体存在度のいくらかの変動が生じることが認識される。従って、ペントキシフィリンの作製は、少量の重水素化アイソトポログ (isotopologue) を本質的に含有する。この変動にもかかわらず、天然に豊富で安定な水素および炭素同位体の濃度は、本発明の化合物の安定な同位体置換の程度と比較して、小さく、取るに足らない。例えば、Wada E et al., Seikagaku 1994, 66: 15; Gannes LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725を参照のこと。本発明の化合物において、特定の位置が重水素を有すると指定される場合、その位置での重水素の存在度は、0.015%である重水素の天然存在度よりも実質的に高いことが理解される。重水素を有すると指定される位置は、前記化合物中において重水素として指定される各原子で、少なくとも3340 (50.1%重水素組み込み) の最小同位体濃縮係数を典型的に有する。

【0015】

用語「同位体濃縮係数」は、本明細書において使用される場合、特定の同位体の同位体存在度および天然存在度の比率を意味する。

【0016】

他の態様において、本発明の化合物は、各々の指定される重水素原子について、少なくとも3500 (各々の指定される重水素原子で52.5%重水素組み込み)、少なくとも4000 (60%重水素組み込み)、少なくとも4500 (67.5%重水素組み込み)、少なくとも5000 (75%重水素)、少なくとも5500 (82.5%重水素組み込み)、少なくとも6000 (90%重水素組み込み)、少なくとも6333.3 (95%重水素組み込み)、少なくとも6466.7 (97%重水素組み込み)、少なくとも6600 (99%重水素組み込み)、または少なくとも6633.3 (99.5%重水素組み込み)の同位体濃縮係数を有する。

【0017】

本発明の化合物において、特定の同位体と明確に指定されていない原子は、その原子の安定な同位体を示すように意図される。特に記載されない限り、ある位置が「H」または「水素」と明確に指定される場合、その位置は、その天然存在度同位体組成で水素を有すると理解される。さらに、特に記載されない限り、ある位置が「D」または「重水素」と明確に指定される場合、その位置は、0.015%である重水素の天然存在度よりも少なくとも3340倍高い存在度で重水素を有すると理解される（即ち、重水素の少なくとも50.1%組み込み）。

【0018】

用語「アイソトポログ」は、その同位体組成のみが本発明の特定の化合物と相違する種類を指す。

【0019】

10

20

30

40

50

用語「化合物」は、本発明の化合物を参照する場合、分子の構成原子に同位体変動が存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子のコレクションを指す。従って、示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって示される化合物はまた、その構造中における1つまたは複数の指定される重水素位置で水素原子を有するより少ない量のアイソトポログを含むことが、当業者に明らかである。本発明の化合物中のこのようなアイソトポログの相対量は、化合物を作製するために使用される重水素化試薬の同位体純度、および化合物を作製するために使用される種々の合成工程における重水素の組み込み効率を含む多数の因子に依存する。しかし、上述したように、このようなアイソトポログの相対量は、全体として、化合物の49.9%未満である。

【0020】

10

本発明はまた、本発明の化合物の塩を提供する。本発明の化合物の塩は、酸と化合物の塩基性基、例えば、アミノ官能基との間で、または、塩基と化合物の酸性基、例えば、カルボキシル官能基との間で、形成される。別の態様によれば、化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。

【0021】

20

用語「薬学的に許容される」は、本明細書において使用される場合、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触しての使用に好適であり、かつ、合理的な利益／リスク比に釣り合う成分を指す。「薬学的に許容される塩」は、レシピエントへ投与されると、本発明の化合物を直接的にまたは間接的に提供することができる任意の非毒性塩を意味する。「薬学的に許容される対イオン」は、レシピエントへ投与され、塩から放出される際に、毒性のない塩のイオン部分である。

【0022】

30

薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸、例えば、硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が挙げられる。従って、このような薬学的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオニ酸塩、デカン酸塩、カブリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチニ-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオニ酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸および他の塩が挙げられる。一態様において、薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸を用いて形成されるもの、および特に、マレイン酸などの有機酸を用いて形成されるものが挙げられる。

【0023】

40

本発明はまた、本発明の化合物の溶媒和物および水和物を含む。本明細書において使用される場合、用語「水和物」は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論または非化学量論量の水をさらに含む化合物を意味する。本明細書において使用される場合、用語「溶媒和物」は、非共有結合分子間力によって結合された、水、アセトン、エタノール、メタノール、ジクロロメタン、2-プロパノールなどの、化学量論または非化学量論量の溶媒をさらに含む化合物を意味する。

50

【0024】

式A、A1、IおよびBにおいて置換基Y¹およびY²を有する炭素原子は、ある場合においてはキラルであり得（Y¹、Y²およびR³が互いに異なる場合）、他の場合においてそれはアキラルであり得る（Y¹、Y²およびR³の少なくとも2つが同一である場合）ことが理解される。この炭素原子（即ち、Y¹およびY²を有する炭素原子）は、式A、A1、IおよびBにおいて「*」によって示される。従って、本発明のキラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはエナンチオマーのラセミ混合物またはスケールミック混合物（scalemic mixture）として存在し得る。従って、本発明の化合物は、ラセミおよびスケールミックエナンチオマー混合物、ならびに別の可能性のある立体異性体を実質的に含まない個々のそれぞれの立体異性体を包含し得る。用語「他の立体異性体を実質的に含まない」は、本明細書において使用される場合、他の立体異性体が25%未満、好ましくは、他の立体異性体が10%未満、より好ましくは、他の立体異性体が5%未満、最も好ましくは、他の立体異性体が2%未満、または、他の立体異性体が「X」%未満（ここで、Xは、0～100の数である）存在することを意味する。所定の化合物について個々のエナンチオマーを得るまたは合成する方法は、当技術分野において公知であり、最終化合物または出発材料または中間体へ、実行可能な場合、適用され得る。

10

【0025】

特に記載されない限り、開示される化合物が、立体化学を明記することなく、構造によって表されるかまたは命名され、かつ、1つまたは複数のキラル中心を有する場合、化合物の全ての可能性のある立体異性体を示すことが理解される。

20

【0026】

用語「安定な化合物」は、本明細書において使用される場合、それらの製造を可能にするに十分な安定性を有し、かつ、本明細書において詳述される目的（例えば、治療製品への製剤化、治療化合物の製造における使用のための中間体、単離可能なまたは保存可能な中間体化合物、治療剤に対して応答性の疾患または状態の治療）について有用であるに十分な期間の間、化合物の完全性を維持する、化合物を指す。

【0027】

「D」は、重水素を指す。「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。「tert」、「^t」、および「t-」は、各々、第3級を指す。「US」は、アメリカ合衆国を指す。

30

【0028】

本明細書において使用される場合、用語「アルキレン」は、好ましくは1～6個の炭素原子（C₁₋₆アルキレン）を有する、直鎖または分岐鎖二価炭化水素基を意味する。ある態様において、アルキレン基は、1～4個の炭素原子を有する（C₁₋₄アルキレン）。本明細書において使用される場合の「アルキレン」の例としては、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、プロピレン（-CH₂CH₂CH₂-）、およびその分岐鎖型、例えば、（-CH(CH₃)-）-CH₂CH(CH₃)-などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

「ハロ」は、クロロ、ブロモ、フルオロ、またはヨードを意味する。

【0030】

「アルキル」は、鎖中に1～15個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖であり得る脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に1～12個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する。分岐鎖は、1つまたは複数の低級アルキル基、例えば、メチル、エチルまたはプロピルが線形アルキル鎖へ結合されていることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖または分岐鎖であり得る鎖中の約1～約4個の炭素原子を意味する。例示的なアルキル基としては、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルおよびドデシルが挙げられ；好ましいのは、メチル、ジフルオロメチルおよびi-プロピルである。アルキル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシ、アルコキシ、

40

50

アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロヘテロアルキル、アルキルシクロヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、およびアルキルヘテロアリールより選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい。典型的に、アルキル置換基グループのアルキルまたはアルコキシ部分は、1~6個の炭素原子を有する。

【0031】

「アリール」は、6~10個の炭素原子を含有する芳香族炭素環式基を意味する。例示的なアリール基としては、フェニルまたはナフチルが挙げられる。アリール基は、同一または異なり得、アルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ハロ、およびニトロより選択され得る、1つまたは複数の基で置換されていてもよい。典型的に、アリール置換基グループのアルキルまたはアルコキシ部分は、1~6個の炭素原子を有する。

10

【0032】

「ヘテロアリール」は、環系中の1つまたは複数の炭素原子が炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素または硫黄である、5~10員の芳香族単環式または多環式炭化水素環系を意味する。ヘテロアリール基は、同一または異なり得、アルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ハロ、およびニトロより選択され得る、1つまたは複数の基で置換されていてもよい。例示的なヘテロアリール基としては、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、1,2,4-トリアジニル、キノリニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

20

【0033】

「アラルキル」は、アリールおよびアルキル構成要素が前述された通りであるアリール-アルキル基を意味する。好ましいアラルキルは、低級アルキル部分を含む。例示的なアラルキル基としては、ベンジルおよび2-フェネチルが挙げられる。

【0034】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールおよびアルキル構成要素が前述された通りであるヘテロアリール-アルキル基を意味する。

【0035】

「シクロアルキル」は、3~10個の炭素原子の非芳香族単環式、多環式、または架橋環系を意味する。シクロアルキル基は、1つまたは複数のハロ、またはアルキルによって置換されていてもよい。例示的な単環式シクロアルキル環としては、シクロペンチル、フルオロシクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。

30

【0036】

「ヘテロシクロアルキル」は、環系中の1つまたは複数の原子が炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素または硫黄である非芳香族単環式、二環式もしくは三環式、または架橋炭化水素環系を意味する。好ましいヘテロシクロアルキル基は、3~6環原子の環サイズの環を含む。例示的なヘテロシクロアルキル基：ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオピラン、およびテトラヒドロチオフラン。

40

【0037】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキルおよびアルキル構成要素が前述された通りである基を意味する。

【0038】

「ヘテロシクロアルキルアルキル(heterocycloalkylalkyl)」は、シクロアルキルおよびアルキル構成要素が前述された通りである基を意味する。

【0039】

用語「重水素で置換されていてもよい」は、参照される部分または化合物中の1つまたは複数の水素原子が、対応の数の重水素原子で置き換えられていてもよいことを意味する。

【0040】

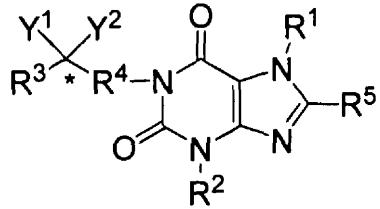
50

本明細書にわたって、変数は、一般的に（例えば、「各R」）呼ばれ得るか、または具体的に（例えば、R¹、R²、R³など）呼ばれ得る。特に記載されない限り、変数が一般的に呼ばれる場合、その特定の変数の全ての具体的な態様を含むことが意味される。

【0041】

治療化合物

本発明は、式Aの化合物：



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、

式中：

R¹およびR²は、各々、独立して、水素、-(C₁-C₄)アルキル、または-(C₁-C₄)アルキレン-0-(C₁-C₂)アルキルより選択され、ここで、各場合でのアルキルおよびアルキレン基は、独立して、重水素で置換されていてもよく；

R³は、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択され；

R⁴は、重水素で置換されていてもよいn-ブチレンであり；

R⁵は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、およびヘテロアリールより選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、置換されていてもよく、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールまたはその任意の置換基中の1つまたは複数の水素原子は、対応の数の重水素原子で置き換えられていてもよく；

20

(a) Y¹およびY²は、各々、フッ素であるか、または、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成するか、または(b) Y¹は、フッ素およびOHより選択され；Y²は、水素、重水素、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択され；

30

但し：

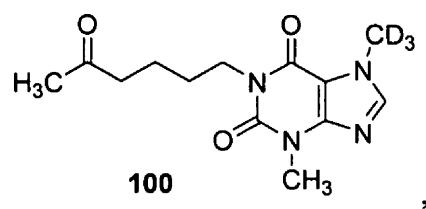
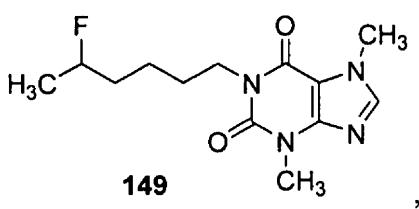
Y¹およびY²が、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する場合、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の少なくとも1つは、少なくとも1つの重水素原子を有し；

Y¹がOHであり、Y²が水素またはCH₃である場合、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の少なくとも1つが、少なくとも1つの重水素原子を有する。

40

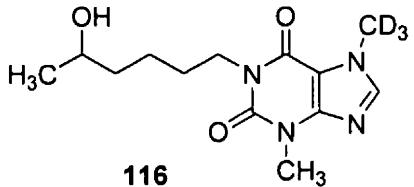
【0042】

別の態様において、式Aの化合物は、下記のもの以外である：



40

または

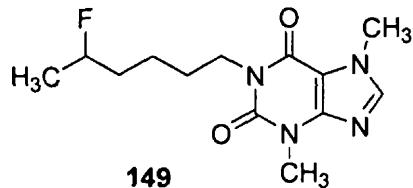


【0043】

式Aの別の態様において、R¹およびR²が、各々、重水素で置換されていてもよいメチルであり、R⁵が水素または重水素である場合、(i) Y¹はフルオロであるか；または(ii) Y

50

¹はOHであり、Y²は、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択される。この態様の一局面において、化合物は、以下ではない：



【0044】

この態様のより具体的な局面において、Y²、R¹、R²、R³、およびR⁴の少なくとも1つは、少なくとも1つの重水素原子を有する。

10

【0045】

式Aのなお別の態様において、R¹およびR²は、各々、重水素で置換されていてもよいメチルであり；R⁵は、水素または重水素であり；(a)Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、=Oを形成するか、または(b)Y¹は-OHであり、Y²は、水素および重水素より選択され、但し：

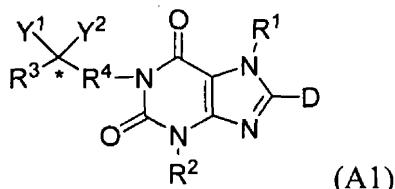
Y¹およびY²が、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する場合、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の少なくとも1つは、少なくとも1つの重水素原子を有し；

Y¹がOHである場合、Y²、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の少なくとも1つは、少なくとも1つの重水素原子を有する。

【0046】

20

式Aの別の態様において、R⁵はDであり、化合物は式A1：



またはその塩を有し、式中、R¹、R²、R³、R⁴、Y¹およびY²は、式Aについて定義される通りである。

【0047】

30

式A1の一局面において、R¹およびR²は、各々、独立して、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択され；R³は、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択され；R⁴は、-(CH₂)₄-、-(CD₂)₄-、+-(CD₂)₃CH₂、および+-(CD₂)₃(CH₂)₃-より選択され、ここで、「+」は、化合物中のC(Y¹)(Y²)へ結合されたR⁴部分の部分を示し；(a)Y¹はOHであり、Y²は水素および重水素より選択されるか；または(b)Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。

【0048】

式A1のより具体的な局面において、R¹およびR²は、各々、独立して、-CH₃および-CD₃より選択され；R³は、-CH₃および-CD₃より選択され；R⁴は、-(CH₂)₄-および+-(CD₂)₃(CH₂)₃-より選択され；(a)Y¹はOHであり、Y²は水素および重水素より選択されるか；または(b)Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。

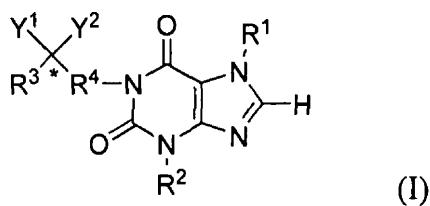
40

【0049】

式A1の別の局面において、R¹およびR²は、各々、独立して、-CH₃および-CD₃より選択され；R³は、-CH₃および-CD₃より選択され；R⁴は、-(CH₂)₄-および+-(CD₂)₃(CH₂)₃-より選択され；Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。

【0050】

別の態様において、本発明は、R⁵が水素である式Aの化合物を提供し、該化合物は、式1：



またはその塩を有し、式中：

R¹およびR²は、各々、独立して、水素、-(C₁-C₄)アルキル、または-(C₁-C₄)アルキレン-O-(C₁-C₂)アルキルより選択され、ここで、各場合でのアルキルおよびアルキレン基は、独立して、重水素で置換されていてもよく；

R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ および $-CD_3$ より選択され；

R^4 は、重水素で置換されていてもよい *n*-ブチレンであり；

(a) Y^1 および Y^2 は、各々、フッ素であり、またはそれらが結合されている炭素と一緒にになって、 $C=O$ を形成するか；または(b) Y^1 は、フッ素およびOHより選択され； Y^2 は、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ および $-CD_3$ より選択され、

但人·

Y^1 および Y^2 が、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも1つが、少なくとも1つの重水素原子を有し：

Y^1 がOHであり、 Y^2 が水素または $-CH_3$ である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも1つが、少なくとも1つの重水素原子を有する。

[0 0 5 1]

式1のより具体的な態様において、R¹およびR²は、各々、独立して、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択され；R³は、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択され；R⁴は、-(CH₂)₄、-(CD₂)₄、+-(CD₂)₃CH₂、および+-(CD₂(CH₂)₃より選択され、ここで、「+」は、化合物中のC(Y¹)(Y²)へ結合されたR⁴部分の部分を示し；Y¹はOHであり、Y²は水素および重水素より選択されるか；またはY¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。

[00521]

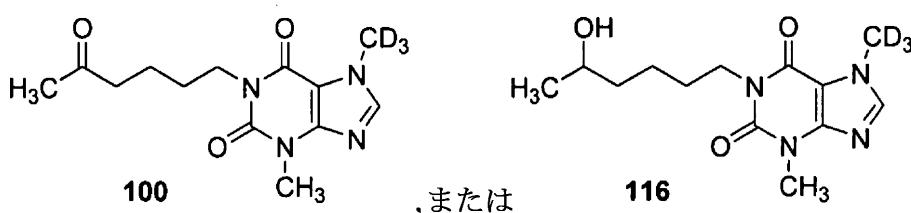
式Iの別の局面において、R¹およびR²は、各々、独立して、-CH₃および-CD₃より選択され；R³は、-CH₃および-CD₃より選択され；R⁴は、-(CH₂)₄-および†-CD₂(CH₂)₃-より選択され；Y¹はOHであり、Y²は水素および重水素より選択されるか；またはY¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになってC=Oを形成する。

100531

式Iの別の局面において、R¹およびR²は、各々、独立して、-CH₃および-CD₃より選択され；R³は-CH₃および-CD₃より選択され；R⁴は、-(CH₂)₄-および+CD₂(CH₂)₃-より選択され；Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。

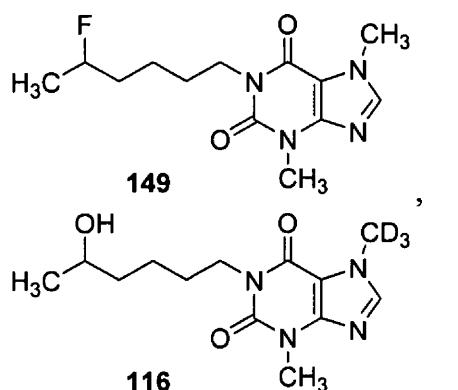
[0 0 5 4]

上述の任意の局面における、別の態様において、式1の化合物は、下記のもの以外である：



〔 0 0 5 5 〕

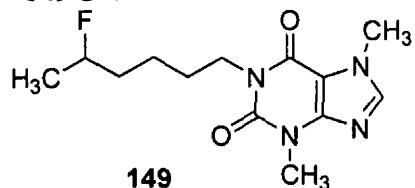
上述の任意の局面における、なお別の態様において、式Iの化合物は、下記のもの以外である：



, または

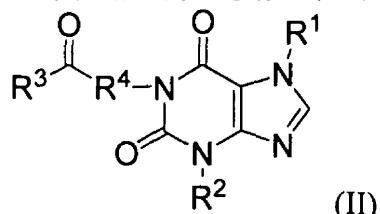
【 0 0 5 6 】

上述の任意の局面における、なお別の態様において、式Iの化合物は、下記のもの以外である：



【 0 0 5 7 】

本発明の別の態様は、式IIの化合物：



またはその塩を提供し、式中：

R¹およびR²は、各々、独立して、水素、-(C₁-C₄)アルキル、または-(C₁-C₄)アルキレン-0-(C₁-C₂)アルキルより選択され、ここで、各場合でのアルキルおよびアルキレン基は、独立して、重水素で置換されていてもよく；

R³は、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択され；

R⁴は、重水素で置換されていてもよいn-ブチレンであり；

ここで、R²、R³およびR⁴の少なくとも1つは、少なくとも1つの重水素原子を有する。

【 0 0 5 8 】

一態様は、R²およびR³が、各々、独立して、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂および-CD₃より選択される、式A、A1、I、またはIIの化合物に関する。

【 0 0 5 9 】

別の態様は、R²およびR³が、各々、独立して、-CH₃および-CD₃より選択される、式A、A1、I、またはIIの化合物に関する。

【 0 0 6 0 】

別の態様は、R¹が、水素、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₂)アルキレン-0(C₁-C₂)アルキルより選択される、式A、A1、I、またはIIの化合物に関する。

【 0 0 6 1 】

別の態様は、R¹が、水素、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₂CH₃、-CD₂CH₂CH₃、-CD₂CD₂CH₃、-CD₂CD₂CD₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCD₂CH₃、-CH₂OCD₂CD₃、-CD₂OCH₂CH₃、-CD₂OCD₂CH₃、または-CD₂OCD₂CD₃である、式A、A1、I、またはIIの化合物に関する。

【 0 0 6 2 】

別の態様は、R⁵が、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルより選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、および

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキルアルキルの各々が、置換されていてもよい、式Aの化合物に関する。

【0063】

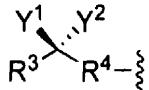
式A、A1またはIの他の態様において：

a) R^4 中の各メチレン単位は、 $-CH_2-$ および $-CD_2-$ より選択され；より具体的には、 R^4 は $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CD_2)_4-$ 、 $^{+}-CD_2(CH_2)_3-$ および $^{+}-(CD_2)_3CH_2-$ より選択され、ここで、「 $^{+}$ 」は、 R^4 が化合物中の $C(Y^1)(Y^2)$ へ結合されている点を示し；

b) Y^1 がFである場合、 Y^2 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ および $-CD_3$ より選択され；または

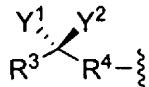
c) Y^1 がFである場合、 Y^2 フッ素であり；または

d) Y^1 および Y^2 が同一でなく、 Y^2 および R^3 が同一でなく、 Y^1 および R^3 が同一でない場合、「 * 」での立体化学は、



によって示され；または

e) Y^1 および Y^2 が同一でなく、 Y^2 および R^3 が同一でなく、 Y^1 および R^3 が同一でない場合、「 * 」での立体化学は、



によって示される。

【0064】

式A、A1またはIの他の態様において、 R^1 は $-CD_3$ であり； R^2 および R^3 は $-CH_3$ であり； Y^1 および Y^2 は一緒になって $C=O$ を形成し； R^4 は、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CD_2)_4-$ 、 $^{+}-CD_2(CH_2)_3-$ および $^{+}-(CD_2)_3CH_2-$ より選択される。

【0065】

式A、A1またはIの他の態様において、 R^1 は $-CD_3$ であり； R^2 および R^3 は $-CH_3$ であり； Y^1 および Y^2 は一緒になって $C=O$ を形成し； R^4 は、 $-(CH_2)_4-$ 、および $-(CD_2)_4-$ より選択される。

【0066】

式A、A1またはIの他の態様において、 R^1 は $-CD_3$ であり； R^2 および R^3 は $-CH_3$ であり； R^4 は $-(CH_2)_4-$ であり； Y^1 はフルオロであり； Y^2 は、重水素、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ および $-CD_3$ より選択される。

【0067】

式A、A1またはIの他の態様において、 R^1 は $-CD_3$ であり； R^2 および R^3 は $-CH_3$ であり； R^4 は $-(CH_2)_4-$ であり； Y^1 はフルオロであり； Y^2 はフッ素である。

【0068】

式AまたはA1の他の態様において、 R^1 は $-CD_3$ であり； R^2 および R^3 は $-CH_3$ であり； R^4 は $-(CH_2)_4-$ であり； R^5 は重水素であり； Y^1 はフルオロであり； Y^2 は、重水素、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ および $-CD_3$ より選択される。

【0069】

式AまたはA1の他の態様において、 R^1 は $-CD_3$ であり； R^2 および R^3 は $-CH_3$ であり； R^4 は $-(CH_2)_4-$ であり； R^5 は重水素であり； Y^1 はフルオロであり； Y^2 はフッ素である。

【0070】

式A、A1またはIの他の態様において、 Y^1 はFであり； Y^2 は水素より選択され； R^3 は $-CH_3$ であり； R^4 は $-(CH_2)_4-$ である。

【0071】

式A、A1またはIの他の態様において、 Y^1 はFであり； Y^2 はフッ素であり； R^3 は $-CH_3$ であり； R^4 は $-(CH_2)_4-$ である。

