

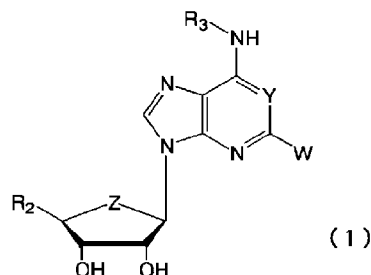
(43) 国際公開日
2008 年 11 月 6 日 (06.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/133129 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/7076 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01) C07H 19/167 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/057394
- (22) 国際出願日: 2008 年 4 月 16 日 (16.04.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-106917 2007 年 4 月 16 日 (16.04.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 島▲崎▼敦 (SHI-MAZAKI, Atsushi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 川端 敬子 (KAWABATA, Noriko) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 桐原 朋子 (KIRIHARA, Tomoko) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR GLAUCOMA COMPRISING ADENOSINE A_{2A} RECEPTOR AGONIST AS ACTIVE INGREDIENT(54) 発明の名称: アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストを有効成分として含有する緑内障治療剤

(57) Abstract: GW-328267, UK-432097, or a compound represented by the general formula (1) or a salt thereof, which is an adenosine A_{2A} receptor agonist, exhibits an excellent ocular hypotensive effect in the test on decrease in ocular tension, and is therefore useful as a prophylactic or therapeutic agent for glaucoma or ocular hypertension. In the general formula, W represents a hydrogen atom or a group represented by the general formula (8); the ring A represents a benzene ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, an imidazole ring, a cyclohexane ring or the like; X represents a single bond, O-CH₂-CH₂, NH-NH=CH, NH-CH₂-CH₂, CO-NH-CH₂ or the like; Y represents CH or N; Z represents CH₂ or O; R₁ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group, an alkylaminocarbonyl group or the like; R₂ represents a hydroxyalkyl group, an alkylamino group, an alkylaminocarbonyl group, a triazolyl group or the like; and R₃ represents a hydrogen atom, an alkyl group or the like.

(57) 要約: アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストである、GW-328267、UK-432097、若しくは、下記一般式 (1) で表される化合物又はその塩は、眼圧下降試験において、いずれも優れた眼圧下降効果を発揮し、緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤として有用である。Wは水素原子又は下記一般式 (8) を示し、; 環 A はベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、シクロヘキサン環等を示し、; X は単結合、O-CH₂-CH₂、NH-NH=CH、NH-CH₂-CH₂、CO-NH-CH₂ 等を示し、; Y は CH 又は N を示し、; Z は CH₂ 又は O を示し、; R₁ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキル

[続葉有]

WO 2008/133129 A1



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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

添付公開書類:

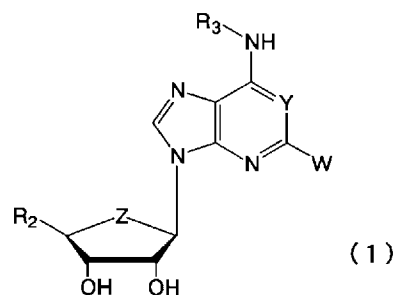
— 国際調査報告書

明 細 書

アデノシンA_{2A} 受容体アゴニストを有効成分として含有する緑内障治療剤
技術分野

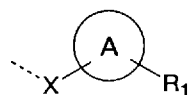
[0001] 本発明は、アデノシンA_{2A} 受容体アゴニストを有効成分として含有する緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤であって、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、予防又は治療剤に関する。

[化1]



[0002] [式中、
Wは水素原子又は

[化2]



[0003] を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、O-CH₂-CH₂、NH-NH=CH、NH-CH₂-CH₂、CO-NH-C
H₂ 又はC≡C-CH₂を示し、;

YはCH又はNを示し、;

ZはCH₂ 又はOを示し、;

R₁は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル

基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、；

R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、；

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、；

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

背景技術

[0004] 緑内障は、種々の要因により眼圧が上昇し、失明に至る危険性のある難治性の眼疾患であり、年齢とともに罹患率が上昇し、視神経障害の進行も早くなることが知られている。

