

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-509305

(P2011-509305A)

(43) 公表日 平成23年3月24日(2011.3.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
C 0 7 H 19/16 (2006.01)	C 0 7 H 19/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁)

(21) 出願番号 特願2010-542368 (P2010-542368)
 (86) (22) 出願日 平成21年1月9日 (2009.1.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年8月24日 (2010.8.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/030565
 (87) 国際公開番号 W02009/089425
 (87) 国際公開日 平成21年7月16日 (2009.7.16)
 (31) 優先権主張番号 61/019, 912
 (32) 優先日 平成20年1月9日 (2008.1.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509082662
 ビージーエックスヘルス、リミテッド、ラ
 イアビリティー、カンパニー
 PGXHEALTH, LLC
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ニュ
 ートン、ワン、ゲートウェイ、センター、
 スイート、702
 (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】 A_{2A} アゴニストによる神経障害性疼痛の髄腔内治療

(57) 【要約】

本発明は、A_{2A} アデノシン受容体(AR)のアゴニストの髄腔内投与による神経障害性疼痛の治療法に関する。

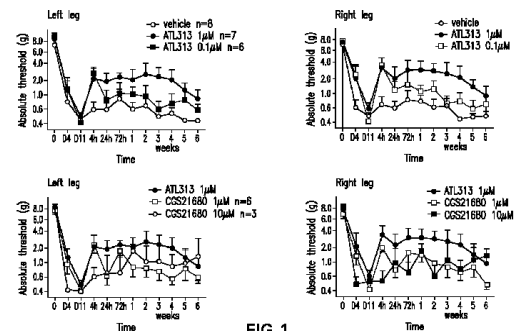
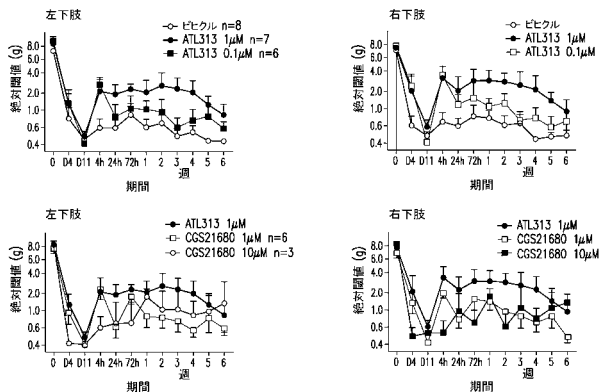


FIG.1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経障害性疼痛の髄腔内治療のための医薬の製造における、 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの使用。

【請求項 2】

前記アゴニストが、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む薬学的組成物の一部である、請求項1記載の使用。

【請求項 3】

前記アゴニストが、置換された6-アミノ-9-(テトラヒドロフラン-2'-イル)プリンまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の使用。

10

【請求項 4】

前記アゴニストが、3位および5'位で置換された6-アミノ-9-(3',4'-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2'-イル)プリンまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の使用。

【請求項 5】

前記アゴニストが、ピペリジン窒素において置換された5-[6-アミノ-2-(3-ピペリジン-4-イル-プロパ-1-イニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-カルボン酸シクロプロピルアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の使用。

20

【請求項 6】

前記アゴニストが、4-{3-[6-アミノ-9-(5-シクロプロピルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}-ピペリジン-1-カルボン酸エステルまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の使用。

【請求項 7】

前記アゴニストが、ピペリジン窒素において置換された5-[6-アミノ-2-(3-ピペリジン-4-イル-プロパ-1-イニル)-プリン-9-イル]-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-カルボン酸エチルアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の使用。

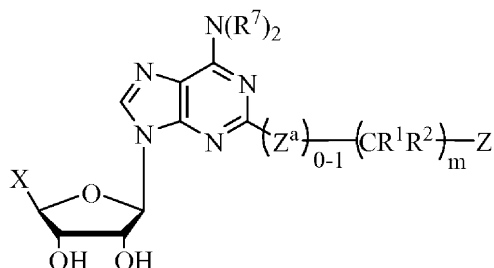
【請求項 8】

前記アゴニストが、4-{3-[6-アミノ-9-(5-エチルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}-ピペリジン-1-カルボン酸エステルまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の使用。

30

【請求項 9】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、式Iの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である、請求項1記載の使用：



I

40

式中、

Z^a は、C、C、O、NH、または $NHN=CR^{3a}$ であり、

Z は、 $CR^3R^4R^5$ または NR^4R^5 であり、

各 R^1 は、独立して、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$

50

、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $R^aS(=O)_2-$ 、または $-N=NR^b$ であり、

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

あるいは、 R^1 および R^2 並びにそれらが結合している原子が、 $C=O$ 、 $C=S$ 、または $C=NR^d$ であり、

R^4 および R^5 は、独立して、 H または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、

あるいは、 R^4 および R^5 が、それらが結合している原子と一緒に、単環式、二環式、または多環式でありかつ非ペルオキシドのオキシ $(-O-)$ 、チオ $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-S(O)_2-)$ 、またはアミン $(-NR^b-)$ から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有していてもよい3、4、5、6、7、8、9または10個の環原子を有する、飽和環、部分的な飽和環、または芳香族環を環中に形成し、

ここで、 R^4 および R^5 は、独立して、0~3個の R^6 基で置換されているか、または R^4 および R^5 を含む任意の環が、0~6個の R^6 基で置換されており、

各 R^6 は、独立して、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ ビシクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $-NNR^b$ であるか、あるいは2つの R^6 基およびそれらが結合している原子が、 $C=O$ 、 $C=S$ であるか、あるいは、2つの R^6 基が、それらが結合している原子と一緒に、1~6個の炭素原子と、非ペルオキシドのオキシ $(-O-)$ 、チオ $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-S(O)_2-)$ 、またはアミン $(-NR^b-)$ から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子とを含む炭素環または複素環を環中に形成していてもよく、

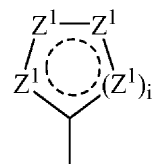
R^3 は、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $R^aS(=O)_2-$ 、 $-NNR^b$ であるか、あるいは、 CR^4R^5 から形成される環がアリールもしくはヘテロアリールであるまたは部分的に不飽和である場合、 R^3 は存在せず、

R^{3a} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、またはアリールであり、

各 R^7 は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-であり、

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

あるいは、 X は、以下の式の芳香族環であり、



各 Z^1 は、非ペルオキシドのオキシ $(-O-)$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}$ 、 $-C(R^8)-$ 、またはアミン $(-NR^8-)$ であり、ただし、少なくとも1つの Z^1 は、非ペルオキシドのオキシ $(-O-)$ 、チオ $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-S(O)_2-)$ 、またはアミン $(-NR^8-)$ であり、

10

20

30

40

50

各 R^8 は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルケニル $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンであり、ここで、 R^8 の任意のアルキルまたはアルケニル基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^a)-$ で分断されていてもよく、

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^6 、 R^7 、および R^8 の任意のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール基は、炭素において、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ ピシクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、アリール、アリールオキシ、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)_p-$ 、 $R^bR^cNS(O)_p-$ 、および $-N=NR^b$ からなる群より選択される1個以上（例えば、1、2、3、または4個）の置換基で置換されていてもよく、

ここで、任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ ピシクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、または複素環は、部分的に不飽和であってもよく、

各 R^a 、 R^b 、および R^c は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ- $(C_1 \sim C_{12})$ アルキレン、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_{12})$ アルキレン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンであるか、

あるいは、 R^b および R^c が、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し、

ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c の任意のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール基は、炭素において、ハロ、 $-(CH_2)_aOR^e$ 、 $-(CH_2)_aSR^e$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(CH_2)_aCN$ 、 $(CH_2)_aNO_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-(CH_2)_aCO_2R^3$ 、 $(CH_2)_aNR^eR^e$ 、および $(CH_2)_aC(O)NR^eR^e$ からなる群より選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、

R^d は、水素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R^e は、独立して、Hおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され、

a は、0、1、または2であり、

i は、1または2であり

m は、0～8であり、かつ

p は、0～2であり、

ただし、 Z が NR^dR^5 の場合、 m は少なくとも1である。

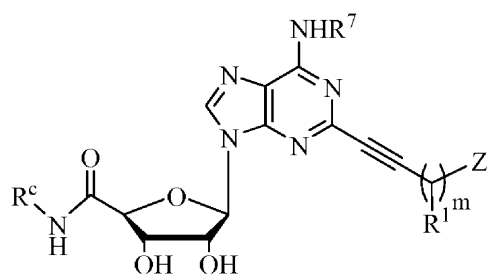
【請求項 10】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、以下の表の化合物

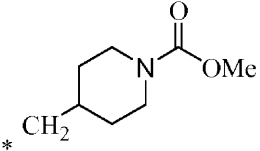
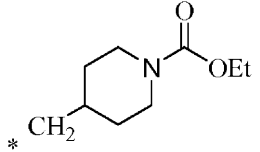
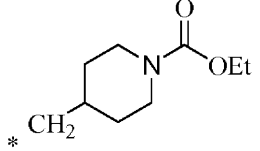
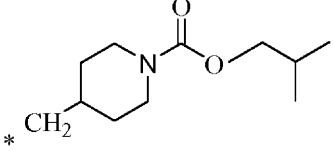
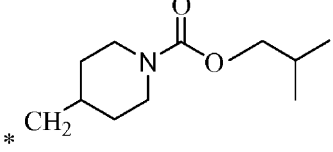
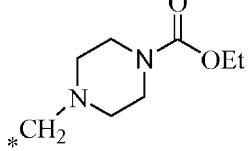
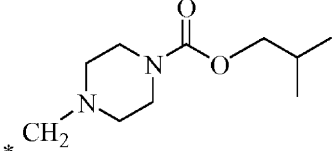
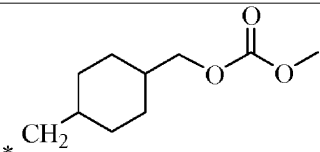
10

20

30



実施例 番号	R ^c	R ⁷	-(R ¹) _m -Z
1.	Et	H	
2.	Et	H	

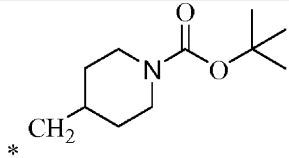
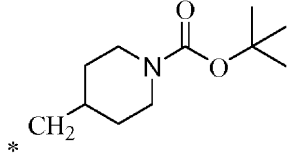
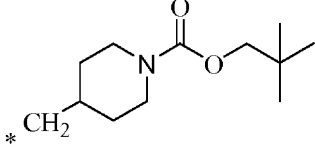
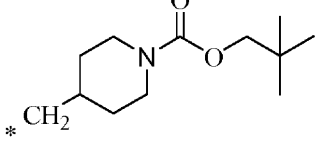
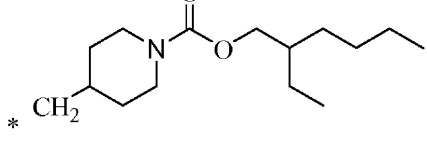
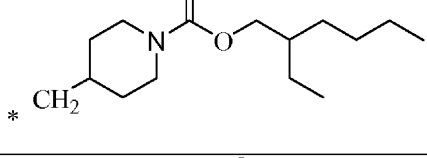
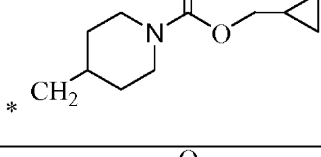
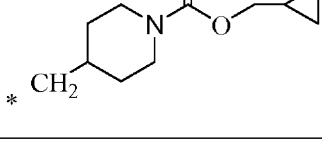
3.	cPr	H	
4.	Et	H	
5.	cPr	H	
6.	Et	H	
7.	cPr	H	
8.	Et	H	
9.	Et	H	
10.	Et	H	

10

20

30

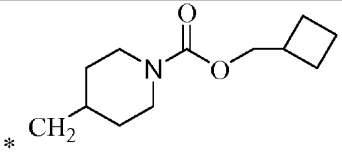
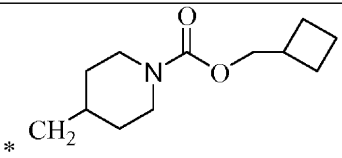
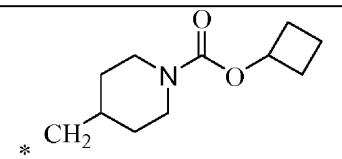
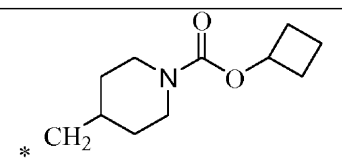
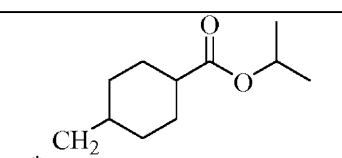
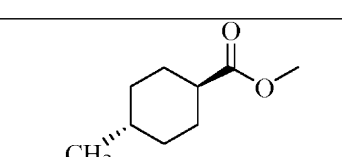
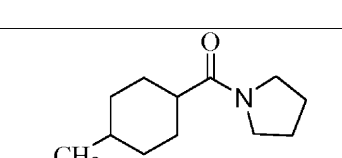
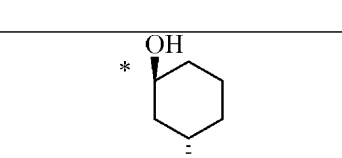
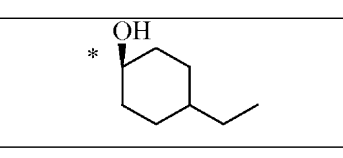
40

11.	Et	H	
12.	cPr	H	
13.	Et	H	
14.	cPr	H	
15.	Et	H	
16.	cPr	H	
17.	cPr	H	
18.	Et	H	

10

20

30

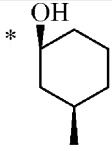
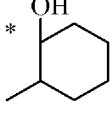
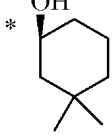
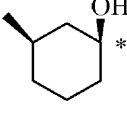
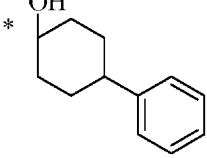
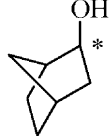
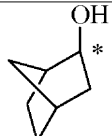

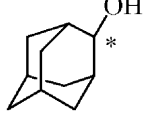
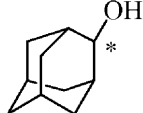
19.	cPr	H	
20.	Et	H	
21.	cPr	H	
22.	Et	H	
23.	Et	H	
24.	cPr	H	
25.	Et	H	
26.	Et	H	
27.	Et	H	

10

20

30

40

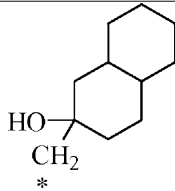
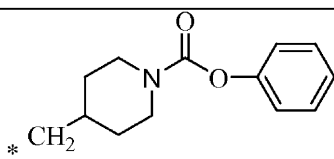
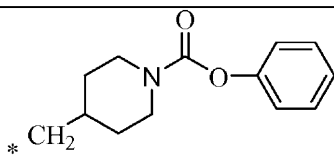
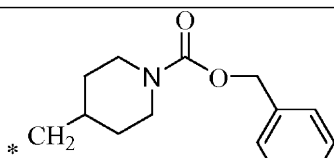
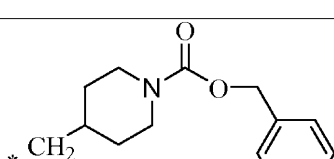
28.	Et	H	
29.	Et	H	
30.	Et	H	
31.	cPr	H	
32.	Et	H	
33.	Et	H	
34.	cPr	H	
35.	cPr	H	
36.	Et	H	
37.	cPr	H	

10

20

30

40

38.	Et	H	
39.	cPr	H	
40.	Et	H	
41.	cPr	H	
42.	Et	H	

10

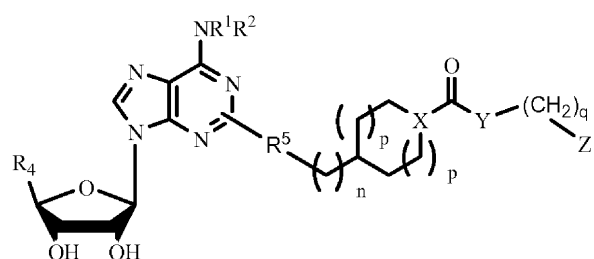
20

から選択される化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩であり、*が結合点を意味する、請求項9記載の使用。

【請求項 1 1】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、式IIの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である、請求項1記載の使用：

30



II

式中、

40

R¹およびR²は、独立して、H、(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₈)アルキレン、アリール、アリール(C₁~C₈)アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレン、ジアリール(C₁~C₈)アルキレン、およびジヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレンからなる群より選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール環は、フルオロ、クロロ、ヨード、プロモ、メチル、トリフルオロメチル、およびメトキシから独立して選択される1~4個の基で置換されていてもよく、

各Rは、独立して、H、C₁~C₄アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、および(CH₂)_aシクロプロピルからなる群より選択され、

Xは、CHまたはNであり、ただし、XがCHの場合、Zは、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ならびにモノ-およびジ-(C₁~C₆-アルキル)アミノで置換され得ず、

50

Yは、O、NR¹、-(OCH₂CH₂O)_mCH₂-、および(NR¹CH₂CH₂O)_mCH₂-からなる群より選択され、ただし、YがOまたはNR¹の場合、少なくとも1つの置換基がZ上に存在し、

Zは、5員ヘテロアリール、6員アリール、6員ヘテロアリール、炭素環式ビアリール、および複素環式ビアリールからなる群より選択され、ここで、Zに対するYの結合点は、Z上の炭素原子であり、ここで、Zは、F、Cl、Br、I、(C₁~C₄)アルキル、-(CH₂)_aOR³、(CH₂)_aNR³R³、-NHOH、-NR³NR³R³、ニトロ、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aCO₂R³、-(CH₂)_aCONR³R³、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群より独立して選択される0~4個の基で置換されているか、

あるいは、YおよびZと一緒に、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはテトラヒドロキノリニル部分を形成し、ここで、結合点は、環窒素を介しており、かつ該インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはテトラヒドロキノリニル部分は、F、Cl、Br、I、C₁~C₄アルキル、-(CH₂)_aOR³、-(CH₂)_aNR³R³、-NHOH、-NR³NR³R³、NO₂、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aCO₂R³、-(CH₂)_aCONR³R³、CF₃、およびOCF₃からなる群より独立して選択される0~4個の基で置換されており、

