

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年8月5日(2010.8.5)

【公表番号】特表2009-541436(P2009-541436A)

【公表日】平成21年11月26日(2009.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-047

【出願番号】特願2009-517173(P2009-517173)

【国際特許分類】

C 0 7 H 19/167 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 19/167 C S P

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/14

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月16日(2010.6.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

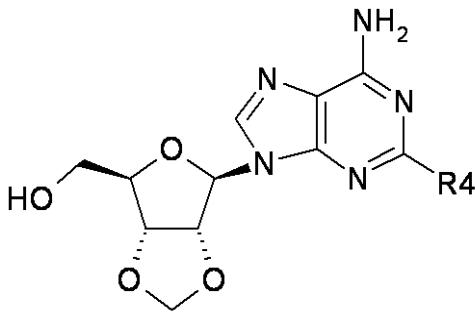
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I I I ) :

## 【化 1】



I I I

[ 式中、

R 4 は、OR 2、NR 2 R 3、CN、SR 2 または R 2 から選択され；

R 2 および R 3 は、H、C<sub>1</sub> - 6 - アルキル、C<sub>3</sub> - 8 - シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから独立して選択され、それぞれハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、CN または CF<sub>3</sub> から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい；

ただし、R 4 が R 2 であるとき、R 2 は H でない]

で表される化合物または医薬上許容されるその塩。

## 【請求項 2】

以下から選択される請求項 1 記載の化合物：

- ・ [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - メトキシ - 9H - プリン - 9 イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル] メタノール；
- ・ [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル] メタノール；
- ・ [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル] メタノール；
- ・ [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - { [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] オキシ} - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル] メタノール；および
- ・ ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - {6 - アミノ - 2 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 9H - プリン - 9 - イル} テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール。

## 【請求項 3】

治療での使用のための請求項 1 または 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体のアゴニズムによって改善または予防され得る病理学的状態を予防、処置または寛解するための、請求項 1 または 2 記載の化合物。

## 【請求項 5】

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体のアゴニズムによって改善または予防され得る病理学的状態を予防、処置または寛解するための、請求項 1 または 2 記載の化合物を含む、医薬製剤。

## 【請求項 6】

病理学的状態が疼痛に付随する、請求項 5 記載の医薬製剤。

## 【請求項 7】

疼痛が痛覚過敏である、請求項 6 記載の医薬製剤。

## 【請求項 8】

疼痛が神経障害によって引き起こされる、請求項 6 または 7 記載の医薬製剤。

## 【請求項 9】

疼痛が、糖尿病性神経障害、多発神経障害、坐骨神経痛 / 腰部神経根障害、ガン性疼痛

、ヘルペス後神経痛、筋膜炎疼痛症候群、関節リウマチ、線維筋痛症、変形性関節症、膵臓痛、骨盤/会陰痛、脊柱管狭窄、顎関節疾患、HIV疼痛、三叉神経痛、慢性神経因性疼痛、腰痛、腰椎術後疼痛、背部痛、術後疼痛、身体外傷後疼痛（発砲、道路交通事故、熱傷を含む）、心臓痛、胸痛、骨盤痛/PID、頸部痛、腸痛（Bowel Pain）、幻肢痛、分娩痛（分娩/帝王切開）、腎臓痛、急性带状疱疹疼痛、急性膵炎突出痛（ガン）、ジスムノルホエア/子宮内膜症に付随するか；または細菌またはウイルス感染症が原因であるかまたは状態を増悪させる当該病理学的状態のいずれかにある、請求項6～8のいずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項10】

疼痛が炎症性疾患、または炎症性、自己免疫性および神経障害性の組織損傷を組み合わせたものによって引き起こされる、請求項6または7記載の医薬製剤。

【請求項11】

疼痛が、関節リウマチ、変形性関節症、関節痛（腱炎、滑液包炎、急性関節炎）、腰痛、腰椎術後疼痛、背部痛、術後疼痛、身体外傷後疼痛（発砲、道路交通事故、熱傷を含む）、線維筋痛症、関節リュウマチ、脊椎炎、痛風関節炎および他の関節炎状態、ガン、HIV、糖尿病性神経障害、多発神経障害、坐骨神経痛/腰部神経根障害、自己免疫損傷（多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症を含む）、移植片対宿主拒絶反応、同種移植片拒絶、感染症に起因する発熱および筋肉痛、AIDS関連複合体（ARC）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎およびピレスス（pyresis）、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、脳性マラリアおよび細菌性髄膜炎、腸痛、ガン性疼痛、背部痛、線維筋痛症、術後疼痛に付随するか；または細菌またはウイルス感染症が原因であるかまたは状態を増悪させる当該病理学的状態のいずれかにある、請求項6、7または10のいずれか1項記載の医薬製剤。