[0005] 一方、アデノシン受容体には少なくとも4種類のサブタイプ(A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 及び A_3)が存在し、クローニングによりいずれも7回膜貫通型の一次構造を持ち、GTP結合タンパク質と共役した受容体であることが知られている(非特許文献1)。また、アデノシン A_1 及び A_2 受容体はキサンチン類(プリンジオン類)によって拮抗され、一方、アデノシン A_3 受容体は拮抗されないことが知られている。

[0006] アデノシン A_1 受容体は哺乳動物の脳皮質、小脳、海馬の脳全体や精巣などの末梢組織に広く分布しており、この受容体が刺激されると、アデニル酸シクラーゼの不活性化(cAMP生成減少)やホスホリパーゼCさらにホスホリパーゼDが活性化される。その結果、アデノシン A_1 受容体アゴニストは心筋収縮力の抑制や心拍数の減少、 K^+ チャネルの活性化や Ca^{2+} チャネルの不活性化などによる神経終末からの伝達物質の遊離抑制などの薬理作用を引き起こす。また、アデノシン A_3 受容体は精巣にもっとも強い局在を示し、脳、肺、脾臓、肝臓などにうすく広く分布しており、アデノシン A_3 受容体が刺激されると、アデニル酸シクラーゼ活性の抑制やホスホリパーゼCさらにホスホリパーゼDの活性を介してイノシトール三リン酸やプロテインキナーゼC活性の増加などを引き起こす。アデノシン A_3 受容体の性質は、アデノシン A_2 受容体

のそれより、アデノシンA₁受容体のそれに近似していると考えられている。

[0007] アデノシンA₂受容体は、アデノシンA₁受容体とは異なり、受容体刺激によりアデニル酸シクラーゼ活性の促進作用を引き起こす。また、アデノシンA₂受容体は、該促進作用を引き起こすアデノシンの親和性の違いから、高親和性(10^{-7} Mより有効)の方をA_{2A}受容体、低親和性(10^{-5} Mより有効)の方をA_{2B}受容体とさらに細分類されている。アデノシンA_{2A}受容体は、線条体や嗅結節に強い局在がみられ、その他は大脑皮質、海馬をはじめ、冠血管、肺、肝臓、血小板など広くうすく分布している。この受容体が刺激されると、アデニル酸シクラーゼの活性が増大する。その生理作用としては、冠血管や脳血管などの拡張作用や内臓平滑筋の弛緩作用などが現れる。一方、アデノシンA_{2B}受容体は、大腸、結腸さらに膀胱などにある程度明らかな局在が見られるが、それ以外のほとんどすべての組織にも、わずかながら広く分布している。基本的な性質はアデノシンA_{2A}受容体と類似しているが、その作用発現には、アデノシンA_{2A}受容体の場合に比べ、200倍以上の高濃度のアゴニストを必要とする。言い換えれば、低親和性であることを特徴とし、アデノシンA_{2B}受容体のみに特異的なアゴニスト及びアンタゴニストは存在しない。

[0008] アデノシン受容体アゴニストの眼組織への薬理作用に関する報告として、非特許文献2で、アデノシン受容体アゴニストの眼圧への影響を検討しており、CPA(アデノシンA₁受容体アゴニスト)、NECA(非選択的アデノシン受容体アゴニスト)、及び、CV-1808(アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト)をウサギに局所投与した後の眼圧変化を調べている。その結果として、CPA及びNECAは眼圧下降作用を示し、CV-1808は眼圧上昇作用を示したこと、かつ、NECAだけが初期眼圧上昇を示したことが報告されている。また、非特許文献3では、アデノシンA₂受容体アンタゴニストであるDMPXを前処理することで、CV-1808による眼圧上昇を抑制できたことが記載されている。さらに、ウサギやネコを用いた試験で、アデノシン受容体アゴニストが急性の眼圧上昇を引き起こすことが認められ、この眼圧上昇は眼のアデノシンA₂受容体の活性化が関連していると考察している。

[0009] 一方で、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストにより眼圧下降が認められたとする報告があり、非特許文献4では、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストであるCGS-21680が眼