R³は、H、(C₁~C₆)アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

R⁴は、CH₂OR、C(O)NRR、およびCO₂Rからなる群より選択され、

R⁵は、CH₂CH₂、CH=CH、およびC Cからなる群より選択され、

aは、0、1、および2から選択され、

mは、1、2、および3から選択され、

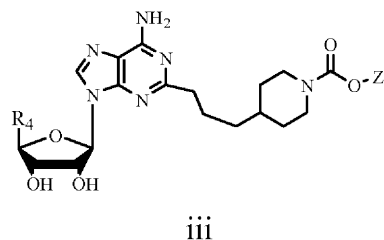
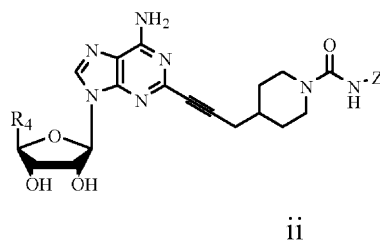
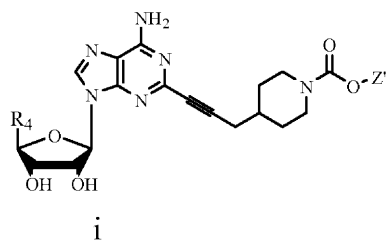
nは、0、1、および2から選択され、

各pは、0、1、および2から独立に選択され、かつ

qは、0、1、および2から選択される。



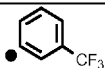
【請求項12】


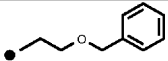
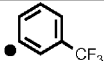
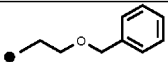

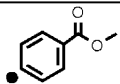
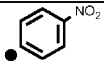

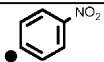
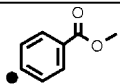
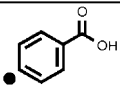
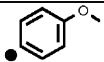


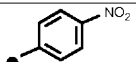
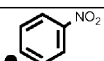


A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、以下の表の化合物から選択される化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩である、請求項11記載の使用：



式中、

R⁴=A : CH₂OH ; B : C(O)Nエチル ; C : C(O)Nシクロプロピルであり、特記しない限り、該化合物は式(i)の化合物である

実施例番号	R ⁴	Z'
1	C	
2	C	
3	C	




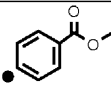




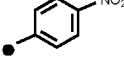


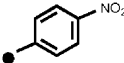



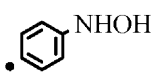

4	A	
5	C	
6	A	
7	A	
8	C	
9	C	
10	C	
11	A	
12	A	
13	A	
14	C	
15	B	
16	B	
17	C	
18	C	
19	B	
20	C	
21	C	

10

20

30

40

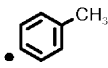
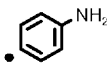
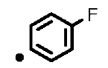
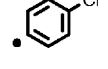
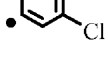
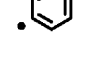
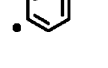
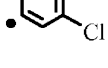
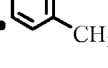
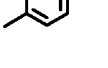
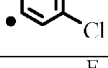
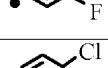
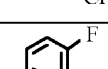
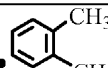

22	C	
23	C	
24	B	
25	B	
26	B	
27	A	
28	A	
29	A	
30	A	
31	B	
32	B	
33	B	
34	B	
35	A	
36	A	
37 (iii)	B	
38 (iii)	C	

10

20

30

40

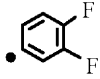
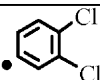
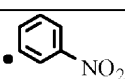
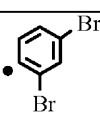
39 (iii)	C	
40 (iii)	C	
41 (iii)	C	
42	C	
43 (ii)	C	
44 (ii)	A	
45 (ii)	A	
46 (ii)	A	
47 (ii)	C	
48 (ii)	C	
49	B	
50	B	
51	C	
52	C	
53	A	

10

20

30

40

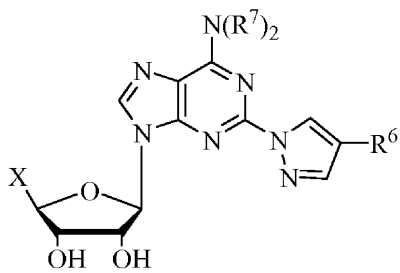
54	A	
55	A	
56	C	
57	C	

10

。

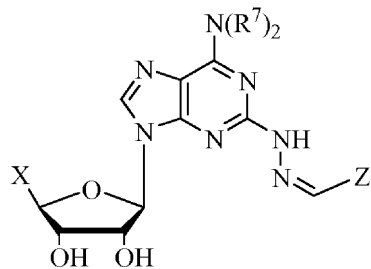
【請求項 1 3】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、式 (Ib) ~ (Id) の化合物



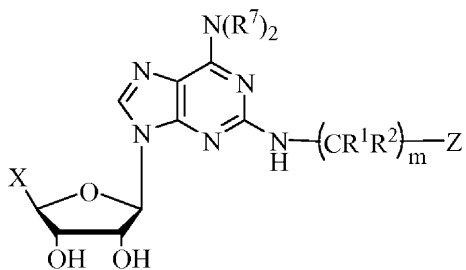
(Ib)

20



(Ic)

30



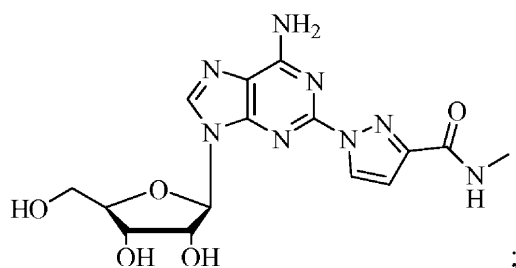
(Id)

40

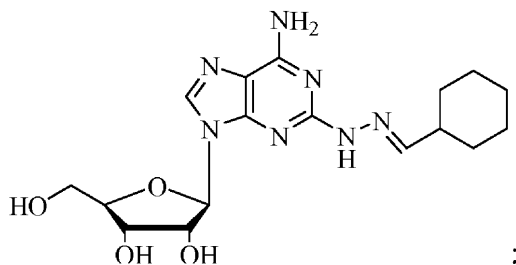
またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の使用。

【請求項 1 4】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、

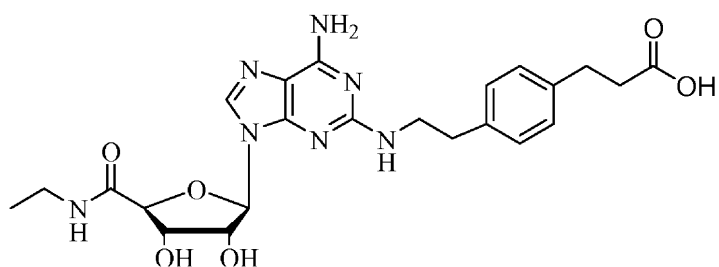


;



;

10

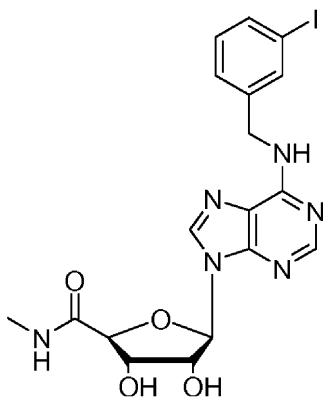


20

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1記載の使用。

【請求項 15】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、以下の式の化合物

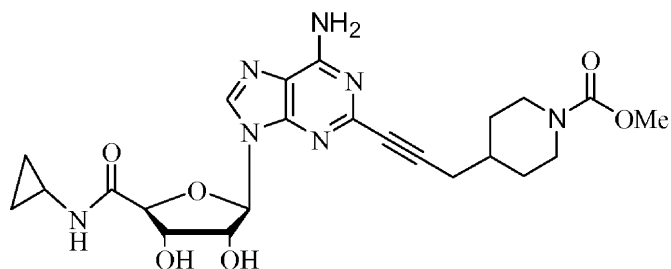


30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の使用。

【請求項 16】

A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、以下の式の化合物



40

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

合衆国政府資金による研究に関する声明

本発明は、国立衛生研究所からのNIH交付金DA015642およびDA017670によって一部資金提供を受けている。合衆国政府は、本発明において一定の権利を有し得る。

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、2008年1月9日に出願された米国仮出願第61/019,912号の優先権利益を主張するものであり、なお、該刊行物は、参照によりその全体が明確に本明細書に組み込まれる。

10

【0003】

発明の分野

本発明は、 A_{2A} アデノシン受容体 (AR) のアゴニストを髄腔内に使用する神経障害性疼痛の治療法に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

活性化された脊髄小膠細胞および星状細胞は、神経障害性疼痛の発生および維持に寄与すると考えられる。特に、活性化された神経膠は、少なくとも部分的に、それによる炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン-1 (IL1)、腫瘍壊死因子 (TNF)、およびIL6の放出を介して寄与していると考えられる (概説については、Watkins et al., Trends in Neurosci. (2001)24:450-455 (非特許文献1) を参照のこと)。これらの炎症誘発性サイトカインは、入ってくる知覚神経終末からの「疼痛」神経伝達物質の放出を強めることによって、並びに脊髄後角疼痛伝達神経細胞の興奮性を強めることによって疼痛を増幅させる (Reeve et al., Eur. J. Pain (2000)4:247-257 (非特許文献2); Watkins et al., Trends in Neurosci. (2001)24:450-455 (非特許文献1))。

20

【0005】

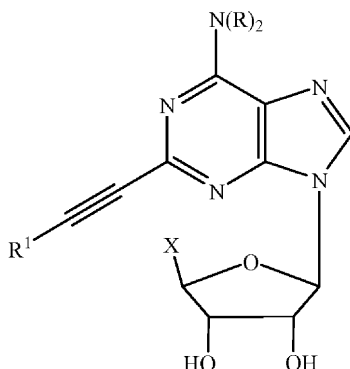
残念ながら、神経障害性疼痛は未だ大きな未解決の問題であり、有効な新規の治療法の同定を必要としている。アデノシンは、神経細胞および非神経細胞の機能を調節する神経調節物質、並びに免疫細胞の抗炎症作用物質として機能する免疫調節物質である。アデノシンは、4つの異なるサブタイプのアデノシン受容体に作用し、ここで、循環免疫細胞において $A_{2A}R$ (アデノシン $2A$ 受容体) に対して選択的な作用物質が、炎症誘発性サイトカイン放出を減少させ、かつ強力な抗炎症性サイトカインであるインターロイキン-10 (IL-10) を増加させる。脊髄内の小膠細胞は、重要な常在性免疫細胞であり、慢性的疼痛に關与する媒介物質の誘発と産生維持に根本的に關与している。したがって、 $A_{2A}R$ アゴニストは、神経障害性疼痛に対する潜在的に強力な治療物質であり得ることが想定された。

30

【0006】

現在、様々な A_{2A} アデノシン受容体アゴニストが、当技術分野において公知である。これには、以下の一般式を有する化合物が記載されている、Lindenらに対する米国特許第6,232,297号 (特許文献1) が含まれる：

40

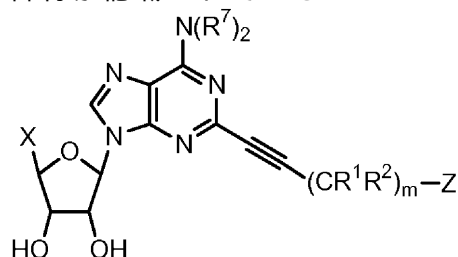


50

式中、各RはHであり得、Xはエチルアミノカルボニルであり得、かつR¹は4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル (DWH-146e) である。これらの化合物は、A_{2A}アゴニストとして報告されている。

【0007】

Lindenらに対する米国特許第7,214,665号 (特許文献2) では、以下の一般式を有する化合物が記載されている：

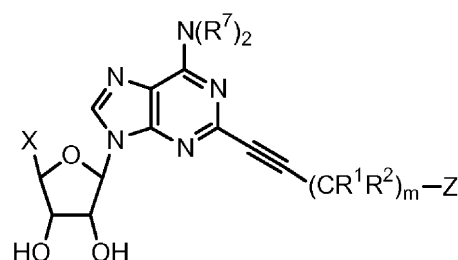


10

式中、R⁷はHであり得、Xはエーテルまたはアミドであり得、CR¹R²はCH₂であり得、かつZは複素環であり得る。これらの化合物は、A_{2A}アゴニストとして報告されている。

【0008】

Riegerらに対する米国特許出願第2006/004088号 (特許文献3) では、以下の一般式を有する化合物が記載されている：

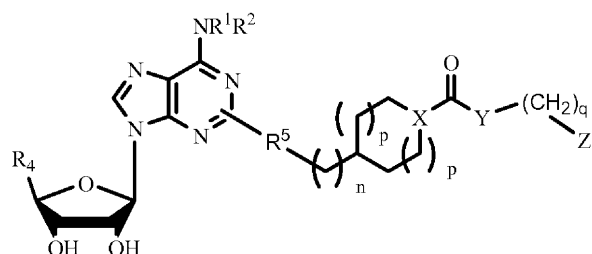


20

式中、R⁷は、Hであり得、Xは、シクロアルキル置換エーテルまたはアミドであり得、CR¹R²は、CH₂であり得、かつZは、複素環であり得る。これらの化合物は、A_{2A}アゴニストとして報告されている。

【0009】

Riegerらに対する米国特許出願第2007/0270373号 (特許文献4) では、以下の一般式を有する化合物が記載されている：



30

式中、NR¹R²はNH₂であり得、R⁴はエーテルまたはアミドであり得、R⁵はエチニルであり得、YはOまたはNR¹であり得、かつZはアリールまたはヘテロアリールであり得る。これらの化合物は、A_{2A}アゴニストとして報告されている。

40

【0010】

G.Cristalli (米国特許第5,593,975号 (特許文献5)) では、2-アリールエチニル、2-シクロアルキルエチニル、もしくは2-ヒドロキシアルキルエチニル誘導体が記載されており、ここで、リボシド残基は、カルボキシアミノ、または置換されたカルボキシアミノで置換されている。これらの化合物は、A_{2A}アゴニストとして報告されている。

【0011】

上記の観点から、神経障害性疼痛を治療する新規の方法を見つけることが望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 1 2 】

【特許文献 1】米国特許第6,232,297号

【特許文献 2】米国特許第7,214,665号

【特許文献 3】米国特許出願第2006/004088号

【特許文献 4】米国特許出願第2007/0270373号

【特許文献 5】米国特許第5,593,975号

【非特許文献】

【 0 0 1 3 】

【非特許文献 1】Watkins et al., Trends in Neurosci. (2001)24:450-455

【非特許文献 2】Reeve et al., Eur. J. Pain (2000)4:247-257

10

【発明の概要】

【 0 0 1 4 】

本発明は、それを必要とする患者に対して治療有効量のA_{2A}アデノシン受容体アゴニストを髄腔内に投与する工程を含む、神経障害性疼痛の治療法を提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明は、有効量のA_{2A}アデノシン受容体アゴニストおよび薬学的に許容される賦形剤を含む、神経障害性疼痛の治療に有益な薬学的組成物（例えば、髄液腔内投与に適した組成物）も提供する。

【 0 0 1 6 】

本発明は、薬物療法での使用のための本発明の化合物も提供する。

20

【 0 0 1 7 】

本発明は、神経障害性疼痛の治療用の医薬の製造のための本発明の化合物の使用も提供する。

【 0 0 1 8 】

本発明のこれらの局面および他の局面は、A_{2A}アゴニストの髄腔内投与によって神経障害性疼痛を治療することができるという発見によって達成された。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 9 】

【図 1】片側性の慢性絞扼性神経損傷（CCI）疼痛モデルを用いた、ラットにおけるCGS21680（3-[4-[2-[6-アミノ-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(エチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロキシ-オキソラン-2-イル]プリン-2-イル]アミノ]エチル]フェニル]プロパン酸）、およびATL313（4-{3-[6-アミノ-9-(5-シクロプロピルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル）の効果を示す。

30

【図 2】CCI手術および共投与の10～14日後の、ATL313およびZM241385（A_{2A}アンタゴニスト）（4-(2-[7-アミノ-2-(2-フリル[1,2,4]-トリアゾロ{2,3-[1,3,5]トリアジン-5-イル-アミノエチル]フェノール）の同時（上の図）共投与の効果、および、ATL313投与の1週間後にZM241385を投与した共投与の効果を示す。

【図 3】CCI疼痛モデルを使用した、CGS21680、ATL313、化合物A（4-{3-[6-アミノ-9-(5-シクロプロピルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}-ピペリジン-1-カルボン酸2-メトキシフェニルエステル）、化合物B（4-{3-[6-アミノ-9-(5-シクロプロピルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}-ピペリジン-1-カルボン酸シクロブチルエステル）、および化合物C（4-{3-[6-アミノ-9-(5-シクロプロピルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-2-イル]-プロパ-2-イニル}-ピペリジン-1-カルボン酸シクロプロピルメチルエステル）の効果を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 0 】

発明の詳細な説明

ある態様において、本発明は、それを必要とする患者に対して治療有効量のA_{2A}アデノ

50

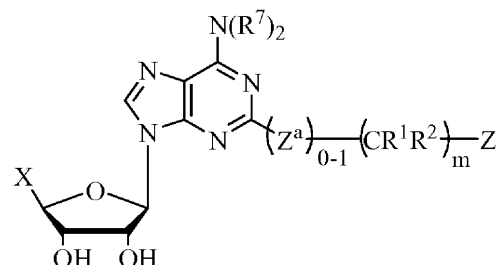
シン受容体アゴニストを髄腔内に投与する工程を含む、神経障害性疼痛を治療するための新規の治療法を提供する。