【0072】

10

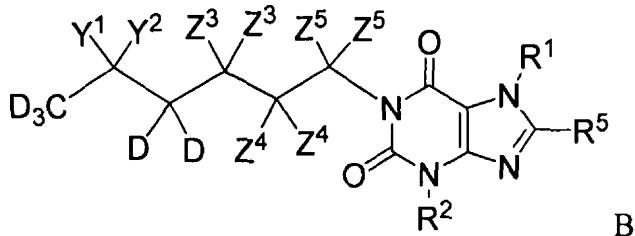
20

30

40

50

一態様は、式Bの化合物：



またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R¹およびR²の各々は、-CH₃および-CD₃より独立して選択され；R⁵は水素または重水素であり；各Z³は水素または重水素であり；各Z⁴は水素または重水素であり；各Z⁵は水素または重水素であり；(a)Y¹はOHであり、Y²は水素または重水素であるか、または(b)Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。

【0073】

一態様は、各Z³、Z⁴およびZ⁵が水素である、式Bの化合物を提供する。一局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃である。別の局面において、R⁵は重水素である。別の局面において、Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。なお別の局面において、Y¹はOHであり、Y²は水素または重水素である。

【0074】

別の態様は、各Z³、Z⁴およびZ⁵が重水素である、式Bの化合物を提供する。一局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃である。別の局面において、R⁵は重水素である。別の局面において、Y¹およびY²は、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する。なお別の局面において、Y¹はOHであり、Y²は水素または重水素である。

【0075】

なお別の態様は、R¹およびR²が、各々、-CD₃である、式Bの化合物を提供する。一局面において、R⁵は重水素である。別の局面において、各Z³、Z⁴およびZ⁵は水素であり、R⁵は重水素である。別の局面において、各Z³、Z⁴およびZ⁵は重水素であり、R⁵は重水素である。

【0076】

さらなる態様は、Y¹およびY²が、それらが結合されている炭素と一緒にになって、C=Oを形成する、式Bの化合物を提供する。一局面において、R⁵は重水素である。別の局面において、各Z³、Z⁴およびZ⁵は水素であり、R⁵は重水素である。別の局面において、各Z³、Z⁴およびZ⁵は重水素であり、R⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、R⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は重水素であり、R⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は水素であり、R⁵は重水素である。

【0077】

なおさらなる態様は、Y¹がOHであり、Y²が水素または重水素である、式Bの化合物を提供する。一局面において、R⁵は重水素である。別の局面において、各Z³、Z⁴およびZ⁵は水素であり、R⁵は重水素である。別の局面において、各Z³、Z⁴およびZ⁵は重水素であり、R⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、R⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は重水素であり、R⁵は重水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は水素である。別の局面において、R¹およびR²は、各々、-CD₃であり、各Z³、Z⁴およびZ⁵は水素であり、R⁵は重水素である。

10

20

30

40

50

【0078】

別の態様は、R⁵が重水素である式Bの化合物を提供する。

【0079】

別の態様は、R⁵が重水素であり、Z³、Z⁴およびZ⁵が水素であり、R¹が-CD₃である、式Bの化合物を提供する。

【0080】

式A、A1、I、またはIIの化合物の具体例としては、表1～6（下記）に示されるものまたはそれらの薬学的に許容される塩が挙げられ、ここで、「[†]」は、化合物中のC(Y¹)(Y²)へ結合されたR⁴部分の部分を示す。表中において、「(R)」または「(S)」と指定される化合物は、Y¹置換基を有する炭素での立体化学を指す。いずれかの指定を欠き、かつ、Y¹およびY²へ結合されたキラル炭素原子を含有する化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物を示すように意図される。

【0081】

（表1）式Iの具体的な化合物の例。ペントキシフィリンおよびその代謝産物の重水素化および/またはフッ素化アナログ

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
100	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
101	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
102	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
103	CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
104	CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
105	CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	

10

20

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
106	CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
107	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
108	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	=0として一緒になる	
109	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
110	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	=0として一緒になる	
111	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
112	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	=0として一緒になる	
113	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
114	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	=0として一緒になる	
115	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	H
116	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	H
117	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	H
118	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	H
119	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	H
119(R)	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	(R)OH	H
120	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	H
121	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	H
122	CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	H
123	CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	H
124	CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	H
125	CH ₃	CH	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	H
126	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	H
127	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	H
128	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	H
129	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	H
130	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	D
131	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	D
131(R)	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	(R)OH	D
131(S)	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	(S)OH	D
132	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	D
133	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	D
133(R)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	(R)OH	D
133(S)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	(S)OH	D
134	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	D
135	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	D
135(R)	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	(R)OH	D
136	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	D
137	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	D
138	CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	D
139	CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	D
140	CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	D
141	CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	D
142	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	D
143	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	D
144	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	D
145	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	OH	D
146	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	H

10

20

30

40

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
147	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	H
148	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	H
149	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	H
150	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F
151	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F
152	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F
153	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	F

【0082】

10

上記の表1は、式1の具体的な化合物の例を示す。これらの例は、ペントキシフィリンおよびその代謝産物の重水素化および/またはフッ素化アナログである。

【0083】

(表2) R¹がHであり、Y²がCH₃またはCD₃である、式1の具体的な化合物の例

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
200	H	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
201	H	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
202	H	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
203	H	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
204	H	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
205	H	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
206	H	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
207	H	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
208	H	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
209	H	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
210	H	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃

【0084】

20

上記の表2は、R¹がHであり、Y²がCH₃またはCD₃である、式1の具体的な化合物の例を示す。これらの化合物としては、アルビフィリン(HWA-138)の重水素化およびフッ素化されたアナログが挙げられる。アルビフィリンは、ペントキシフィリンと関連する使用について研究してきた。

30

【0085】

(表3) R¹が、重水素で置換されていてもよい-CH₂-O-CH₂CH₃である、式1の具体例

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
250	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
251	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
252	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
253	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
254	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
255	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
256	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
257	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
258	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
259	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
260	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
261	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
262	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
263	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
264	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
265	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
266	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
267	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
268	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
269	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
270	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
271	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
272	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
273	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
274	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
275	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
276	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
277	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
278	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
279	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
280	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
281	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
282	CD ₂ OCD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
283	CD ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
284	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃

【 0 0 8 6 】

上記の表3は、R¹が、重水素で置換されていてもよい-CH₂-O-CH₂CH₃である、式Iの具体的な化合物の例を示す。これらの例において、Y¹はOHまたはFであり、Y²はCH₃またはCD₃である。これらの化合物としては、トルバフィリン(HWA-448)の重水素化およびフッ素化されたアナログが挙げられる。トルバフィリンは、うつ病、尿失禁、過敏性腸症候群および多発性硬化症の治療について研究してきた。

【 0 0 8 7 】

(表4) R¹が、重水素で置換されていてもよい-CH₂CH₂CH₃であり、Y¹がOHまたはFである、式Iの具体例

10

20

30

40

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
300	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
301	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
302	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
303	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
304	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	OH	CH ₃
305	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
306	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
307	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
308	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
309	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
310	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	OH	CD ₃
311	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
312	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
313	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
314	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
315	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
316	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	OH	CD ₃
317	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
318	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
319	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
320	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
321	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
322	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	OH	CD ₃
323	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
324	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
325	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
326	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
327	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
328	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	F	CH ₃
329	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
330	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
331	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
332	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
333	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃
334	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	F	CD ₃

【 0 0 8 8 】

上記の表4は、R¹が、重水素で置換されていてよい-CH₂CH₂CH₃である、式Iの具体的な化合物の例を示す。これらの例において、Y¹はOHまたはFであり、Y²はCH₃またはCD₃である。これらの化合物としては、A-802715の重水素化およびフッ素化されたアナログが挙げられる。A-802715は、敗血性ショックの治療、および同種移植反応の影響の抑制について研究してきた。

【 0 0 8 9 】

(表5) R¹が、重水素で置換されていてよい-CH₂CH₂CH₃であり、Y¹およびY²が、=Oとして一緒になっている、式Iの具体例

10

20

30

40

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	Y ²
350	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
351	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
352	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
353	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
354	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
355	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
356	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
357	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
358	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
359	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
360	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CH ₂) ₄	=0として一緒になる	
361	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
362	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
363	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
364	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
365	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
366	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	=0として一緒になる	
367	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
368	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
369	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
370	CD ₂ CD ₂ CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
371	CD ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	
372	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	=0として一緒になる	

【0090】

上記の表5は、R¹が、重水素で置換されていてもよい-CH₂CH₂CH₃である式Iの具体的な化合物の例を示す。これらの例において、Y¹およびY²は、それらの介在炭素と一緒にになって、カルボニルを形成する。これらの化合物としては、プロペントフィリンの重水素化アナログが挙げられる。プロペントフィリンは、アルツハイマー病、神経因性疼痛、外傷性脳損傷、排尿困難、網膜または視神経乳頭損傷、および消化性潰瘍の治療について研究されてきた。それはまた、眼内圧の制御、脳血流の自動調節の安定化、および同種移植反応の影響の抑制について研究してきた。

【0091】

(表6)式Aの具体的な化合物の例。R⁵がDである、ペントキシフィリンおよびその代謝産物の重水素化および/またはフッ素化アナログ

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y ¹	Y ²
400	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	=0として一緒になる	
401	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	=0として一緒になる	
402	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	=0として一緒になる	
403	CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	=0として一緒になる	

10

20

30

40

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y ¹	Y ²
404	CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	=0として一緒になる	
405	CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	=0として一緒になる	
406	CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	=0として一緒になる	
407	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	=0として一緒になる	
408	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	=0として一緒になる	
409	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	=0として一緒になる	
410	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	=0として一緒になる	
411	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	=0として一緒になる	
412	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	=0として一緒になる	
413	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	=0として一緒になる	
414	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	=0として一緒になる	
415	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	OH	H
416	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	OH	H
417	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	OH	H
418	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	H
419	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	H
419(R)	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	(R)OH	H
419(S)	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	(S)OH	H
420	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	H
421	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	H
422	CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	H
423	CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	H
424	CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	H
425	CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	H
426	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	H
427	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	H
428	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	H
429	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	H
430	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	OH	D
431	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	OH	D
432	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	OH	D
433	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	OH	D
434	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	D
435	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	D
435(R)	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	(R)OH	D
435(S)	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	(S)OH	D
436	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	D
437(R)	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	(R)OH	D
437(S)	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	(S)OH	D
437	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] CD ₂ (CH ₂) ₃	D	OH	D
438	CD ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	D
439	CD ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	D
440	CH ₃	CD ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	D
441	CH ₃	CH ₃	CD ₃	(CD ₂) ₄	D	OH	D
442	CD ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	D
443	CD ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	D
444	CH ₃	CD ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	D

10

20

30

40

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y ¹	Y ²
445	CH ₃	CH ₃	CD ₃	[†] (CD ₂) ₃ CH ₂	D	OH	D
446	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
447	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
448	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
449	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	H
450	CD ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F
451	CD ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F
452	CH ₃	CD ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F
453	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	D	F	F

10

【0092】

上記の表6は、式Aの具体的な化合物の例を示す。これらの例は、R⁵が重水素である、ペントキシフィリンおよびその代謝産物の重水素化および／またはフッ素化アナログである。

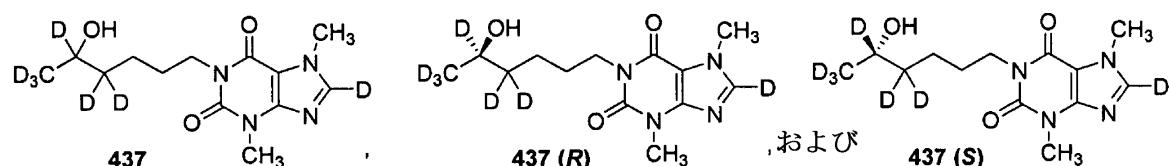
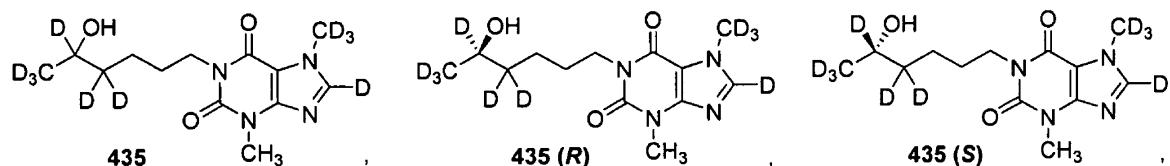
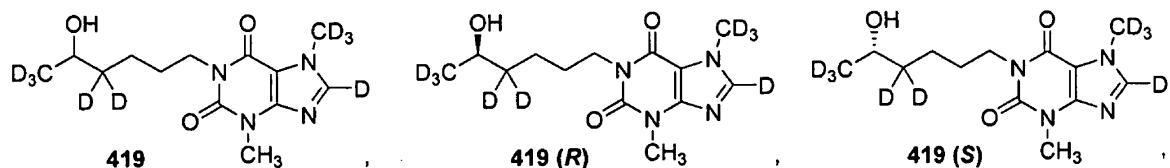
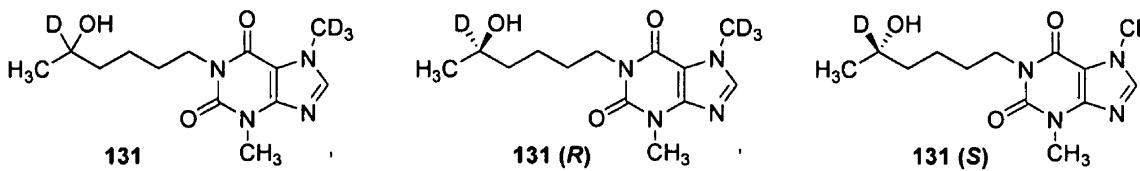
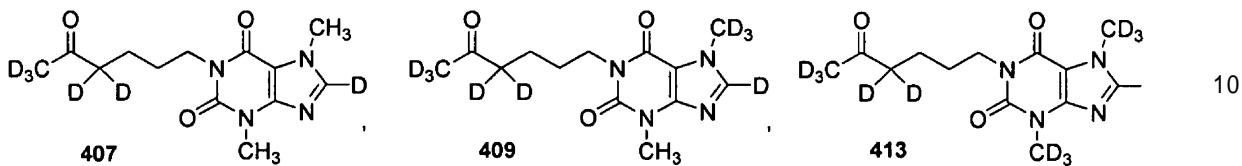
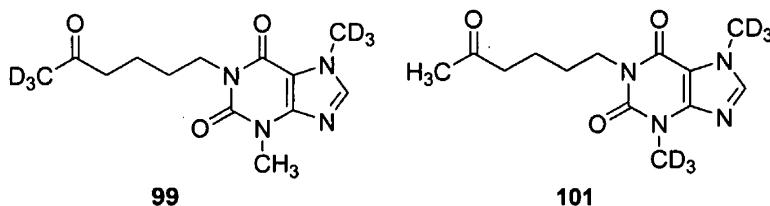
【0093】

上記の態様の一局面において、化合物は、化合物100、116、または149のいずれでもない。

【0094】

本発明の具体的な化合物の例としては、以下が挙げられる：

20



【 0095 】

態様の別のセットにおいて、上述の態様において重水素と指定されていない原子は、その天然同位体存在度で存在する。

【 0096 】

本発明の化合物の合成は、通常の技術を有する合成化学者によって達成され得る。関連する手順および中間体は、例えば、Sidzhakova, D et al., Farmatsiya, (Sofia, Bulgaria) 1988, 38(4): 1-5; Davis, PJ et al., Xenobiotica, 1985, 15(12): 1001-10; Akgun, H et al., J Pharm Sci, 2001, 26(2): 67-71; ドイツ特許出願公開第DD 274334号; チェコ特許第CS 237719号、第CS201558号; PCT特許出願公開第W09531450号; ならびに日本特許公報の第JP58150594号、第JP58134092号、第JP58038284号、第JP57200391号、第JP57098284号、第JP57085387号、第JP57062278号、第JP57080385号、第JP57056481号、第JP

57024385号、第JP57011981号、第JP57024386号、第JP57024382号、第JP56077279号、第JP56032477号、第JP56007785号、第JP56010188号、第JP56010187号、第JP55122779号、および第JP55076876号に開示されている。

【0097】

このような方法は、本明細書に記載の化合物を合成するために、対応の重水素化された、任意で、他の同位体を含有する試薬および/または中間体を利用して、または化学構造へ同位体元素を導入するために、当技術分野において公知の標準的な合成プロトコルを用いて、行われ得る。

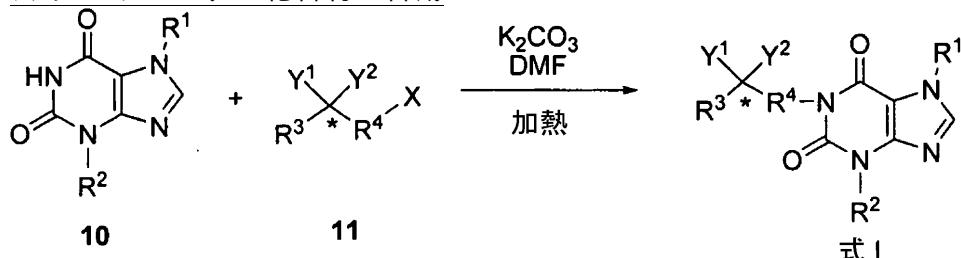
【0098】

例示的な合成

式Iの化合物を合成するための方法を、下記のスキームに示す。

【0099】

スキーム1A. 式Iの化合物の合成

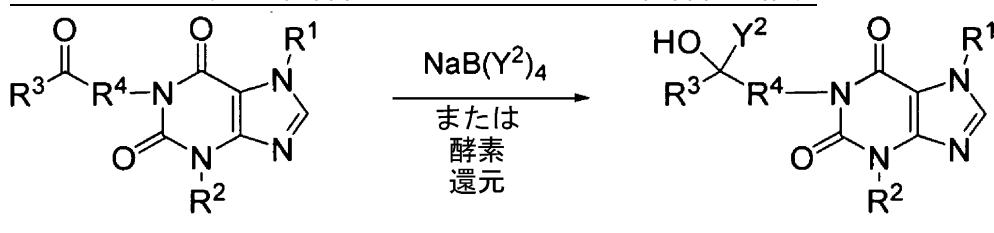


【0100】

スキーム1Aに示されるように、重水素化化合物10を、炭酸カリウムの存在下で重水素化中間体11（ここで、Xは塩化物、臭化物またはヨウ化物である）によってアルキル化し、式Iの化合物が得られる。あるいは、水性メタノール中の水酸化ナトリウムが、米国特許第4289776号の方法に従って式Iの化合物を得るために使用され得る。

【0101】

スキーム1B. 式IIの化合物からのY¹ = OHである化合物の作製



【0102】

スキーム1Bに示されるように、式IIの化合物が、Y¹がOHである化合物を作製するために使用され得る。従って、式IIの化合物を、欧州特許出願公開第0330031号の一般法に従って水素化ホウ素ナトリウムまたは重水素化ホウ素ナトリウム（99原子%Dで市販）のいずれかで還元し、Y¹がOHであり、Y²が水素または重水素である化合物が形成される。エナンチオマーリアルコール生成物は、例えば、Nicklasson, M et al., Chirality, 2002, 14(8): 643-652の方法によって、分離され得る。代替法において、Pekala, E et al., Acta Poloniae Pharmaceutica, 2007, 64(2): 109-113、またはPekala, E et al., Biotech J, 2007, 2(4): 492-496に開示される方法を使用して、酵素の還元によって、エナンチオマーリアルコール生成物が得られる。

【0103】

化合物10の合成

スキーム1Aを参照して、式Iの化合物を作製するために化合物10として使用され得る化合物は公知であり、これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：市販されているテオブロミン（ここで、R¹およびR²はCH₃である）。（a）R¹が-CD₃であり、R²が-CH₃である；（b）R¹が-CH₃であり、R²が-CD₃である；および（c）R¹およびR²が-CD₃で

10

20

30

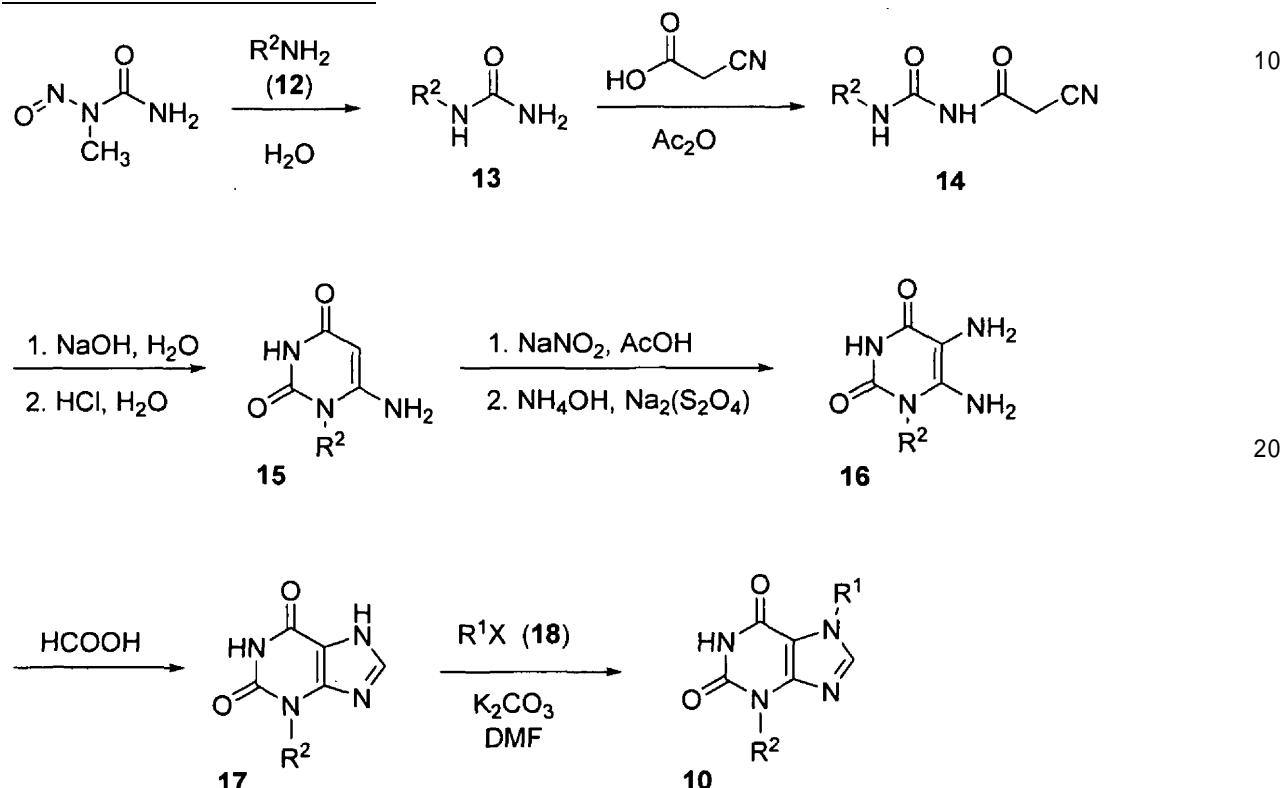
40

50

ある、10のアイソトポログは、全て公知である。Benchekroun, Y et al., J Chromatogr B, 1977, 688: 245; Ribon, B et al., Coll INSERM, 1988, 164: 268; およびHorning, MG et al., Proc Int Conf Stable Isot 2nd, 1976, 41-54を参照のこと。R¹がn-プロピルであり、R²が-CH₃である、3-メチル-7-プロピルキサンチンは、市販されている。R¹がC₂H₅OCH₃であり、R²がCH₃である、化合物10も公知である。ドイツ特許出願第DE 3942872A1号を参照のこと。

【0104】

スキーム2. 化合物10の合成



【0105】

化合物10の合成を、市販のN-ニトロソ-N-メチルウレアで出発して、スキーム2に記載する。Boivin, JL et al., Canadian Journal of Chemistry, 1951, 29: 478-81の方法に従って、水中での適切に重水素化されたアミン12での処理によって、N-アルキル尿素13が得られる。尿素13は、2-シアノ酢酸および無水酢酸で処理され得、シアノアセトアミド誘導体14が得られ、これを、Dubey, PK et al., Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2005, 14(4): 301-306の方法に従って、まず、水性NaOHで、次いで水性HClで処理し、環化ピリミジンジオン15が得られる。あるいは、Fulle, F et al., Heterocycles, 2000, 53(2): 347-352の方法によって、シアノアセトアミド14は、トリメチルシリルクロリドおよびヘキサメチルジシラザンで処理され得、環化生成物15が得られる。

【0106】

Merlos, M et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 1990, 25(8): 653-8の方法に従って、酢酸中の亜硝酸ナトリウム、次いで水酸化アンモニウムおよび亜ジチオニ酸ナトリウムでのピリミジンジオン15の処理によって、化合物16が得られ、これをギ酸で処理し、プリン誘導体17が得られる。Rybar, Aらによってチェコ特許出願第CS 263595B 1号において開示された方法に従って、炭酸カリウムの存在下での、任意でNaBr、KBr、NaI、KI、またはヨウ素などの添加剤の存在下での、適切に重水素化された求電子体18(Xはクロロ、ブロモ、またはヨードである)での17のアルキル化によって、化合物10が得られる。

【0107】

スキーム2を参照して、有用な重水素化アミン試薬12としては、市販の化合物、例えば

10

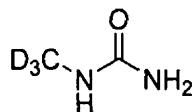
20

30

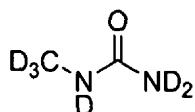
40

50

、n-プロピル-d₇-アミン、または公知の化合物、例えば、1-プロパン-1,1-d₂-アミン (Möritz, F et al., *Organic Mass Spectrometry*, 1993, 28(3): 207-15) が挙げられるが、これらに限定されない。有用な重水素化尿素試薬13としては、市販の化合物、例えば、N-メチル-d₃-尿素