圧下降作用を示したことが報告されている。また、特許文献1には、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストとしてアデノシン誘導体が開示され、これらが緑内障又は高眼圧症に対して有用な薬理作用を有することが報告されているが、その一方で、アデノシン受容体親和性と眼圧下降作用の強度において有意な関係が認められなかったことも報告されている。このように、アデノシンA_{2A}受容体は眼圧に対して何らかの作用を有していることは示唆されているものの、具体的な作用機序は未だ明らかにされていない。

[0010] ここで、特許文献2及び非特許文献5には、一般式(1)に表される化合物である2-[4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-アデノシン、又は、2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-アデノシンがアデノシンA_{2A}受容体アゴニストとして開示され、該化合物が抗炎症剤、冠動脈血管拡張剤、神経保護剤等として有用であることが示唆されている。また、特許文献3には、一般式(1)に表される化合物である2-{2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ}-アデノシンがアデノシンA₂受容体アゴニストとして開示され、該化合物が高血圧症、アテローム性動脈硬化症等の治療に有用であることが示唆されている。

[0011] 特許文献4~5には、一般式(1)に表される化合物である6-(2, 2-ジフェニルエチル)アミノ-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-(5-エチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)]-N-(ピリジン-2-イルメチル)-9H-プリン-2-カルボキサミド、又は、(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2, 2-ジフェニルエチルアミノ)-2-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールがアデノシンA_{2A}受容体アゴニストとして開示され、該化合物が抗炎症作用を有し、成人性呼吸窮迫症候群(ARDS)、気管支炎等に有用であることが示唆されている。また、特許文献6には、一般式(1)に表される化合物である(1S, 2R, 3S, 4R)-4-{7-[1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)-プロピルアミノ]-3H-イミダゾール[4, 5-b]ピリジン-3-イル}-N-エチル-2, 3-ジヒドロキシ-シクロペンタンカルボキサミドがアデノシン受容体アゴニストとして開示され、該化合物が血圧降下剤、心臓保護剤等として有用であることが示唆されている。

[0012] しかしながら、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストである、GW-328267、UK-432097、又は、一般式(1)に表される化合物について、緑内障又は高眼圧症に対する薬理作用を検討した報告はなく、これらのアデノシンA_{2A}受容体アゴニストが眼圧下降作用を有するかについて全く示唆されていない。また、どのような構造を有するアデノシンA_{2A}受容体アゴニストが眼圧下降作用を有するかについても全く示唆されていない。

特許文献1:国際公開00/12098号パンフレット

特許文献2:特表2003-506461号公報

特許文献3:特許第3395912号公報

特許文献4:特表2004-508284号公報

特許文献5:特表2002-518510号公報

特許文献6:特表平09-512020号公報

非特許文献1:細胞膜の受容体—基礎知識から最新の情報まで—, 153-158(1998)

非特許文献2:J. Ocul. Pharmacol. 10(1), 379-383(1994)

非特許文献3:Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37, 1833-1839(1996)

非特許文献4:J. Pharmacol. Exp. Ther. 273(1), 320-326(1995)

非特許文献5:J. Med. Chem., 34, 1340-41(1991)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0013] 従って、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストである、GW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物に関して、新たな医薬用途を探索することは興味深い課題である。

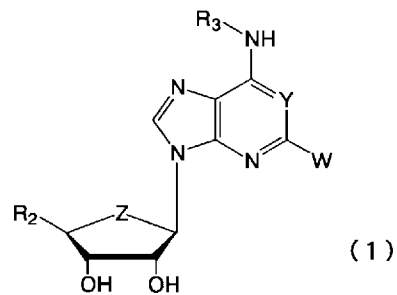
課題を解決するための手段

[0014] 本発明者等は、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストである、GW-328267、UK-432097、及び、一般式(1)に表される化合物の新たな医薬用途を探索すべく鋭意研究を行ったところ、これらのアゴニストが、眼圧下降試験において優れた眼圧下降効果を発揮することを見出し、本発明に至った。

[0015] すなわち、本発明は、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストである、GW-328267、UK