【 0 0 2 1 】

驚いたことに、神経障害性疼痛に対する A_{2A} アゴニストの効果は、非常に長い持続期間を有し得ることが発見された。したがって、毎日、毎週（例えば、1、2、3、4、5、または6週間の投与間隔）、隔週、毎月、あるいは隔月の投与計画でさえ、該アゴニストの投与には望ましいかもしれない。

【 0 0 2 2 】

本発明の実施において有用であると予想される A_{2A} アデノシン受容体のアゴニストの例としては、下記の式Iを有する化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が挙げられる：



I

式中、

Z^a は、C、C、O、NH、または $NHN=CR^{3a}$ であり、

Zは、 $CR^3R^4R^5$ または NR^4R^5 であり、

各 R^1 は、独立して、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $R^aS(=O)_2-$ 、または $-N=NR^b$ であり、

各 R^2 は、独立して、水素、ハロ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-であり、

あるいは、 R^1 および R^2 並びにそれらが結合している原子が、 $C=O$ 、 $C=S$ 、または $C=NR^d$ であり、

R^4 および R^5 は、独立して、Hまたは $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、

あるいは、 R^4 および R^5 が、それらが結合している原子と一緒に、単環式、二環式、または多環式でありかつ非ペルオキシドのオキシ $(-O-)$ 、チオ $(-S-)$ 、スルフィニル $(-SO-)$ 、スルホニル $(-S(O)_2-)$ 、またはアミン $(-NR^b-)$ から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有していてもよい3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有する、飽和環、部分的な不飽和環、または芳香族環を環中に形成し、

ここで、 R^4 および R^5 は、独立して、0～3個の R^6 基で置換されているか、または R^4 および R^5 を含む任意の環が、0～6個の R^6 基で置換されており、

各 R^6 は、独立して、水素、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ ビシクロアルキル、複素環、複素環 $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン-、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $R^bR^cNC(=O)O-$ 、 $R^aOC(=O)N(R^b)-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=O)N(R^b)-$ 、 $R^bR^cNC(=S)N(R^b)-$ 、 $-OPO_3R^a$ 、 $R^aOC(=S)-$ 、 $R^aC(=S)-$ 、 $-SSR^a$ 、 $R^aS(=O)-$ 、 $R^aS(=O)_2-$ 、または $-N=NR^b$ であるか、あるいは2つの R^6 基およびそれらが結合している原子が、 $C=O$ 、 $C=S$

であるか、あるいは2つの R^6 基が、それらが結合している原子と一緒に、1~6個の炭素原子と、非ペルオキシドのオキシ(-O-)、チオ(-S-)、スルフィニル(-SO-)、スルホニル(-S(O)₂-)、またはアミン(-NR^b-)から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子とを含む炭素環または複素環を環中に形成し得、

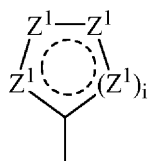
R^3 は、水素、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁~C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₃~C₈)シクロアルキル、複素環、複素環(C₁~C₈)アルキレン-、アリール、アリール(C₁~C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、OCO₂R^a、R^bR^cNC(=O)O-、R^aOC(=O)N(R^b)-、R^bR^cN-、R^bR^cNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=S)N(R^b)-、-OP(O)₃R^a、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)-、R^aS(=O)₂-、-NNR^bであるか、あるいは、CR⁴R⁵から形成される環がアリールもしくはヘテロアリールであるまたは部分的に不飽和である場合、 R^3 は存在せず、

R^{3a} は、水素、(C₁~C₈)アルキル、またはアリールであり、

各 R^7 は、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、アリール、アリール(C₁~C₈)アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレン-であり、

Xは、-CH₂OR^a、-CO₂R^a、-CH₂OC(O)R^a、-C(O)NR^bR^c、-CH₂SR^a、-C(S)OR^a、-CH₂OC(S)R^a、-C(S)NR^bR^c、または-CH₂N(R^b)(R^c)であり、

あるいは、Xは、以下の式の芳香族環であり、



各 Z^1 は、非ペルオキシドのオキシ(-O-)、S(O)_{0~2}、-C(R⁸)-、またはアミン(-NR⁸-)であり、ただし、少なくとも1つの Z^1 は、非ペルオキシドのオキシ(-O-)、チオ(-S-)、スルフィニル(-SO-)、スルホニル(-S(O)₂-)、またはアミン(-NR⁸-)であり、

各 R^8 は、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₁~C₈)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₈)アルキレン、(C₃~C₈)シクロアルケニル、(C₃~C₈)シクロアルケニル(C₁~C₈)アルキレン、アリール、アリール(C₁~C₈)アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレンであり、ここで、 R^8 の任意のアルキルまたはアルケニル基は、-O-、-S-、または-N(R^a)-で分断されていてもよく、

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^6 、 R^7 、および R^8 の任意のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール基は、炭素において、ハロ、-OR^a、-SR^a、(C₁~C₈)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₂)ビスシクロアルキル、複素環、複素環(C₁~C₈)アルキレン-、アリール、アリールオキシ、アリール(C₁~C₈)アルキレン-、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレン-、-CO₂R^a、R^aC(=O)O-、R^aC(=O)-、-OCO₂R^a、R^bR^cNC(=O)O-、R^aOC(=O)N(R^b)-、R^bR^cN-、R^bR^cNC(=O)-、R^aC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=O)N(R^b)-、R^bR^cNC(=S)N(R^b)-、-OPO₃R^a、R^aOC(=S)-、R^aC(=S)-、-SSR^a、R^aS(=O)_p-、R^bR^cNS(O)_p-、および-N=NR^bからなる群より選択される1個以上(例えば、1、2、3、または4個)の置換基で置換されていてもよく、

ここで、任意の(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₆~C₁₂)ビスシクロアルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルカノイル、(C₁~C₈)アルキレン、または複素環は、部分的に不飽和であってもよく、

各 R^a 、 R^b 、および R^c は、独立して、水素、(C₁~C₁₂)アルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルコキシ-(C₁~C₁₂)アルキレン、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル-(C₁~C₁₂)アルキレン、(C₁~C₈)アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール(C₁~C₈)アルキレン、複素環、複素環(C₁~C₈)アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレンであるか、

あるいは、 R^b および R^c は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し、

ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c の任意のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール基は、炭素において、ハロ、 $-(CH_2)_aOR^e$ 、 $-(CH_2)_aSR^e$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(CH_2)_aCN$ 、 $(CH_2)_aNO_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-(CH_2)_aCO_2R^3$ 、 $(CH_2)_aNR^eR^e$ 、および $(CH_2)_aC(O)NR^eR^e$ からなる群より選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、

R^d は、水素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R^e は、独立して、Hおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され、

aは、0、1、または2であり、

iは、1または2であり、

mは、0～8であり、かつ

pは、0～2であり、

ただし、Zが NR^4R^5 の場合、mは少なくとも1である。

10

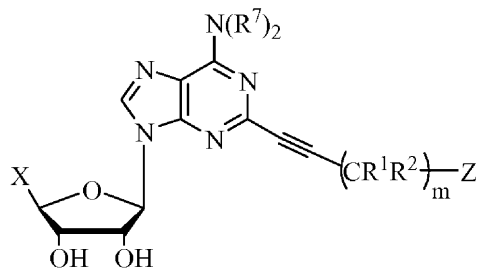
【0023】

基、置換基、および範囲について下記に列举される具体的な意義 (value) は、単に例示のためであり、それらは、他の定義された意義や、基および置換基について定義された範囲内の他の意義を排除するものではない。

【0024】

例えば、具体的な意義としては、以下の式(Ia)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる：

20



(Ia)

30

式中、

R^1 は、水素、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OAc$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHAc$ であり、

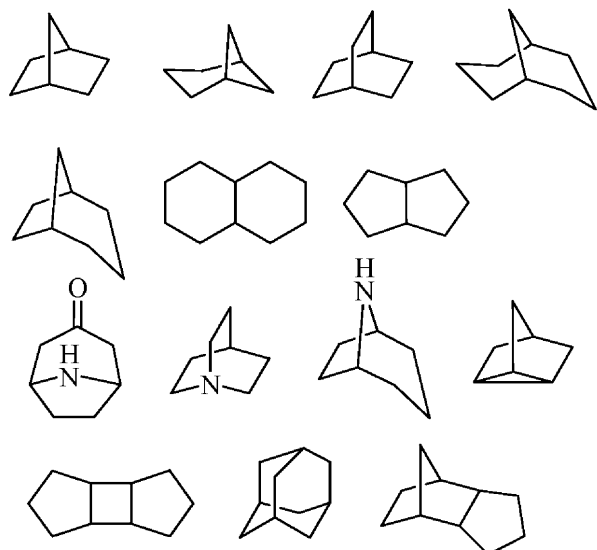
R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、シクロプロピル、シクロヘキシル、またはベンジルであり、

R^3 は、水素、 OH 、 OMe 、 OAc 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $NHAc$ であり、

CR^4R^5 または NR^4R^5 は、0～2個の R^6 基で置換されていてもよく、かつ、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジン、ジヒドロ-ピリジン、テトラヒドロ-ピリジン、ピリジン、ピペラジン、テトラヒドロ-ピラジン、ジヒドロ-ピラジン、ピラジン、ジヒドロ-ピリミジン、テトラヒドロ-ピリミジン、ヘキサヒドロ-ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ジヒドロ-イミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾール、ジヒドロ-ピラゾール、およびピラゾリジンであり、

40

あるいは、環 CR^4R^5 または NR^4R^5 は、0～4個 (例えば、0～2個) の R^6 基で置換されていてもよく、かつ、



10

からなる群より選択され、

R^6 は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^bR^cN- 、 $R^bR^cNC(=O)-$ 、またはアリールであり、

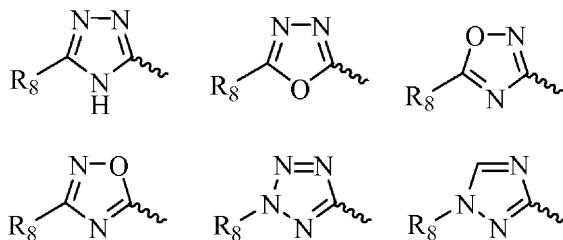
R^a 、 R^b 、および R^c は、独立して、水素、 $(C_3 \sim C_4)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、アリール、またはアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンであり、

各 R^7 は、独立して、水素、アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル)、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンであり、

R^8 は、メチル、エチル、プロピル、2-プロペニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、 $-(CH_2)_2CO_2CH_3$ 、または $-(CH_2)_2 \sim _3OH$ であり、

X は、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、または $-C(O)NR^bR^c$ であるか、

あるいは、X は、



30

から選択され、かつ

m は、0、1、または2である。

【0025】

さらなる具体的な意義としては、式(1a)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、

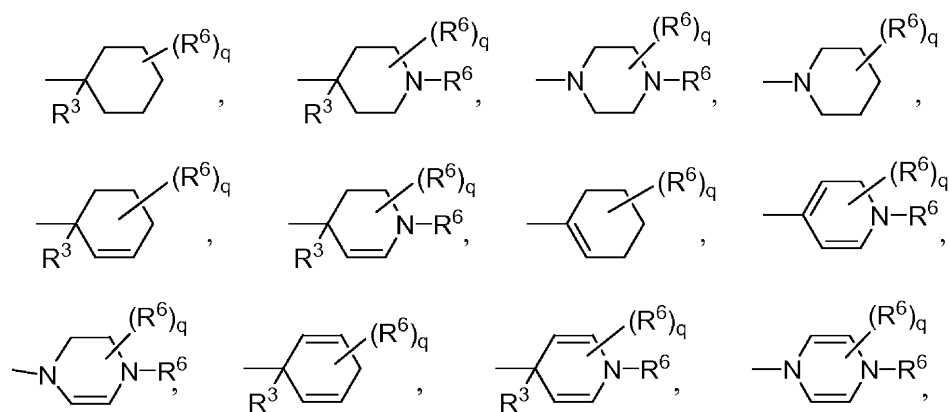
R^1 は、水素、OH、OMe、または NH_2 であり、

R^2 は、水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、

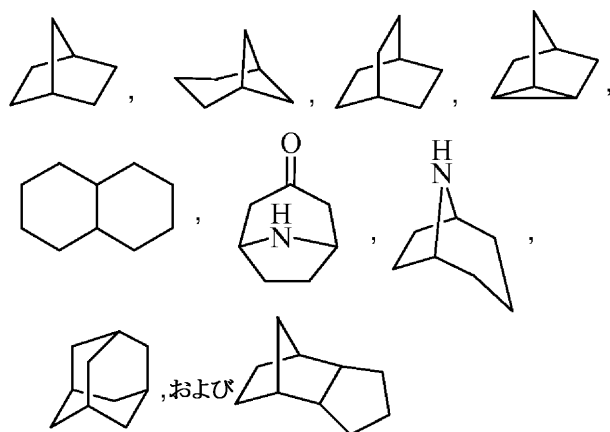
R^3 は、水素、OH、OMe、または NH_2 であり、

環 CR^4R^5 または NR^4R^5 は、

40



10



20

からなる群より選択され、

式中、 q は0～4（例えば、0～2）であり、

R^6 は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $R^aC(=O)-$ 、 $R^aC(=O)O-$ 、 R^bR^cN- 、 R^bR^cN
 $C(=O)-$ 、またはアリールであり、

R^a および R^b は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、エチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、またはベンジルであり、

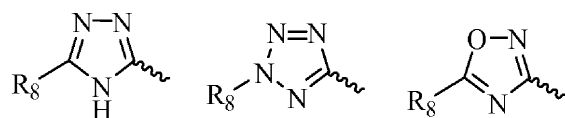
$N(R^7)_2$ は、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ；エチルアミノ；ペンチルアミノ、ジフェニルエチルアミノ、(ピリジニルメチル)アミノ、(ピリジニル)(メチル)アミノ、ジエチルアミノ、またはベンジルアミノであり、かつ

30

R^8 は、メチル、エチル、プロピル、またはシクロプロピルであり、

X は、 $-CH_2OR^a$ または $-C(O)NR^bR^c$ であるか、

あるいは、 X は、



から選択される。

40

【0026】

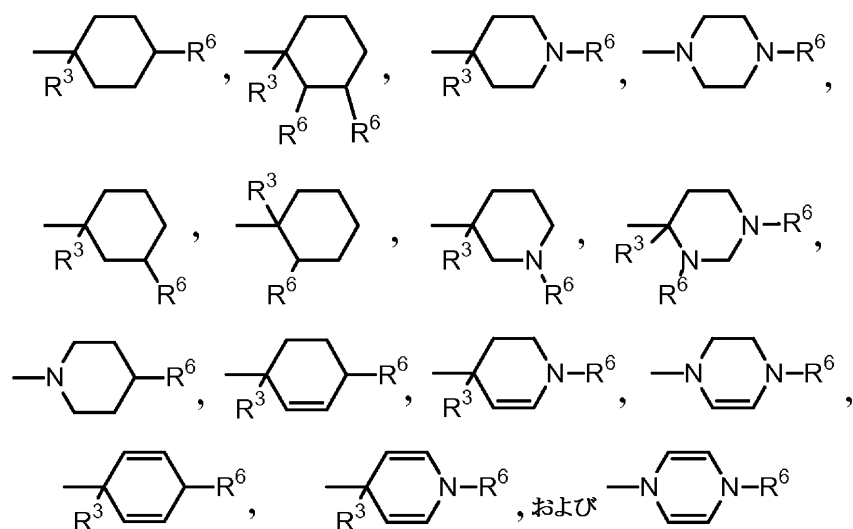
さらなる具体的な意義としては、式(1a)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、

R^1 は、水素、OH、または NH_2 であり、

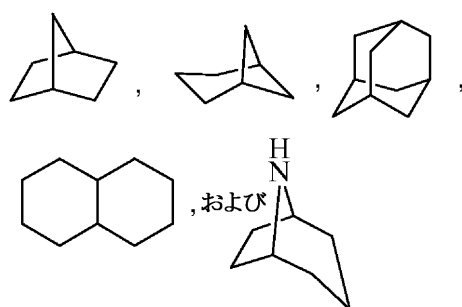
R^2 は、水素またはメチルであり、

R^3 は、水素、OH、または NH_2 であり、

環 CR^4R^5 または NR^4R^5 は、



10



20

からなる群より選択され、

式中、qは0～2であり、

R^6 は、水素、メチル、エチル、t-ブチル、フェニル、 $-\text{CO}_2R^a-\text{CONR}^bR^c$ 、または $R^a\text{C}(=\text{O})-$ であり、

R^b はHであり、

R^a は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、エチルヘキシルシクロプロピル、およびシクロブチルであり、

30

$\text{N}(R^7)_2$ は、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ；エチルアミノ；ジエチルアミノ、またはベンジルアミノである。

【0027】

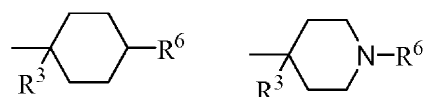
さらなる具体的な意義としては、式(1a)を有する化合物およびその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、

R^1 は、水素またはOHであり、

R^2 は水素であり、

R^3 は、水素またはOHであり、

環 CR^4R^5 または NR^4R^5 は、



40

からなる群より選択され、

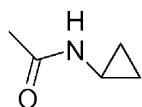
R^6 は、水素、メチル、エチル、 $-\text{CO}_2R^a$ 、および $-\text{CONR}^bR^c$ であり、

R^b はHであり、

R^a は、メチル、エチル、i-プロピル、i-ブチル、tert-ブチル、およびシクロプロピルであり、

$\text{N}(R^7)_2$ は、アミノまたはメチルアミノであり、

Xは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、



、 $C(O)NHCH_3$ 、または $-C(O)NHCH_2CH_3$ である。

【 0 0 2 8 】

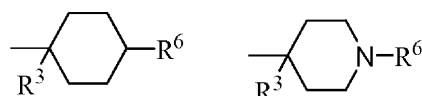
さらなる具体的な意義としては、 R^4 、 R^5 、およびそれらが結合している原子を含む環が、2-メチルシクロヘキサン、2,2-ジメチルシクロヘキサン、2-フェニルシクロヘキサン、2-エチルシクロヘキサン、2,2-ジエチルシクロヘキサン、2-tert-ブチルシクロヘキサン、3-メチルシクロヘキサン、3,3-ジメチルシクロヘキサン、4-メチルシクロヘキサン、4-エチルシクロヘキサン、4-フェニルシクロヘキサン、4-tert-ブチルシクロヘキサン、4-カルボキシメチルシクロヘキサン、4-カルボキシエチルシクロヘキサン、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン、2,4-ジメチルシクロペンタン、4-シクロヘキサンカルボン酸、4-シクロヘキサンカルボン酸エステル、4-メチルオキシアルカノイル-シクロヘキサン、4-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、4-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、4-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル、tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、または1-ピペリジン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、3-ピペリジン、3-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、3-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、1-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル、または1-ピペリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルである化合物、またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