【請求項12】

疼痛が虚血性疼痛である、請求項6記載の医薬製剤。

【請求項13】

疼痛が、冠動脈疾患、末梢血管疾患、および粥状動脈硬化に通常続発する不十分な血流、左室肥大、本態性高血圧、急性高血圧緊急症、心筋症、心不全、運動負荷、慢性心不全、不整脈（arrhythmia）、不整脈（cardiac dysrhythmia）、シンコピー（syncope）、動脈硬化症、軽度慢性心不全、狭心症、プリントメタル（バリエーション）狭心症、安定狭心症、および労作性狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行、閉塞性動脈硬化症、動脈炎、拡張機能障害および収縮不全、粥状動脈硬化、後壁虚血/再灌流傷害、糖尿病（I型およびII型の両方）、血栓塞栓症、ならびに虚血性疼痛をももたらす出血性アクシデントによって特徴付けられる状態に付随する、請求項6または12記載の医薬製剤。

【請求項14】

病理学的状態が炎症に付随する、請求項5記載の医薬製剤。

【請求項15】

炎症が、ガン（例えば、白血病、リンパ腫、細胞腫、大腸ガン、乳ガン、肺ガン、膵臓ガン、肝細胞ガン、腎臓ガン、メラノーマ、肝臓ガン、肺、乳房および前立腺転移など）；慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症、嚢胞性線維症、肺炎、胸膜炎、急性喘息、慢性喘息、急性呼吸促迫症候群、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、乳児呼吸促迫症候群（IRDS）急性肺傷害（ALI）、喉頭炎（laryngitis）、咽頭炎（pharyngitis）、持続型喘息、慢性喘息様気管支炎、間質性肺疾患、肺悪性腫瘍、アルファアンチトリプシン欠損症、閉塞性細気管支炎、サルコイドーシス（sarcoidosis）、肺線維症、コラーゲン血管障害、アレルギー性鼻炎、鼻閉、喘息発作重積状態、喫煙付随肺疾患、肺高血圧症、肺水腫、肺塞栓症、胸水、気胸、血胸、肺ガン、アレルギー、花粉症花粉症）、くしゃみ、血管運動性鼻炎、粘膜炎、副鼻腔炎、外因刺激誘導性疾病（SO<sub>2</sub>、スモッグ、汚染）、気道過敏症、乳製品不耐性、ラファール肺炎、じん肺症、コラーゲン誘導性血管疾患、肉芽腫症、気管支炎症、慢性炎症性肺疾患、骨吸収疾患、再灌流傷害（心筋梗塞および脳卒中などの虚血性エピソード後の再灌流の結