またはメチル尿素-d₆



10

が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0108】

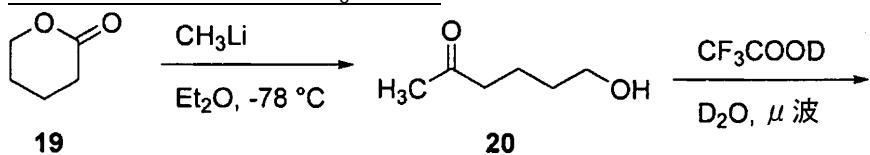
有用な重水素化求電子体18としては、市販の化合物、例えば、ヨードメタン-d₃、またはプロモメタン-d₃、または1-プロモプロパン-d₇、または1-プロモプロパン-1,1-d₂、または公知の化合物、例えば、(クロロメトキシ-d₂)-エタン (Williams, AG, WO 200205907 0A1)、またはプロモメトキシメタン-d₂ (Van der Veken, BJ et al., *Journal of Raman Spectroscopy*, 1992, 23(4): 205-23)、または(プロモメトキシ-d₂)-メタン-d₃ (Van der Veken, BJ et al., *Journal of Raman Spectroscopy*, 1992, 23(4): 205-23) が挙げられ得るが、これらに限定されない。上述した市販の重水素化中間体12、13および18は、少なくとも98原子%Dの同位体純度を有した状態で入手可能である。

20

【0109】

中間体11a-d₅の合成 (スキーム1Aを参照)

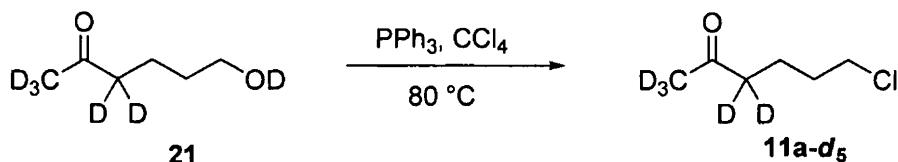
スキーム3. 中間体11a-d₅の合成



19

20

30



21

11a-d5

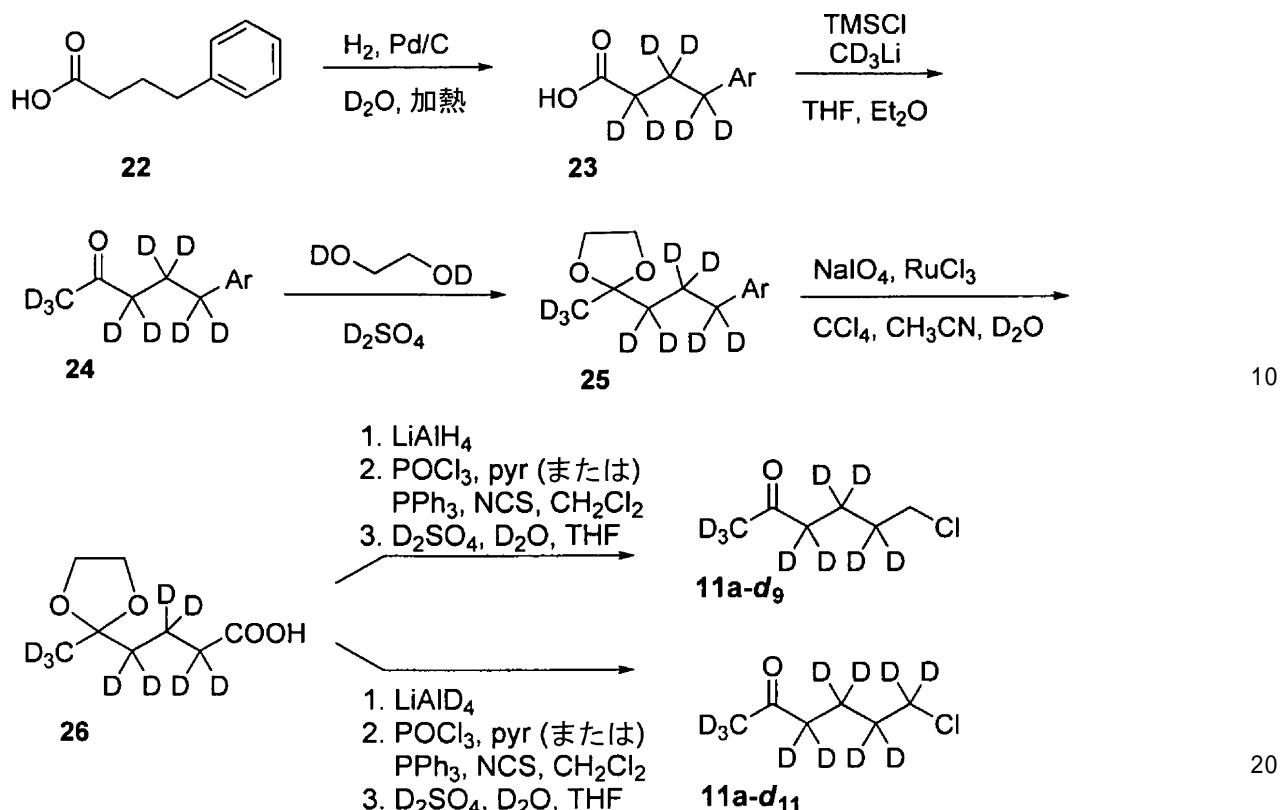
【0110】

化合物11a-d₅ (スキーム1Aを参照のこと) (ここで、R³はCD₃であり；R⁴は⁺-CD₂(CH₂)₃-であり、Y¹およびY²は一緒に=Oを形成する) の作製へのアプローチを、スキーム3に記載する。従って、Zhang, Q et al., *Tetrahedron*, 2006, 62(50): 11627-11634の手順に従って、メチルリチウムを、市販の-バレロラクトン19へ添加し、ケトン20が得られる。Fodor-Csorba K, *Tet Lett*, 2002, 43: 3789-3792の一般法に従って、マイクロ波条件下でのD₂O (99原子%D) 中のTFA-d₁ (99原子%D) での20の処理によって、重水素化ケトン21が得られる。Clement, J-L, *Org Biomol Chem*, 2003, 1: 1591-1597の一般手順に従って、21中のアルコール部分を、トリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素での処理で塩化物へ変換し、塩化物11a-d₅が得られる。

40

【0111】

スキーム4. 中間体11a-d₉および11a-d₁₁の合成

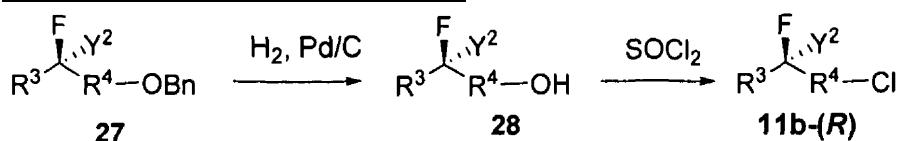


【0112】

スキーム4は、化合物11a-d₉および化合物11a-d₁₁の合成を示す。従って、Esaki, et al., Chem Eur J, 2007, 13: 4052-4063の一般法に従って、市販の4-フェニル酪酸22を、Pd/Cおよび水素ガスの存在下でD₂O (99原子%D) 中において加熱し得、重水素化された酸23が得られる。Porta, A et al., J Org Chem, 2005, 70(12): 4876-4878の一般法に従って、トリメチルシリルクロリドの存在下での重水素化メチルリチウムの添加によって、ケトン24が得られる。D₂SO₄ (99原子%D) および市販のエチレングリコール-d₂ (99原子%D) での処理によって、ケトン24をアセタール25へ変換する。Garnier, J-M et al., Tetrahedron: Asymmetry, 2007, 18(12): 1434-1442の一般法に従って、NaIO₄およびRuCl₃で25を処理することによって、カルボン酸26が得られる。LiAlH₄またはLiAlD₄ (98原子%D) のいずれかでの還元によって、アルコール(示さず)が得られ、次いで、これを、オキシ塩化リンまたはトリフェニルホスフィンおよびN-クロロスクシンイミドを使用して塩素化し(Naidu, SV et al., Tet Lett, 2007, 48(13): 2279-2282)、続いて、D₂SO₄でのアセタール切断(Heathcock, CH et al., J Org Chem, 1995, 60(5): 1120-30)によって、それぞれ、塩化物11a-d₉および11a-d₁₁が得られる。

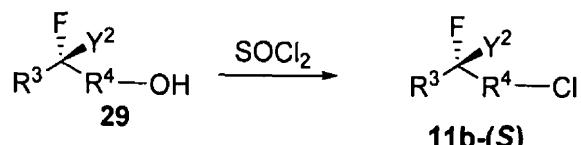
【0113】

スキーム4a. 中間体11b-(R)の合成



【0114】

スキーム4b. 塩化物11b-(S)の合成



10

20

30

40

50

【0115】

スキーム4aおよび4bは、塩化物11b-(R)（ここで、Y¹はフッ素であり；Y²は水素および重水素より選択され；化合物は(R)立体配置にある）および11b-(S)（ここで、Y¹はフッ素であり；Y²は水素および重水素より選択され；化合物は(S)立体配置にある）の特定のエナンチオマーの合成を記載する。スキーム4aにおいて、重水素化（または非重水素化）ベンジル保護アルコール27、例えば、公知の[[[(5R)-5-フルオロヘキシル]オキシ]メチル]-ベンゼン（PCT公開公報WO2000031003）を、Pd/Cの存在下において水素化によって脱保護し、アルコール28が得られる。Lacan, G et al., J Label Compd Radiopharm, 2005, 48(9): 635-643の一般手順に従って、アルコールを塩化チオニルで塩素化し、塩化物11b-(R)が得られる。

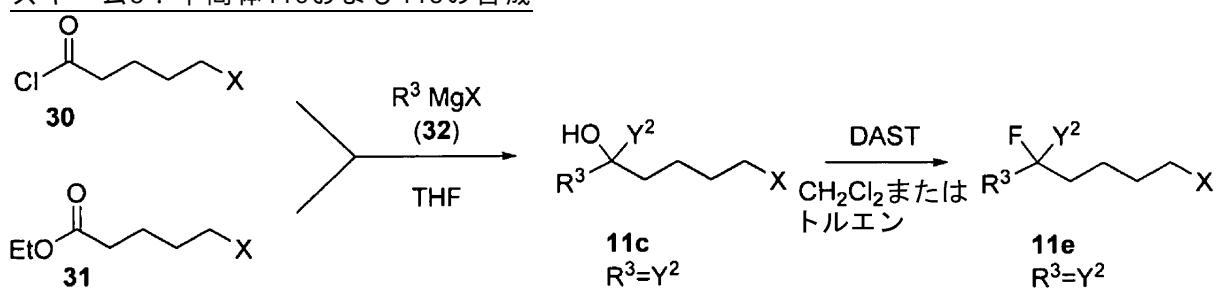
10

【0116】

スキーム4bにおいて、重水素化（または非重水素化）アルコール29、例えば、公知の(S)-(+)-5-フルオロヘキサノール（Riswoko, A et al., Enantiomer, 2002, 7(1): 33-39）を塩素化し、塩化物11b-(S)が得られる。

【0117】

スキーム5. 中間体11cおよび11eの合成



20

【0118】

スキーム5は、他の中間体11cおよび11eの合成を示す。従って、Kutner, Andrzej et al., Journal of Organic Chemistry, 1988, 53(15): 3450-7、またはLarsen, SD et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37(15): 2343-51のいずれかの方法に従って、化合物30または31（ここで、Xはハロゲン化物である）は、重水素化グリニャール試薬32で処理され得、R³およびY²が同一であり、Y¹がOHであり、Xがハロゲン化物である中間体11cが得られる。Karst, NA et al., Organic Letters, 2003, 5(25): 4839-4842、またはKiso, M et al., Carbohydrate Research, 1988, 177: 51-67のいずれかの一般手順に従って、ジクロロメタンまたはトルエン中におけるジエチルアミノ硫黄トリフルオロリド（DAST）での処理によって、R³およびY²が同一であり、Y¹がFであり、Xがハロゲン化物である中間体11eが得られる。

30

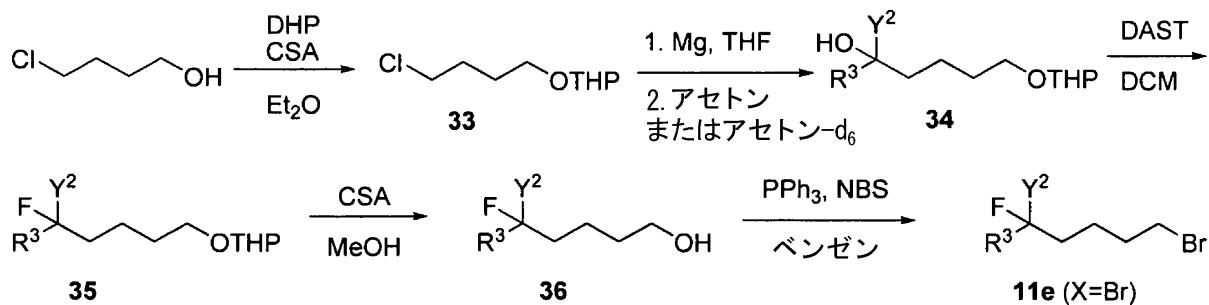
【0119】

市販のハロゲン化物が、スキーム5に開示されるように化合物11を作製するために使用され得る。例えば、市販の5-クロロバレリルクロリド、または市販の5-プロモバレリルクロリド、または市販の5-プロモ吉草酸エチルが、試薬30または31として有用であり得る。スキーム5を再び参照して、グリニャール試薬32としての市販のメチル-d₃-マグネシウムヨージドの使用によって、R³およびY²が同時にCD₃である求電子体11が得られる。

40

【0120】

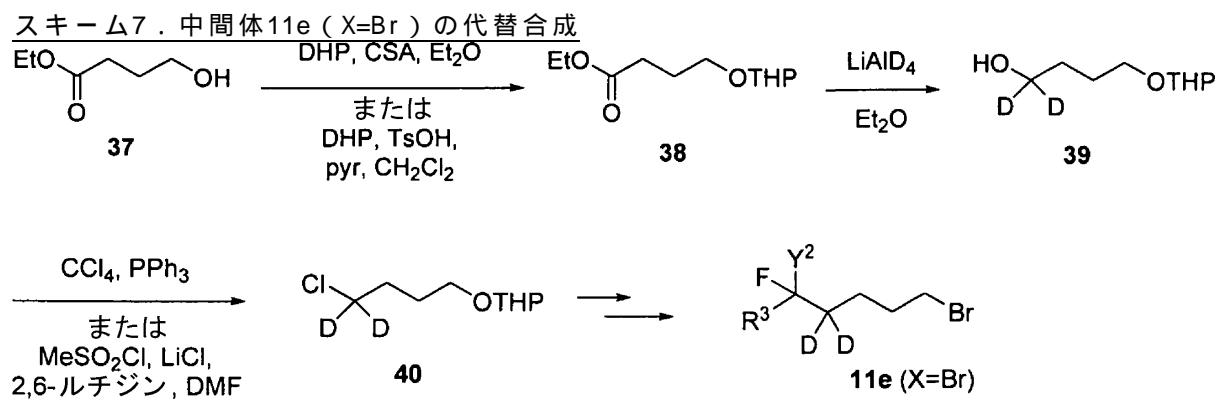
スキーム6. 中間体11e (X=Br) の合成



【0121】

スキーム6は、R³およびY²が同一であり、X=Brである中間体11eの代替合成を示す。従って、Hester, JB et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44(7): 1099-1115の手順に従って、市販の4-クロロ-1-ブタノールを、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (DHP) およびカンファースルホン酸 (CSA) での処理によって保護し、塩化物33を得る。マグネシウムでの対応のグリニヤール試薬の作製、続いてのアセトン (R³=Y²=CH₃) またはアセトン-d₆ (Y²=R³=CD₃) の添加によって、アルコール34が得られる。DCM中におけるジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) でのフッ素化によって、フッ化物35が得られる。MeOH中におけるCSAでの脱保護によって、アルコール36が得られ、N-プロモスクシンイミドおよびトリフェニルホスフィンでの処理によって、中間体11eが得られる。

【0122】



【0123】

スキーム7は、R³およびY²が同一であり、X=Brである、中間体11eの合成を示す。従って、市販の4-ヒドロキシ-ブタン酸エチルエステル37を、DHPおよびCSAで、またはDHP、TsOH、およびピリジンで処理し、エステル38を得る。LiAlD₄での還元によって、重水素化アルコール39が得られ、これを、CCl₄中においてトリフェニルホスフィン (Sabitha, G et al., Tetrahedron Letters, 2006, (volume date 2007), 48(2): 313-315) で、またはDMF中において塩化メタンスルホニル、塩化リチウム、および2,6-ルチジン (Blaszykowski, C et al., Organic Letters, 2004, 6(21): 3771-3774) で処理し、塩化物40が得られる。スキーム6におけるのと同一の方法に従って、塩化物40は、11eへ変換され得る。

【0124】



【0125】

スキーム8は、R³およびY²が同一であり、X=Brである、中間体11e-d₈の合成を示す。従って、市販のTHF-d₈ 41を、Yang, A et al., Huagong Shikan, 2002, 16(3): 37-39の一般法に従ってDCIおよびZnCl₂で処理し得、公知の塩化物42が得られる (Alken, Rudolf-Gi

10

20

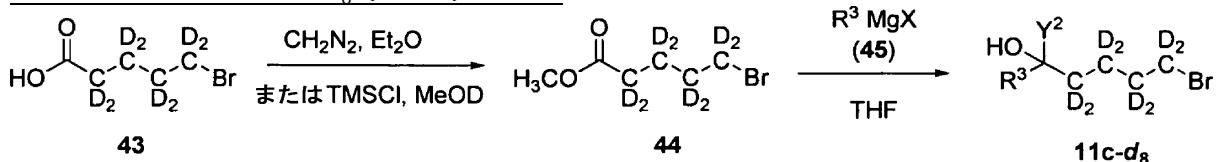
30

40

50

esbert, WO 2003080598A1)。スキーム6におけるのと同一の方法に従って、塩化物42は、 $11c-d_8$ へ変換され得る。

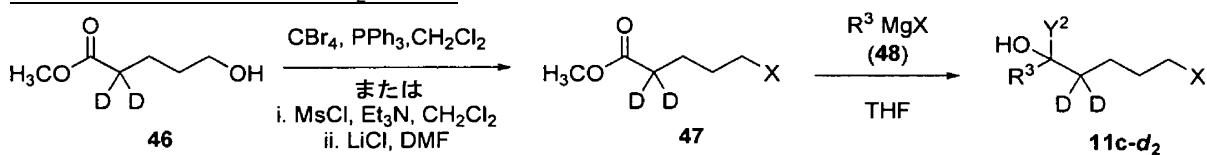
【0126】

スキーム9. 中間体 $11c-d_8$ (X=Br) の合成

【0127】

スキーム9は、 R^3 および Y^2 が同一であり、 $X=Br$ である、中間体 $11c-d_8$ の合成を示す。従って、公知のカルボン酸43 (Lompa-Krzymien, L et al., Proc. Int. Conf. Stable Isot. 2nd, 1976, Meeting Date 1975, 574-8) を、ジアゾメタン (Garrido, NM et al., Molecules, 2006, 11(6): 435-443の一般法に従う) で、またはトリメチルシリルクロリドおよびメタノール- d_1 (Doussineau, T et al., Synlett, 2004, (10): 1735-1738の一般法に従う) で処理し、メチルエステル44が得られる。スキーム5におけるように、重水素化グリニヤール試薬45での前記エステルの処理によって、中間体 $11c-d_8$ が得られる。例えば、グリニヤール試薬45として市販のメチル- d_3 -マグネシウムヨージドを使用することによって、 R^3 および Y^2 が同時に CD_3 である $11c-d_8$ が得られる。

【0128】

スキーム10. 中間体 $11c-d_2$ の合成

【0129】

スキーム10は、 R^3 および Y^2 が同一である、 $11c-d_2$ の作製を示す。従って、公知の重水素化エステル46 (Feldman, KS et al., Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(25): 8659-8668) を、四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンで処理し (Brueckner, AM et al., European Journal of Organic Chemistry, 2003, (18): 3555-3561) 、 X が臭化物であるエステル47を得るか、または塩化メタンスルホニルおよびトリエチルアミン、続いて塩化リチウムおよびDMFで処理し (Sagi, K et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13(5): 1487-1496) 、 X が塩化物であるエステル47を得る。スキーム5におけるように、重水素化グリニヤール試薬48でのエステル47の処理によって、 $11c-d_2$ が得られる。例えば、グリニヤール試薬48として市販のメチル- d_3 -マグネシウムヨージドを使用することによって、 R^3 および Y^2 が同時に CD_3 である $11c-d_2$ が得られる。

【0130】

スキーム1Aにおいて試薬11として利用され得る追加の公知の塩化物としては、以下が挙げられる：

1-クロロ-5,5-ジフルオロ-ヘキサン (Rybaczynski, PJ et al., J Med Chemistry, 2004, 47(1): 196-209) ; 1-クロロ-5-フルオロヘキサン (Chambers, RD et al., Tetrahedron, 2006, 62(30): 7162-7167) ; 6-クロロ-2-ヘキサノール (欧州特許出願公開第0412596号) ; (S)-6-クロロ-2-ヘキサノール (Keinan, E et al., J Am Chem Soc, 1986, 108(12): 3474-3480) ; 市販の(R)-6-クロロ-2-ヘキサノール；市販の6-クロロ-2-ヘキサノン；公知の6-クロロ-2-メチルヘキサン-2-オール (Kutner, A et al., Journal of Organic Chemistry, 1988, 53(15): 3450-7) ; 公知の6-ブロモ-2-メチルヘキサン-2-オール (Kutner, A et al., Journal of Organic Chemistry, 1988, 53(15): 3450-7) ; 公知の1-ブロモ-5-フルオロ-5-メチルヘキサン (Hester, JB et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44(7): 1099-1115) 。

【0131】

10

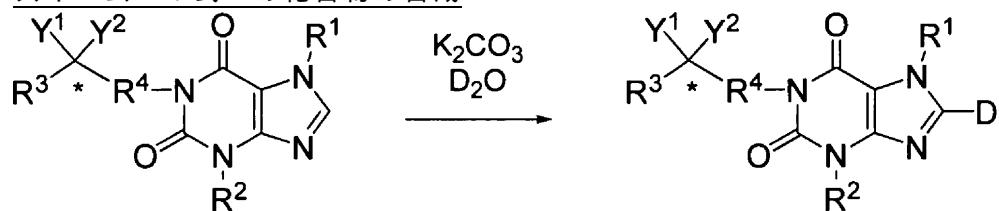
20

30

40

50

スキーム11. 式A1の化合物の合成



式 |

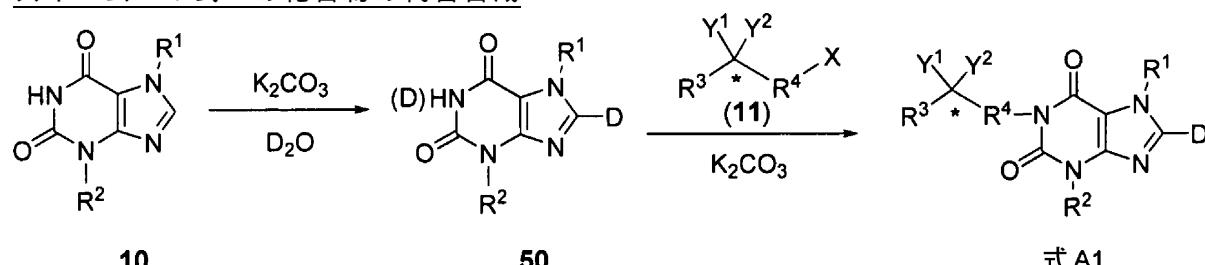
式 A1

【 0 1 3 2 】

スキーム11は、式A1の化合物の合成を示す。従って、式Iの化合物をD₂O中において炭酸カリウムで処理し、水素 - 重水素交換反応を行い、式A1の化合物が得られる。当業者は、追加の水素 - 重水素交換反応はまた、分子中の他の箇所において生じ得ることを認識する。

[0 1 3 3]

スキーム12. 式A1の化合物の代替合成

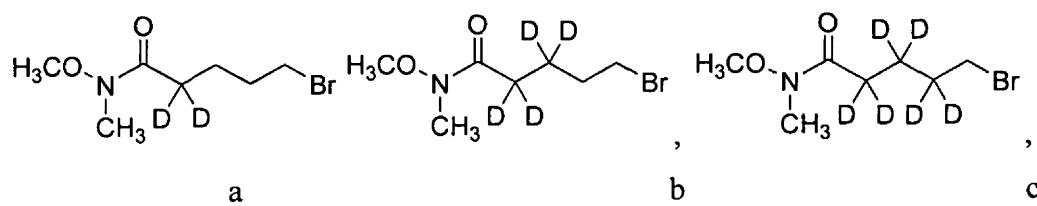


[0 1 3 4]

式A1の化合物の代替合成を、スキーム12に示す。従って、中間体10（スキーム1Aを参照のこと）を、D₂O中において炭酸カリウムで処理し、水素-重水素交換反応を行い、N-DまたはN-H化学種として化合物50を得る。炭酸カリウムの存在下において中間体11でアルキル化することによって、式A1の化合物が得られる。

[0 1 3 5]