10

20

【 0 0 2 9 】

さらなる具体的な意義としては、式(1a)を有する化合物が挙げられ、式中、 R^1 は、水素またはOHであり、 R^2 は水素であり、 R^3 は、水素またはOHであり、環 CR^4R^5 または NR^4R^5 は、



30

からなる群より選択され、

R^6 は、 $-CO_2R^a$ であり、

R^a は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキレン、複素環、および複素環- $(C_1 \sim C_3)$ アルキレンであり、

ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c の任意のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール基は、炭素において、ハロ、 OR^e 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CN$ 、 NO_2 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 CO_2R^3 、 NR^eR^e 、および $C(O)NR^eR^e$ からなる群より選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

40

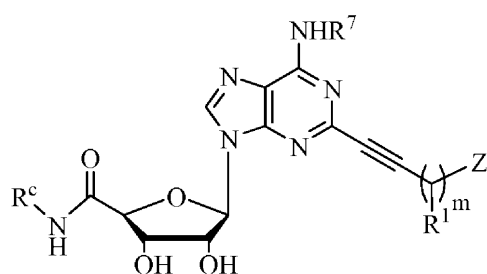
R^e は、独立して、Hおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択される。

【 0 0 3 0 】

本発明において有用であることが予想される例示的な化合物を下記の表Aに示す。

【 0 0 3 1 】

(表 A)

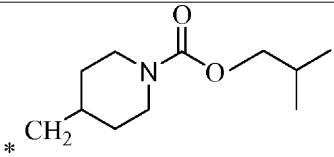
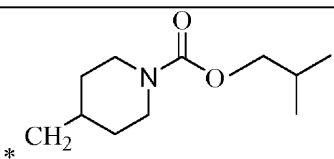
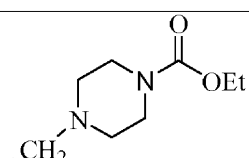
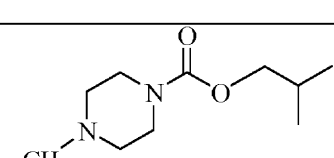
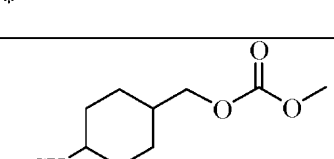
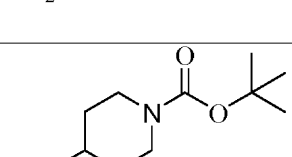
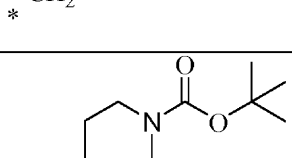
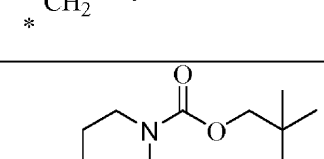


実施例 番号	R ^c	R ⁷	-(R ¹) _m -Z
1.	Et	H	
2.	Et	H	
3.	cPr	H	
4.	Et	H	
5.	cPr	H	

10

20

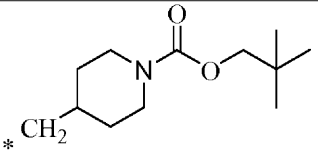
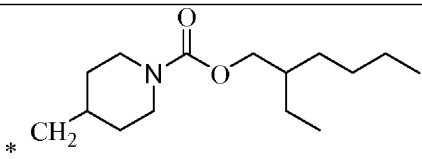
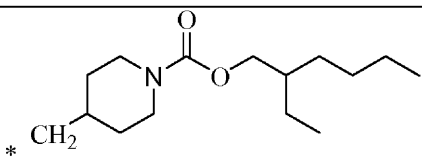
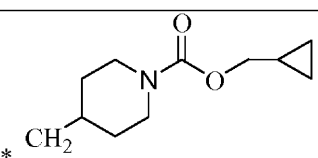
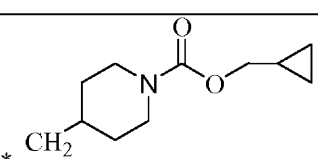
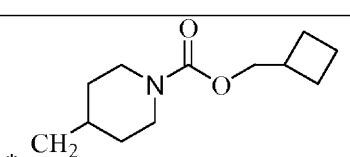
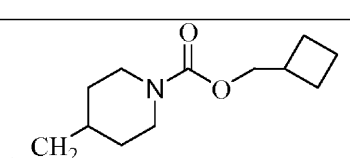
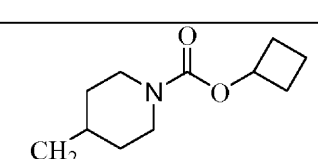
30

6.	Et	H	
7.	cPr	H	
8.	Et	H	
9.	Et	H	
10.	Et	H	
11.	Et	H	
12.	cPr	H	
13.	Et	H	

10

20

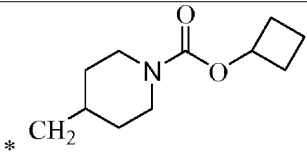
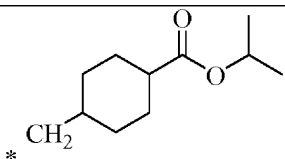
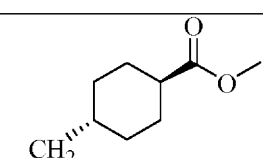
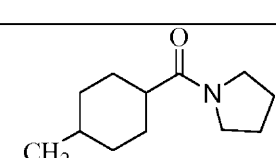
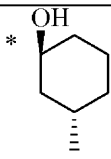
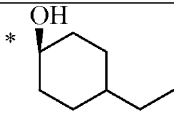
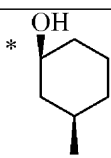
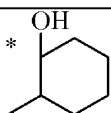
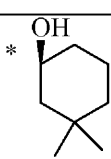
30

14.	cPr	H	
15.	Et	H	
16.	cPr	H	
17.	cPr	H	
18.	Et	H	
19.	cPr	H	
20.	Et	H	
21.	cPr	H	

10

20

30

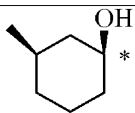
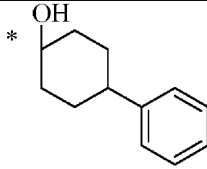
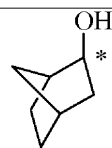
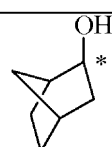

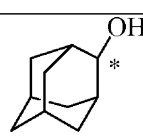
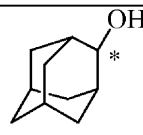
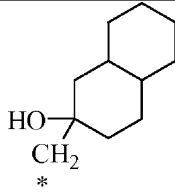
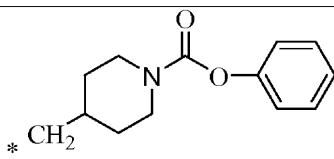
22.	Et	H	
23.	Et	H	
24.	cPr	H	
25.	Et	H	
26.	Et	H	
27.	Et	H	
28.	Et	H	
29.	Et	H	
30.	Et	H	

10

20

30

40

31.	cPr	H	
32.	Et	H	
33.	Et	H	
34.	cPr	H	
35.	cPr	H	
36.	Et	H	
37.	cPr	H	
38.	Et	H	
39.	cPr	H	

10

20

30

40

40.	Et	H	
41.	cPr	H	
42.	Et	H	

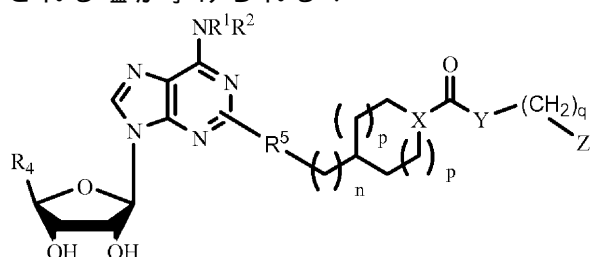
10

* は結合点を意味する。

【 0 0 3 2 】

本発明の実施において有用であることが予想されるA_{2A}アデノシン受容体のアゴニストのさらなる例としては、式IIを有する化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が挙げられる：

20



II

式中、

R¹およびR²は、独立して、H、(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₈)アルキレン、アリール、アリール(C₁~C₈)アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレン、ジアリール(C₁~C₈)アルキレン、およびジヘテロアリール(C₁~C₈)アルキレンからなる群より選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール環は、フルオロ、クロロ、ヨード、ブロモ、メチル、トリフルオロメチル、およびメトキシから独立して選択される1~4個の基で置換されていてもよく、

30

各Rは、独立して、H、C₁~C₄アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、および(CH₂)_aシクロプロピルからなる群より選択され、

Xは、CHまたはNであり、ただし、XがCHの場合、Zは、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシル、アミノ、ならびにモノ-およびジ-(C₁~C₆-アルキル)アミノで置換され得ず、

Yは、O、NR¹、-(OCH₂CH₂O)_mCH₂-、および(NR¹CH₂CH₂O)_mCH₂-からなる群より選択され、ただし、YがOまたはNR¹の場合、少なくとも1つの置換基がZ上に存在し、

40

Zは、5員ヘテロアリール、6員アリール、6員ヘテロアリール、炭素環式ビアリール、および複素環式ビアリールからなる群より選択され、ここで、Zに対するYの結合点は、Z上の炭素原子であり、ここで、Zは、F、Cl、Br、I、(C₁~C₄)アルキル、-(CH₂)_aOR³、(CH₂)_aNR³R³、-NHOH、-NR³NR³R³、ニトロ、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aCO₂R³、-(CH₂)_aCONR³R³、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群より独立して選択される0~4個の基で置換されているか、

あるいは、YおよびZと一緒に、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはテトラヒドロキノリニル部分を形成し、ここで、結合点は、環窒素を介しており、かつ該インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒ

50

ドロイソキノリニル、またはテトラヒドロキノリニル部分は、F、Cl、Br、I、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(CH_2)_aOR^3$ 、 $-(CH_2)_aNR^3R^3$ 、 $-NHOH$ 、 $NR^3NR^3R^3$ 、 NO_2 、 $-(CH_2)_aCN$ 、 $-(CH_2)_aCO_2R^3$ 、 $-(CH_2)_aCONR^3R^3$ 、 CF_3 、および OCF_3 からなる群より独立して選択される0~4個の基で置換されており、

R^3 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

R^4 は、 CH_2OR 、 $C(O)NRR$ 、および CO_2R からなる群より選択され、

R^5 は、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、およびC Cからなる群より選択され、

aは、0、1、および2から選択され、

mは、1、2、および3から選択され、

nは、0、1、および2から選択され、

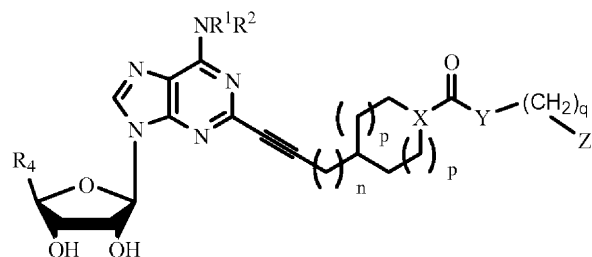
各pは、0、1、および2から独立して選択され、かつ

qは、0、1、および2から選択される。

10

【 0 0 3 3 】

さらなる具体的な意義としては、式IIaを有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

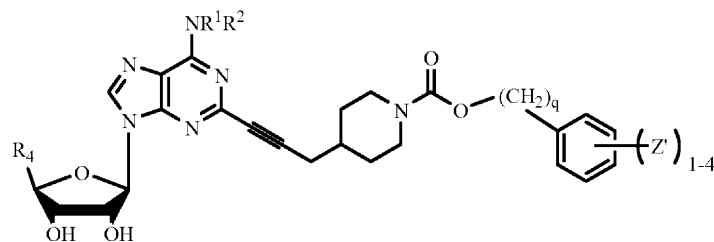


20

IIa

【 0 0 3 4 】

さらなる具体的な意義としては、式IIbを有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる：



30

IIb

式中、

各Z'はF、Cl、Br、I、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(CH_2)_aOR^3$ 、 $-(CH_2)_aNR^3R^3$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^3NR^3R^3$ 、 NO_2 、 $-(CH_2)_aCN$ 、 $-(CH_2)_aCO_2R^3$ 、 $(CH_2)_aCONR^3R^3$ 、 CF_3 、および OCF_3 からなる群より独立して選択される。

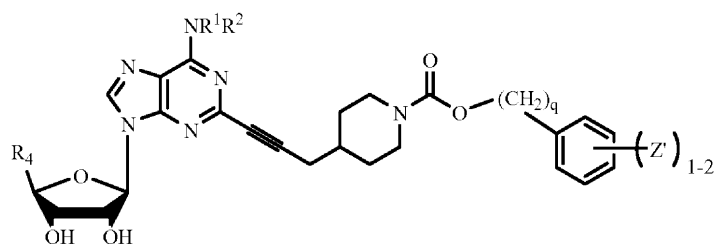
【 0 0 3 5 】

さらなる具体的な意義としては、RがH、メチル、エチル、またはシクロプロピルから選択される化合物が挙げられる。

【 0 0 3 6 】

さらなる具体的な意義としては、式IIcを有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

40



IIc

【 0 0 3 7 】

さらなる具体的な意義としては、Z'が、F、Cl、メチル、OR³、NO₂、CN、NR³R³、および CO₂R³からなる群より選択される化合物が挙げられる。 10

【 0 0 3 8 】

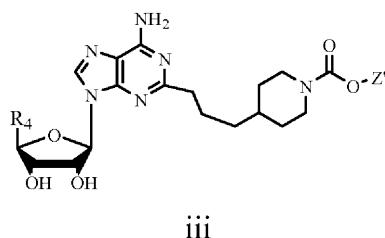
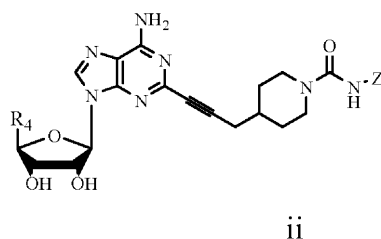
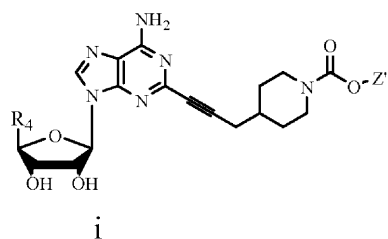
さらなる具体的な意義としては、R³がメチルまたは水素である化合物が挙げられる。

【 0 0 3 9 】

本発明において有用であることが予想されるさらなる例示的な化合物を下記の表Bに示す。

【 0 0 4 0 】



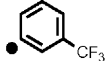

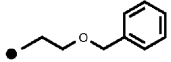
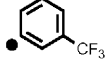
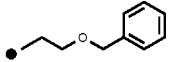

(表 B)



R⁴=A : CH₂OH ; B : C(O)Nエチル ; C : C(O)Nシクロプロピルである。
特記しない限り、化合物は式(i)の化合物である。

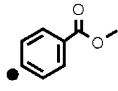
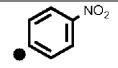
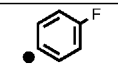
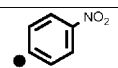
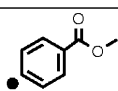
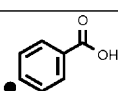
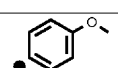
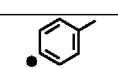
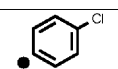
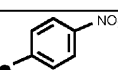
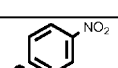
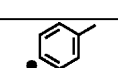
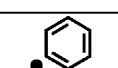
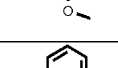
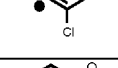
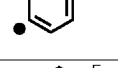
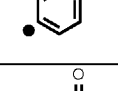
20

30

実施例番号	R ⁴	Z'
1	C	
2	C	
3	C	
4	A	
5	C	
6	A	
7	A	
8	C	

10

20





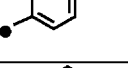


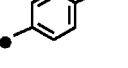



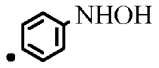




9	C	
10	C	
11	A	
12	A	
13	A	
14	C	
15	B	
16	B	
17	C	
18	C	
19	B	
20	C	
21	C	
22	C	
23	C	
24	B	
25	B	

10

20

30

40

26	B	
27	A	
28	A	
29	A	
30	A	
31	B	
32	B	
33	B	
34	B	
35	A	
36	A	
37 (iii)	B	
38 (iii)	C	
39 (iii)	C	
40 (iii)	C	
41 (iii)	C	

10

20

30

40

42	C	
43 (ii)	C	
44 (ii)	A	
45 (ii)	A	
46 (ii)	A	
47 (ii)	C	
48 (ii)	C	
49	B	
50	B	
51	C	
52	C	
53	A	
54	A	
55	A	
56	C	
57	C	

10

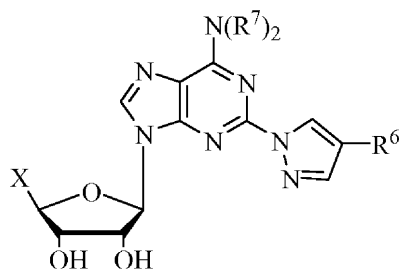
20

30

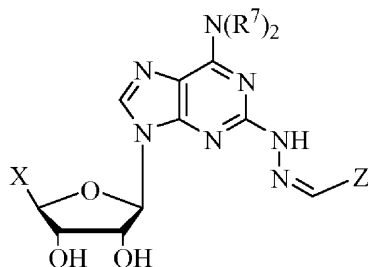
40

【 0 0 4 1 】

さらなる具体的な意義としては、式(1b)～(1d)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

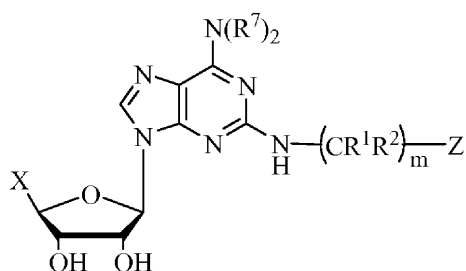


(Ib)