果としての器官に引き起こされる損傷を含む）、自己免疫疾患（臓器移植拒絶反応、エリテマトーデス、移植片対宿主拒絶反応、同種移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、Ⅰ型糖尿病、糖尿病および糖尿病の炎症性結果を導く膵島の破壊を含む）；自己免疫損傷（多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症を含む）；肥満；組織灌流不良および炎症に付随する心血管状態（例えば、アテローム、粥状動脈硬化、脳卒中、虚血再灌流傷害、跛行、脊髄傷害、うっ血性心不全、血管炎、出血性ショック、くも膜下出血後の血管攣縮、脳血管発作後の血管攣縮、胸膜炎、心膜炎、糖尿病の心血管合併症）；虚血再灌流傷害、虚血および付随炎症、血管形成術および炎症性動脈瘤後の再狭窄；てんかん、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋疲労または筋痙攣（特に、運動選手の筋痙攣）、関節炎（関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ性脊椎炎、痛風関節炎）、線維症（例えば、肺、皮膚および肝臓）、多発性硬化症、敗血症、敗血症性ショック、脳炎、感染性関節炎、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応、带状疱疹、毒素ショック、脳性マラリア、ライム病、エンドトキシンショック、グラム陰性ショック、出血性ショック（組織損傷またはウイルス感染の両方に起因する）、深部静脈血栓症、痛風；呼吸困難（例えば、気道の阻止および妨害、気管支収縮、肺血管収縮、呼吸の阻止、珪肺症、肺ナルコーシス、肺高血圧症、気管支アレルギーおよび春季カタル）に付随する状態；皮膚の炎症に付随する状態（乾癬、湿疹、潰瘍、接触性皮膚炎）；腸の炎症に付随する状態（クローン病、潰瘍性大腸炎および不全麻痺、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患）；HIV（特に、HIV感染症）、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、TNF増強性HIV複製、AZTおよびDDI活性のINR抑制、骨粗鬆症および他の骨再吸収疾患、変形性関節症、関節リウマチ、子宮内膜症由来の不妊症、感染症に由来する発熱および筋肉痛、ガンに続発する悪液質、感染症または悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発する悪液質、AIDS関連複合体（ARC）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、アムホテリシンB処置由来の有害な効果、インターロイキン-2処置に起因する有害な効果、OKT3処置に起因する有害な効果、またはGM-CSF処置に起因する有害な効果、および過度の炎症性細胞（好中球、好酸球、マクロファージおよびT細胞を含む）の活動によって媒介される他の状態に付随する状態によって引き起こされるかまたは付随するか；あるいは、細菌またはウイルス感染症が原因であるか、状態、Ⅰ型またはⅡ型糖尿病の大血管または小血管合併症、網膜症、腎症、自律神経ニューロパシー、または虚血または粥状動脈硬化によって引き起こされる血管損傷を増悪させる病理学的状態のいずれかである、請求項14記載の医薬製剤。

【請求項16】

病理学的状態が関節症に付随する、請求項5記載の医薬製剤。

【請求項17】

関節症が、関節リウマチ、脊椎炎、痛風関節炎、変形性関節症、腱炎、滑液包炎、急性関節炎、非リウマチ性関節炎または痛風によって引き起こされるか、または付随する、請求項16記載の医薬製剤。

【請求項18】

関節症の進行を遅くするための疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）である、請求項1または2記載の式（III）で表される化合物を含む、医薬製剤。

【請求項19】

関節リウマチの進行を遅くするためのDMARDである、請求項18記載の医薬製剤。

【請求項20】

創傷治癒の促進のための、請求項1または2記載の式（III）で表される化合物を含む、医薬製剤。

【請求項21】

医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて、請求項1または2記載の化合物を有効成分として含む、医薬処方物。

【請求項22】

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体のアゴニズムによって改善または予防され得る病理学的状態を

予防、処置または寛解するための、さらなる治療薬をさらに含む、請求項 2 1 記載の医薬処方物。

【請求項 2 3】

さらなる治療薬が疼痛、炎症および/または関節症を処置するために有用である、請求項 2 2 記載の医薬処方物。

【請求項 2 4】

トリベンゾイル - 2' , 3' - メチリデン - 2 - ニトロ - アデノシンを NaOMe および MeOH と反応させる工程を包含する、[ ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R ) - 6 - ( 6 - アミノ - 2 - メトキシ - 9 H - プリン - 9 イル ) テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ] メタノールの製造方法。

【請求項 2 5】

トリベンゾイル - 2' , 3' - メチリデン - 2 - ニトロ - アデノシンを HOCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> と反応させる工程、および反応産物を脱保護する工程を包含する、[ ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R ) - 6 - ( 6 - アミノ - 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ] メタノールの製造方法。

【請求項 2 6】

トリベンゾイル - 2' , 3' - メチリデン - 2 - ニトロ - アデノシンを ArOH と反応させる工程、および反応産物を脱保護する工程を包含する、[ ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R ) - 6 - ( 6 - アミノ - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ] メタノールの製造方法であって、ここで、Ar は 2 , 5 - ジフルオロフェニルである、方法。

【請求項 2 7】

トリベンゾイル - 2' , 3' - メチリデン - 2 - ニトロ - アデノシンを ArOH と反応させる工程、および反応産物を脱保護する工程を包含する、[ ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R ) - 6 - ( 6 - アミノ - 2 - { [ 4' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 3 - イル ] オキシ } - 9 H - プリン - 9 - イル ) テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ] メタノールの製造方法であって、ここで、Ar は 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) フェニルである、方法。

【請求項 2 8】

2' , 3' - メチリデン - 2 - ヨード - アデノシンを 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニルボロン酸と反応させる工程を包含する、( ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R ) - 6 - { 6 - アミノ - 2 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 9 H - プリン - 9 - イル } テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) メタノールの製造方法。