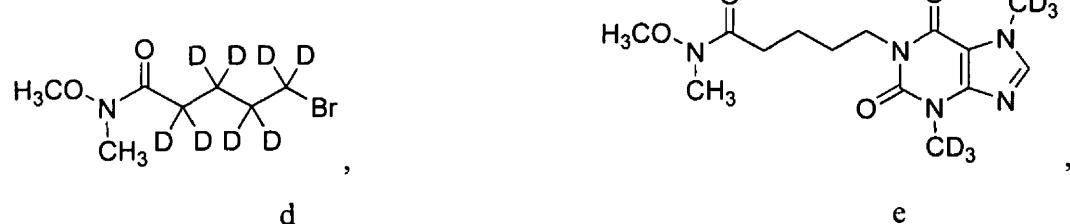
多数の新規の中間体が、式Aの化合物を作製するために使用され得る。従って、本発明はまた、以下より選択される化合物を提供する：



a

b

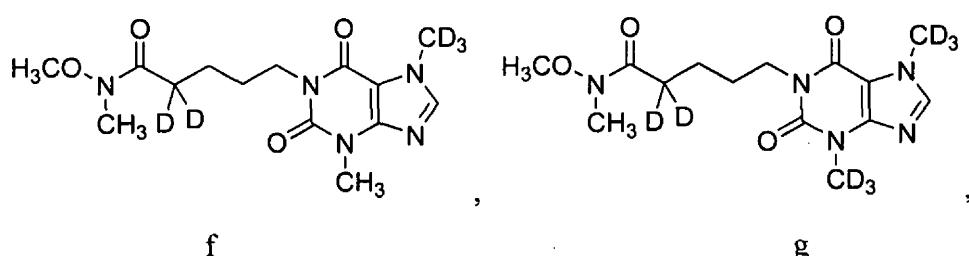
c



d

e

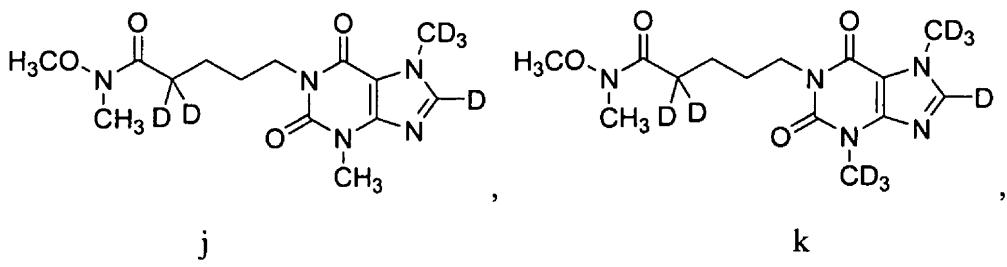
10



f

g

20



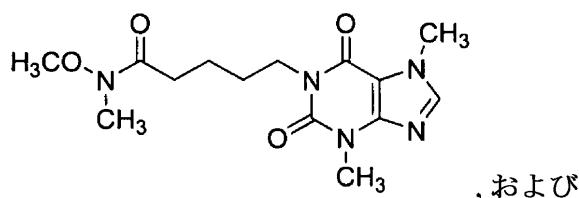
j

1

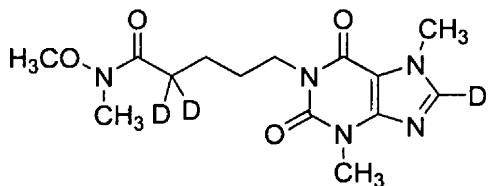


1

m



、および



20

n

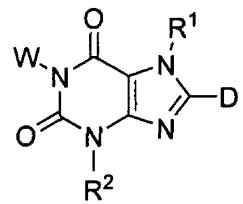
0

【 0 1 3 6 】

上記の化合物a~dは、適切に重水素化された出発材料を使用して、Org. Lett., 2005, 7: 1427-1429に一般的に記載されるように作製され得る。化合物e~oは、下記に示すスキーム15を参照することによって、上記に列挙される好適な臭化物から作製され得る。

【 0 1 3 7 】

本発明について有用なあるキサンチン中間体も新規である。従って、本発明は、重水素化キサンチン中間体III:



III

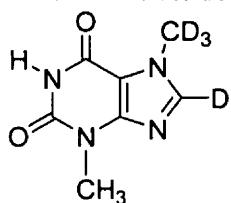
を提供し、式中、Wは水素または重水素であり、R¹およびR²の各々は、独立して、水素、重水素、重水素で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、および重水素で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシアルキルより選択される。R¹およびR² C₁₋₃ アルキルの例としては、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₂CH₃、および-CD₂CD₂CD₃が挙げられる。C₁₋₃ アルコキシアルキルの例としては、-CH₂OCH₂CH₃、-CD₂OCH₂CH₃、-CD₂OCD₂CH₃、および-CD₂OCD₂CD₃が挙げられる。

40

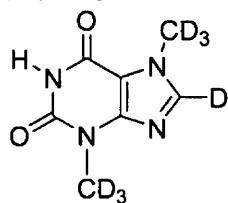
50

【0138】

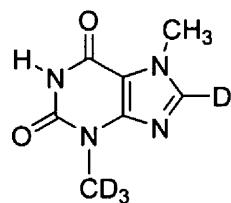
式IIIの具体例としては、以下が挙げられる：



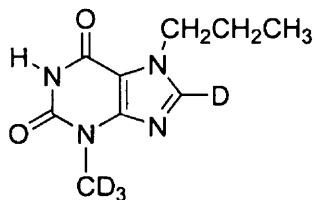
III-a,



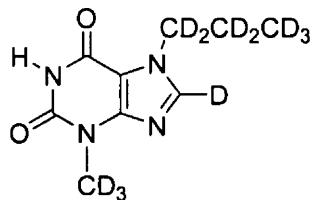
III-b,



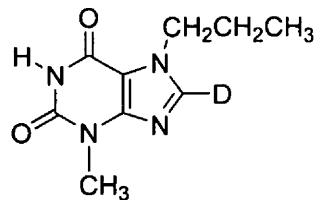
III-c,



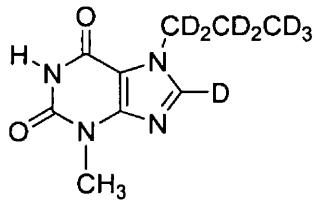
III-d,



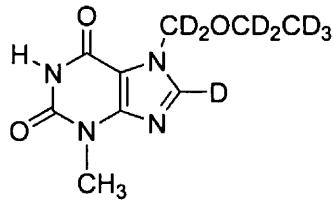
III-e,



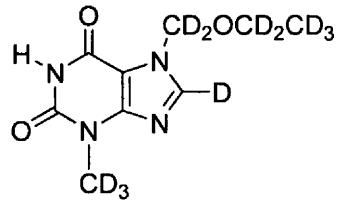
III-f,



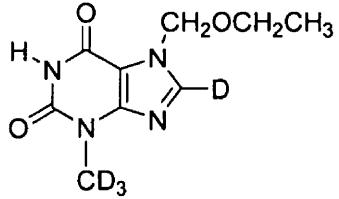
III-g,



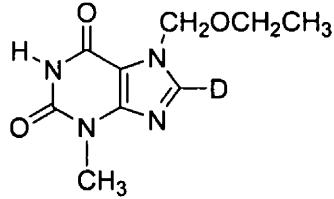
III-h,



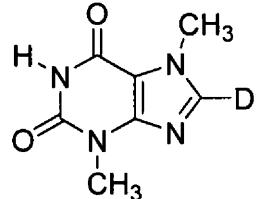
III-i,



III-j,



III-k, および



III-l

10

20

30

【0139】

式IIIの上記の例の各々において、Wは水素である。対応の例のセットにおいて、Wは重水素である。公知のキサンチンに関して有用であることが公知である塩を含む、式IIIの化合物の塩もまた有用である。有用な塩の例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩およびセシウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。特に有用な塩の例は、カリウム塩である。

【0140】

上記に示される具体的なアプローチおよび化合物は、限定的であるようには意図されない。本明細書におけるスキーム中の化学構造は、同一の変数名（即ち、R¹、R²、R³など）によって同定されるか否かにかかわらず、本明細書中における化合物式中の対応の位置の化学基定義（部分、原子など）と同一基準で本明細書において定義される変数を表す。別の化合物の合成における使用についての化合物構造中の化学基の適合性は、当業者の知識内にある。本明細書におけるスキーム中に明示的には示されていない経路内のものを含む、本発明の化合物およびそれらの合成前駆体を合成するさらなる方法は、当技術分野における通常の技術の化学者の手段内にある。適用可能な化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基方法論（保護および脱保護）は、当技術分野において公知であり、これらとしては、例えば、Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ; Greene TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999) ; Fieser L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994) ; およびPaquette L, ed., Encyclopedia of

40

50

Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)ならびにそれらの続版に記載されるものが挙げられる。

【0141】

本発明によって想定される置換基および変数の組み合わせは、安定な化合物を形成させるもののみである。

【0142】

組成物

本発明はまた、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩；および許容される担体を含む、パイロジエンフリー組成物を提供する。好ましくは、本発明の組成物は、薬学的用途のために製剤化され（「薬学的組成物」）、ここで、担体は、薬学的に許容される担体である。製剤の他の成分と適合性であり、かつ、薬学的に許容される担体の場合は、医薬中に使用される量でそのレシピエントに有害でないという意味で、担体は「許容」される。

10

【0143】

本発明の薬学的組成物中に使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0144】

必要であれば、薬学的組成物中における本発明の化合物の溶解性およびバイオアベイラビリティーは、当技術分野において周知の方法によって高められ得る。1つの方法としては、製剤中における脂質賦形剤の使用が挙げられる。“Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences),” David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007；および“Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples,” Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006を参照のこと。

30

【0145】

バイオアベイラビリティーを高める別の公知の方法は、ポロキサマー、例えば、LUTROL（商標）およびPLURONIC（商標）（BASF Corporation）、またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーと共に任意で製剤化される本発明の化合物のアモルファス形態の使用である。米国特許第7,014,866号；ならびに米国特許出願公開第20060094744号および第20060079502号を参照のこと。

【0146】

本発明の薬学的組成物は、経口、経直腸、経鼻、局所（頬および舌下を含む）、経膣または非経口（皮下、筋内、静脈内および皮内を含む）投与に好適なものを含む。ある態様において、本明細書における式の化合物は、（例えば、経皮パッチまたはイオン導入技術を使用して）経皮投与される。他の製剤は、好都合なことに、単位投薬形態、例えば、錠剤、徐放性カプセル剤、およびリポソームで提供され得、薬学の技術分野において周知の任意の方法によって作製され得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985)を参照のこと。

40

【0147】

このような作製方法は、1つまたは複数の副成分を構成する担体などの成分を、投与される分子と合わせる工程を含む。一般的に、組成物は、有効成分を、液体担体、リポソーム、もしくは微粉化固体担体、または両方と一緒にかつ密接に合わせ、次いで、必要に応

50

じて、製品を成形することによって、作製される。

【0148】

ある態様において、化合物は経口投与される。経口投与に好適な本発明の組成物は、分離した単位、例えば、各々が所定量の有効成分を含有する、カプセル剤、サシェ剤、または錠剤；散剤または顆粒剤；水性液体または非水性液体中の液剤または懸濁剤；水中油型液体エマルジョン；油中水型液体エマルジョン；リポソーム中に封入；または、ボーラスなどとして提供され得る。軟ゼラチンカプセル剤が、このような懸濁剤の含有のために有用であり得、これは、化合物吸収速度を有利に増加させ得る。

【0149】

経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターーチが挙げられる。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムがまた、典型的に添加される。カプセル剤形態での経口投与について、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターーチが挙げられる。水性懸濁剤が経口投与される場合、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わせられる。必要に応じて、ある甘味剤および／または矯味矯臭剤および／または着色剤が添加され得る。

【0150】

経口投与に好適な組成物としては、風味付けされた基剤、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に前記成分を含むロゼンジ；ならびに、不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア中に有効成分を含む香錠が挙げられる。

【0151】

非経口投与に好適な組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および意図されるレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含有し得る、水性および非水性滅菌注射液剤；ならびに、懸濁化剤および増粘剤を含み得る、水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単位用量または複数回用量容器中に、例えば、密封アンプルおよびバイアル中に提供され得、使用の直前に、滅菌液体担体、例えば、注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件において保存され得る。即席の注射液剤および懸濁剤は、滅菌した散剤、顆粒剤および錠剤から作製され得る。

【0152】

このような注射液剤は、例えば、滅菌した注射可能な水性または油性懸濁剤の形態であり得る。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80）および懸濁化剤を使用して、当技術分野において公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌した注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌した注射可能な液剤または懸濁剤、例えば、1,3-ブタンジオール中の液剤であり得る。使用され得る許容されるビヒクリおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リングル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油が、溶媒または懸濁化媒体として通常使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性の固定油が使用され得る。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、注射可能物の作製に有用であり、何故ならば、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンの、オリーブ油またはヒマシ油などの、天然の薬学的に許容される油であるためである。これらの油液剤または懸濁剤はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有し得る。

【0153】

本発明の薬学的組成物は、経直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、本発明の化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体であり従って直腸中において融解し活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤とを混合することによって、作製され得る。このような材料としては、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0154】

本発明の薬学的組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的製剤の技術分野において周知の技術に従って作製され、ベンジルアル

10

20

30

40

50

コールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティーを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または当技術分野において公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水中の液剤として作製され得る。例えば、Alexza Molecular Delivery Corporationへ譲渡された、Rabinowitz JDおよびZaffaroni AC、米国特許第6,803,031号を参照のこと。

【0155】

本発明の薬学的組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官に関係する場合、特に有用である。局所的に皮膚への局所適用について、薬学的組成物は、担体中に懸濁化または溶解された活性成分を含有する、好適な軟膏剤で製剤化されるべきである。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉛油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、および水が挙げられるが、これらに限定されない。または、薬学的組成物は、担体中に懸濁化または溶解された活性化合物を含有する、好適なローションまたはクリームで製剤化され得る。好適な担体としては、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物はまた、経直腸坐剤製剤によってまたは好適な浣腸製剤で、下部腸管へ局所的に適用され得る。局所的経皮パッチおよびイオン導入投与もまた、本発明中に含まれる。

【0156】

被験体治療薬の適用は、関心対象の部位で投与されるように、局所的であり得る。関心対象の部位で被験体組成物を提供するために、注射、カテーテル、トロカール、投射物、プルロニックゲル、ステント、持続的薬物放出ポリマー、または内部アクセスを提供する他のデバイスの使用などの、種々の技術が使用され得る。

【0157】

従って、なお別の態様によれば、本発明の化合物は、人工補綴（プロテーゼ）、人工弁、血管グラフト、ステント、またはカテーテルなどの移植可能な医療デバイスをコーティングするための組成物中へ混合され得る。好適なコーティング、およびコーティングされた移植可能なデバイスの一般的な作製は、当技術分野において公知であり、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に例示されている。コーティングは、典型的に、生体適合性ポリマー材料、例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、およびそれらの混合物である。コーティングは、組成物に制御放出特徴を与るために、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの好適なトップコートによって任意でさらに覆われ得る。侵襲性デバイスについてのコーティングは、それらの用語が本明細書中において使用されるように、薬学的に許容される担体、アジュvantまたはビヒクルの定義内に含まれる。

【0158】

別の態様によれば、本発明は、移植可能な医療デバイスをコーティングする方法であって、該デバイスと上述のコーティング組成物とを接触させる工程を含む方法を提供する。デバイスのコーティングが哺乳動物への移植の前に行われることが、当業者に明らかである。

【0159】

別の態様によれば、本発明は、移植可能な薬物放出デバイスを含浸する方法であって、該薬物放出デバイスと本発明の化合物または組成物とを接触させる工程を含む方法を提供する。移植可能な薬物放出デバイスとしては、生分解性ポリマー-カプセルまたはプレット、非分解性拡散性ポリマー-カプセル、および生分解性ポリマー-ウエハーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0160】

別の態様によれば、本発明は、該化合物が治療的に活性となるように、本発明の化合物

10

20

30

40

50

または化合物を含む組成物でコーティングされた移植可能な医療デバイスを提供する。

【0161】

別の態様によれば、本発明は、該化合物が該デバイスから放出され、治療的に活性となるように、本発明の化合物または化合物を含む組成物で含浸されたかまたはこれを含有する移植可能な薬物放出デバイスを提供する。

【0162】

器官または組織が患者からの摘出に起因してアクセス可能である場合、このような器官または組織が、本発明の組成物を含有する媒体中に浸され得るか、本発明の組成物が、器官上へ塗布され得るか、または、本発明の組成物が、任意の他の好都合な様式で適用され得る。

10

【0163】

別の態様において、本発明の組成物は、第2治療剤をさらに含む。第2治療剤は、ペントキシフィリンと同一の作用機構を有する化合物と共に投与されると有利な特性を有することが公知であるかまたは有利な特性を示す任意の化合物または治療剤より選択され得る。このような薬剤としては、WO 1997019686、EP 0640342、WO 2003013568、WO 2001032156、WO 2006035418、およびWO 1996005838に記載されるものが挙げられるがこれらに限定されない、ペントキシフィリンと併用して有用であると示されたものが挙げられる。

【0164】

好ましくは、第2治療剤は、以下より選択される疾患または状態の治療または予防において有用な薬剤である：閉塞性末梢血管疾患；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発損傷；放射線誘発リンパ浮腫；放射線性壊死；アルコール性肝炎；放射線性線維症；未熟児における壊死性腸炎；糖尿病性腎症、高血圧性腎不全、および他の慢性腎疾患；巣状分節状糸球体硬化症；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群；インターロイキン-1媒介疾患；移植片対宿主反応および他の同種移植反応；食事誘発性脂肪肝状態、アテローム病変、脂肪肝変性および他の食事誘発高脂肪またはアルコール誘発組織変性状態；ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) および他のヒトレトロウイルス感染症；多発性硬化症；癌；線維増殖性疾患；真菌感染症；薬物誘発腎毒性；コラーゲン蓄積大腸炎ならびに高レベルの血小板由来成長因子 (PDGF) または他の炎症性サイトカインを特徴とする他の疾患および/または状態；子宮内膜症；後天性免疫不全症候群 (AIDS)、免疫障害疾患、または多発性硬化症に関連する視神経症およびCNS障害；自己免疫疾患；上気道ウイルス感染症；うつ病；尿失禁；過敏性腸症候群；敗血性ショック；アルツハイマー型認知症；神経因性疼痛；排尿困難；網膜または視神経損傷；消化性潰瘍；インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；糖尿病性腎症；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；凝固能亢進；ならびに、好中球走化性および/または脱顆粒に関連する炎症または損傷。本発明の化合物はまた、眼内圧を制御するために、または、健康診断によって測定されるようなこのような制御を必要とする被験体において脳血流の自動調節を安定させるために使用され得る。

20

【0165】

一態様において、第2治療剤は、-トコフェロールおよびヒドロキシ尿素より選択される。

【0166】

別の態様において、第2治療剤は、糖尿病または関連障害の治療に有用であり、インスリンまたはインスリンアナログ、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体アゴニスト、スルホニル尿素剤、ビグアナイド剤、-グルコシダーゼ阻害剤、PPARアゴニスト、メグリチニド剤、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP) IV阻害剤、他のホスホジエステラーゼ (PDE1、PDE5、PDE9、PDE10またはPDE1) 阻害剤、アミリンアゴニスト、補酵素A阻害剤、および抗肥満薬より選択される。

30

40

50

【0167】

インスリンの具体例としては、ヒューマリン（登録商標）（ヒトインスリン、rDNA起源）、ノボリン（登録商標）（ヒトインスリン、rDNA起源）、ヴェロスリン（登録商標）BR（ヒト緩衝レギュラーインスリン、rDNA起源）、エクスベラ（登録商標）（ヒトインスリン、吸入式）、および、例えば、Mannkindの「Technosphere Insulin System」によって送達されるような、吸入式インスリンの他の形態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0168】

インスリンアナログの具体例としては、ノバラピッド（novarapid）、インスリンデミル、インスリンリスプロ、インスリングラルギン、インスリン亜鉛懸濁液およびLys-Proインスリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0169】

グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストの具体例としては、BIM-51077（CAS番号275371-94-3）、エクセナチド（CAS番号141758-74-9）、CJC-1131（CAS番号532951-64-7）、リラグルチド（CAS番号20656-20-2）およびZP-10（CAS番号320367-13-3）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0170】

スルホニル尿素剤の具体例としては、トルブタミド（CAS番号000064-77-7）、トラザミド（CAS番号001156-19-0）、グリビジド（CAS番号029094-61-9）、カルブタミド（CAS番号000339-43-5）、グリソキセピド（CAS番号025046-79-1）、グリセンチド（CAS番号032797-92-5）、グリボルヌリド（CAS番号026944-48-9）、グリベンクラミド（CAS番号010238-21-8）、グリキドン（CAS番号033342-05-1）、グリメピリド（CAS番号093479-97-1）およびグリクラジド（CAS番号021187-98-4）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0171】

ビグアナイド剤の具体例としては、メトホルミン（CAS番号000657-24-9）が挙げられるが、これに限定されない。

【0172】

-グルコシダーゼ阻害剤の具体例としては、アカルボース（CAS番号056180-94-0）、ミグリトール（CAS番号072432-03-2）およびボグリボース（CAS番号083480-29-9）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0173】

PPARアゴニストの具体例としては、ムラグリタザル（CAS番号331741-94-7）、ロシグリタゾン（CAS番号122320-73-4）、ピオグリタゾン（CAS番号111025-46-8）、ラガグリタザル（CAS番号222834-30-2）、ファルグリタザル（CAS番号196808-45-4）、テサグリタザル（CAS番号251565-85-2）、ナベグリタザル（CAS番号476436-68-7）、ネットグリタゾン（CAS番号161600-01-7）、リボグリタゾン（CAS番号185428-18-6）、K-1 11（CAS番号221564-97-2）、GW-677954（CAS番号622402-24-8）、FK-614（CAS番号193012-35-0）および(-)-ハロフェナート（CAS番号024136-23-0）が挙げられるが、これらに限定されない。好ましいPPARアゴニストは、ロシグリタゾン（ROSLITAZONE）およびピオグリタゾンである。

【0174】

メグリチニド剤の具体例としては、レバグリニド（CAS番号135062-02-1）、ナテグリニド（CAS番号105816-04-4）およびミチグリニド（CAS番号145375-43-5）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0175】

DPP-IV阻害剤の具体例としては、シタグリプチン（CAS番号486460-32-6）、サキサグリプチン（CAS番号361442-04-8）、ビルダグリプチン（CAS番号274901-16-5）、デナグリブチン（CAS番号483369-58-0）、P32/98（CAS番号251572-70-0）およびNVP-DPP-728（CAS番号247016-69-9）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0176】

PDE5阻害剤の具体例としては、シルデナフィル（CAS番号139755-83-2）、バルデナフィ

10

20

30

40

50

ル (CAS番号224785-90-4) およびタダラフィル (CAS番号171596-29-5) が挙げられるが、これらに限定されない。本発明に従って有用に使用され得るPDE1、PDE9、PDE10またはPDE11阻害剤の例は、例えば、US20020160939、WO2003037432、US2004220186、WO2005/003129、WO2005012485、WO2005120514およびWO03077949において見られ得る。

【0177】

アミリンアゴニストの具体例としては、プラムリニチド (PRAMLINITIDE) (CAS番号151126-32-8) が挙げられるが、これに限定されない。

【0178】

補酵素A阻害剤の具体例としては、エトモキシル (CAS番号082258-36-4) が挙げられるが、これに限定されない。

10

【0179】

抗肥満薬の具体例としては、HMR-1426 (CAS番号262376-75-0)、セチリストット (CAS番号282526-98-1) およびシブトラミン (CAS番号106650-56-0) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0180】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物と上述の第2治療剤のいずれか1つまたは複数との分離した投薬形態を提供し、ここで、該化合物および2治療剤は、互いに結び付けられている。用語「互いに結び付けられている」は、本明細書において使用される場合、分離した投薬形態が一緒に販売および投与 (互いに24時間未満内に、連続的に、または同時に) されるように意図されることが容易に明らかであるように、分離した投薬形態が、一緒にパッケージングされているかまたはそうでなければ互いに結合されていることを意味する。

【0181】

本発明の薬学的組成物中において、本発明の化合物は、有効量で存在する。本明細書において使用される場合、用語「有効量」は、適切な投薬レジメンで投与された場合、標的の障害を (治療的にまたは予防的に) 処置するに十分である量を指す。例えば、有効量は、治療される障害の重篤度、持続または進行を減らすまたは改善する、治療される障害の前進を予防する、治療される障害の後退を生じさせる、または、別の療法の予防的または治療的効果を高めるまたは改善するに十分である。

30

【0182】

動物およびヒトについての投薬量 (ミリグラム / 体表面の平方メートルに基づく) の相互関係は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep, 1966, 50: 219に記載されている。体表面積は、患者の身長および体重から近似的に決定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1970, 537を参照のこと。

【0183】

一態様において、本発明の化合物の有効量は、1治療当たり20 mg ~ 2000 mgの範囲内にある。より具体的な態様において、前記量は、1治療当たり、40 mg ~ 1000 mgの範囲内、または100 mg ~ 800 mgの範囲内、またはより具体的には200 mg ~ 400 mgの範囲内にある。治療は、典型的に、1日1~3回与えられる。

【0184】

40

有効用量はまた、当業者によって認識されるように、治療される疾患、疾患の重篤度、投与経路、患者の性別、年齢および全般的な健康状態、賦形剤使用、他の薬剤の使用などの他の治療的処置との共使用の可能性、ならびに治療する医師の判断に依存して、変化する。例えば、有効用量を選択するためのガイダンスは、ペントキシフィリンについての処方情報を参考することによって決定され得る。