－432097、及び、一般式(1)に表される化合物又はその塩(以下、これらを総称して「本化合物」ともいう)からなる群より選択される少なくとも1種を有効成分として含有する緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤である。

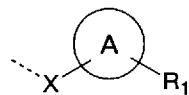
[化3]



[0016] [式中、

Wは水素原子又は

[化4]



[0017] を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ 又は $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ を示し、;

YはCH又はNを示し、;

Zは CH_2 又はOを示し、;

R_1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、;

R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノ

カルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、；

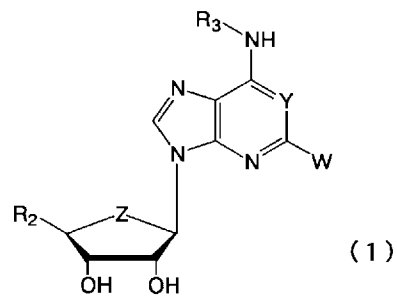
R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、；

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

また、本発明の他の態様は、薬理上有効量のアデノシン A_{2A} 受容体アゴニストを有効成分として患者へ投与することを含む緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療方法であって、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、予防又は治療方法である。

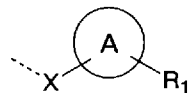
[化5]



[0018] [式中、

Wは水素原子又は

[化6]



[0019] を示し、；

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $O-CH_2-CH_2$ 、 $NH-NH=CH$ 、 $NH-CH_2-CH_2$ 、 $CO-NH-C$
 H_2 又は $C\equiv C-CH_2$ を示し、；

YはCH又はNを示し、；

ZはCH₂又はOを示し、；

R₁は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、；

R₂は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、；

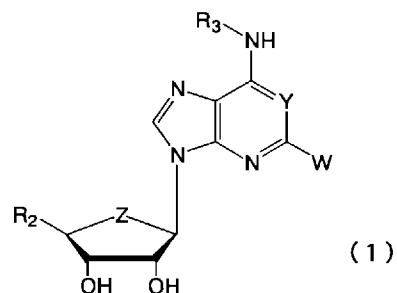
R₃は水素原子又はアルキル基を示し、；

R₃がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

また、本発明の他の態様は、緑内障若しくは高眼圧症を予防又は治療するためのアデノシンA_{2A}受容体アゴニストであって、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストである。

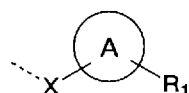
[化7]



[0020] [式中、

Wは水素原子又は

[化8]



[0021] を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}$
 H_2 又は $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ を示し、;

YはCH又はNを示し、;

Zは CH_2 又はOを示し、;

R_1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、;

R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、;

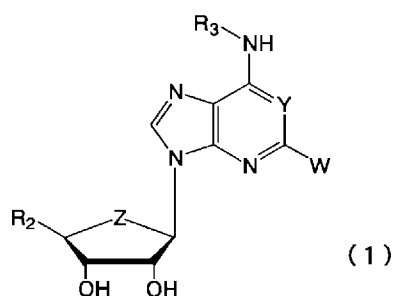
R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、;

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

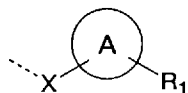
]

また、本発明の他の態様は、緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤を製造するための、アデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体アゴニストの使用であって、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、使用である。

[化9]



[0022] [式中、
Wは水素原子又は
[化10]



[0023] を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ 又は $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ を示し、;

YはCH又はNを示し、;

Zは CH_2 又はOを示し、;

R_1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、;

R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、;

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、;

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

特許請求の範囲及び明細書中で使用される各基は、特許請求の範囲及び明細書全体を通して下記の意味を有するものとする。

[0024] 『ハロゲン原子』とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

[0025] 『アルキル』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロ

ピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

[0026] 『シクロアルキル』とは炭素原子数3～8個のシクロアルキルを示す。具体例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

[0027] 『アルコキシ』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルコキシを示す。具体例としてメキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イオプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペンチルオキシ等が挙げられる。

[0028] 『アルキルカルボニル』とは炭素原子数2～7個の、直鎖又は分枝のアルキルカルボニルを示す。具体例としてメチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソペンチルカルボニル等が挙げられる。