(Ic)

10



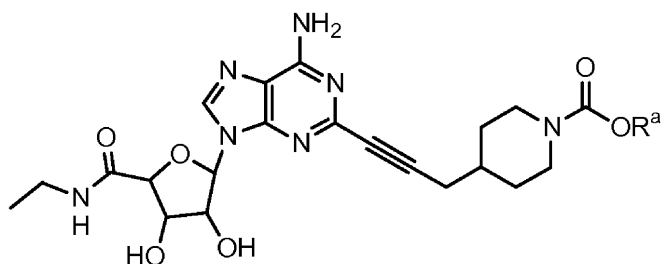
(Id)

20

【 0 0 4 2 】

本発明において有用であることが予想される A_{2A} アデノシン受容体アゴニストのさらなる例としては、下記の式4の化合物が挙げられる：

30



4

式中、 R^a は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、またはt-ブチルである。

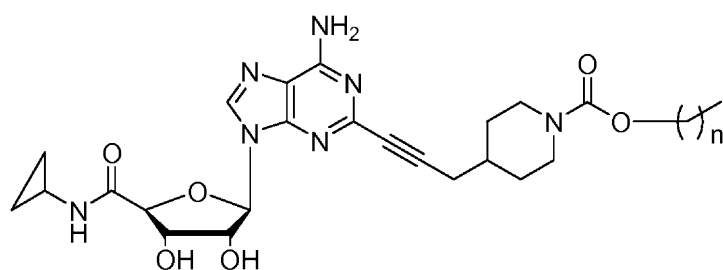
40

【 0 0 4 3 】

本発明において有用であることが予想される A_{2A} アデノシン受容体アゴニストのさらなる例としては、米国特許第6,232,297号および米国特許出願第2003/0186926(A1)号に記載されているものが挙げられる。

【 0 0 4 4 】

本発明において有用であることが予想される化合物のさらなる例としては、式(IA)が挙げられる。



(IA)

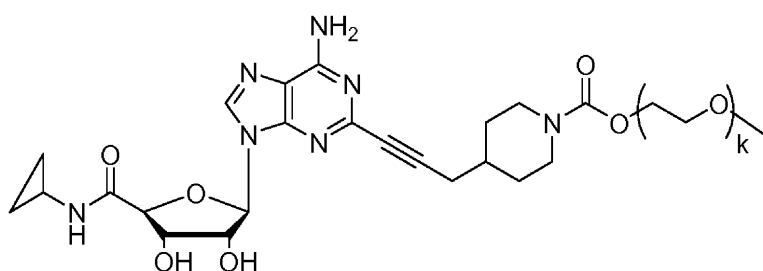
【 0 0 4 5 】

式(IA)において、nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または18である。別の群の具体的な化合物において、nは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または18である。

10

【 0 0 4 6 】

本発明において有用であることが予想されるA_{2A}アデノシン受容体アゴニストのさらなる例としては、式(1B)の化合物を含む本発明の化合物が挙げられる。



(IB)

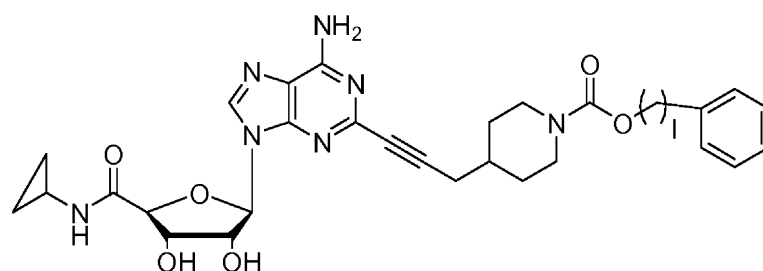
20

【 0 0 4 7 】

式(1B)において、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または18である。

【 0 0 4 8 】

本発明において有用であることが予想されるA_{2A}アデノシン受容体アゴニストのさらなる例としては、式(1C)を含む本発明の化合物が挙げられる：



(IC)

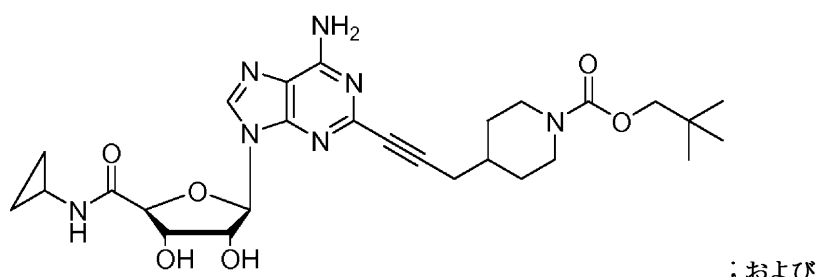
式中、 l は、 0 、 1 、 2 、 3 、または 4 である。

【 0 0 4 9 】

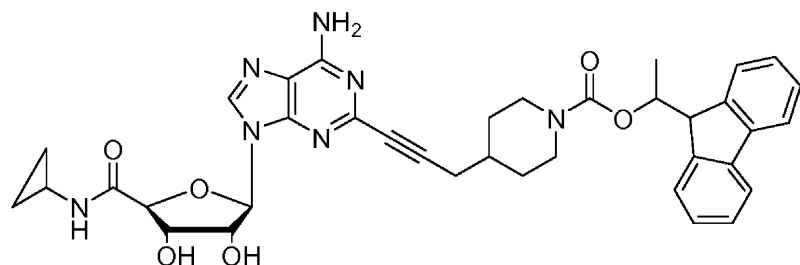
本発明の他の具体的な化合物としては、

30

40



10



が挙げられる。

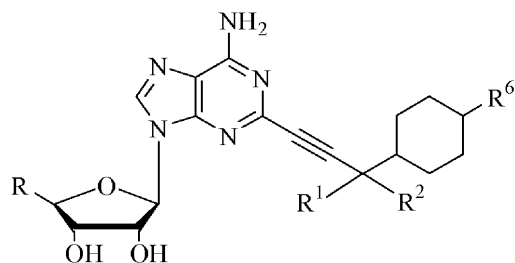
【 0 0 5 0 】

本発明において有用であることが予想される化合物のさらなる例を下記の表1、2、および3に示す。

20

【 0 0 5 1 】

【 表 1 】



30

化合物	R	R ¹	R ²	R ⁶
ATL2037	NECA	H	H	CH ₂ OH
MP9056	NECA	OH	H	CH ₂ OH
ATL146a	NECA	H	H	CO ₂ H
MP9057	NECA	OH	H	CO ₂ H
ATL146c	NECA	H	H	CO ₂ Me
MP9058	NECA	OH	H	CO ₂ Me
JR2145	CH ₂ OH	H	H	CO ₂ Me
MP9059	CH ₂ OH	OH	H	CO ₂ Me
ATL193	NECA	H	H	CH ₂ OAc
MP9060	NECA	OH	H	CH ₂ OAc
JR2147	CH ₂ OH	H	H	CH ₂ OAc
MP9061	CH ₂ OH	OH	H	CH ₂ OAc
JR3023	NECA	H	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂

40

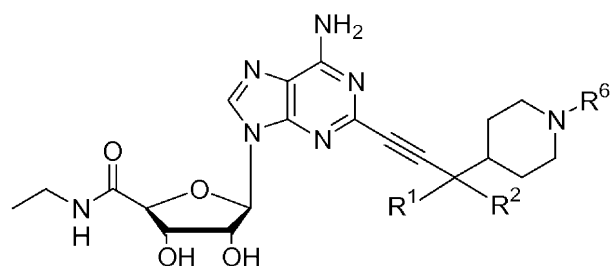
50

MP9062	NECA	OH	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂	
JR3021	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc	
MP9063	NECA	OH	H	COOCH ₂ CH ₂ NHBoc	
JR3033	NECA	H	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂	
MP9064	NECA	OH	H	COOCH ₂ CH ₂ NH ₂	
JR3037	NECA	H	H	CONHCH ₂ CH ₃	
MP9065	NECA	OH	H	CONHCH ₂ CH ₃	10
JR3055	NECA	H	H	CONH ₂	
MP9072	NECA	OH	H	CONH ₂	
JR3065	NECA	H	H	CONHMe	
MP9066	NECA	OH	H	CONHMe	
JR3067B	NECA	H	H	Me, シスCO ₂ Me	
MP9067	NECA	OH	H	Me, シスCO ₂ Me	
JR3067A	NECA	H	H	Me, トランスCO ₂ Me	20
MP9068	NECA	OH	H	Me, トランスCO ₂ Me	
JR3087	NECA	H	H	CH ₂ CH ₃	
MP9069	NECA	OH	H	CH ₂ CH ₃	
JR3159A	NECA	OH	H	H	
JR3159B	NECA	OH	H	H	
JR3119	NECA	H	H	COCH ₃	
MP9070	NECA	OH	H	COCH ₃	30
JR3121	NECA	H	H	CHCH ₃ (OH)	
MP9071	NECA	OH	H	CHCH ₃ (OH)	
JR3139	NECA	OH	C ₆ H ₁₁	H	

NECA = CH₃CH₂N(H)C(O)-

【 0 0 5 2 】

【表 2】

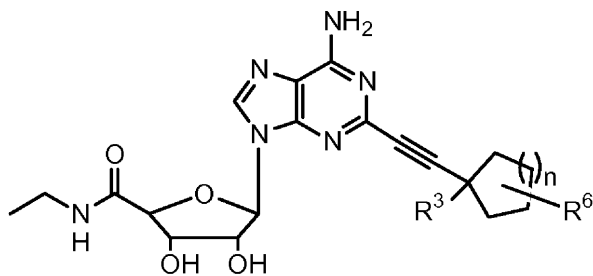


化合物	R ¹	R ²	R ⁶	
JR3261	H	H	H	10
JR3259	H	H	CO ₂ tBu	
JR3269	H	H	CO ₂ Et	
JR4011	H	H	CO ₂ iBu	
JR4009	H	H	CO ₂ iPr	
JR4007	H	H	COMe	
JR4051	H	H	COC(CH ₃) ₃	20
JR4047	H	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃	
MP9047	H	H	COCH ₃	
MP9048	H	H	C(O)N(CH ₃) ₂	
MP9049	H	H	C(O)N(CH ₃)Et	
MP9050	H	H	C(O)N(CH ₃)iPr	
MP9051	H	H	C(O)N(CH ₃)iBu	
MP9052	H	H	C(O)NH(CH ₃)	30
MP9053	H	H	C(O)NH(Et)	
MP9054	H	H	C(O)NH(iPr)	
MP9055	H	H	C(O)NH(iBu)	
TX3261	OH	H	H	40
TX3259	OH	H	CO ₂ tBu	
TX3269	OH	H	CO ₂ Et	
TX4011	OH	H	CO ₂ iBu	
TX4009	OH	H	CO ₂ iPr	

TX4007	OH	H	COMe
TX4051	OH	H	COC(CH ₃) ₃
TX4047	OH	H	COCH ₂ (CH ₃) ₃
TX9047	OH	H	COCH ₃
TX9048	OH	H	C(O)N(CH ₃) ₂
TX9049	OH	H	C(O)N(CH ₃)Et
TX9050	OH	H	C(O)N(CH ₃)iPr
TX9051	OH	H	C(O)N(CH ₃)iBu
TX9052	OH	H	C(O)NH(CH ₃)
TX9053	OH	H	C(O)NH(Et)
TX9054	OH	H	C(O)NH(iPr)
TX9055	OH	H	C(O)NH(iBu)

【 0 0 5 3 】

【表 3】

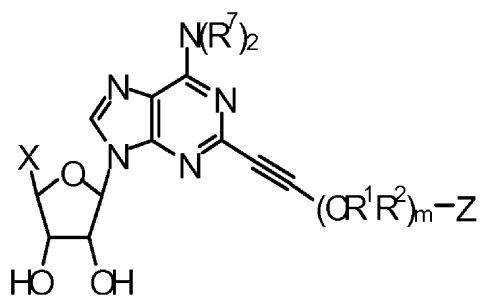


化合物	n	R ³	R ⁶	
JR3135	1	OH	H	10
JR3089	2	OH	H	
JR3205	2	NH ₂	H	
JR3177A	2	OH	2-CH ₃	
JR3177B	2	OH	2-CH ₃	
JR3181A	2	OH	2-CH ₃	
JR3181B	2	OH	2-CH ₃	
JR3227	2	OH	2-C(CH ₃) ₃	
JR9876	2	OH	2-C ₆ H ₅	
JR3179	2	OH	3-CH ₃	
JR3221	2	OH (R)	3-CH ₃ (R)	20
ATL 203	2	OH (S)	3-CH ₃ (R)	
MP9041	2	OH (R)	3-CH ₃ (S)	
MP9042	2	OH (S)	3-CH ₃ (S)	
JR3201B	2	OH	3-(CH ₃) ₂	
MP9043	2	OH (R)	3-CH ₂ CH ₃ (R)	
MP9044	2	OH (S)	3-CH ₂ CH ₃ (R)	
MP9045	2	OH (R)	3-CH ₂ CH ₃ (S)	
MP9046	2	OH (S)	3-CH ₂ CH ₃ (S)	
JR3163	2	OH	3-(CH ₃) ₂ , 5-(CH ₃) ₂	30
JR9875	2	OH	4-CH ₃	
JR3149	2	OH	4-C ₂ H ₅	
JR3203	2	OH	4-C(CH ₃) ₃	
JR3161	2	OH	4-C ₆ H ₅	

40

【0054】

本発明において有用であることが予想されるA_{2A}アデノシン受容体アゴニストのさらなる例としては、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる：



(II)

式中、

Zは $CR^3R^4R^5$ であり、各 R^1 、 R^2 、および R^3 は水素であり、 R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有するシクロアルキル環を形成し、かつ

ここで、 R^4 および R^5 を含む該環は、 $-(CH_2)_0 \sim 6-Y$ で置換されており、式中、Yは、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-CH_2OC(S)R^a$ 、または $C(S)NR^bR^c$ 、または $-CH_2N(R^b)(R^c)$ であり、

各 R^7 は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、アリール、またはアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンであり、

Xは、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CH_2OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-CH_2SR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-CH_2OC(S)R^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、または $-CH_2N(R^b)(R^c)$ であり、

各 R^a 、 R^b 、および R^c は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、または1～3個の $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルチオ、アミノ酸、アリール、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレン、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンで置換された $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、あるいは R^b および R^c は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し、かつmは、0～約6である。

【0055】

$-N(R^7)_2$ に関する具体的な意義は、アミノ、モノメチルアミノ、またはシクロプロピルアミノである。

【0056】

Zに関する具体的な意義は、カルボキシ-もしくは $-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニル-シクロヘキシル $(C_1 \sim C_4)$ アルキルである。

【0057】

R^a に関する具体的な意義は、H、または $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、すなわちメチルまたはエチルである。

【0058】

R^b に関する具体的な意義は、H、メチル、またはフェニルである。

【0059】

R^c に関する具体的な意義は、H、メチル、またはフェニルである。

【0060】

$-(CR^1R^2)_m-$ に関する具体的な意義は、 $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ である。

【0061】

Xに関する具体的な意義は、 CO_2R^a 、 $(C_2 \sim C_5)$ アルカノイルメチル、またはアミドである。

【0062】

Yに関する具体的な意義は、 CO_2R^a 、 $(C_2 \sim C_5)$ アルカノイルメチル、またはアミドである。

【0063】

mに関する具体的な意義は1である。

【0064】

本発明の実施に有用であることが予想される具体的な化合物は、化合物JR3259、JR3269、JR4011、JR4009、JR-1085、およびJR4007である。

【 0 0 6 5 】

本発明において有用であることが予想される、式(II)を有する具体的な A_{2A} アデノシン受容体アゴニストとしては、米国特許第6,232,297号に記載のものが挙げられる。

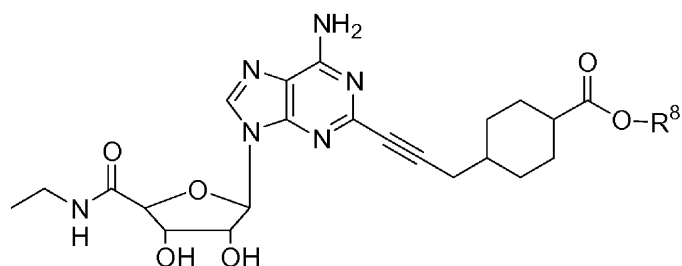
【 0 0 6 6 】

式(II)の具体的な化合物は、各 R^7 がHであり、Xがエチルアミノカルボニルであり、かつZが4-カルボキシシクロヘキシルメチル(DWH-146a)であるか、Zが4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル(DWH-146e)であるか、Zが4-イソプロピルカルボニルシクロヘキシルメチル(AB-1)であるか、Zが4-アセトキシメチル-シクロヘキシルメチル(JMR-193)であるか、またはZが4-ピロリジン-1-カルボニルシクロヘキシルメチル(AB-3)である、化合物である。

10

【 0 0 6 7 】

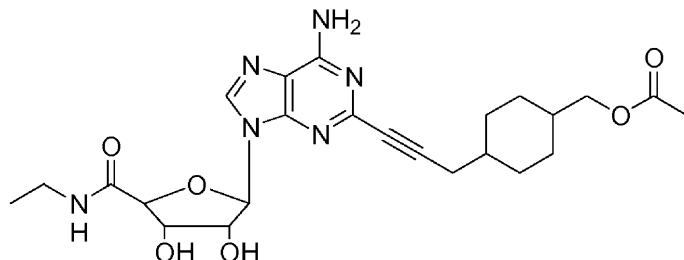
本発明において有用であることが予想される A_{2A} アデノシン受容体アゴニストのさらなる例としては、下記に図示するものが挙げられる。