【0185】

第2治療剤を含む薬学的組成物について、第2治療剤の有効量は、その薬剤だけを使用する単剤療法レジメにおいて通常使用される投薬量の約20% ~ 100%である。好ましくは、有効量は、通常の単剤療法用量の約70% ~ 100%である。これらの第2治療剤の通常の単剤療法投薬量は、当技術分野において周知である。例えば、Wells et al., eds., Pharmaco

50

therapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000) ; PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照のこと；これらの参考文献の各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0186】

上記で参照された第2治療剤のいくつかは本発明の化合物と相乗的に作用することが予想される。これが生じる場合、それによって、第2治療剤および／または本発明の化合物の有効投薬量が、単剤療法において必要とされるものよりも減らされることが可能となる。これは、第2治療剤または本発明の化合物のいずれかの中毒性副作用の最小化、効能の相乗的改善、投与もしくは使用の改善された容易さ、および／または化合物作製もしくは製剤化の全体的な費用の減少という利点を有する。

10

【0187】

治療方法

一態様において、本発明は、細胞と式A、A1、I、IIまたはBの1つまたは複数の化合物とを接触させる工程を含む、細胞におけるホスホジエステラーゼ (PDE) の活性を阻害する方法を提供する。

【0188】

そのPDE阻害剤活性に加えて、ペントキシフィリンは、多数の他の生物学的因子、例えば、インターロイキン-1 (IL-1) 、IL-6、IL-12、TNF- 、フィブリノーゲン、および種々の成長因子の産生を抑制することが公知である。従って、別の態様において、本発明は、細胞と式A、A1、I、IIまたはBの1つまたは複数の化合物とを接触させる工程を含む、細胞におけるインターロイキン-1 (IL-1) 、IL-6、IL-12、TNF- 、フィブリノーゲン、および種々の成長因子の産生を抑制する方法を提供する。

20

【0189】

別の態様によれば、本発明は、ペントキシフィリンによって有利に治療される、治療の必要がある患者の疾患を治療する方法であって、有効量の、式A、A1、I、IIもしくはBの化合物、または式A、A1、I、IIもしくはBの化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を、該患者へ投与する工程を含む方法を提供する。

【0190】

このような疾患は、当技術分野において周知であり、以下の特許および公開された出願に開示されているが、これらに限定されない：WO 1988004928、EP 0493682、US 5112827、EP 0484785、WO 1997019686、WO 2003013568、WO 2001032156、WO 1992007566、WO 1998055110、WO 2005023193、US 4975432、WO 1993018770、EP 0490181、およびWO 1996005836。このような疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：閉塞性末梢血管疾患；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発損傷；放射線誘発リンパ浮腫；放射線性壞死；アルコール性肝炎；放射線性線維症；未熟児における壞死性腸炎；糖尿病性腎症、高血圧性腎不全、および他の慢性腎疾患；巣状分節状糸球体硬化症；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群；インターロイキン1媒介疾患；移植片対宿主反応および他の同種移植反応；食事誘発性脂肪肝状態、アテローム病変、脂肪肝変性、および他の食事誘発高脂肪またはアルコール誘発組織変性状態；ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) および他のヒトレトロウイルス感染症；多発性硬化症；癌；線維増殖性疾患；真菌感染症；薬物誘発腎毒性；コラーゲン蓄積大腸炎ならびに高レベルの血小板由来成長因子 (PDGF) または他の炎症性サイトカインを特徴とする他の疾患および／または状態；子宮内膜症；後天性免疫不全症候群 (AIDS) 、免疫障害疾患、または多発性硬化症に関連する視神経症およびCNS障害；自己免疫疾患；上気道ウイルス感染症；うつ病；尿失禁；過敏性腸症候群；敗血性ショック；アルツハイマー型認知症；神経因性疼痛；排尿困難；網膜または視神経損傷；消化性潰瘍；インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；糖尿病性腎症；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質

30

40

50

異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；凝固能亢進；急性アルコール性肝炎；嗅覚障害；動脈管開存症；ならびに、好中球走化性および／または脱顆粒に関連する炎症または損傷。

【0191】

式A、A1、I、IIまたはBの化合物はまた、眼内圧を制御するために、または、健康診断によって測定されるようなこのようないくつかの制御を必要とする被験体において脳血流の自動調節を安定させるために使用され得る。

【0192】

特定の一態様において、本発明の方法は、以下より選択される、治療の必要がある患者の疾患または状態を治療するために使用される：四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行および他の閉塞性末梢血管疾患；糸球体腎炎；巣状分節状糸球体硬化症；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発損傷；放射線誘発リンパ浮腫；アルコール性肝炎；放射線誘発線維症；未熟児における壊死性腸炎；糖尿病性腎症、高血圧性腎不全および他の慢性腎疾患；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；肥満症；急性アルコール性肝炎；嗅覚障害；子宮内膜症性不妊症；栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群；および動脈管開存症。

10

【0193】

一態様において、本発明の方法は、糖尿病性腎症、高血圧性腎症、または四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行を治療するために使用される。別の特定の態様において、本発明の方法は、四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行より選択される、治療の必要がある患者の疾患または状態を治療するために使用される。

20

【0194】

一態様において、本発明の方法は、慢性腎疾患を治療するために使用される。慢性腎疾患は、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、逆流性尿路疾患、または多発性囊胞腎より選択され得る。

【0195】

一態様において、本発明の方法は、肝臓の慢性疾患を治療するために使用される。肝臓の慢性疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝変性または他の食事誘発高脂肪またはアルコール誘発組織変性状態、肝硬変、肝不全、またはアルコール性肝炎より選択され得る。

30

【0196】

一態様において、本発明の方法は、糖尿病関連疾患または状態に使用される。この疾患は、インスリン抵抗性、網膜症、糖尿病性潰瘍、放射線性壊死、急性腎不全または薬物誘発腎毒性より選択され得る。

【0197】

一態様において、本発明の方法は、慢性シュードモナス気管支炎に苦しむ患者を含む、囊胞性線維症に苦しむ患者を治療するために使用される。

【0198】

一態様において、本発明の方法は、創傷治癒を助けるために使用される。治療され得る創傷のタイプの例としては、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍および圧迫潰瘍が挙げられる。

40

【0199】

別の特定の態様において、本発明の方法は、インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；および凝固能亢進より選択される、治療の必要がある患者の疾患または状態を治療するために使用される。

【0200】

本明細書に記載の方法はまた、患者が特定の記載の治療の必要があると確認されるものを含む。このような治療の必要がある患者を確認することは、患者または医療専門家の判断内にあり得、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、テストまたは診断法によ

50

つて測定可能)であり得る。

【0201】

別の態様において、上記の治療方法のいずれかは、1つまたは複数の第2治療剤を患者へ共投与する工程をさらに含む。第2治療剤は、ペントキシフィリンとの共投与について有用であることが公知である任意の第2治療剤より選択され得る。第2治療剤の選択はまた、治療される特定の疾患または状態に依存する。本発明の方法において使用され得る第2治療剤の例は、本発明の化合物と第2治療剤とを含む組み合わせ組成物中における使用について上述したものである。

【0202】

特に、本発明の併用療法は、以下の状態の治療のために式A、A1、I、IIまたはBの化合物および第2治療剤を共投与する工程を含む(適応症に統いて、括弧内に特定の第2治療剤を示す):遅発性放射線誘発損傷(-トコフェロール)、放射線誘発線維症(-トコフェロール)、放射線誘発リンパ浮腫(-トコフェロール)、乳癌患者の慢性乳房痛(-トコフェロール)、2型糖尿病性腎症(カブトプリル)、栄養失調-炎症-悪液質症候群(経口栄養補助食品、例えば、Nepro; および経口抗炎症性モジュール、例えば、Oxepa);ならびに脳腫瘍および中枢神経系腫瘍(放射線療法およびヒドロキシ尿素)。

10

【0203】

本発明の併用療法はまた、インスリン依存性糖尿病;インスリン非依存性糖尿病;メタボリックシンドローム;肥満症;インスリン抵抗性;脂質異常症;耐糖能異常;高血圧症;高脂血症;高尿酸血症;痛風;および凝固能亢進の治療のために、式A、A1、I、IIまたはBの化合物および第2治療剤を共投与する工程を含む。

20

【0204】

用語「共投与される」は、本明細書において使用される場合、第2治療剤が、単一の投薬形態(例えば、本発明の化合物と上述の第2治療剤とを含む本発明の組成物)の一部としてまたは分離した複数の投薬形態として、本発明の化合物と一緒に投与され得ることを意味する。あるいは、追加の薬剤は、本発明の化合物の投与前、同時、または後に投与され得る。このような併用療法治療において、本発明の化合物および第2治療剤の両方は、通常の方法によって投与される。患者への、本発明の化合物と第2治療剤との両方を含む、本発明の組成物の投与は、治療過程の間の別の時点での該患者への、同一の治療剤、任意の他の第2治療剤、または任意の本発明の化合物の別の投与を排除しない。

30

【0205】

これらの第2治療剤の有効量は、当業者に周知であり、投薬についてのガイダンスは、本明細書において参照される特許および公開特許出願において、ならびにWells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)、および他の医学書において見られ得る。しかし、第2治療剤の最適な有効量範囲を決定することは、十分に当業者の権限内にある。

【0206】

第2治療剤が被験体へ投与される、本発明の一態様において、本発明の化合物の有効量は、第2治療剤が投与されない場合のその有効量よりも少ない。別の態様において、第2治療剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合のその有効量よりも少ない。このようにして、高用量のいずれかの薬剤に関連する望ましくない副作用が、最小化され得る。他の可能性のある利点(非限定的に、改善された投薬レジメンおよび/または薬剤費の減少を含む)は、当業者に明らかである。

40

【0207】

なお別の局面において、本発明は、上述の疾患、障害または症状の患者の治療または予防用の、単一組成物としてのまたは分離した投薬形態としての、医薬の製造における、式A、A1、I、IIまたはBの化合物単独の、または1つまたは複数の上述の第2治療剤と一緒に使用を提供する。本発明の別の局面は、本明細書に記載される疾患、障害またはその症状

50

の患者の治療または予防における使用のための式A、A1、I、IIまたはBの化合物である。

【0208】

診断方法およびキット

本発明はまた、閉塞性末梢血管疾患、特に、四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発損傷；放射線誘発リンパ浮腫；アルコール性肝炎；放射線線維症；未熟児における壞死性腸炎；慢性腎疾患；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；栄養失調-炎症-悪液質症候群；インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；および凝固能亢進を治療するための使用のためのキットを提供する。これらのキットは、(a)式A、A1、I、IIまたはBの化合物またはその塩を含む薬学的組成物、ここで、該薬学的組成物は容器中にある；ならびに(b)閉塞性末梢血管疾患、特に、四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発損傷；放射線誘発リンパ浮腫；アルコール性肝炎；放射線線維症；未熟児における壞死性腸炎；慢性腎疾患；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；栄養失調-炎症-悪液質症候群；インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；および凝固能亢進を治療するために該薬学的組成物を使用する方法を説明する使用説明書を含む。

【0209】

容器は、前記薬学的組成物を保持し得る任意のビッセルまたは他の密封されたもしくは密封可能な器具であり得る。例としては、ボトル、アンプル、各区分もしくはチャンバが単回用量の前記組成物を含む、分割されたもしくは複数のチャンバがあるホルダーボトル、各区分が単回用量の前記組成物を含む分割されたホイルパケット、または、単回用量の前記組成物を分配するディスペンサーが挙げられる。容器は、薬学的に許容される材料から作製される当技術分野において公知の任意の従来の形状または形態、例えば、紙もしくは段ボール箱、ガラスもしくはプラスチックボトルもしくは瓶、再密封可能なバッグ(例えば、異なる容器への配置のための錠剤の「レフィル」を保持するため)、または、治療スケジュールに従ってパックから押し出すための個々の用量を有するプリスター・パックであり得る。使用される容器は、関連するまさにその投薬形態に依存し得、例えば、従来のダンボール箱は、液体懸濁剤を保持するためには一般的に使用されない。単回投薬形態を市販するために、2つ以上の容器が、単一のパッケージで一緒に使用され得ることが、実行可能である。例えば、錠剤は、ボトル中に含有され得、これは、次に、箱内に含有される。一態様において、容器はプリスター・パックである。

【0210】

本発明のキットはまた、単位用量の薬学的組成物を投与するまたは計量するためのデバイスを含み得る。このようなデバイスとしては、以下が挙げられ得る：該組成物が吸入可能な組成物である場合は、吸入器；該組成物が注射可能な組成物である場合は、注射器および針；該組成物が経口液体組成物である場合は、注射器、スプーン、ポンプ、または、容積マークを有するもしくは有さないビッセル；または、キット中に存在する組成物の投薬製剤に好適な任意の他の計量または送達デバイス。

【0211】

ある態様において、本発明のキットは、本発明の化合物との共投与についての使用のために上記に列挙されたものの1つのような、第2治療剤を含む薬学的組成物を、容器の分離したビッセル中に含み得る。

【実施例】

【0212】

10

20

30

40

50

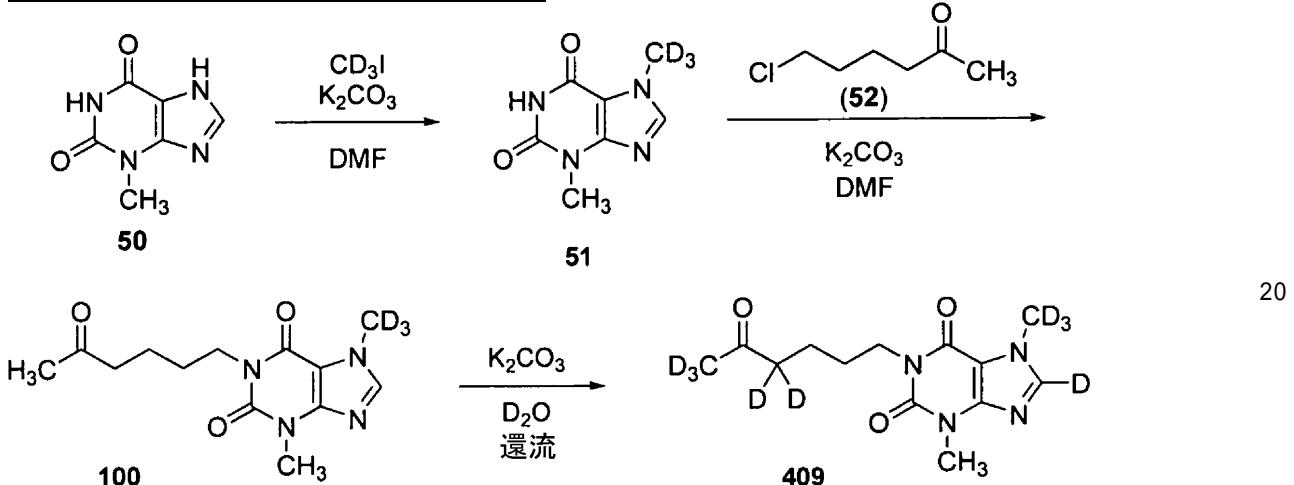
合成実施例

下記の合成実施例は、本発明のある化合物を作製するための詳細な手順を提供する。本発明のさらなる化合物が、これらの手順および上述のスキームを参照して、他の試薬または中間体を使用して作製され得ることが、当業者に明らかである。作製された化合物を、記載のように、NMR、質量分析、および/または元素分析によって分析した。¹H NMRを300 MHz機器で測定し、これは、重水素組み込みを測定するために有用であった。特に記載されない限り、以下に記載の実施例において示されるように、NMRシグナルの非存在は、少なくとも90%である重水素組み込みのレベルを示す。

【0213】

実施例1. 3-メチル-7-(メチル-d₃)-1-(5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物100) の合成

スキーム13. 化合物100および409の作製



【0214】

工程1. 3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (51)

DMF (95 mL) 中の3-メチルキサンチン50 (5.0 g, 30.1 mmol, 1当量) および粉末K₂CO₃ (5.0 g, 36.0 mmol, 1.2当量) の懸濁液を60 へ加熱し、ヨードメタン-d₃ (Cambridge Isotopes, 99.5原子%D, 2.2 mL, 36.0 mmol, 1.2当量) を注射器によって添加した。得られた混合物を、80 で5時間 (h) 加熱した。反応混合物を室温 (rt) へ冷却し、DMFを減圧下で蒸発させた。粗残渣を5%水性NaOH (50 mL) に溶解し、鈍い黄色の液体が得られた。水溶液をDCMで3回 (合計500 mL) 洗浄した。水層を酢酸 (6 mL) でpH 5へ酸性化し、黄褐色沈殿物が形成された。混合物を氷水浴において冷却し、固体を濾過し、冷水で洗浄した。固体を真空オーブン中において乾燥させ、黄褐色固体として2.9 gの51が得られた。濾液を約25 mLまで濃縮し、51の第2収穫物 (0.70 g) を濾過によって回収した。51の総収量は3.6 gであった。粗材料を、追加の精製なしに使用した。

【0215】

工程2. 3-メチル-7-(メチル-d₃)-1-(5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物100)

粗製51 (1.50 g, 8.2 mmol, 1当量) および粉末K₂CO₃ (2.28 g, 16.4 mmol, 2当量) を、DMF (30 mL) に懸濁し、50 へ加熱した。得られた黄褐色懸濁液へ、6-クロロ-2-ヘキサノン (52, 1.2 mL, 9.0 mmol, 1.1当量) を添加し、反応温度を130 へ上昇させた。加熱を130 で2時間継続し、この時間の間、懸濁液は、より細かく、色がより暗くなった。反応混合物をrtへ冷却し、DMFを減圧下で蒸発させた。残りの黄褐色ペーストをEtOAc (25 0 mL) に懸濁し、濾過し、不溶性物質を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、黄色オイルが得られた。100%EtOAc (10分)、続いて50分 (min) にわたっての0-25%MeOH/EtOAcの勾配で溶出するAnalogixクロマトグラフィーシステムを使用して、粗生成物を精製した。生成物フラクションを減圧下で濃縮し、僅かに黄色のオイルが得られ、これは、数分間の静置後に固化した。固体をヘプタン (100 mL) で粉碎し、濾過し、オフホワイト色の固体と

10

20

30

30

40

40

50

して2.00 gの100が得られた；mp 101.8-103.0。

¹H-

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.64-1.68 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.0, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.01 (t, J = 7.0, 2H), 7.52 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20.95, 27.41, 29.69, 29.98, 40.80, 43.18, 107.63, 141.41, 148.75, 151.45, 155.26, 208.80.

HPLC (方法：20 mm C18-RPカラム - 勾配法 2-95%ACN + 0.1% ギ酸で3.3分、95% ACNで1.7分保持；波長：254 nm)：保持時間：2.54分；98.5% 純度。MS (M+H)：282.0。元素分析

(C₁₃H₁₅D₃N₄O₃)：Calculated: C=55.50, H=6.45, N=19.92. Found: C=55.58, H=6.48, N=19.76.

【0216】

上記の¹H-NMRスペクトル中における4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、プリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0217】

実施例2. 8-d₁-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1-(6-d₃-4-d₂-5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2, 6(3H, 7H)-ジオン (化合物409) の合成

8-d₁-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1-(6-d₃-4-d₂-5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2, 6(3H, 7H)-ジオン (化合物409)

D₂O (Cambridge Isotope Labs, 99原子%D) (45 mL) 中の100 (1.80 g, 6.4 mmol, 1当量) および粉末K₂CO₃ (0.23 g, 1.7 mmol, 0.25当量) の懸濁液を、還流条件下で24時間攪拌し、この時間の間に、懸濁液は、僅かに黄色の溶液となった。反応混合物をrtへ冷却し、塩化ナトリウムで飽和し、ジクロロメタン (合計400 mL) で4回抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、1.7 gの僅かに黄色のオイルが得られ、これは静置後に固化した。粗材料を、新たなK₂CO₃およびD₂Oを用いて上述の水素 / 重水素交換条件へ再び供した。同一のワークアップ後、オフホワイト色の固体をヘキサン (100 mL) で粉碎し、濾過し、オフホワイト色の固体として1.61 gの409が得られた；mp 99.6-99.8。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.64-1.69 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 4.01 (t, J = 7.0, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.05, 27.61, 29.90, 41.02, 107.83, 148.99, 151.69, 155.50, 209.28.

HPLC (方法：Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95%ACN + 0.1% ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95%ACNで4分保持；波長：254 nm)：保持時間：3.26分；98% 純度。MS (M+H)：288.3。元素分析

(C₁₃H₉D₉N₄O₃)：Calculated:

C=54.35, H=6.31, N=19.50. Found: C=54.36, H=6.32, N=19.10.

【0218】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった：メチルケトン水素の非存在を示す約2.15 ppmでの一重線；メチレンケトン水素の非存在を示す約2.51 ppmでの三重線；およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.52 ppmでの一重線。上記の¹H-NMRスペクトル中における4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、プリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99

10

20

30

40

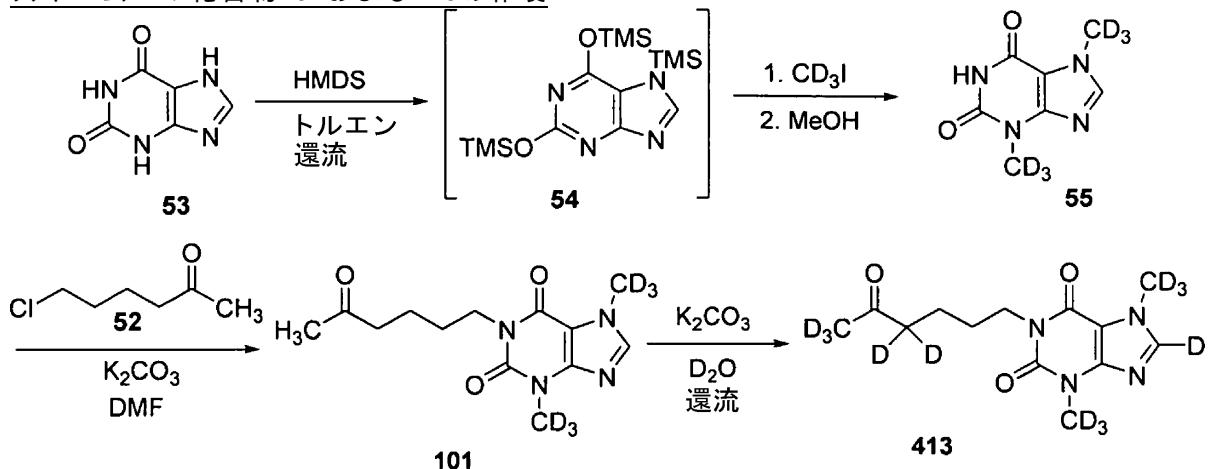
50

ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0219】

実施例3. 3,7-ジ(メチル-d₃)-1-(5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物101)の合成

スキーム14. 化合物101および413の作製



【0220】

工程1. 3,7-ジ(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(55)

トルエン(60 mL)中のキサンチン53(2.00 g, 13.2 mmol, 1.0当量)およびヘキサメチルジシラザン(32 mL)の懸濁液を、加熱還流し、4日間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、追加のトルエン(50 mL)で希釈し、セライトで濾過し、未反応出発材料を除去した。濾液を減圧下で蒸発乾固し、白色固体(4.1 g)として54が得られた。この物質の一部(3.00 g)を、100 mL密封チューブ反応容器中に置き、続いて、トルエン(60 mL)およびCD₃I(4 mL, Cambridge Isotopes, 99.5原子%D)を添加した。反応混合物を120油浴中において加熱し、24時間攪拌し、この時間の間、反応混合物は黄色に変化し、固体が形成された。反応混合物を室温へ冷却し、反応混合物全体が黄色固体へ固化した。混合物をアセトン(30 mL)およびMeOH(5 mL)で希釈し、N₂流下で濾過した。固体をアセトン(100 mL)で洗浄し、これによって黄色が除去され、オフホワイト色の固体が得られた。固体をN₂流下でフィルター上において乾燥させ、55およびモノアルキル化された副生成物、7-(メチル-d₃)-キサンチンの混合物が、およそ1:1の比で得られた。総質量回収は、2.6 g(42%粗収率)であった。この混合物の溶解性が低かったために、追加の精製なしでそれを繰り越した。

【0221】

工程2. 3,7-ジ(メチル-d₃)-1-(5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物101)

DMF(50 mL)中の粗製55(2.50 g, 13.4 mmol, 1.0当量)および粉末K₂CO₃(2.20 g, 16 mmol, 1.2当量)の懸濁液を、60へ加熱した。得られた黄褐色懸濁液へ、6-クロロ-2-ヘキサノン52(2.0 mL, 14.8 mmol, 1.1当量)を添加し、混合物を140へ加熱した。加熱を140で4時間継続し、この時間の間に、懸濁液は、より細かく、色がより暗くなった。反応混合物を室温へ冷却し、DMFを減圧下で蒸発させた。得られた黄褐色ペーストを、1:1ジクロロメタン/酢酸エチル(200 mL)に懸濁し、濾過し、不溶性物質を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、黄色がかかった褐色オイル(3.0 g)が得られた。この粗反応生成物をシリカゲル上へ吸着させ、100%ジクロロメタンが充填されたシリカゲルカラム上へドライロードした。カラムを0-5%MeOH/ジクロロメタンの勾配で溶出した。生成物を含有するフラクションを減圧下で濃縮し、0.75 gの黄色オイルが得られた。LCMSによって、前記物質は約90%純粋であることが示された。最初に60%EtOAc/ヘプタンで、続いて20分にわたっての60-100%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶出するAnalogixクロマトグラフィーシステムを使用して、黄色オイルをさらに精製した。所望の生成物は、約20分で溶出された。生成物を含有するフラクションを減圧下で濃縮し、僅かに黄色のオイルとして0.55 g

10

20

30

40

50

(16%) の化合物101が得られ、これは静置後に固化した。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.64-1.69 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.0, 2H), 4.02 (t, J = 7.0, 2H), 7.51 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20.97, 27.43, 29.97, 40.80, 43.19, 107.64, 141.40, 148.78, 151.48, 155.29, 208.77.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95% ACN + 0.1% ギ酸で14分 (1.0 mL/分)、95% ACN + 0.1% ギ酸で4分保持; 波長: 305 nm) : 保持時間: 3.24分; 98.6% 純度。MS (M+H): 285.3, (M+Na): 307.2。元素分析

10

(C₁₃H₁₂D₆N₄O₃): Calculated: C=54.92, H=6.38, N=19.71.