[0029] 『アルキルオキシカルボニル』とは炭素原子数2～7個の、直鎖又は分枝のアルキルオキシカルボニルを示す。具体例としてメキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、n-ペントキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソペンチンキシカルボニル等が挙げられる。

[0030] 『アルキルアミノ』とは炭素原子数1～6個のモノアルキルアミノ又は炭素原子数2～12個のジアルキルアミノを示す。モノアルキルアミノの具体例としてメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ヘキシルアミノ等が、ジアルキルアミノの具体例としてジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジヘキシルアミノ、エチルメチルアミノ等が挙げられる。

[0031] 『アルキルアミノカルボニル』とは炭素原子数2～7個のモノアルキルアミノカルボニル又は炭素原子数3～13個のジアルキルアミノカルボニルを示す。モノアルキルアミノカルボニルの具体例としてメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル等が、ジアル

キルアミノカルボニルの具体例としてジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル等が挙げられる。

[0032] 『シクロアルキルアミノカルボニル』とは炭素原子数4～9個のモノシクロアルキルアミノカルボニル又は炭素原子数7～17個のジシクロアルキルアミノカルボニルを示す。モノシクロアルキルアミノカルボニルの具体例としてシクロメチルアミノカルボニル、シクロエチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル等が、ジシクロアルキルアミノカルボニルの具体例としてジシクロメチルアミノカルボニル、ジシクロエチルアミノカルボニル、ジシクロプロピルアミノカルボニル、ジシクロブチルアミノカルボニル、ジシクロヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

[0033] 『アリール』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。また、それら単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素とシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素も本願発明の『アリール』に含まれる。単環式芳香族炭化水素の具体例としてフェニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチル、アントリル、フェナントリル等が、縮合多環式炭化水素の具体例としてインダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロアントリル等が挙げられる。

[0034] 『芳香族複素環』とは1又は複数のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、硫黄原子)を環内に有する単環式芳香族複素環又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環を示す。

[0035] 単環式芳香族複素環の具体例として、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する芳香族複素環;イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、トリアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール等のアゾール系芳香族複素環;ピラジン、ピリミジン等の環内に2個の窒素原子を有する芳香族複素環等が、2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環の具体例として、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、チアントレン、フェノキサチン、フェナントロリン等の

縮合芳香族複素環等が挙げられる。

[0036] 『ヒドロキシアルキル』とは、1又は複数の水酸基を置換基として有するアルキルを示す。

[0037] 本化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタレンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等の有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチル等の四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどのハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、鉄、亜鉛等との金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス(エタノール)、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス(フェニルメチル)-1, 2-エタレンジアミン等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

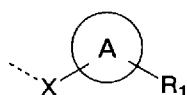
[0038] 本化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0039] また、本化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。さらに、本化合物に互変異性や多形体が存在する場合には、それらも本発明の範囲に含まれる。

[0040] (a)本化合物における好ましい例として、一般式(1)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0041] (a1)Wは水素原子又は

[化11]



[0042] を示し、;及び/又は

(a2)環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、;及び/又は

(a3)Xは単結合、 $O-CH_2-CH_2$ 、 $NH-NH=CH$ 、 $NH-CH_2-CH_2$ 又は $CO-NH-CH_2$ を示し、;及び/又は

(a4)YはCH又はNを示し、;及び/又は

(a5)Zは CH_2 又はOを示し、;及び/又は

(a6) R_1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、;及び/又は

(a7) R_2 はヒドロキシアルキル基、アルキルアミノカルボニル基又はトリアゾリル基を示し、;及び/又は

(a8) R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、;及び/又は

(a9) R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はフェニル基及び塩素原子を置換基として有してもよいチオフェニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

[0043] すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(a5)、(a6)、(a7)、(a8)及び(a9)から選択される1又は2以上の各組合せからなる化合物又はその塩。

[0044] (b)本化合物におけるより好ましい例として、一般式(1)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0045] (b1)Wは水素原子、4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル基、2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニル基、又は、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ基を示し、;及び/又は