DWH-146: $R^8 = H$ またはMe

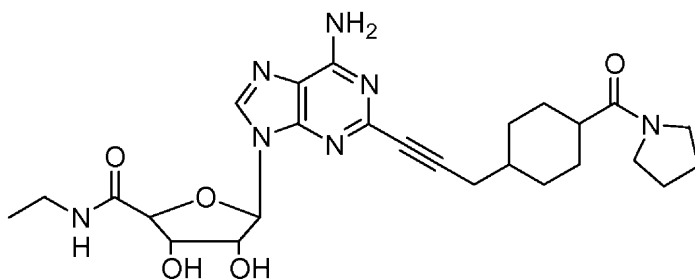
AB-1: $R^8 = iPr$

10



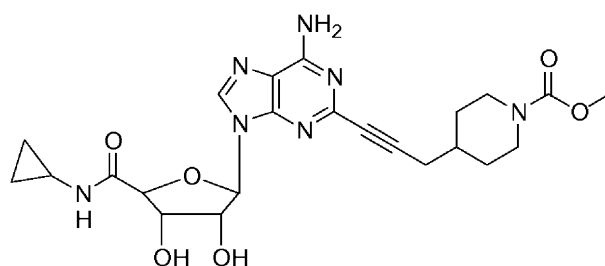
JMR-193

20



AB-3

30



JR-1085

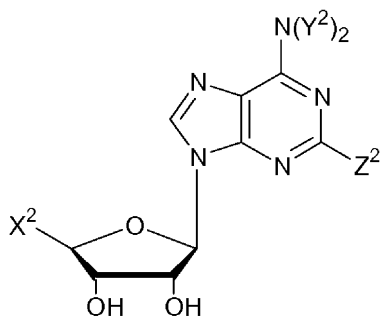
【0068】

本発明において有用であると予想される、式(II)の A_{2A} アデノシン受容体アゴニストのさらなる例としては、米国特許第6,232,297号に記載されているものが挙げられる。式(II)を有するこれらの化合物は、該刊行物に記載の方法により調製することができる。

40

【0069】

本発明の実施において有用であることが予想される A_{2A} アデノシン受容体のアゴニストの別の具体的な群としては、一般式(III)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる：



(III)

10

式中、

Z^2 は、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C/C-Z^3$ 、および $-NH-N=R^{17}$ であり、

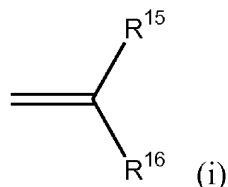
各 Y^2 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、フェニル、またはフェニル $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{12} は、 $C_1 \sim 4$ -アルキル；1個または複数の $C_1 \sim 4$ -アルコキシ基、ハロゲン（フッ素、塩素、または臭素）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ基、ジ ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ基、または $C_6 \sim 10$ -アリール基で置換された $C_1 \sim 4$ -アルキル、ここで、該アリール基は、1個または複数のハロゲン（フッ素、塩素、または臭素）、 $C_1 \sim 4$ -アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ基、またはジ ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ基で置換されていてもよく；あるいは $C_6 \sim 10$ -アリール；あるいは、1個または複数のハロゲン（フッ素、塩素、または臭素）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ基、ジ ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ基、または $C_1 \sim 4$ -アルキル基で置換された $C_6 \sim 10$ -アリールであり、

20

R^{13} および R^{14} の一方は、 R^{12} と同じ意義を有し、もう一方は水素であり、かつ

R^{17} は、式 (i) を有する基であり、



(i)

30

式中、 R^{15} および R^{16} のそれぞれは、独立して、水素、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、または R^{12} の意義のいずれかであり、ただし、 R^{15} および R^{16} はいずれか一方が水素ではなく、

X^2 は、 CH_2OH 、 CH_3 、 CO_2R^{20} 、または $C(=O)NR^{21}R^{22}$ であり、式中、 R^{20} は、 R^{13} と同じ意義を有し、 R^{21} および R^{22} は、 R^{15} および R^{16} と同じ意義を有するか、あるいは R^{21} および R^{22} が両方とも H であり、

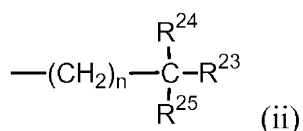
Z^3 は、以下の意義のいずれかである：

1～3個のハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、チオ、CHO、シアノメチル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $C_2 \sim C_6$ アシル、アミノ $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ ジアルキルアミノ、メチレンジオキシ、またはアミノカルボニルで置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；

40

式 $-(CH_2)_q-Het$ の基、式中、 q は 0 または 1～3 の整数であり、Het は 5 員または 6 員複素環式の芳香族または非芳香族環であり、ベンゾ縮合していてもよく、非ペルオキシドの酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し、炭素原子を介してまたは窒素原子を介して接続されている；

不飽和または $C_2 \sim C_4$ アルケニルを含有していてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；



(ii)

50

式中、

R^{23} は、水素、メチル、またはフェニルであり、

R^{24} は、水素、直鎖または分岐鎖状の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル、フェニル- $C_1 \sim C_2$ -アルキルであるか、あるいは R^{23} および R^{24} と一緒に5員または6員の炭素環を形成するか、あるいは、 R^{25} は水素でありかつ R^{23} および R^{24} と一緒に、オキソ基または対応するアセタール誘導体を形成し、

R^{25} は、OH、 NH_2 ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノであり、かつnは0または1~4であるか、あるいは、1~2つの二重結合を含んでもよい $C_1 \sim C_{16}$ アルキル、O、S、またはN Y^2 である。

【0070】

10

具体的な $C_6 \sim 10$ -アリール基としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0071】

さらなる具体的な意義としては、式(III)の化合物において Z^2 が式(iii)の基である化合物が挙げられ、



式中、nは1~4の整数、例えば2であり、Arは、フェニル基、トリル基、ナフチル基、キシリル基、またはメシチル基である。一態様において、Arは、パラトリル基であり、かつn=2である。

【0072】

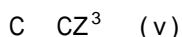
さらなる具体的な意義としては、式(III)の化合物において Z^2 が式(iv)の基である化合物が挙げられ、



式中、Cyは、シクロヘキシルなどの $C_3 \sim 7$ -シクロアルキル基、またはイソプロピルなどの $C_1 \sim 4$ アルキル基である。

【0073】

さらなる具体的な意義としては、式(III)の化合物において Z^2 が式(vii)の基である化合物が挙げられ、

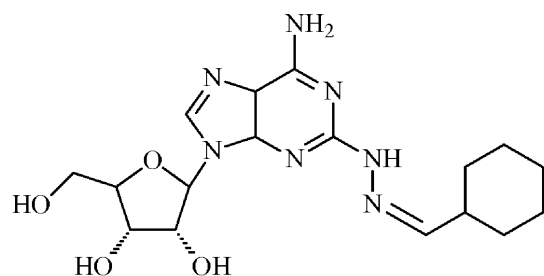


式中、 Z^3 は $C_3 \sim C_{16}$ アルキル、ヒドロキシ $C_2 \sim C_6$ アルキル、または(フェニル)(ヒドロキシメチル)である。

30

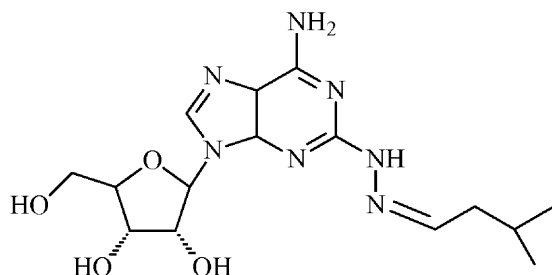
【0074】

式(III)の化合物のさらなる例としては、以下に示すものが挙げられる：



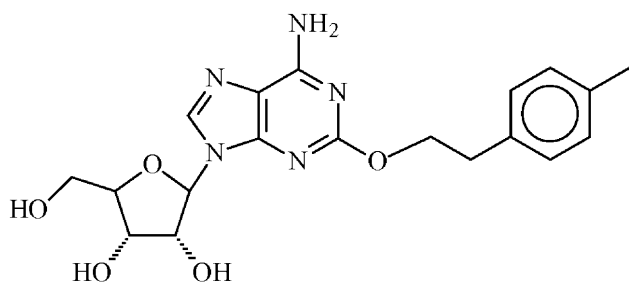
WRC-0470

10

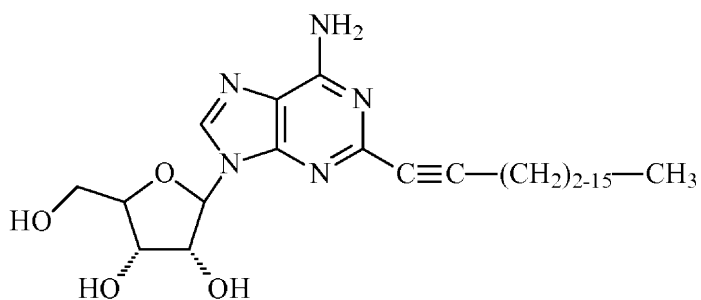


WRC-0474

20

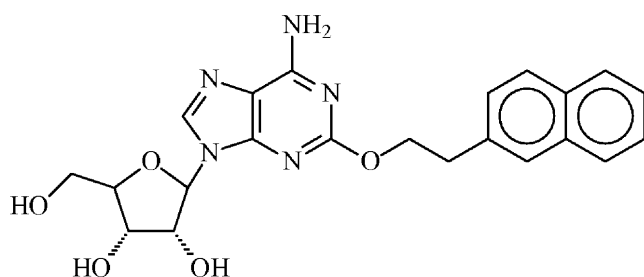


WRC-0090



および

30



WRC-0018

40

式中、CH₂OHのHは、エチルアミノカルボニルで置き換えられていてもよい。これらの具体的な例のうち、WRC-0474[SHA211]およびWRC-0470が特に好ましい。

【 0 0 7 5 】

そのような化合物は、

Olsson *et al.* (U.S. Pat.

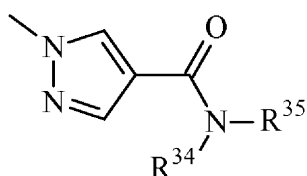
Nos. 5,140,015 および 5,278,150); Cristalli (U.S. Pat. No. 5,593,975); Miyasaka *et al.* (U.S. Pat. No. 4,956,345); Hutchinson, A. J. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 47 (1989); Olsson, R. A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **29**, 1683 (1986); Bridges, A. J. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **31**, 1282 (1988); Hutchinson, A. J. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **33**, 1919 (1990); Ukeeda, M. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **34**, 1334 (1991); Francis, J. E. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **34**, 2570 (1991); Yoneyama, F. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **213**, 199-204 (1992); Peet, N. P. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **35**, 3263 (1992); および Cristalli, G. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **35**, 2363 (1992)

10

に記載されるようにして合成され得、なお、該刊行物のすべては、参照により本明細書に組み入れられる。

【0076】

さらなる具体的な意義としては、 Z^2 が式(vi)を有する基である式(III)を有する化合物が挙げられる：



20

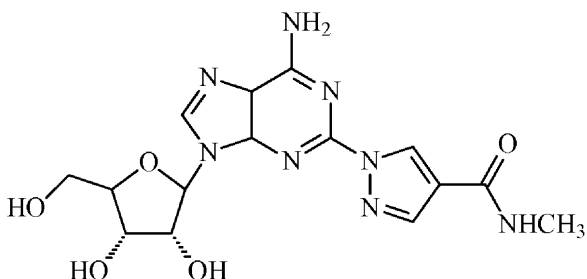
(vi)

式中、 R^{34} および R^{35} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、フェニル、フェニル $C_1 \sim C_3$ アルキルであるか、あるいは R^{34} および R^{35} は窒素原子と一緒に、非ペルオキシドの酸素、窒素($N(R^{13})$)、または硫黄原子から選択される1~2個のヘテロ原子を含有する5員または6員の複素環となる。一態様において、 R^{34} および R^{35} の一方は水素であり、もう一方は、エチル、メチル、またはプロピルである。他の態様において、 R^{34} および R^{35} の一方は水素であり、もう一方は、エチルまたはメチルである。

30

【0077】

本発明を実施する上で有用であることが予想される具体的なピラゾール誘導体は、式：

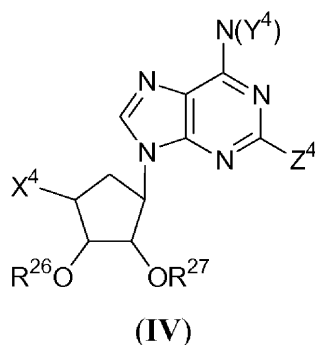


40

を有する化合物である。

【0078】

本発明において有用であることが予想される A_{2A} アデノシン受容体のアゴニストの別の具体的な群としては、一般式(IV)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる：



式中、

Z^4 は $-NR^{28}R^{29}$ であり、

R^{28} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、かつ R^{29} は、

a) $(C_1 \sim C_4)$ アルキル；

b) 1個または複数の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであって、

ここで、アリールは、1個または複数のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $R^{30}OOC-(C_1 \sim C_4)$ アルキル-、 $R^{31}R^{32}NC(=O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル-、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、またはジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノで置換されていてもよく、

c) $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または

d) 1個または複数のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルで置換された $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、

ここで、各 Y^4 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、フェニル、またはフェニル $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、かつ X^4 は、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-COOR^{30}$ 、または $-CH_2OR^{30}$ であり、

ここで、 R^{31} および R^{32} のそれぞれは、独立して、水素； $C_3 \sim 7$ -シクロアルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル；1個または複数の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-COOR^{33}$ 、アミノ、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ここで、アリールは、1個または複数のハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、またはジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノで置換されていてもよい； $(C_6 \sim C_{10})$ アリール；または、1個もしくは複数のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルで置換された $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、

R^{26} および R^{27} は、独立して、水素、低級アルカノイル、低級アルコキシ-低級アルカノイル、アロイル、カルバモイル、またはモノ-もしくはジ-低級アルキルカルバモイルを表し、かつ R^{30} および R^{33} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) である。

【0079】

さらなる具体的な意義としては、 R^{28} および R^{29} の少なくとも一方が、1個または複数の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、ここで、アリールは、1個または複数のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $R^{30}OOC-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、またはジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノで置換されていてもよい、化合物が挙げられる。

【0080】

さらなる具体的な意義としては、 R^{31} および R^{32} の少なくとも一方が、1個または複数の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、ジ $((C_1 \sim C_4)$ アルキル) アミノ、または $C_6 \sim 10$ -アリールで置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、ここで、アリールは、1個または複数のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$

アルキル、 $R^{30}OOC-(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、モノ(($C_1 \sim C_4$)アルキル)アミノ、またはジ(($C_1 \sim C_4$)アルキル)アミノで置換されていてもよい、化合物が挙げられる。

【0081】

さらなる具体的な意義としては、 R^{28} および R^{29} の少なくとも一方が、1個または複数のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ(($C_1 \sim C_4$)アルキル)アミノ、ジ(($C_1 \sim C_4$)アルキル)アミノ、または($C_1 \sim C_4$)アルキルで置換された $C_6 \sim 10$ -アリールである化合物が挙げられる。

【0082】

さらなる具体的な意義としては、 R^{31} および R^{32} の少なくとも一方が、1個または複数のハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ(($C_1 \sim C_4$)アルキル)アミノ、ジ(($C_1 \sim C_4$)アルキル)アミノ、または($C_1 \sim C_4$)アルキルで置換された $C_6 \sim 10$ -アリールである化合物が挙げられる。

10

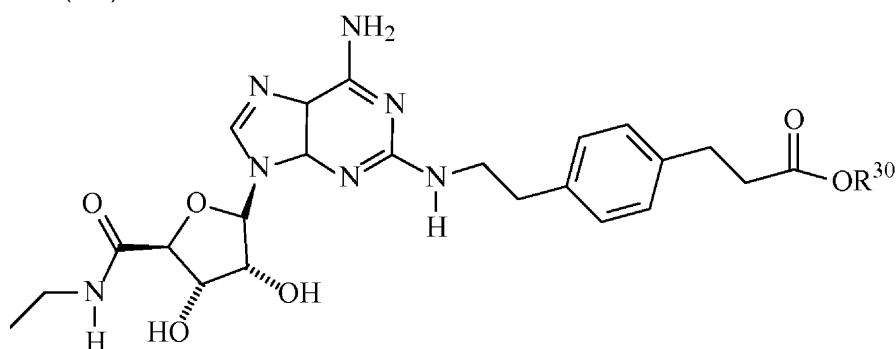
【0083】

さらなる具体的な意義としては、 R^{31} が水素であり、かつ R^{32} が($C_1 \sim C_4$)アルキル、シクロプロピル、またはヒドロキシ-($C_2 \sim C_4$)アルキルである化合物が挙げられる。具体的な R^{28} 基は、それ自体が $R^{30}O(O)C-(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-で置換されている($C_6 \sim C_{10}$)アリールで置換された、($C_1 \sim C_4$)アルキルである。

【0084】

式(IV)を有する具体的な化合物は以下である：

20

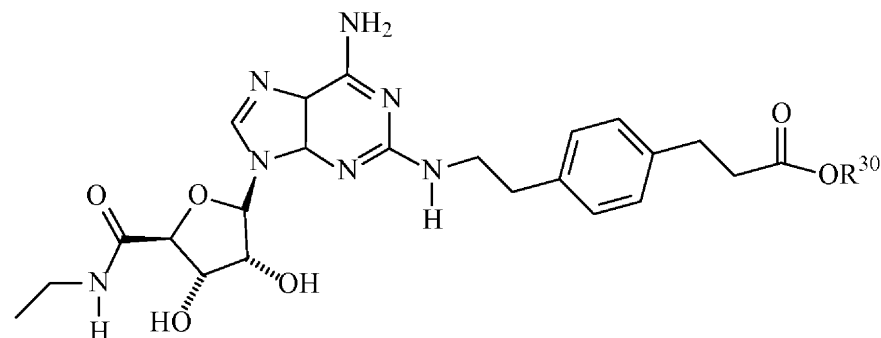


式中、 R^{30} は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピルまたはイソプロピルである。一態様は、 R^{30} 基がメチルまたはエチルである化合物を提供する。一態様において、 R^{30} 基はメチルである。