Found: C=54.90, H=6.40, N=19.50.

【0222】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、プリン環の3位でのN-メチル水素の非存在を示す約3.57 ppmでの一重線の非存在であった。上記の¹H-NMRスペクトル中ににおける4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、プリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0223】

実施例4. 8-d₁-3,7-ジ(メチル-d₃)-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物413) の合成

8-d₁-3,7-ジ(メチル-d₃)-1-(4-d₂-6-d₃-5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物413)

D₂O (15 mL, Cambridge Isotopes, 99原子%D) 中の化合物101 (0.60 g, 2.1 mmol, 1.0当量) および粉末K₂CO₃ (0.10 g, 0.72 mmol, 0.30当量) の懸濁液を、加熱し、還流温度で16時間攪拌し、この時間の間に、懸濁液は、僅かに黄色の溶液となった。反応混合物を室温へ冷却し、塩化ナトリウムで飽和し、ジクロロメタン (200 mL) で4回抽出した。

合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、0.53 gの僅かに黄色のオイルが得られ、これは静置後に固化した。粗反応生成物を、新たな粉末K₂CO₃およびD₂Oを用いて上述の反応条件へ再び供した。同一のワークアップ後、オフホワイト色の固体をヘキサン (50 mL) で粉碎し、濾過し、オフホワイト色の固体として0.45 g (74%) の化合物413が得られた; mp 99.2-99.3。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.64-1.71

(m, 4H), 4.01 (t, J = 7.0, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20.85, 27.41, 40.81, 107.63, 148.80, 151.50, 155.31, 209.09.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95% ACN + 0.1% ギ酸で14分 (1.0 mL/分)、95% ACN + 0.1% ギ酸で4分保持; 波長: 254 nm) : 保持時間: 3.25分; 98.7% 純度。MS (M+H): 291.3, (M+Na): 313.2。元素分析

40

(C₁₃H₆D₁₂N₄O₃): Calculated: C=53.78,

H=6.25, N=19.30. Found: C=53.76, H=6.39, N=19.11.

【0224】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった: メチルケトン水素の非存在を示す約2.15 ppmでの一重線; メチレンケトン水素の非存在を示す約2.51 ppmでの三重線; プリン環の3位でのN-メチル水素の非存在を示す約3.57 ppmでの一重線; およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.51 ppmでの一重線。上記の¹H-NMRスペクトル中における4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、プリン環の7

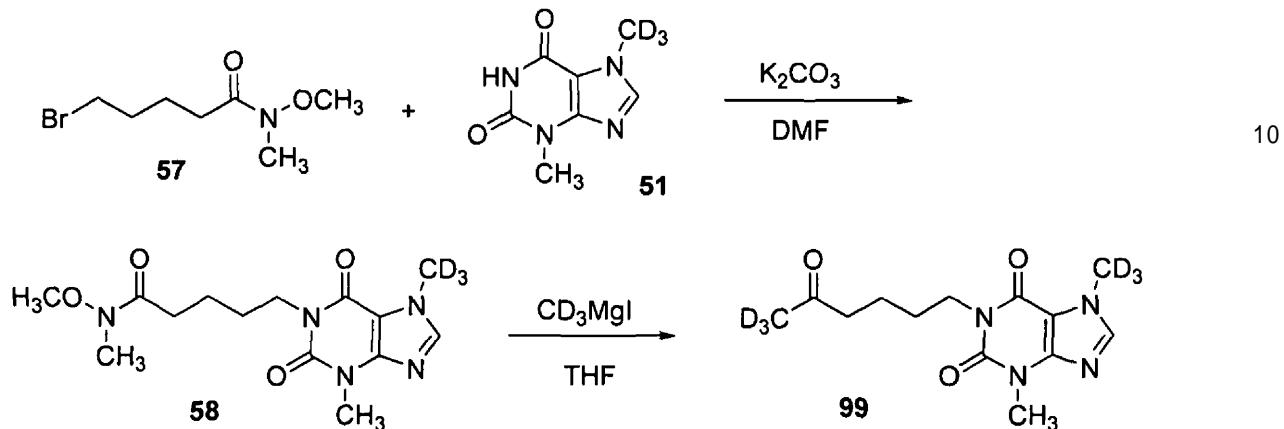
50

位 (R^1) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0225】

実施例5. 3-メチル-7-(メチル-d₃)-1-(6,6,6-d₃-5-オキソヘキシル)-1H-ブリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物99)の合成

スキーム15. 化合物99の作製



【0226】

工程1. 5-(3-メチル-7-(メチル-d₃)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-ブリン-1-イル)-N-メトキシ-N-メチルペンタンアミド(58)

DMF (40 mL) 中の51 (1.50 g, 8.2 mmol, 1.0当量、作製については実施例1を参照のこと) および粉末K₂CO₃ (1.80 g, 12.9 mmol, 1.6当量) の懸濁液を、60 へ加熱した。5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルペンタンアミド57 (2.21 g, 9.8 mmol, 1.2当量、Org. Lett., 2005, 7: 1427-1429に概説されるように作製) を添加し、混合物を110 で4時間加熱し、この時間の間に、懸濁された固体は、より細かくなり、色が黄褐色になった。反応混合物を室温へ冷却し、DMFを減圧下で蒸発させた。得られた黄褐色ペーストを、1:1 CH₂Cl₂ : 酢酸エチル (250 mL) に懸濁し、懸濁液を濾過し、不溶性物質を除去した。濾液を減圧下で黄色オイルまで濃縮した。8分間100%CH₂Cl₂で、続いて40分間にわたって0-5%MeOH / CH₂Cl₂の勾配で溶出するAnalogix自動クロマトグラフィーシステムを使用して、この粗反応生成物を精製した。所望の生成物は、約24分で溶出された。生成物を含有するフラクションを、僅かに黄色のオイルまで減圧下で濃縮した。オイルの¹H NMRによって、それが未反応51を約10%含有することが示された。10分間100%CH₂Cl₂、続いて50分間にわたって0-5%MeOH / CH₂Cl₂の勾配で溶出するAnalogix自動クロマトグラフィーシステムにおける第2の精製によって、不純物を除去することができた。生成物を含有するフラクションを、僅かに黄色のオイルまで減圧下で濃縮し、これは、静置後にオフホワイト色の固体として結晶化した。固体をヘプタン (100 mL) で粉碎し、濾過し、オフホワイト色の固体として1.29 g (49%) の58が得られた。

【0227】

工程2. 3-メチル-7-(メチル-d₃)-1-(6,6,6-d₃-5-オキソヘキシル)-1H-ブリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物99)

THF (20 mL) 中の58 (0.72 g, 2.2 mmol, 1.0当量) の懸濁液を2 へ冷却し、エーテル中1M CD₃MgI (2.4 mL, 2.4 mmol, 1.1当量, Aldrich >99原子%D) を、温度を5 未満に維持する速度で、注射器によって滴下した。添加の間、混合物は、細かく、僅かに黄色の懸濁液となった。添加が完了すると、反応混合物を室温へ加温し、3時間攪拌した。混合物を2 へ冷却し、CD₃MgI溶液の追加の部分 (0.4 mL, 0.4 mmol) を添加した。混合物を室温へ加温し、さらに3時間攪拌した。反応を1N HCl (4 mL) でクエンチし、H₂O (10 mL) で希釈し、僅かに黄色の溶液が得られ、これをCH₂Cl₂ (3X, 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で黄色オイルまで濃縮した。8分間100%CH₂Cl₂、次いで40分間にわたって0-5%MeOH / CH₂Cl₂の勾配で溶出するAnalogix自動ク

20

30

40

50

ロマトグラフィーシステを使用して、粗生成物を精製した。まず、所望の生成物が約22分で溶出され、続いて未反応出発材料が溶出された。所望の生成物を含有するフラクションを、減圧下で黄色オイルまで濃縮し、これは静置後に固化した。固体を、ヘキサン (25 mL) で粉碎し、真空濾過によって回収し、白色固体として0.33 g (53%) の化合物99が得られた；mp 93.7-94.4。未反応出発材料を含有するフラクションもまた回収し、濃縮し、透明の無色オイルとして0.21 gの58が得られた。回収された材料を、上記のアルキル化反応へ再び供し、ワークアップおよび精製後に、追加の0.06 g (33%、全出発材料に基づいて全体として62%) の化合物99が得られた；mp 93.3-94.0。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.64-1.68 (m, 4H), 2.50 (t, J = 7.0, 2H), 3.58 (s, 3H), 10

4.02 (t, J = 7.0, 2H), 7.51 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.16, 27.65,

29.91, 41.03, 43.41, 107.87, 141.62, 149.00, 151.69, 155.50, 209.12.

HPLC (方法：Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95% ACN + 0.1% ギ酸で14分 (1.0 mL/分)、95% ACN + 0.1% ギ酸で4分保持；波長：305 nm)：保持時間：3.24分；99.0% 純度。MS (M+H) : 285.3, (M+Na) : 307.2。元素分析

(C₁₃H₁₂D₆N₄O₃):

Calculated: C=54.92, H=6.38, N=19.71. Found: C=54.85, H=6.36, N=19.49.

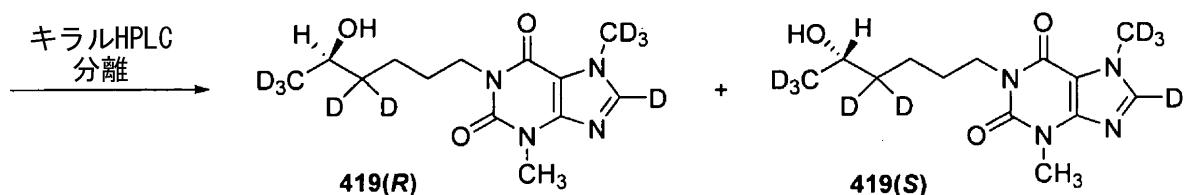
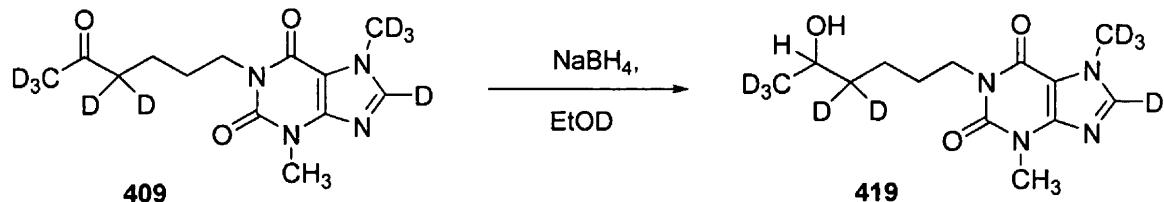
【0228】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、メチルケトン水素の非存在を示す約2.15 ppmでの一重線の非存在であった。上記の¹H-NMRスペクトル中における4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、プリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0229】

実施例6. (±)8-d₁-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物419) の合成

スキーム16. 化合物419、419(R)、および419(S)の作製



【0230】

(±)8-d₁-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物419)

化合物409 (0.50 g, 1.7 mmol, 1.0当量、実施例2を参照のこと) をEtOD (13 mL, Aldrich 99.5原子%D) に溶解し、NaBH₄ (0.07 g, 1.9 mmol, 1.1当量) を添加した。24から28への温度の上昇が観察された。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで、D₂O (30 mL, Cambridge Isotope Labs, 99原子%D) の添加によってクエンチした。白色懸濁液が形成さ

れ、これをMTBE (4X、合計200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、透明の無色オイル (0.45 g) まで減圧下で濃縮した。まず1%MeOH / CH₂Cl₂で、続いて1-5%MeOH / CH₂Cl₂の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製した。生成物を含有するフラクションを減圧下で濃縮し、透明の無色オイルとして (0.41 g, 83%) の化合物419が得られ、これは静置後に固化した。

【0231】

実施例7. (R)-8-d₁-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物419(R)) および(S)-8-d₁-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物419(S)) のキラル分離

10

化合物419のエナンチオマーの分離

上記の実施例6から得られた化合物419 (0.38 g) を、最少量のiPrOH (6 mL, HPLC等級、加熱が必要) に溶解し、ヘキサン (4 mL, HPLC等級) で希釈した。分取Daicel Chiralpak ADカラム (20 X 250 mm) を備えたWaters HPLCシステムを使用して、エナンチオマー分離を行った。実行の最初の1分について、移動相は、0.1%ジエチルアミンを含む80%ヘキサンおよび20%iPrOHであった。最初の1分後、15分間にわたっての0.1%ジエチルアミンを含む75%ヘキサンおよび25%iPrOHへの勾配を使用し、続いて、18 mL/分の流量で17分間この溶媒比を保った。この方法によってベースライン分離が生じ、419(R)が最初に (21.0分) 溶出され、続いて419(S)が溶出された (24.1分)。各エナンチオマーを含有するフラクションを、減圧下で濃縮し、オフホワイト色の固体として419(R) (mp 107.8-108.8) および419(S) (mp 108.3-108.4) の各々が0.16 g得られた。

20

【0232】

A) . (R)-8-d₁-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物419(R))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ

1.36-1.50 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 4.02 (t, J = 7.3,

2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.70, 27.86, 29.71, 41.14, 67.66, 107.66,

148.78, 151.54, 155.40.

30

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95%ACN + 0.1%ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95%ACN + 0.1%ギ酸で4分保持; 波長: 254 nm) : 保持時間: 3.26分; 99.9%純度。キラルHPLC (方法: Chiralpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78%ヘキサン / 22%イソプロパノール / 0.01%ジエチルアミン、40分間、1.00 mL/分で; 波長: 254 nm) : 保持時間: 27.51分 (主要なエナンチオマー); 31.19分 (マイナーなエナンチオマーについての予想) : >99.9% ee純度。MS (M+H): 290.1, (M+Na): 312.3。元素分析

(C₁₃H₁₁D₉N₄O₃): Calculated:

C=53.97, H=6.97, N=19.36. Found: C=54.39, H=7.11, N=18.98.

40

【0233】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった: ヒドロキシル基に対してアルファのメチル水素の非存在を示す約1.19 ppmでのピーク; およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.51 ppmでの一重線。上記の¹H-NMRスペクトル中における1.36-1.50 ppmでの多重線および4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、ヒドロキシル基に対してアルファのメチレン水素の存在または非存在に対応する1.51 ppmでのピークの存在または非存在の測定、およびプリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0234】

50

B) . (S)-8-d₁-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-ヒドロキシヘキシリ)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-ブ
リン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物419(S))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41-

1.48 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 4.02 (t, J = 7.4, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.70, 27.86, 29.71, 41.15, 67.66, 107.67, 148.78,

151.54, 155.41.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95%ACN + 0.1% ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95%ACN + 0.1% ギ酸で4分保持; 波長: 254 nm) : 保持時間: 3.26分; 99.9% 純度。キラルHPLC (方法: Chiralpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78%ヘキサン / 22%イソプロパノール / 0.01%ジエチルアミン、40分間1.00 mL/分で; 波長: 254 nm) : 保持時間: 31.19分 (主要なエナンチオマー) ; 27.51分 (マイナーなエナンチオマーについての予想) : >99.9% ee純度。MS (M+H) : 290.1, (M+Na) : 312.3。元素分析

(C₁₃H₁₁D₉N₄O₃): Calculated: C=53.97,

H=6.97, N=19.36. Found: C=54.35, H=7.28, N=18.75.

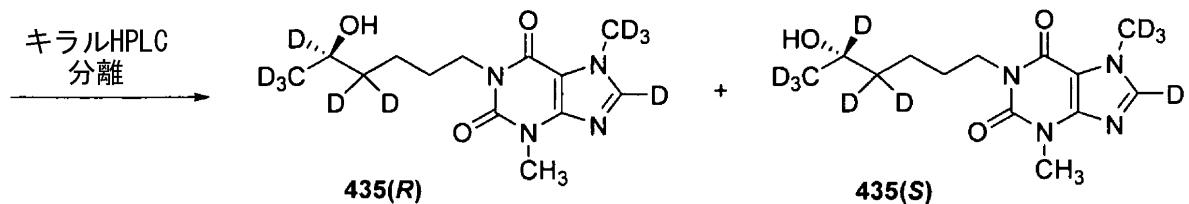
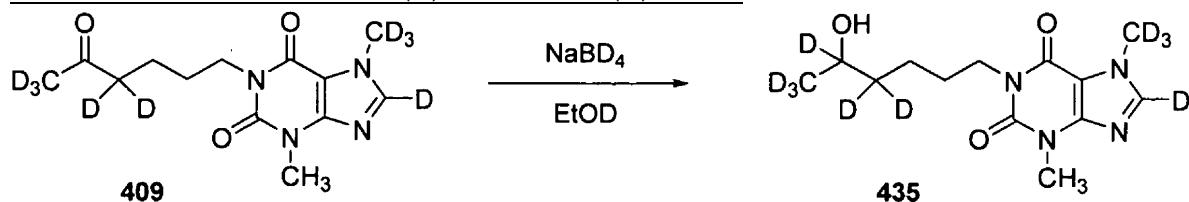
【0235】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった: ヒドロキシリル基に対してアルファのメチル水素の非存在を示す約1.19 ppmでのピーク; およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.51 ppmでの一重線。上記の¹H-NMRスペクトル中における1.36-1.50 ppmでの多重線および4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、ヒドロキシリル基に対してアルファのメチレン水素の存在または非存在に対応する1.51 ppmでのピークの存在または非存在の測定、およびプリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0236】

実施例8. (±)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシリ)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-ブ
リン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物435) の合成

スキーム17. 化合物435、435(R)、および435(S)の作製



【0237】

(±)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシリ)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-ブ
リン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物435)

EtOD (13 mL, Aldrich 99.5原子%D) 中の化合物409 (0.50 g, 1.7 mmol, 1.0当量) の溶液へ、NaBD₄ (0.08 g, 1.9 mmol, 1.1当量, Cambridge Isotope Labs, 99原子%D) を添加した。24から27への温度の上昇が観察された。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで、D₂O (30 mL) (Cambridge Isotope, 99原子%D) の添加によってクエンチした。白色

10

20

30

40

50

懸濁液が形成され、これをMTBE (4X、合計200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、透明の無色オイル (0.45 g) まで減圧下で濃縮した。まず1%MeOH / CH₂Cl₂、続いて1-5%MeOH / CH₂Cl₂の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製した。生成物を含有するフラクションを減圧下で濃縮し、透明の無色オイルとして0.40 g (81%) の化合物435が得られ、これは静置後に固化した。

【0238】

実施例9. (R)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物435(R)) および(S)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物435(S)) のキラル分離

上記の実施例8から得られた化合物435 (0.32 g) を最少量のiPrOH (5 mL, HPLC等級、加熱が必要であった) に溶解し、ヘキサン (4 mL, HPLC等級) で希釈した。分取Daicel Chiralpak ADカラム (20 X 250 mm) を備えたWaters HPLCシステムを使用して、エナンチオマー分離を行った。実行の最初の1分について、移動相は、0.1%ジエチルアミンを含む80%ヘキサンおよび20%iPrOHであった。最初の1分後、15分間にわたっての0.1%ジエチルアミンを含む75%ヘキサンおよび25%iPrOHへの勾配を使用し、続いて、18 mL/分の流量で17分間この溶媒比を保った。この方法によってベースライン分離が生じ、化合物435(R)が最初に (21.9分) 溶出され、続いて化合物435(S)が溶出された (25.2分)。各エナンチオマーを含有するフラクションを、減圧下で濃縮し、オフホワイト色の固体として435(R) (mp 108.0-108.1) および435(S) (mp 107.6-107.7) の各々が0.12 g得られた。

【0239】

A) . (R)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物435(R))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40-

1.48 (m, 3H), 1.66-1.70 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.02 (t, J = 7.5, 2H). ¹³C-NMR (75

MHz, CDCl₃): δ 22.66, 27.86, 29.71, 41.15, 107.67, 148.80, 151.54, 155.41.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95%ACN + 0.1%ギ酸で14分 (1.0 mL/分)、95%ACN + 0.1%ギ酸で4分保持; 波長: 254 nm) : 保持時間: 3.25分; 99.8%純度。キラルHPLC (方法: Chiralpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78%ヘキサン / 22%イソプロパノール / 0.01%ジエチルアミン、40分間1.00 mL/分で; 波長: 254 nm) : 保持時間: 27.24分 (主要なエナンチオマー); 31.11分 (マイナーなエナンチオマーについての予想) : >99.9%ee純度。MS (M+H): 291.3, (M+Na): 313.2。元素分析

(C₁₃H₁₀D₁₀N₄O₃): Calculated: C=53.78, H=6.94,

N=19.30. Found: C=54.01, H=7.07, N=18.90.

【0240】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった: ヒドロキシル基に対してアルファのメチル水素の非存在を示す約1.19 ppmでのピーク; メチニル (methinyl) ヒドロキシル位での水素の非存在を示す約3.80 ppmでのピーク; およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.51 ppmでの一重線。上記の¹H-NMRスペクトル中における1.36-1.50 ppmでの多重線および4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、ヒドロキシル基に対してアルファのメチレン水素の存在または非存在に対応する1.51 ppmでのピークの存在または非存在の測定、およびプリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0241】

B) . (S)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物435(S))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41-

1.48 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.03 (t, J = 7.4, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.69, 27.90, 29.70, 41.17, 107.69, 148.82, 151.58, 155.43.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95% ACN + 0.1% ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95% ACN + 0.1% ギ酸で4分保持; 波長: 254 nm) : 保持時間: 3.25分; 99.5% 純度。キラルHPLC (方法: Chiralpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78% ヘキサン / 22% イソプロパノール / 0.01% ジエチルアミン、40分間1.00 mL/分で; 波長: 254 nm) : 保持時間: 31.11分 (主要なエナンチオマー) ; 27.24分 (マイナーなエナンチオマーについての予想) : >99.9% ee純度。MS (M+H) : 291.3, (M+Na) : 313.2。元素分析

(C₁₃H₁₀D₁₀N₄O₃): Calculated: C=53.78, H=6.94,

N=19.30. Found: C=54.01, H=7.11, N=18.78.

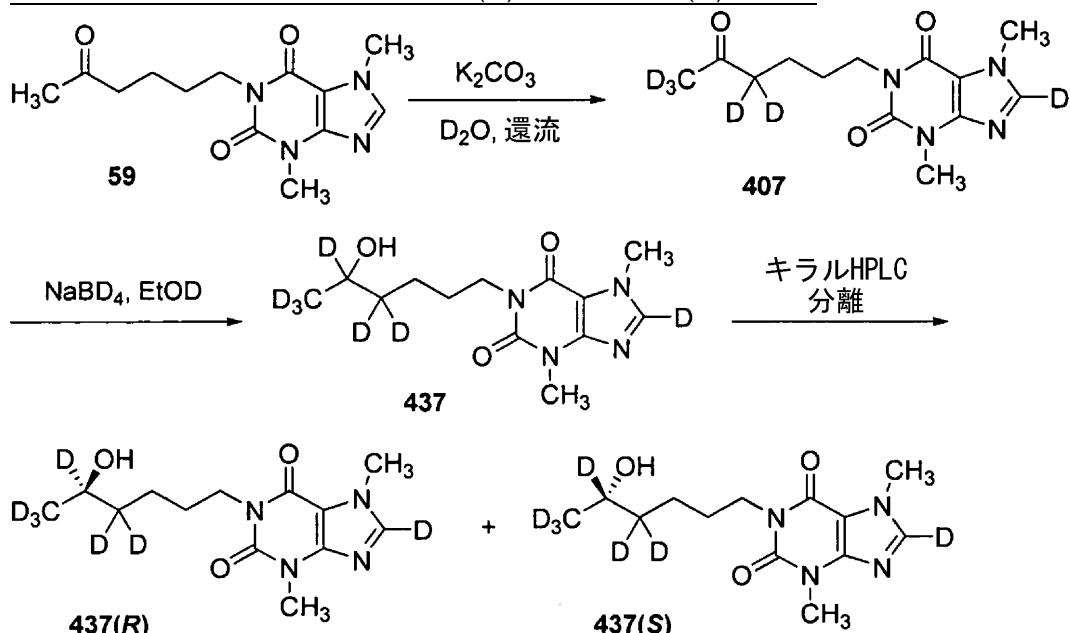
【0242】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった: ヒドロキシル基に対してアルファのメチル水素の非存在を示す約1.19 ppmでのピーク; メチニルヒドロキシル位での水素の非存在を示す約3.80 ppmでのピーク; およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.51 ppmでの一重線。上記の¹H-NMRスペクトル中ににおける1.36-1.50 ppmでの多重線および4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、ヒドロキシル基に対してアルファのメチレン水素の存在または非存在に対応する1.51 ppmでのピークの存在または非存在の測定、およびプリン環の7位 (R¹) でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0243】

実施例10. 8-d₁-3,7-ジメチル-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物407) の合成

スキーム18. 化合物407、437、437(R)、および437(S)の作製



【0244】

10

20

30

40

50

8-d₁-3,7-ジメチル-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-オキソヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン
(化合物407)

D₂O (195 mL, Cambridge Isotopes, 99.9原子%D) 中の市販の59 (7.95 g, 28.6 mmol) および炭酸カリウム (990 mg, 7.2 mmol) の混合物を、24時間加熱還流した。懸濁された固体は、徐々に溶解し、黄色溶液が得られた。溶液を約40℃へ冷却し、減圧下で黄褐色固体まで濃縮した。固体をD₂O (195 mL) に溶解し、溶液をさらに24時間加熱還流した。溶液を室温へ冷却し、減圧下で黄褐色固体まで濃縮した。酢酸エチル (200 mL) を添加し、混合物を約40℃で0.5時間攪拌した。不溶性物質を濾別し、濾液を減圧下で淡黄色固体まで濃縮し、これをMTBE (40 mL) で粉碎し、オフホワイト色の固体として7.5 g (93%) の化合物407が得られた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.64-1.68 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20.84, 27.40, 29.69, 33.57, 40.81, 107.62, 148.77, 151.48, 155.28, 209.07.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95%ACN + 0.1%ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95%ACN + 0.1%ギ酸で4分保持; 波長: 305 nm) : 保持時間: 3.24分; 99.9%純度。MS (M+H): 285.3, (M+Na): 307.2。元素分析

(C₁₃H₁₂D₆N₄O₃): Calculated: C=54.92,

H=6.38, N=19.71. Found: C=54.89, H=6.38, N=19.70.

【0245】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった: メチルケトン水素の非存在を示す約2.15 ppmでの一重線; メチレンケトン水素の非存在を示す約2.51 ppmでの三重線; およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.52 ppmでの一重線。

【0246】

実施例11. (±)8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3,7-ジメチル-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物437) の合成

(±)8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3,7-ジメチル-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物437)

重水素化ホウ素ナトリウム (1.06 g, 25.3 mmol, Cambridge Isotopes, 99原子%D) を、0℃でエタノール-d₁ (65 mL, Aldrich, 99.5原子%D) 中の407 (6.5 g, 22.9 mmol) の懸濁液へ添加した。混合物を室温へ加温し、透明な溶液になるまで(約1時間)攪拌した。反応物をD₂O (8 mL, Cambridge Isotope, 99.9原子%D) 中の塩化アンモニウム-d₄ (Cambridge Isotopes, 98原子%D) の飽和溶液でクエンチし、エタノール-d₁を減圧下で蒸発させ、残渣をEtOAc (160 mL) で抽出した。有機相をD₂O (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、淡黄色固体として4.8 g (73%) の化合物437が得られた。

【0247】

実施例12. (R)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3,7-ジメチル-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物437(R)) および(S)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3,7-ジメチル-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物437(S)) のキラル分離
化合物437のエナンチオマーの分離

上記の実施例11から得られた化合物437 (1.60 g) をiPrOH (20 mL, HPLC等級, 加熱が必要) に溶解した。分取Chiralpak ADカラム (20 x 250 mm Daicel, 10 μM) をそれに先行する分取Chiralpak ADガードカラム (20 x 50 mm Daicel, 10 μM)と共に備えたWaters HPLCシステムを使用して、エナンチオマー分離を行った。実行の最初の1分について、15 mL/分の流量から18 mL/分へ増やしながら、20% iPrOH / ヘキサン (以下において、共溶離剤として0.1%ジエチルアミンを含む) で、サンプルを溶出した。次の15分間にわたつ

て、20%から25% iPrOH / ヘキサンの勾配を伴う18 mL/分の流量で、サンプルを溶出した。次の19分間は、25% iPrOH / ヘキサンでの18 mL/分の流量で、サンプルを溶出した。次の0.5分間にわたって、25%から20% iPrOH / ヘキサンの勾配を伴う18 mL/分の流量で、サンプルを溶出した。次の4.5分間は、20% iPrOH / ヘキサンでの18 mL/分の流量で、サンプルを溶出した。この溶出法によって、最初に溶出された化合物437(R) (保持時間約29分) および次に溶出された化合物437(S) (保持時間約33分) のベースライン分離が生じた。各エナンチオマーを含有するフラクションを回収し、減圧下で濃縮し、オフホワイト色の固体として340 mgの437(R) (mp 112.0-114.5) および375 mgの437(S) (mp 111.9-112.3) が得られた。[注：上記で作製した溶液から、437を1.0 gのみ注入した。]

【0248】

10

A. (R)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3,7-ジメチル-1H-ブリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物437(R))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36-1.50

(m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00-4.05 (m, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.66, 27.86, 29.70, 33.59, 41.14, 107.65, 148.76, 151.52, 155.40.

HPLC (方法：Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95% ACN + 0.1% ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95% ACN + 0.1% ギ酸で4分保持；波長：305 nm)：保持時間：3.28分；99.9% 純度。キラルHPLC (方法：Chiraldpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78% ヘキサン / 22% イソプロパノール / 0.01% ジエチルアミン、40分間1.00 mL/分で；波長：254 nm)：保持時間：25.20分 (主要なエナンチオマー)；28.39分 (マイナーなエナンチオマーについての予想)：>99.9% ee純度。MS (M+H) : 288.3, (M+Na) : 310.2。元素分析

20

(C₁₃H₁₃D₇N₄O₃)：Calculated:

C=54.34, H=7.02, N=19.50. Found: C=54.32, H=7.23, N=19.35.

【0249】

30

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった：ヒドロキシル基に対してアルファのメチル水素の非存在を示す約1.19 ppmでのピーク；メチニルヒドロキシル位での水素の非存在を示す約3.80 ppmでのピーク；およびブリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.51 ppmでの一重線ピーク。上記の¹H-NMRスペクトル中の1.36-1.50 ppmでの多重線の存在に起因して、ヒドロキシル基に対してアルファのメチレン水素の存在または非存在に対応する1.51 ppmでのピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0250】

30

B. (S)-8-d₁-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-ヒドロキシヘキシル)-3,7-ジメチル-1H-ブリン-2,6(3H,7H)-ジオン (化合物437(S))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38-1.48

40

(m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.64-1.72 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00-4.05 (m, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.65, 27.84, 29.71, 33.59, 41.13, 107.64, 148.75, 151.52, 155.39.

HPLC (方法：Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95% ACN + 0.1% ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95% ACN + 0.1% ギ酸で4分保持；波長：305 nm)：保持時間：3.27分；99.9% 純度。キラルHPLC (方法：Chiraldpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78% ヘキサン / 22% イソプロパノール / 0.01% ジエチルアミン、40分間1.00 mL/分で；波長：254 nm)：保持時間：28.39分 (主要なエナンチオマー)；25.20分 (マイナーなエナ

50

ンチオマーについての予想) : >99.9% ee純度。MS (M+H) : 288.3, (M+Na) : 310.2。元素分析

(C₁₃H₁₃D₇N₄O₃): Calculated:

C=54.34, H=7.02, N=19.50. Found: C=54.33, H=7.30, N=19.36.

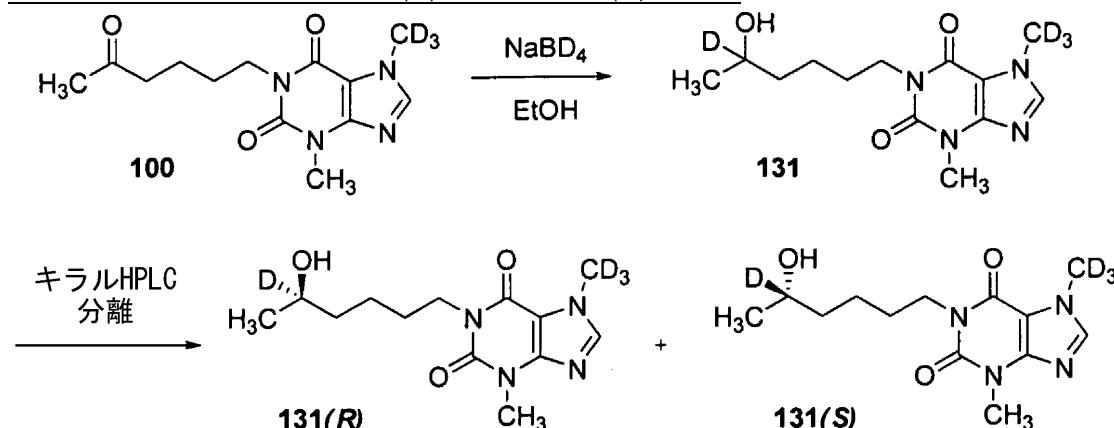
【0251】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、以下のピークの非存在であった: ヒドロキシル基に対してアルファのメチル水素の非存在を示す約1.19 ppmでのピーク; メチニルヒドロキシル位での水素の非存在を示す約3.80 ppmでのピーク; およびプリン環上の第8位での水素の非存在を示す約7.51 ppmでの一重線ピーク。上記の¹H-NMRスペクトル中の1.36-1.50 ppmでの多重線の存在に起因して、ヒドロキシル基に対してアルファのメチレン水素の存在または非存在に対応する1.51 ppmでのピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0252】

実施例13. (±)1-(5-d₁-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物131)の合成

スキーム19. 化合物131、131(R)、および131(S)の作製



【0253】

(±)1-(5-d₁-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物131)

上記の化合物437の合成についてのものと同一の一般法に従って、化合物100(実施例1を参照のこと)を、EtOH中のNaBD₄で処理し、化合物131が得られた。

【0254】

実施例14. (R)-1-(5-d₁-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物131(R))および(S)-1-(5-d₁-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物131(S))のキラル分離

化合物131のエナンチオマーの分離

上記の実施例13から得られたラセミ化合物131の一部を、上記のラセミ化合物437と同一の様式で分離し、分離されたエナンチオマー、化合物131(R)(mp 112.2-112.7)(210 mg)および化合物131(S)(mp 112.0-112.1)(220 mg)が得られた。

【0255】

A. (R)-1-(5-d₁-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物131(R))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 3H), 1.39-1.56 (m, 5H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.03 (t, J=7.3, 2H), 7.51 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.87, 23.40, 27.89, 29.71, 38.64, 41.13, 107.68, 141.40, 148.76, 151.52, 155.39.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95%ACN + 0.1% ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95%ACN + 0.1% ギ酸で4分保持; 波長: 305 nm) : 保持時間: 3.29分; 99.9% 純度。キラルHPLC (方法: Chiraldpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78%ヘキサン / 22%イソプロパノール / 0.01%ジエチルアミン、40分間1.00 mL/分で; 波長: 254 nm) : 保持時間: 25.14分(主要なエナンチオマー); 28.51分(マイナーなエナンチオマーについての予想): >99.9% ee純度。MS (M+H): 285.3, (M+Na): 307.2。元素分析

(C₁₃H₁₆D₄N₄O₃): Calculated: C=54.92, H=7.09, N=19.71. Found:

C=54.67, H=7.04, N=19.35.

【0256】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値するのは、メチニルヒドロキシル位での水素の非存在を示す約3.80 ppmでのピークの非存在であった。上記の¹H-NMRスペクトル中ににおける4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、プリン環の7位(R¹)でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0257】

B. (S)-1-(5-d₁-5-ヒドロキシヘキシル)-3-メチル-7-(メチル-d₃)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(化合物131(S))

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (s, 3H), 1.39-1.55 (m, 5H), 1.67-1.72 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.03 (t, J=7.3, 2H), 7.51 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.10, 23.63, 28.12, 29.94, 38.87, 41.36, 107.91, 141.63, 148.99, 151.75, 155.62.

HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1 x 50 mm 3 μm C18-RPカラム - 勾配法 5-95%ACN + 0.1% ギ酸で14分(1.0 mL/分)、95%ACN + 0.1% ギ酸で4分保持; 波長: 305 nm) : 保持時間: 3.29分; 99.9% 純度。キラルHPLC (方法: Chiraldpak AD 25 cmカラム - 定組成法 78%ヘキサン / 22%イソプロパノール / 0.01%ジエチルアミン、40分間1.00 mL/分で; 波長: 254 nm) : 保持時間: 28.51分(主要なエナンチオマー); 25.14分(マイナーなエナンチオマーについての予想): >99.9% ee純度。MS (M+H): 285.3, (M+Na): 307.2。元素分析

(C₁₃H₁₆D₄N₄O₃): Calculated: C=54.92, H=7.09, N=19.71. Found:

C=54.65, H=7.04, N=19.32.

【0258】

上記の¹H-NMRスペクトル中において注目に値るのは、メチニルヒドロキシル位での水素の非存在を示す約3.80 ppmでのピークの非存在であった。上記の¹H-NMRスペクトル中ににおける4.01 ppmでの三重線の存在に起因して、プリン環の7位(R¹)でのN-メチル基上の水素の存在または非存在に対応する約3.99 ppmでの一重線ピークの存在または非存在の測定は、可能でなかった。

【0259】

生物学的評価

実施例15a. 経口投与後のイヌにおける薬物動態の評価。化合物409およびペントキシフィ

10

20

30

40

50

リンの比較

表題化合物の代謝を、雄性ビーグル犬への経口投与後に研究した。血液サンプルを、投与したイヌから種々の時点で採取し、それから血漿を単離した。血漿サンプルを、薬物動態パラメータを評価するためにLC-MS/MS(液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析)による血漿中薬物濃度の測定のために使用した。

【0260】

化合物409およびペントキシフィリンを、4 mg/mLの濃度まで、生理食塩水に別々に溶解した。2つの溶液の1:1(v/v)混合物を作製し、2 mg/mLの最終濃度の化合物409およびペントキシフィリンの両方を有する溶液を得た。

【0261】

2匹の雄性ビーグル犬を一晩絶食させ、次いで、上述の混合物を使用して、2.5 mg/kgの化合物409およびペントキシフィリンを胃管栄養によって経口投与した。血液サンプル(1.5~2 mL)を、0分(投与前)、投与後15分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間および24時間に、大腿静脈を介して回収した。血液を氷上に保存し、その後、遠心分離し、血漿サンプルを得た。遠心分離は、血液回収の1時間以内に行い、血漿を採取した(最大体積)。血漿を直ちにデカンテーションし、分析まで-70 °Cで凍結/保存した。

【0262】

(表8)イヌ中における化合物409対ペントキシフィリンの血漿中濃度(実施例15a)

化合物	平均 C _{max} (ng/mL)	平均 AUC (時間*ng/mL)
ペントキシフィリン	784	448
化合物409	1230	811
%差 ^a	+57%	+80%

a) %差 = [(重水素化化学種) - (非重水素化化学種)] (100) / (非重水素化化学種)

【0263】

表8は、実施例15aに記載の評価の結果を示す。ペントキシフィリンの重水素化型である、化合物409についての平均C_{max}および平均AUCは、ペントキシフィリンについてよりも有意に高かった。重水素化化合物は、ペントキシフィリンよりも、イヌ血漿中において、より高い曝露を示した。

【0264】

実施例15b. 経口投与後のイヌにおける薬物動態の繰り返し評価

代謝産物のモニタリングを伴う化合物409およびペントキシフィリンの比較

ペントキシフィリンおよび化合物409代謝産物の追加のモニタリングを伴って、実施例15aを繰り返した。この実験において、化合物409およびペントキシフィリンを、それぞれ4.4および4 mg/mLの濃度まで、生理食塩水に別々に溶解した。2つの溶液の1:1(v/v)混合物を作製し、最終濃度が2.2 mg/mLの化合物409および2 mg/mLのペントキシフィリンを有する溶液を得た。投与後データ分析は、化合物409およびペントキシフィリンの間の投与濃度の10%差を説明するための調節を含んだ。

【0265】

4匹のビーグル犬(年齢2~3歳、体重5~8 kg)を一晩絶食させ、次いで、上述の混合物を使用して、2.75 mg/kg化合物409および2.5 mg/kgペントキシフィリンを胃管栄養を介して経口投与した。血液サンプル(約1mL)を、0分(投与前)、投与後5分、15分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、および6時間に、大腿静脈を介して回収した。血液を氷上に保存し、その後、遠心分離し、血漿サンプルを得た。遠心分離は、血液回収の15分以内に行い、血漿を採取した(最大体積)。血漿を直ちにデカンテーションし、分析まで-20 °Cで凍結/保存した。

【0266】

10

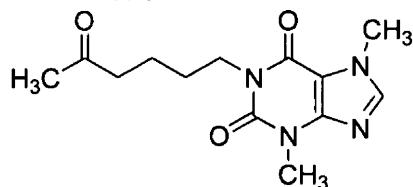
20

30

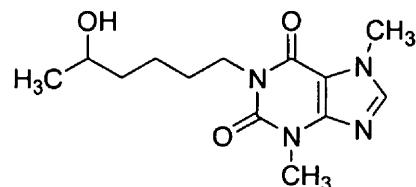
40

50

血漿サンプルを、投与した化合物およびその対応のM1代謝産物の存在についてLC-MS/MSによって分析した：

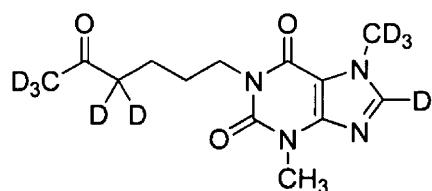


ペントキシフィリン

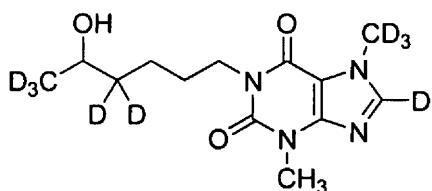


M1

10



化合物409（投与）



化合物419（M1代謝産物）

【0267】

20

4匹のイヌの各々からの結果を図1Aおよび1Bに示す。4匹のイヌうちの1匹からの結果（イヌH、図1b）は、他の3匹のものと一致しなかった。そのイヌは、投与後5分に、投与した化合物およびそれらのそれぞれの代謝産物の各々の10倍より高い血漿中濃度を示した。さらに、そのイヌは、投与後5～15分の間に、投与した化合物の血漿中濃度の特徴的な増加を示さなかった。このイヌは、恐らく不適切に胃管栄養投与され、前記化合物が、望まれていたようにGI管中へではなく、恐らく気管を通って投与されたと結論付けられた。従って、このイヌからのデータは分析から除外した。3匹の残りのイヌの要約した分析を、表9に示す。

【0268】

(表9)イヌにおける化合物409対ペントキシフィリンの血漿中濃度（実施例15b）

30

化合物	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 AUC (時間*ng/mL)
ペントキシフィリン	166	69
化合物409 ^a	299	136
%差 ^b	+80%	+97%

a) 化合物409の投与濃度は、ペントキシフィリンについてのものよりも10%高く、従って、本明細書において報告される数は、その10%増加についての調節を反映している。

b) %差 = [(重水素化化学種) - (非重水素化化学種)] (100) / (非重水素化化学種)

40

【0269】

表9において理解され得るように、同一レベルで共投与されたペントキシフィリンと比較した場合、 C_{max} およびAUCに関して化合物409のより高いレベルが観察された。図1は、化合物409が、経口投与された3匹のイヌにおいて、ペントキシフィリンよりも、血漿からより遅く除去されたことを示している。図1aおよび1bは、化合物409が、経口投与された3匹のイヌにおいて、ペントキシフィリンよりも、血漿からより遅く除去されたことを示している。図1aおよび1bはまた、化合物409の投与後の化合物419（409の重水素化M1代謝産物）への全体的な全身曝露は、ペントキシフィリンの投与後のM1代謝産物のそれよりも多いことを示している。

【0270】

50

実施例15c. 経口投与後のイヌにおける薬物動態の評価化合物413およびペントキシフィリンの比較

この研究は、化合物413を評価したことを除いて、実施例15aおよび15bにおいて記載したものと同様であった。生理食塩水中にペントキシフィリンおよび化合物413の各々を2 mg/mL含有する混合物を胃管栄養によって、4匹の雄性ビーグル犬に経口投与した。実施例15bにおける通りに、血液サンプルを採取した。

【0271】

(表10) イヌにおける化合物413対ペントキシフィリンの血漿中濃度(実施例15c)

化合物	平均 C _{max} (ng/mL)	平均 AUC (時間*ng/mL)
ペントキシフィリン	369	238
化合物413	542	415
%差 ^a	+47%	+74%

10

a) %差 = [(重水素化化学種) - (非重水素化化学種)] (100) / (非重水素化化学種)

【0272】

この研究の結果を上記の表10に要約する。表は、経口投与後のペントキシフィリンと比較しての化合物413の血漿中濃度を示す。同一レベルで共投与されたペントキシフィリンと比較した場合、C_{max}およびAUCに関して化合物413のより高いレベルが観察された。

20

【0273】

実施例16. ラット全血中における化合物の安定性の評価化合物409、435(S)、435(R)およびペントキシフィリンならびにそのM-1代謝産物の比較

ラット全血中における表題化合物の安定性を評価するために、この研究を行った。ケトン(またはケト化合物；ペントキシフィリンまたは409のいずれか)およびその対応のM-1アルコール代謝産物は相互変換するので、血液へケト化合物を添加した後またはM-1を添加した後に、これらの成分のレベルを測定した。換言すれば、あるテストにおいては、ケト化合物が出発テスト化合物であり、他のテストにおいては、M-1代謝産物が出発テスト化合物であった。

30

【0274】

新鮮なラット全血をViviSource Laboratories, Waltham, MAから得た。ストック溶液(7.5ミリモル濃度(mM))のテスト化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中において調製した。7.5 mMストック溶液を、アセトニトリル(ACN)中において500マイクロモル濃度(μM)へ希釈した。37℃へ7分間予熱した990マイクロリットル(μL)の血液へ、10μLの500 μMテスト化合物を、5 μMの最終濃度まで添加した。テスト化合物は、ペントキシフィリン、ペントキシフィリンの(S)-M1代謝産物、ペントキシフィリンの(R)-M1代謝産物、化合物409、化合物435(S)、および化合物435(R)であった。後者の2つのテスト化合物は、化合物409の、それぞれ、重水素化された(S)-M1および(R)-M1代謝産物である。反応混合物を37℃でインキュベートした。テスト化合物の添加に続いて0分、5分、15分、30分、1時間および2時間で、アリコート(50 μL)を取り出し、内部標準を含む氷冷アセトニトリル150 μLを含有する96ウェルプレートへ添加し、反応を停止させた。プレートを-20℃で20分間保存し、その後、100 μLの50%アセトニトリル/水をプレートのウェルへ添加し、その後、遠心分離し、沈殿したタンパク質をペレット化した。各上澄みの200- μLアリコートを、別の96ウェルプレートへ移し、下記の表11に列挙される投与した化合物およびその特定の代謝産物の量について、Applied Bio-systems API 4000質量分析計を使用するLC-MS/MSによって分析した。

40

【0275】

(表11) ラット全血中において分析された化合物・代謝産物ペア(実験16および17)

実験ペア	血液と共にインキュベートされた化合物	分析された代謝産物
A	ペントキシフィリン	(S)-M1 ^a
B	化合物 409	化合物 419(S) ^a
C	(S)-M1	ペントキシフィリン
D	化合物 435(S)	化合物 409
E	(R)-M1	ペントキシフィリン
F	化合物 435(R)	化合物 409

a) 質量をLC-MS/MSによって観察した。公表されたペントキシフィリン代謝報告に基づいて、立体化学は 95% (S) であると推定した。

【 0 2 7 6 】

この研究の結果を図2および3に示す。代謝産物形成の時間経過を図2に示す。図3に示されるような、形成された代謝産物の相対量を、それがインキュベーション混合物中において検出された最も早い時点、AおよびBについては5分、およびCについては15分と比べての2時間の時点で存在する量に基づいて計算した。

【 0 2 7 7 】

図3において見られるように、約2時間後、ペントキシフィリンと共にインキュベーションされたラット全血中において形成された(S)-M1の量(図3、列A)は、化合物409と共にインキュベーションされたラット全血中において形成された化合物419(S)の量(図3、列B)と同様であった。従って、化合物409中における重水素置換は、非重水素化ペントキシフィリンから形成された非重水素化(S)-M1の相対レベルと比較して、形成された重水素化(S)-M1代謝産物(化合物419(S))の相対レベルに対して識別可能な効果を有さなかった。

【 0 2 7 8 】

(S)-M1のケト化合物への逆反応について、重水素化は有意な効果を有した。図3中の列Cは、(S)-M1の添加後に存在するかなりの量のペントキシフィリンを示す。対照的に、化合物435(S)の添加の2時間後、化合物409は検出されなかった(図3、列D)。これらの条件下で、化合物435(S)中における重水素置換は、この化合物の対応のケトンへの変換を妨げる。このような効果は、特に、所望のM-1代謝産物の血漿中濃度を高めるために有利である。

【 0 2 7 9 】

(R)-M1のペントキシフィリンへの代謝は、このアッセイにおいて検出されなかった。同様に、化合物409は、ラット血液への化合物435(R)の添加後に検出されなかった。従って、(R)-M1のペントキシフィリンへの変換に対する重水素化の効果に関して、結論を出すことはできなかった。図2は、ラット全血と共に投与された化合物のインキュベーションの間に生成される特定の代謝産物の時間経過を示す。