30

【0085】

本発明を実施する上で使用することができる2つの化合物は、以下の式を有する：



40

式中、 R^{30} が水素の場合（酸、CGS21680）と、 R^{30} がメチルの場合（エステル、JR2171）である。

【0086】

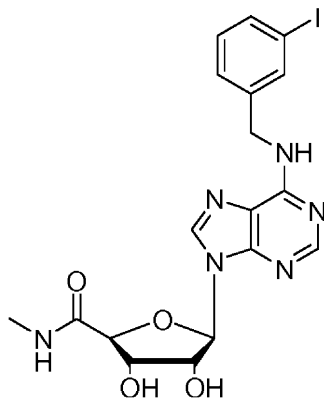
式(IV)を有する本発明の化合物は、米国特許第4,968,697号またはJ. Med. Chem., 33, 1919-1924, (1990)に記載されているようにして合成され得る。

【0087】

本発明において有用であることが予想される他のアゴニスト化合物は、下記のIB-MECA

50

である。



10

【0088】

本明細書に記載された式、例えば、(I)、(II)、(III)、および(IV)の化合物は、2つ以上のキラル中心を有し、光学活性型およびラセミ型で単離され得る。一態様において、化合物のリボシド部分は、D-リボースに由来し、すなわち、3N,4N-ヒドロキシル基は、糖環に対して 位であり、かつ2Nおよび5N基は 位(3R、4S、2R、5S)である。シクロヘキシル基上の2つの基は、1位および4位にあり、それらは好ましくはトランスである。いくつかの化合物は、多形性を示し得る。本発明が、本明細書において説明した有用な特性を有する本発明の化合物のラセミ型、光学的活性型、多形型、もしくは立体異性型、またはそれらの混合物全てを包含することは理解されるべきであり、光学的活性体の調製方法(例えば、再結晶技術もしくは酵素技術によるラセミ型の分離、光学的活性な出発物質からの合成、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離によって)並びに本明細書において説明した試験または当技術分野において周知の他の同様の試験を使用してアデノシンA_{2A}ゴニスト活性を特定する方法は、当技術分野において周知である。

20

【0089】

定義

特記されない限り、以下の定義が使用される。

【0090】

哺乳動物または対象は、ヒト、ウマ、ブタ、イヌ、およびネコを含む。

30

【0091】

A_{2A}アゴニストは、1 μM未満のK_iを有する、アデノシンA_{2A}受容体を活性化する作用物質を意味する。A_{2A}アゴニストは、A_{2A}に対して選択的であり得る(例えば、別のアデノシン受容体サブタイプ/A_{2A}受容体は、少なくとも10/1、50/1、または100/1である)。A_{2A}アゴニストはさらに、他のアデノシン受容体のサブタイプ(例えば、A₁、A_{2B}、およびA₃)と交差反応性であり得る。A_{2A}アゴニストは、A_{2A}受容体より高いまたは低い親和性を有する他の受容体を活性化し得る。

【0092】

「病理学的疼痛」は、例えば機能性障害および/または病理学的変化、障害、病変、火傷などの病理から結果として生じる任意の疼痛を意味する。病理学的疼痛の一形態は、「神経障害性疼痛」である。「神経障害性疼痛」なる用語は、神経障害、脳障害、および/または脊髄障害(すなわち、それぞれ、末梢神経系、脳、および脊髄の機能性障害または病理学的状態)によって生じる疼痛を意味するが、これらに限定されるわけではない。神経障害性疼痛は、神経の損傷、障害、例えば、脊髄障害、神経炎、炎症、非炎症病変、電氣的障害、頭痛など、が原因で生じ得る。神経障害性疼痛はさらに、脱髄性疾患、糖尿病、アミロイド病、ポルフィリン病、ライム病、ハンセン氏病、末端肥大症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、代謝性疾患、悪性腫瘍、およびウイルス感染症を含む様々な疾患の合併によって生じ得るが、これらに限定されるわけではない。このような疼痛は、中毒症状、例えば、これらに限定されるわけではないが、ヒ素、イソニアジド、鉛およびニトロフラントインによって生じる中毒症状、によっても生じ得る。神経障害性疼痛の例として

40

50

は、温熱性または機械的痛覚過敏、温熱性または機械的異痛症、糖尿病性疼痛、過敏性腸症状または他の内臓障害から生じる疼痛、子宮内膜症疼痛、幻肢痛、複合性局所疼痛性症候群、線維筋痛、腰痛、癌性疼痛、末梢神経または中枢神経系に対する感染症、炎症、または外傷から生じる疼痛、多発性硬化症疼痛、絞扼性疼痛、HIV感染およびヘルペスウイルス感染などに由来する疼痛などが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0093】

「痛覚過敏」は、異常に増大した疼痛感、例えば、過剰な過敏性または感度から生じる疼痛を意味する。

【0094】

「痛覚鈍麻(" hypalgesia " または " hypoalgesia ")」は、疼痛感の低下を意味する。

10

【0095】

「異痛」は、皮膚に対する非毒性の刺激から生じる疼痛を意味する。異痛の例としては、冷感異痛症、接触性異痛症などが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0096】

「侵害受容」は、本明細書において疼痛感として定義される。

【0097】

「侵害受容器」は、本明細書において、侵害受容を媒介する構造体を意味する。侵害受容は、物理的な刺激、例えば、機械的刺激、電気的刺激、温熱性刺激、または化学的刺激など、の結果であり得る。侵害受容器は、身体の実質的に全ての組織に存在する。

20

【0098】

「無痛覚」とは、本明細書において、意識喪失を伴わない疼痛の鎮静として定義される。「鎮痛剤」は、やはり意識喪失を伴わない疼痛の鎮静のために有用な作用物質または薬物である。

【0099】

ハロは、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。

【0100】

アルキル、アルコキシ、アラルキル、アルキルアリールなどは、直鎖状および分岐鎖状の両方のアルキル基を意味するが、個々の基についての言及において、例えば「プロピル」は、直鎖状の基のみを包含し、「イソプロピル」は具体的に分岐鎖状の異性体を意味する。

30

【0101】

アリールは、フェニル基を意味するか、または少なくとも1つの環が芳香族である、約9~10個の環原子を有するオルト-縮合二環式炭素環基を意味する。ヘテロアリールは、炭素と、非ペルオキシドの酸素、硫黄、およびN(Y)からなる群よりそれぞれ選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子とからなる、5個または6個の環原子を含有する単環式芳香族環の基、並びにそれらから誘導される約8~10個の環原子のオルト-縮合二環式複素環の基、特に、ベンゾ-誘導体またはそれにプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレン二価基を縮合させることにより誘導されたもの、を意味し、ここで、Yは存在しないか、またはH、O、(C₁~C₈)アルキル、フェニル、またはベンジルである。

【0102】

ヘテロアリールは、炭素と、非ペルオキシドの酸素、硫黄、およびN(X)からなる群よりそれぞれ選択される1~4個のヘテロ原子とからなる5または6個の環原子を有する単環式芳香族環を包含し、ここで、Xは存在しないか、またはH、O、(C₁~C₄)アルキル、フェニル、もしくはベンジルであるか、あるいは他において定義された置換基である。ヘテロアリールは、8~10個の環原子のオルト-縮合二環式複素環の基、特にベンゾ誘導体またはそれにプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンジ二価基を縮合させることにより誘導されたもの、も包含する。二環式ヘテロアリールの一環のみは、芳香族である必要がある。

40

【0103】

「複素環」なる用語は、一般的に、3~約10個の環原子を有し、飽和または部分的に不

50

飽和であり得、酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、または3個）を含む非芳香族複素環基を表す。具体的な「複素環」基は、酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択される1個以上のヘテロ原子を含有する単環式、二環式、または三環式の基を含む。「複素環」基は、環原子に結合している1個または複数のオキシ基(=O)も含み得る。複素環基の非限定的な例としては、1,3-ジオキサラン、1,4-ジオキサラン、1,4-ジチアン、2H-ピラン、2-ピラゾリン、4H-ピラン、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、モルホリン、ピペラジニル、ピペリジン、ピペリジル、ピラゾリジン、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジン、ピロリン、キヌエリジン、チオモルホリンなどが挙げられる。

10

【0104】

炭素環式ビアリールなる用語は、通常、10個の炭素原子を含有するオルト-縮合二環式部分の意味する。例としては、ナフタレンが挙げられる。本明細書において使用される場合、複素環式ビアリールなる用語は、1~4個のヘテロ原子を含有するオルト-縮合二環式部分の意味する。例としては、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、ベンズイミダゾール、プリン、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノキサリン、キナゾリン、シンノリンなどが挙げられる。

【0105】

炭素環式または複素環式のビアリールのどちらかにおける結合点は、その原子の原子価が許容する任意の環原子であり得る。

20

【0106】

基、置換基、および範囲についての下記の実例的なかつ好適な意義は例示にすぎず、すなわち、それらは、他において定義された意義、または該基および置換基について定義された範囲内の他の意義を排除するものではない。

【0107】

炭素鎖および置換されていてもよいその対応物は、原子の原子価および立体構造的要件が許容する任意の分枝鎖形態であり得る。具体的なには、(C₁~C₈)アルキルは、任意の分枝鎖形態のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどであり得る。

30

【0108】

本明細書において使用される場合、「シクロアルキル」なる用語は、1~2個のN、O、またはSを含む、ビシクロアルキル（ノルボルニル、2.2.2-ビシクロオクチルなど）およびトリシクロアルキル（アダマンチルなど）を包含する。シクロアルキルは、(シクロアルキル)アルキルも包含する。したがって、(C₃~C₆)シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどであり得る。(C₁~C₈)アルコキシは、任意の分枝鎖形態のメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキシルオキシであり得る。

40

【0109】

(C₂~C₆)アルケニルは、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、または5-ヘキセニルであり得、(C₂~C₆)アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、または5-ヘキシニルであり得る。

【0110】

(C₁~C₆)アルカノイルは、アセチル、プロパノイル、またはブタノイルで有り得、ハロ

50

($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ヨードメチル、プロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルであり得、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル、または6-ヒドロキシヘキシルであり得る。

【0111】

($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル(CO_2R^2)は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、またはヘキシルオキシカルボニルであり得る。

10

【0112】

($C_1 \sim C_6$)アルキルチオは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、またはヘキシルチオであり得る。

【0113】

($C_2 \sim C_6$)アルカノイルオキシは、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、またはヘキサノイルオキシであり得、アリールは、フェニル、インデニル、またはナフチルであり得、かつヘテロアリールは、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイルイソオキサゾイル、チアゾリル、イソチアゾイル、ピラキソリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ブリ

20

ジル(またはそのN-オキシド)、チエニル、ピリミジニル(またはそのN-オキシド)、イン

ドリル、イソキノリル(またはそのN-オキシド)、またはキノリル(またはそのN-オキシ

ド)であり得る。

【0114】

「アルキレン」なる用語は、二価の直鎖状もしくは分岐鎖状の炭化水素鎖(例えば、エチレン- CH_2CH_2 -)を意味する。

【0115】

「アリール($C_1 \sim C_8$)アルキレン」なる用語は、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、ナフチルメチルなどを含む。

【0116】

「治療する」または「治療」は、哺乳動物における疾病状態の治療を包含し、並びに(a)特に、哺乳動物が疾病状態に罹る可能性があるが、それに罹ったとはまだ診断されていない場合に、そのような哺乳動物において疾病状態が生じるのを防止する工程；(b)この疾病状態を抑制する工程、例えば、疾病の進行を抑止する工程；および/または(c)疾病状態を軽減する工程、例えば、所望の終点に達するまで疾病状態を退行させる工程、を含む。治療は、疾患の症状の改善(例えば、疼痛または不快感の低減)も含み、そのような改善は、疾患に直接影響を及ぼすまたは及ぼさないことがある(例えば、原因、伝染、発現など)。

30

【0117】

本明細書において使用される場合、「と組み合わせて」なる用語は、拮抗反応作用物質と A_{2A} アデノシン受容体アゴニストとの共投与を意味する。作用物質と A_{2A} アデノシン受容体アゴニストとの共投与は、該作用物質およびアゴニストの、混合物としての同時の投与、あるいは逐次投与を含む。 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの逐次投与は、該作用物質の投与前であり、該作用物質の投与前の数分以内または最大約48時間以内のどちらかであり得る。 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストは、該作用物質の後に投与してもよい。好ましくは、 A_{2A} アデノシン受容体アゴニストの投与は、約24時間以内、より好ましくは約12時間以内である。

40

【0118】

様々な炭化水素含有部分の炭素原子含有量は、該部分における炭素原子の最小および最大数を指定する接頭語によって示され、すなわち、接頭語 $C_i \sim C_j$ は、整数「i」から整数

50

「j」個（境界値を含む）の炭素原子の部分を示す。したがって、例えば、(C₁~C₈)アルキルは、1から8個の炭素原子（境界値を含む）のアルキルを意味する。

【0119】

本発明の化合物は、概して、IUPACまたはCAS命名系に従って命名する。当業者に周知の略語が使用され得る（例えば、フェニルに対して「Ph」、メチルに対して「Me」、エチルに対して「Et」、時間または複数の時間に対して「h」、および室温に対して「rt」）。

【0120】

本明細書において説明した化合物が、2つ以上のキラル中心を有し、光学活性型およびラセミ型で単離され得ることは、当業者には理解されるであろう。好ましくは、リボシド部分は、D-リボースに由来する。一部の化合物は、多形性を示し得る。本発明は、本明細書に記載の有用な特性を有する本発明の化合物のラセミ型、光学活性型、多形型、もしくは立体異性型、またはそれらの混合物の全てを包含することが理解されるべきであり、光学活性体を調製する方法（例えば、再結晶化技術または酵素技術によるラセミ型の分離、光学活性な出発材料からの合成、不斉合成、あるいはキラル固定相を用いるクロマトグラフィ分離によって）、並びに、本明細書に記載の試験を用いた、または当技術分野で周知の他の類似の試験を用いた、アデノシンアゴニスト活性を測定する方法は、当技術分野において周知である。

10

【0121】

化合物が、安定な無毒の酸もしくは塩基の塩を形成するために十分に塩基性または酸性である場合においては、該化合物を塩として投与することが適切であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオン、例えば、トシル酸塩、メタンサルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、および α -グリセロリン酸塩を形成する酸で形成される有機酸付加塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、および炭酸塩を含む好適な無機塩も形成され得る。

20

【0122】

薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知の標準的な手法を用いて、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を、生理学的に許容されるアニオンをもたらし好適な酸と反応させることによって得られ得る。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も作製することができる。

30

【0123】

配合組成と用量

本発明の化合物は、薬学的組成物として製剤化し、選択された投与経路、すなわち、静脈内、筋肉内、局所的、または皮下経路による、経口または非経口的な投与、に適合する様々な形態において、ヒト患者などの哺乳動物の宿主に投与することができる。

【0124】

薬学的組成物はまた、薬学的に許容される賦形剤（例えば、担体）も含む。

【0125】

したがって、本発明の化合物は、例えば、経口的に、不活性な希釈剤または吸収可能な可食担体などの薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて全身投与してもよい。それらは、硬質または軟質シエルのゼラチンカプセル中に封入してもよいし、または錠剤中に圧縮するか、または患者の食事の食品に直接組み入れてもよい。経口的治療投与では、この活性化合物は、1種以上の賦形剤と組み合わせて、摂取可能な錠剤、口腔錠、トロージ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液、シロップ剤、ウェハースなどの形態において使用してもよい。そのような組成物および調製物は、少なくとも0.1%の活性化合物を含むべきである。組成物および調製物のパーセンテージは、当然のことながら、変化してもよく、好都合には、所定の単位剤形の重量の約2~約60%であり得る。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な用量濃度が得られるような量である。

40

【0126】

50

錠剤、トローチ剤、丸薬、カプセル剤などはさらに、結合剤、例えば、トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、またはゼラチンなど；賦形剤、例えば、リン酸ニカルシウムなど；崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸など；滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど；および甘味料、例えば、スクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームまたは香味料、例えば、ペパーミント、ウインターグリーン油、もしくはチェリー香味料を含有し得る。単位剤形がカプセル剤の場合、上記タイプの材料に加えて、植物油またはポリエチレングリコールなどの液体担体を含有し得る。様々な他の材料が、コーティングとして、そうでなければ純粋な単位剤形の物理的形態を変更するために存在し得る。例えば、錠剤、丸薬、またはカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、シェラック、または糖などでコーティングされ得る。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化合物、甘味料としてのスクロースまたはフルクトース、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料、並びにチェリーまたはオレンジ香味などの香味料を含み得る。当然のことながら、任意の単位剤形の調製において使用される任意の材料は、薬学的に許容され、使用する量において実質的に非毒性であるべきである。さらに、該活性化合物は、徐放性の調製物およびデバイス中に組み込んでよい。

10

【0127】

活性化合物はさらに、注入または注射によって、静脈内または腹腔内に投与してもよい。活性化合物またはその塩の溶液は、水中において、非毒性の界面活性剤と混合して調製してもよい。分散液も、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびそれらの混合物中、並びに油中において調製することができる。通常の保存および使用条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために防腐剤を含有している。

20

【0128】

注射または注入に好適な薬剤投与剤形は、無菌の注射可能もしくは注入可能な、任意でリボソーム中に封入される、溶液または分散液の即時の調製に適合された活性成分を含む、無菌の水溶液または分散液あるいは無菌の粉末を含み得る。すべての場合において、最終的な投与剤形は、無菌で、流動性で、かつ製造および貯蔵の条件下で安定でなければならない。液体担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、および好適なそれらの混合物を含む溶媒または液体分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リボソームの形成によって、分散液の場合は必要とされる粒径を維持することによって、または界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の活動は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって防止することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝液、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の遅延吸収は、吸収を遅延させる薬品、例えば、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチンを組成物中において使用することによりもたらされ得る。

30

【0129】

無菌の注射可能な溶液は、必要量の活性化合物を、必要に応じて上記で列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒中に組み入れ、続いてフィルター滅菌することにより調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これにより、事前の無菌ろ過した溶液中に存在している活性成分と任意のさらなる所望の成分とによる粉末が得られる。