【 0 2 8 0 】

実施例17. ヒト肝臓ミクロソーム中における化合物安定性の評価

化合物409、435(S)、435(R)およびペントキシフィリンの比較

実施例17は、化合物の代謝を研究するためにラット全血の代わりにヒト肝臓ミクロソームを使用したことを除いて、設計が実施例16と同様である。上記の表11は、この実施例17において分析した、テスト化合物および代謝産物の各々の対を示す。

【 0 2 8 1 】

ヒト肝臓ミクロソーム(20 mg/mL)をXenotech, LLC (Lenexa, KS)から得た。-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型(NADPH)、塩化マグネシウム(MgCl₂)、およびジメチルスルホキシド(DMSO)を、Sigma-Aldrichから購入した。

【0282】

7.5 mMのテスト化合物（ペントキシフィリン、(S)-M1代謝産物、(R)-M1代謝産物、化合物409、化合物435(S)、および化合物435(R)）を含有するストック溶液を、DMSO中において調製した。7.5-mMストック溶液を、アセトニトリル（ACN）中において250 μMへ希釈した。ヒト肝臓ミクロソームを、3 mM MgCl₂を含有する、0.1 Mリン酸カリウム緩衝液、pH 7.4中において2.5 mg/mLへ希釈した。希釈されたミクロソームを、三重で（in triplicate）、96ウェル深型ウェルポリプロピレンプレートのウェルへ添加した。10 μLの250 μMテスト化合物をミクロソームへ添加し、混合物を37 °Cで10分間予熱した。予熱したNADPH溶液の添加によって、反応を開始した。最終反応体積は0.5 mLであり、2.0 mg/mLヒト肝臓ミクロソーム、5 μMテスト化合物、および0.1Mリン酸カリウム緩衝液、pH 7.4中の2 mM NADPH、および3 mM MgCl₂を含有した。反応混合物を37 °Cでインキュベートし、50- μLアリコートを0、5、10、20、および30分で取り出し、内部標準を含む50 μLの氷冷アセトニトリルを含有した浅型ウェル96ウェルプレートへ添加し、反応を停止させた。プレートを4 °Cで20分間保存し、その後、100 μLの水をプレートのウェルへ添加し、その後、遠心分離し、沈殿したタンパク質をペレット化した。上澄みを、別の96ウェルプレートへ移し、投与した化合物およびその特定の代謝産物（上記の表11に列挙される）の量について、Applied Bio-systems API 4000質量分析計を使用するLC-MS/MSによって分析した。

【0283】

この研究の結果を図4および5に示す。代謝産物形成の時間経過を図4に示す。図5に示されるような、形成された代謝産物の相対量を、それがインキュベーション混合物中において検出された最も早い時点、A、B、CおよびEについては0分、Dについては5分、ならびにFについては10分と比べての、30分の時点で存在する量に基づいて計算した。30分後の、ペントキシフィリンと共にインキュベートされたヒト肝臓ミクロソーム中において形成された(S)-M1の量（図5、列A）は、化合物409と共にインキュベーションされたヒト肝臓ミクロソーム中において形成された化合物419(S)の量（図5、列B）と同様であった。従って、化合物409によって具体化されたペントキシフィリンの重水素化は、非重水素化ペントキシフィリンから形成された非重水素化(S)-M1の相対レベルと比較して、形成された重水素化(S)-M1代謝産物（化合物419(S)）の相対レベルに対して識別可能な効果を有さなかった。従って、ヒト肝臓ミクロソーム中におけるこれらの結果は、ラット全血を使用して見られたものと一致していた。

【0284】

(S)-M1のケト化合物への逆反応について、重水素化は目に見えるほどの効果を有した。図5中の列Cは、(S)-M1の添加の30分後に存在するかなりの量のペントキシフィリンを示す。対照的に、化合物435 (S)の添加の後、30分後に検出された化合物409のレベルは、(S)-M1のレベル未満であった（図5、列D）。化合物435 (S)から生成された化合物409よりも、約30%より多いペントキシフィリンが、(S)-M1から生成された。これらの条件下で、化合物435 (S)中における重水素置換は、この化合物の対応のケトンへの変換を妨げる。重水素はラット血液中においてより大きな効果を有したが、結果は一致している。

【0285】

(R)-M1代謝産物の代謝に対する劇的な重水素効果が、ヒト肝臓ミクロソーム中において観察された。(R)-M1（化合物435(R)）の重水素化は、非重水素化(R)-M1から形成された非重水素化ペントキシフィリンの量と比較して、ヒト肝臓ミクロソームと共に30分インキュベーション後に形成された重水素化ペントキシフィリン（化合物409）の量をほぼ5倍減らした（図5の列EおよびFを比較）。図4は、ヒト肝臓ミクロソームと共に投与した化合物のインキュベーションの間に生成された特定の代謝産物の時間経過を示す。

【0286】

実施例18. 経口投与および静脈内投与後の(S)-M1および化合物435(S)のラット中における薬物動態研究

(S)-M1および化合物435(S)（(S)-M1の重水素化された形態）を、10 mg/mLの濃度で、生理食塩水中に別々に溶解した。次いで、5 mg/mLの最終濃度の各々の化合物を含有する、2

10

20

30

40

50

つの化合物の1:1混合物を作製し、これを静脈内投与のために使用した。経口投与のために、混合物を、各々の化合物の1 mg/mLの最終濃度へと生理食塩水中にさらに希釈した。

【0287】

3匹の雄性Sprague-Dawleyラットを、経口および静脈内研究の各々において使用した。動物を一晩絶食させ、その後、化合物を投与した。ラットのカニューレ挿入された頸静脈中への1:1コンビネーションの5 mg/kg単回用量のボーラス注射によって、静脈内投与を行った。ケタミン (IM 30 mg/kg) を使用しての麻酔下に置かれたラットに、投与する前の日に、カニューレ挿入を行った。5 mg/kg単回用量の経口胃管栄養によって、経口投与を行った。イソフルランで一時的に麻酔されたラットの後眼窩サンプリングによって、投与後の種々の時間 (2分、5分、10分、20分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間) で、投与されたラットから、血液サンプル (250 µL) を回収した。血液サンプルを、K₂-EDTAを含有するチューブ中に置き、遠心分離するまで氷上において保存した。回収の30分以内に、遠心分離によって血漿を単離した。100- µLアリコートを取り出し、200 µLのアセトニトリルと混合し、Applied Bio-systems API 4000質量分析計を使用してのLC-MS/MSによるさらなる分析まで-20 で保存した。

【0288】

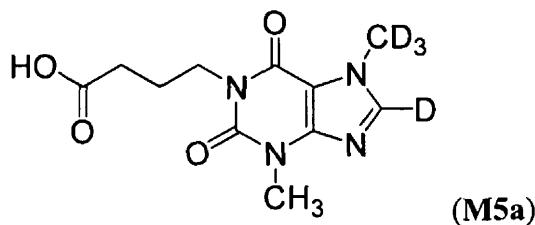
投与した化合物、対応のケトン (ペントキシフィリンおよび化合物409) および対応のM5代謝産物の存在について、サンプルを分析した。サンプル (10 µL) を、Zorbax SB-C8 (Rapid Resolution) カラム (2.1 x 30 mm, 3.5 µm) 中へ注入した。最初の移動相条件は、0.5 mL/分の流量での、100%A (水中10 mM酢酸アンモニウム) および0%B (メタノール) であった。移動相Bを、3分で55%へ、1分で55%から90%へ到達させ、その後、さらに1分で0%へ減らして戻した。全体の実行時間は5分であった。ペントキシフィリンならびにそのM1およびM5代謝産物について、前駆体 / 生成物イオン対を、m/z 281/193 (M1)、m/z 279/181 (ペントキシフィリン)、およびm/z 267/221 (M5) に設定した。

【0289】

化合物435(S)および化合物409について、2個以上のイオン対を、重水素の損失から生じた化学種を検出するために設定した。ある程度の重水素損失が、本発明のそれらの化合物、例えば化合物409、において生じることがわかり、これは、カルボニル炭素に隣接する位置にある側鎖上に重水素を有する。この重水素損失は、未知の機構によってインピボおよびエクスピボの両方において生じるようである。血清サンプルへのアセトニトリルの添加を使用して、分析前に、さらなるエクスピボ重水素損失を停止させた。典型的に、たった2個の重水素原子が水素によって置き換えられた。化合物435(S)について、メチニル位に重水素が存在し、これは、ケト化合物409への酸化時に失われた。M1代謝産物への409の還元によって、メチニル位にプロトンが導入された。435(S)が投与された動物からの血清を分析し、投与された化合物および代謝産物を定量すると、総量において側鎖重水素が1個および2個少ない化合物化学種が含まれていた (本明細書以下において「-1D」および「-2D」化学種と呼ばれる)。従って、化合物435(S)および化合物409について、該化合物並びにその対応の-1Dおよび-2D化学種を検出するために、別個のイオン対を設定した。化合物435(S)について、3つのイオン対を検出した: m/z 291/197、290/197、および189/197。化合物409について、m/z 288/186、287/186および286/186のイオン対をモニタリングした。化合物409および化合物435(S)の測定に-1Dおよび-2D化学種を含めることは、総活性化学種をより正確に定量し、ペントキシフィリンおよびそのM-1代謝産物の代謝および活性について公知であるものに基づいて合理的である。化合物409または409の任意のM-1代謝産物への増加した血漿曝露が望ましい。これは、-1Dおよび-2D化学種を含む。

【0290】

その酸性側鎖上に重水素を有さない対応の重水素化M5代謝産物 (M5a) :



について、たった1つのイオン対をm/z 271/225で使用した。分析についての内部標準はインジプロンであった。

【0291】

(表12) ラットにおける435(S)および(S)-M1の経口投与後の薬物動態結果

測定した化合物 ^a	AUC _{0-∞} (時間*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)
435(S)	4507 ± 1015	4105 ± 964
(S)-M1	1628 ± 272	1570 ± 249
%差 ^b	+177%	+162%
435(S) + 409	13464 ± 3502	15647 ± 7421
(S)-M1 + ペントキシフィリン	4632 ± 437	5032 ± 630
%差 ^b	+191%	+212%
重水素化 M5 (M5a)	1924 ± 183	
M5	2985 ± 601	
%差 ^b	-36%	

a) 質量をLC-MS/MSによって観察した。公表されたペントキシフィリン代謝報告に基づいて、立体化学は 95% (S) であると推定した。

b) %差 = [(重水素化化学種) - (非重水素化化学種)] (100) / (非重水素化化学種)

【0292】

ラットにおける経口投与の結果を表12に示す。重水素化化合物435(S)は、その非重水素化対応物(S)-M1よりも有意により高いAUC_{0-∞} およびC_{max} を示した。(S)-M1およびペントキシフィリンの間に著しい血清相互変換が存在し、両方の化学種が治療的に活性であるので、本発明者らはまた、ペントキシフィリンと共に(S)-M1について、および化合物409と共に化合物435(S)について、AUC_{0-∞} およびC_{max} を定量した。化合物409と共に化合物435(S)は、(S)-M1および435(S)のそれぞれの経口投与後、ペントキシフィリンと共に(S)-M1よりも、有意により高いAUC_{0-∞} およびC_{max} を示した。

【0293】

(S)-M1および435(S)それぞれの経口投与から生じるM-5およびM5a代謝産物についても、AUC_{0-∞} を測定した。M-5代謝産物は、ある患者において毒性に関連し得、望ましくないと考えられる。表12は、化合物435(S)の経口投与が、非重水素化(S)-M1の投与後に得られるM5のレベルと比較してかなり少ないM5aを提供することを示している。M5代謝産物に対する活性化学種の比率は、非重水素化化合物についてよりも重水素化化合物について遙かにより好都合であった。M5aに対する(化合物435(S) + 化合物409)の比率は7.0であり、これは、M5に対する((S)-M1 + ペントキシフィリン)についての1.6の比率よりも遙かに良好であった。

【0294】

(表13) ラット中における静脈内投与後の薬物動態結果

測定した化合物 ^a	AUC _{0-∞} (時間 *ng/mL)
435(S)	7127 ± 816
(S)-M1	3390 ± 302
%差 ^b	+110%
435(S) + 409	11247 ± 1326
(S)-M1 + ペントキシフィリン	6280 ± 460
%差 ^b	+79%
重水素化 M5 (M5a)	1522 ± 530
M5	1795 ± 521
%差 ^b	-15%

10

a) 質量をLC-MS/MSによって観察した。公表されたペントキシフィリン代謝報告に基づいて、立体化学は 95% (S) であると推定した。

b) % 差 = [(重水素化化学種) - (非重水素化化学種)] (100) / (非重水素化化学種)

【 0 2 9 5 】

20

表13は、ラットにおける静脈内投与後の結果を示す。静脈内投与についての結果は、経口投与についてのものと同様であった。化合物435(S)は、静脈内投与後、その非重水素化対応物(S)-M1よりも110%より大きかった平均AUC_{0-∞} を有した。化合物409と共に化合物435(S)は、静脈内投与後、ペントキシフィリンと共に(S)-M1よりも79%より大きかった平均AUC_{0-∞} を有した。化合物435(S)の静脈内投与によって、(S)-M1の静脈内投与によって提供されるM5代謝産物の量よりも15%より少ない量のM5a代謝産物が提供される。化合物435(S)が静脈内投与されたラット中におけるM5代謝産物に対する活性化学種の比率は、(S)-M1が静脈内投与されたラットについての3.5と比較して、7.4であった。

【 0 2 9 6 】

30

実施例19. 経口および静脈内投与後のチンパンジーにおけるペントキシフィリンおよび化合物435(S)の薬物動態研究

ペントキシフィリンおよび化合物435(S)を、10 mg/mLの濃度で、温かい(65°)生理食塩水中に別々に溶解した。次いで、5 mg/mLの最終濃度の各々の化合物を含有する、2つの化合物の1:1混合物を作製し、次いで、混合物を0.2-μmフィルターで滅菌濾過した。

【 0 2 9 7 】

40

2匹のチンパンジー(1匹の雄および1匹の雌)を、経口および静脈内研究の各々において使用した。動物を一晩絶食させ、その後、化合物を投与した。投与前に、全ての動物を、ケタミン(約10 mg/kg)および/またはテラゾール(約5 mg/kg)で鎮静した。10分間にわたって75 mgの各化合物(15 mL総投与溶液)のIV注入によって、静脈内投与を行った。75 mg単回用量の各化合物(15 mL総投与溶液)の経口胃管栄養によって、経口投与を行った。投与前および後の種々の時間に、投与したチンパンジーから、血液サンプル(6 mL)を回収した。静脈内投与については、0分(注入前)、5分、9.5分(注入の終了の直前)、次いで、注入を停止した後6、15、30および45分、ならびに1、2、4、6、8、10および12時間で、血液サンプルを回収した。経口投与については、0分(投与前)、投与後15および30分、ならびに1、1.5、2、4、6、8、10および12時間で、血液サンプルを回収した。

【 0 2 9 8 】

血液サンプルを、ヘパリンナトリウムを含有するチューブ中に置き、混合し、遠心分離するまで氷上において保存した。回収の30分以内に、血液サンプルを遠心分離することによって血漿を単離し、得られた血漿のアリコート(200 μL)を取り出した。血漿の各200-μLアリコートを、400 μLアセトニトリルと混合し、Applied Bio-systems API 4000質量

50

分析計を使用してのLC-MS/MSによるさらなる分析まで-70 °Cで保存した。

【0299】

LC-MS/MSによる全てのサンプルの分析を、実施例18においてラット血漿サンプルについて上述した通りに行った。

【0300】

(表14) チンパンジーにおける経口投与後の薬物動態結果

測定した化合物 ^a	AUC _{0-∞} (時間*ng/mL)	
	雄性	雌性
435(S)	829	672
(S)-M1	300	301
%差 ^b	+176%	+123%
435(S) + 409	1097	1277
(S)-M1 + ペントキシフィリン	414	525
%差 ^b	+165%	+143%
重水素化 M5 (M5a)	462	606
M5	1456	1868
%差 ^b	-68%	-68%

a) 質量をLC-MS/MSによって観察した。公表されたペントキシフィリン代謝報告に基づいて、立体化学は 95% (S) であると推定した。

b) %差 = [(重水素化化学種) - (非重水素化化学種)] (100) / (非重水素化化学種)

【0301】

表14は、チンパンジーにおける435(S)およびペントキシフィリンの経口投与の結果を示す。化合物435(S)およびペントキシフィリンの1:1コンビネーションの経口投与後、化合物435(S)およびその対応のケトン化合物409は両方とも、対応の非重水素化対応物、(S)-M1およびペントキシフィリンよりも、有意により高い平均AUC_{0-∞} 値を示した。化合物409と共に化合物435(S)についての平均AUC_{0-∞} は、ペントキシフィリンと共に(S)-M1についての平均AUC_{0-∞} よりも有意により高かった。さらに、望ましくない重水素化M-5代謝産物 (M5a) についての平均AUC_{0-∞} は、非重水素化M-5のそれよりも有意に低かった。最後に、重水素化化合物についてのM5代謝産物に対する活性化学種の比率 { (435(S) + 409) : (重水素化されたM5) } は、非重水素化化学種についての対応の比率 { ((S)-M1 + ペントキシフィリン) : M5 } よりも約8倍高かった。

【0302】

(表15) チンパンジーにおける静脈内投与後の薬物動態結果

10

20

30

測定した化合物 ^a	AUC _{0-∞} (時間*ng/mL)	
	雄性	雌性
435(S)	2522	1213
(S)-M1	1559	657
%差 ^b	+61%	+84%
435(S) + 409	3219	1607
(S)-M1 + ペントキシフィリン	2285	1018
%差 ^b	+40%	+57%
重水素化 M5	428	632
M5	1195	1560
%差 ^b	-65%	-60%

a) 質量をLC-MS/MSによって観察した。公表されたペントキシフィリン代謝報告に基づいて、立体化学は 95% (S) であると推定した。

b) %差 = [(重水素化化学種) - (非重水素化化学種)] (100) / (非重水素化化学種)

【0303】

表15は、チンパンジーにおける435(S)およびペントキシフィリンの静脈内投与の結果を示す。静脈内投与後の結果は、経口投与後に観察されたものほど顕著ではなかったが、重水素化化合物の好都合な識別を示した。ペントキシフィリンの投与と比べて、化合物435(S)の投与から生成された活性化学種の量は、40 ~ 57% より高くなり、一方、生成されたM5代謝産物の量は、60 ~ 65% 低下した。化合物435(S)が静脈投与されたチンパンジー中におけるM5代謝産物に対する活性化学種の比率は、ペントキシフィリンが投与されたチンパンジー中におけるよりも約4倍高かった。

【0304】

上記の結果は、本発明の化合物が、対応の非重水素化化合物よりも、所望の活性化学種の有意により高い血漿曝露を提供することを示している。さらに、本化合物中における重水素置換は、腎機能障害の患者の不耐容性に関連し得るM5代謝産物のレベルを低下させることが示された。

【0305】

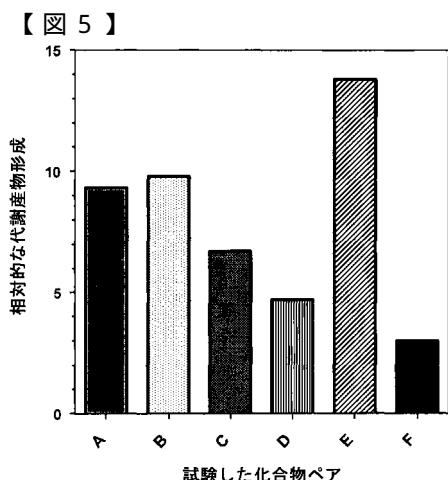
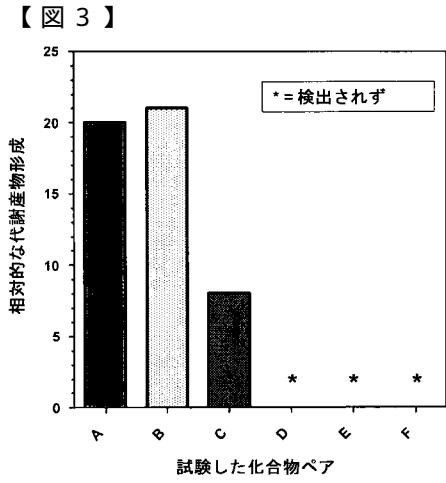
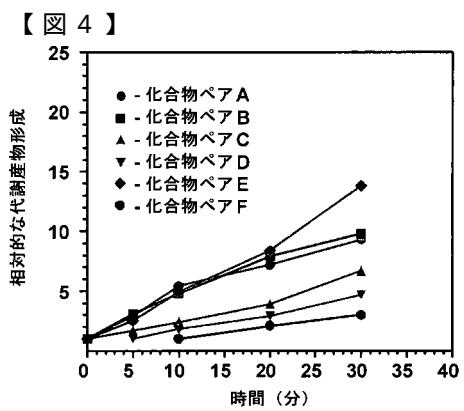
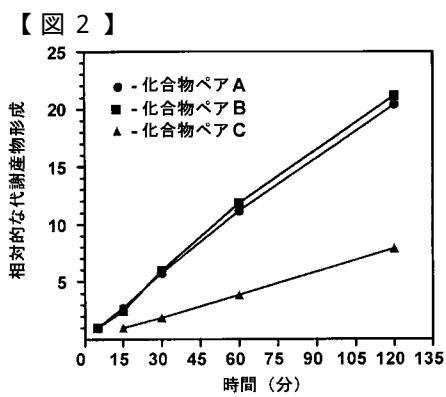
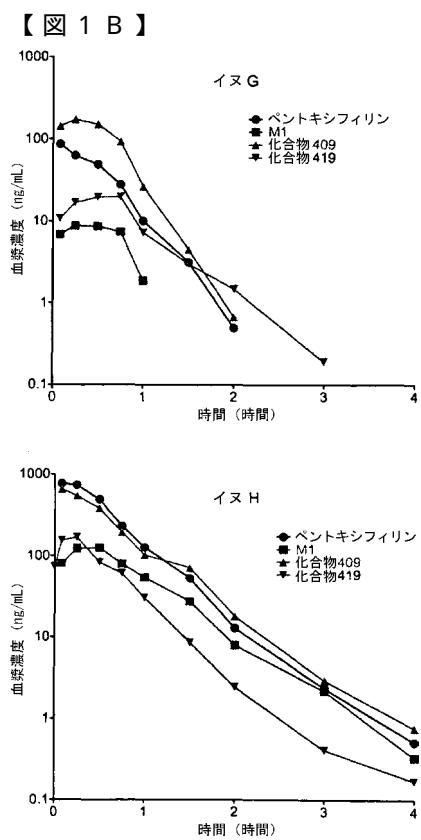
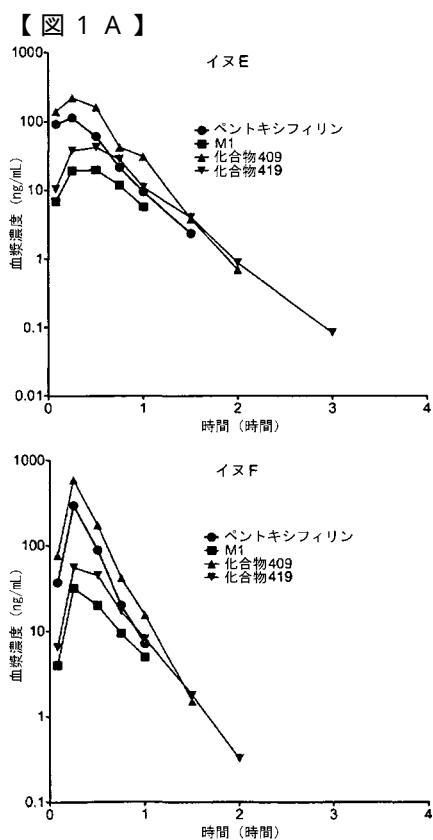
さらに説明はしないが、当業者は、前述の説明および例示的な実施例を使用して、本発明の化合物を製造および使用し、特許請求される方法を実施することができることと考えられる。前述の議論および実施例は、ある好ましい態様の詳細な説明を示すにすぎないことが理解されるべきである。本発明の精神および範囲を逸脱することなく、種々の改変物および等価物が作製され得ることが、当業者に明らかである。

10

20

30

40



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02

(31)優先権主張番号 61/067,736
 (32)優先日 平成20年2月29日(2008.2.29)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一
 (74)代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光
 (74)代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (74)代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦
 (74)代理人 100130845
 弁理士 渡邊 伸一
 (74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人
 (74)代理人 100114889
 弁理士 五十嵐 義弘
 (74)代理人 100121072
 弁理士 川本 和弥
 (72)発明者 トゥン ロジャー ディー。
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン バーンハム ロード 3
 (72)発明者 リュウ ジュリー エフ。
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ホイットマン サークル 3
 (72)発明者 ハーブソン スコット エル。
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ペンバートン ストリート 203 アパートメント 5

審査官 三上 端子

(56)参考文献 國際公開第1994/022449 (WO, A1)
 國際公開第1996/005854 (WO, A1)
 特開平05-025048 (JP, A)
 最新創薬化学 上巻, 1998年, p.379
 KUSHNER DJ, PHARMACOLOGICAL USES AND PERSPECTIVES OF HEAVY WATER AND DEUTERATED COMPOUNDS, CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, カナダ, 1999年 2月 1日, V77 N2, P79-88

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 07 D 473 / 00 - 475 / 14
 A 61 K 31 / 33 - 33 / 44
 A 61 P 1 / 00 - 43 / 00
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)