40

【0130】

局所投与では、本発明の化合物が液体の場合には、純粋な形態で適用してもよい。しながら、一般的に、該化合物を皮膚科学的に許容される担体と組み合わせ、組成物または製剤として皮膚に投与することが望ましく、これらは、固体、液体または皮膚科学的パッチであってもよい。

【0131】

有用な固体担体としては、微細に粉碎した固体、例えば、タルク、粘土、結晶セルロー

50

ス、シリカ、アルミナなどが挙げられる。有用な液体担体としては、水、アルコール、またはグリコール、あるいは水-アルコール/グリコールブレンドが挙げられ、本発明の化合物は、任意で非毒性の界面活性剤を用いて、有効濃度においてこれらの担体に溶解または分散させることができる。所定の使用のための特性を最適化するために、芳香剤およびさらなる抗菌剤などのアジュバントを添加してもよい。結果として得られた液体組成物は、吸収剤パッドから適用するか、包帯およびその他の手当て用品に含浸させて使用するか、ポンプ型スプレーまたはエアロゾルスプレーを用いて患部にスプレーしてもよい。

【0132】

使用者の皮膚に直接適用するために、例えば合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、変性セルロースまたは変性鉱物材料などの増粘剤も液体担体と共に用いて、塗布可能なペースト、ゲル、軟膏剤、石鹸などを形成してもよい。

10

【0133】

本発明の化合物の有用な用量は、インビトロ活性および動物モデルにおけるインビボ活性を比較するとによって決定することができる。マウス、およびその他の動物における有効用量をヒトに外挿する方法は、当技術分野では公知であり、例えば、米国特許第4,938,949号を参照されたい。IV型PDE阻害剤の有用な用量は、当技術分野において公知である。例えば、米国特許第5,877,180号第12欄を参照されたい。

【0134】

一般的に、ローション剤などの液体組成物中における本発明の化合物の濃度は、約0.1~25重量%、好ましくは約0.5~10重量%である。ゲルまたは粉末などの半固体または固体組成物中における濃度は、約0.1~5重量%、好ましくは約0.5~2.5重量%である。

20

【0135】

治療における使用に必要な該化合物またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択される具体的な塩だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、並びに患者の年齢および状態によって変わり、最終的には主治医または臨床医の裁量となる。

【0136】

しかしながら、一般的に、好適な用量は、約0.5~約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲、例えば、1日に体重1kg当たり約10~約75 μg 、例えば、1日に受容者の体重1kg当たり3~約50 μg 、好ましくは6~90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の範囲、最も好ましくは15~60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の範囲である。

30

【0137】

該化合物は、例えば、単位剤形当たり5~1000 μg 、好都合には、10~750 μg 、最も好都合には50~500 μg の活性成分を含む単位剤形の状態で投与するのが好都合である。

【0138】

理想的には、活性成分は、約0.1~約10nM、好ましくは約0.2~10nM、最も好ましくは約0.5~約5nMの、活性化合物のピーク血漿濃度が達成されるように投与すべきである。これは、例えば、任意で生理食塩水中、活性成分0.05~5%の溶液を静脈内注射することによって、または約1~100 μg の活性成分を含有するボラスとして経口投与することによって達成され得る。望ましい血中濃度は、約0.01~5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ を提供する持続的注入によって、または約0.4~15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の活性成分を含有する断続的注入によって維持され得る。

40

【0139】

所望の用量は、好都合には、単回用量において、あるいは適当な間隔で投与される分割用量として、例えば1日当たり2回、3回、4回、またはそれ以上のサブ用量として、提示され得る。該サブ用量自体は、いくつかの分離した大まかな間隔の投与、例えば、吸入器からの複数回の吸入または複数回の点滴薬の眼への適用など、にさらに分割してもよい。例えば、炎症を引き起こす障害後の長時間に渡り、本発明の組成物を静脈内に投与することが望ましい。

【0140】

A_{2A}アデノシン受容体アゴニストとして作用する本発明の所定の化合物の能力は、当技術分野で周知の薬理学的モデルを用いて、または以下に説明する試験を用いて特定され得

50

る。

【0141】

本発明は、以下の詳細な例を参照してさらに説明するが、これは、本発明を例示するために示されるものであって、本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0142】

本発明において有用なA_{2A}アデノシン受容体アゴニストは、ここに説明された特許および刊行物に示されているようにして調製することができる。(例えば、米国特許第4,968,697号；同第4,956,345号；同第5,140,015号；同第5,278,150号；同第5,593,975号；同第6,232,297号；同第6,403,567号；同第6,642,210号；同第7,214,665号；米国特許出願第2006/004088号；および同第2007/0270373号)。さらなるA_{2A}アゴニストが当技術分野において公知であり、本発明において有用であることが期待される。さらに、物質がA_{2A}アゴニストとして機能するかどうかを特定するアッセイは、当技術分野において周知である(例えば、特許および刊行物の上記一覧を参照のこと)。

【0143】

疼痛の方法論：

実験におけるビヒクルとして生理食塩水を使用する。すべてのA_{2A}アゴニストは、100%のDMSOに溶解させて10mM濃度とする。次いで、これらを生理食塩水で1:10,000に希釈する。すべての群について注射の全容積は5μLであり、これは、1μLの気泡、1μLのアゴニスト/ビヒクル、1μLの気泡、および最後に2μLの生理食塩水フラッシュからなる。中間の気泡は、薬物/ビヒクルとフラッシュとを分離するために使用される。

【0144】

実施例1:A_{2A}アゴニストの投与

Sprague Dawleyラットに、坐骨神経の慢性絞扼性神経損傷(CCI:chronic constriction injury)を施したか、または偽手術を施した。手術前のベースライン試験(0日目=D0)の後、神経障害性疼痛を生じさせるために、ラットに大腿中央部の高さで左坐骨神経の慢性絞扼性神経損傷を受けさせた(慢性絞扼性神経損傷モデル:CCI)。これは、D0に対する、手術後4日目~11日目(D4、D11)の間の疼痛閾値の低下により表される。von Freyフィラメントにより試験しながらCCI誘発異痛が安定したら、試験物質(例えば、ビヒクルまたはA_{2A}RアゴニストCGS21680もしくはATL313)を髄腔内に注射した。注射の4、24、および72時間後、並びにその後6週間に渡り毎週、行動試験を行った。

【0145】

試験の結果は図1に示されており、Y軸単位の解釈は、5=10グラム、4.75=5.62グラム、4.5=3.16グラム、4.25=1.73グラム、4=1グラム、3.75=0.56グラム、3.5=0.32グラムである。

【0146】

実施例2:A_{2A}アンタゴニスト(ZM241385)によるアゴニストの遮断と回復

CCI手術および髄腔内留置カテーテルを雄性Sprague-Dawleyラット(325~350g、n=6/群)に埋め込んだ。手術の10~14日後、異痛が安定したら、A_{2A}アンタゴニスト(ZM241385、10uM、Tocris Bioscience社)またはビヒクルを、ATL313またはビヒクルと共投与し、手術の前、髄腔内注射の前、並びに注射の1、2、3、4、6、および24時間後にvon Frey試験を実施した。

【0147】

別の動物群において、CCI手術の10~14日後にATL313(1uM)を投与した。ATL313(1uM、髄腔内)投与の1週間後、ZM241385(10uM)または等容積のビヒクルを髄腔内投与した。注射の1、2、3、4、6、および24時間後にvon Frey試験を実施した。

【0148】

図2の上の図は、CCI手術の10~14日後におけるATL313とZM241385の共投与が、CCI誘発異痛に対するATL313の効果を打ち消すことを示している(P<0.0001)。A_{2A}アゴニストの用量(1uM)よりも10倍多い用量のA_{2A}アンタゴニスト(ZM241385、10uM)の投与は、CCI誘

発異痛に対し効果がない ($P>0.05$)。本発明者らの結果は、ATL313 (1 μ M) と A_{2A} アントゴニスト (ZM241385、10 μ M) の共投与の影響が、 A_{2A} アゴニスト単独の効果を完全に打ち消すことを示している。したがって、神経障害性異痛に対するATL313の効果は A_{2A} 受容体媒介性であることが、確かに確信される。

【0149】

図2の下図は、 A_{2A} アントゴニストZM241385を1週間後に投与した場合には、事前のATL313投与によって引き起こされた異痛の回復に対して影響しないことを示している。本発明者らの結果から、神経障害性異痛の当初の回復は A_{2A} 受容体のアゴニズムが引き金となるが、該薬物がもはや存在しない時における持続的な効果は、当初の A_{2A} 受容体作用が引き金となる持続的な細胞内変化に由来する可能性があることが、推論される。

10

【0150】

実施例3:ATL313の用量応答および他の A_{2A} アゴニストとの比較

左坐骨神経の片側CCI手術後の動物における、後肢の足底面に適用されたvon Freyフィラメントに対する機械的感受性 (グラムで測定された) は、10日目までに有意に増大し、手術後少なくとも9週間安定であり続けた (図示せず)。異痛が安定している場合にCCI手術10~14日後にATL313 (1 μ M) の単回髄腔内注射を行うことにより、少なくとも4週間にわたり異痛の部分的な回復が得られた ($P<0.05$)。偽手術を施された動物に対しては効果がない ($P>0.05$) ので、ATL313は鎮痛剤ではない。CCI手術は片側 (左坐骨神経) であるが、異痛は左右対称に存在する。その上、 A_{2A} アゴニズムによる異痛の回復も、左右対称に生じる。したがって、ATL313は、中枢性感作をもたらす機構を変更する脊髄内の A_{2A} 受容体を活性化する。

20

【0151】

図3の左上の図は、ATL313の用量応答を示している。上で述べたように、左坐骨神経の片側CCI手術の後、動物は、両方の後肢に異痛を有する。右の後肢は同等の応答を有するので、簡潔にするためすべてのグラフは左の後肢応答だけを示している。生理食塩水を投与した動物と比較した場合、5 μ L髄腔内投与において10分の1の用量である0.1 μ MのATL313は、CCI誘発異痛に対し有意な影響を及ぼさなかった ($P>0.05$)。

【0152】

図3の左上の図は、市販の A_{2A} アゴニストであるCGS21680 (Sigma社) が、持続期間と強度の両方について同程度のCCI誘発異痛の回復を生じる ($P<0.001$) ことを示しているが、ただし、ATL313の用量よりも10倍多い用量においてである。

30

【0153】

図3の下図は、1 μ Mで試験された化合物A、B、およびCの効果を示している。結果は、ATL313 (1 μ M) とCGS21680 (1 μ M) の間の範囲であった。 A_{2A} アゴニスト間での効果のこの変動性の理由は現在のところ不明であるが、この変動性に潜在的に寄与している可能性のあるいくつかの要素としては、結合の有効性および特異性、移動性、および/または脊髄中の薬物の浸透性などが挙げられる。

【0154】

結果:

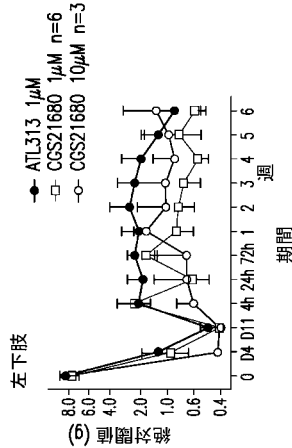
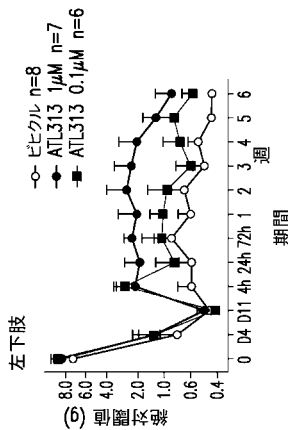
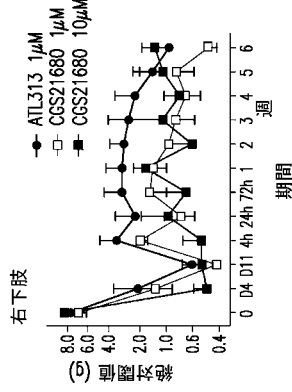
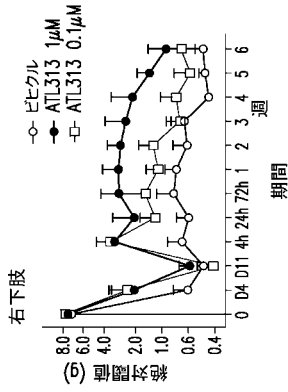
A_{2A} アゴニストの単回髄腔内注射は、少なくとも4週間にわたり、異痛の顕著な持続的回復を生じうる。疼痛回復の持続期間は用量依存的であったが、一方で、回復の最大振幅は、用量間で同程度であった。いずれの用量でも、偽手術を施された対照では鎮痛作用を生じなかった。

40

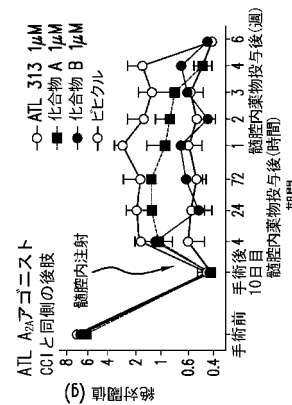
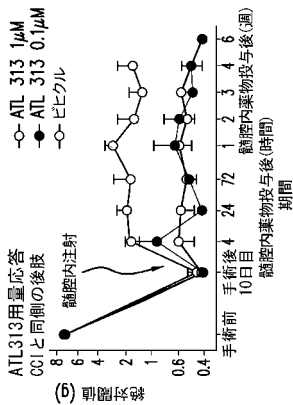
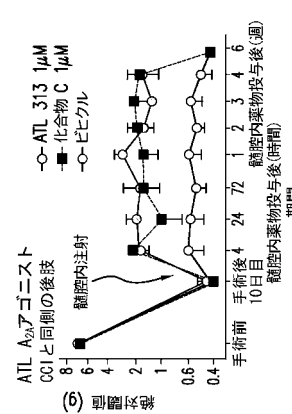
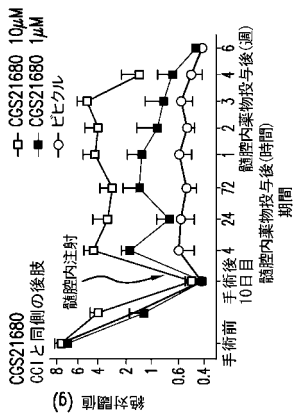
【0155】

すべての刊行物、特許、および特許文献は、それぞれが参照によって本明細書に組み入れられるかのように、参照により組み入れられる。様々な具体的なかつ好ましい態様並びに技術を参照して本発明を説明してきた。しかしながら、多くの変形および変更が本発明の趣旨および範囲内において為され得ることは理解されるべきである。

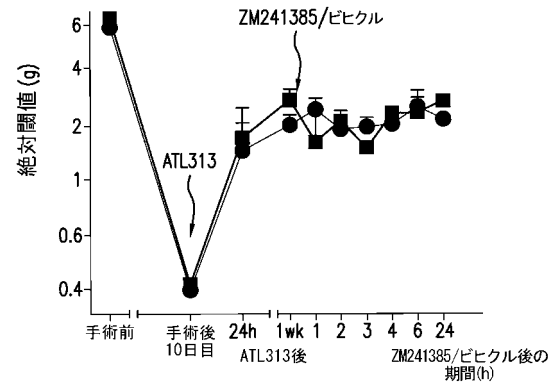
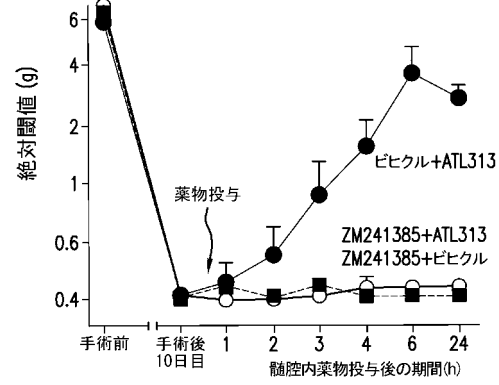
【図 1】



【図 3】



【図 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/30565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/04 (2009.01)

USPC - 514/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 514/46

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar

Search Terms: adenosine, receptor, agonist, neuropathic, pain, purine, tetrahydrofuran, dihydroxy, carboxylic acid, piperidine, cyclopropylamide, propynyl, ethylamide, carbamoyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,455,510 B1 (CHARLES et al) 24 September 2002 (24.09.2002); entire document, especially col 1, ln 7-25	1-16
Y	US 2005/0004221 A1 (HILDEBRAND et al) 06 January 2005 (06.01.2005); entire document, especially para [0004], [0018]	1-16
Y	US 7,214,665 B2 (LINDEN et al) 08 May 2007 (08.05.2007); entire document, especially col 5, ln 45-60	3-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2009 (26.03.2009)

Date of mailing of the international search report

06 APR 2009

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

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

(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 ワトキンス リンダ
アメリカ合衆国 コロラド州 ボルダー ティンバー レーン 5 7 0

(72)発明者 ローラム リサ
アメリカ合衆国 コロラド州 ボルダー メレディス ウェイ 4 8 7 0 # 1 0 3

(72)発明者 ハッチンソン マーク
アメリカ合衆国 コロラド州 ボルダー マンハッタン ドライブ 5 0 5 アpartment 2
0 2

(72)発明者 トンプソン ロバート
アメリカ合衆国 バージニア州 シャーロットビル ピーオー ボックス 4 6 3 2

(72)発明者 ボーグルホウル アンソニー
アメリカ合衆国 バージニア州 シャーロットビル ピーオー ボックス 4 6 3 2

(72)発明者 シュミットマン フランク
アメリカ合衆国 バージニア州 シャーロットビル ピーオー ボックス 4 6 3 2

(72)発明者 リーガー ジェイソン
アメリカ合衆国 バージニア州 シャーロットビル ピーオー ボックス 4 6 3 2

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC01 DD03 LL31
4C084 AA17 MA66 NA14 ZA082
4C086 AA01 AA02 EA18 GA16 MA01 MA04 MA66 NA14 ZA08