(b2)YはCH又はNを示し、;及び/又は

(b3)Zは CH_2 又はOを示し、;及び/又は

(b4) R_2 はヒドロキシメチル基、エチルアミノカルボニル基又は4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基を示し、;

(b5) R_3 は水素原子、2, 2-ジフェニルエチル基、又は、1-(3-クロロチオフェン-

2-イルメチル)ープロピル基を示す。

[0046] すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(b1)、(b2)、(b3)、(b4)及び(b5)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

[0047] 本化合物における最も好ましい例としては、

下記式(2)で示される2-[4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ーアデノシン、

下記式(3)で示される2-{2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ}ーアデノシン、

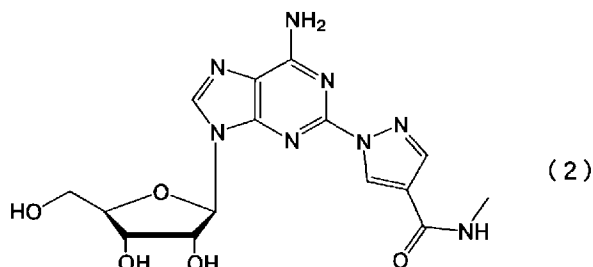
下記式(4)で示される2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ーアデノシン、

下記式(5)で示される6-(2, 2-ジフェニルエチル)アミノ-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-(5-エチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)]ーN-(ピリジン-2-イルメチル)ー9H-プリン-2-カルボキサミド、

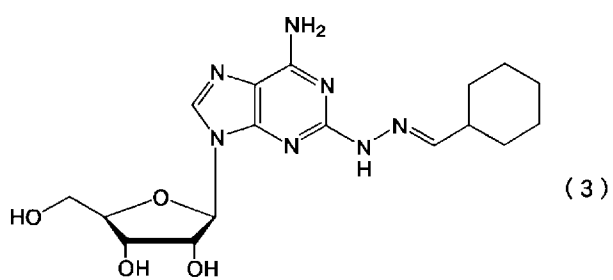
下記式(6)で示される(1S, 2R, 3S, 4R)-4-{7-[1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)ープロピルアミノ]-3H-イミダゾール[4, 5-b]ピリジン-3-イル}ーN-エチル-2, 3-ジヒドロキシ-シクロペンタンカルボキサミド、又は、

下記式(7)で示される(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2, 2-ジフェニルエチルアミノ)-2-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ーエチルアミノ]ープリン-9-イル}-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールーギ酸塩が挙げられる。

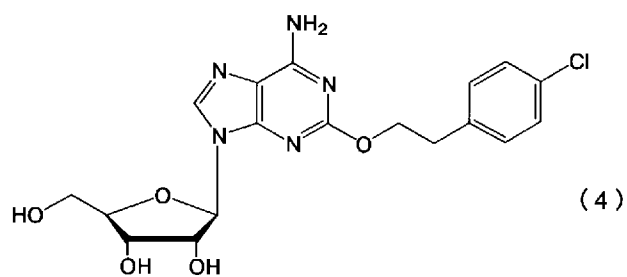
[化12]



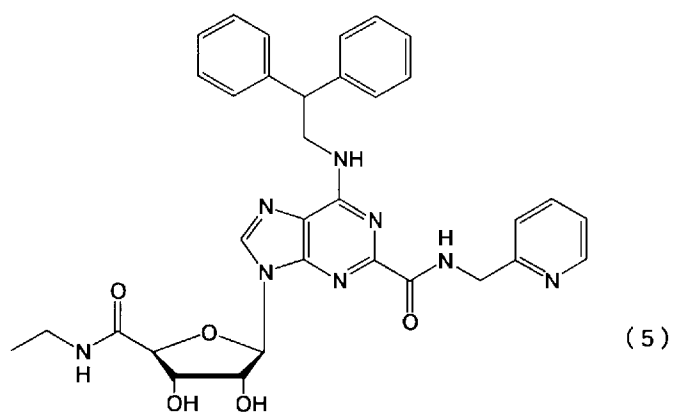
[化13]



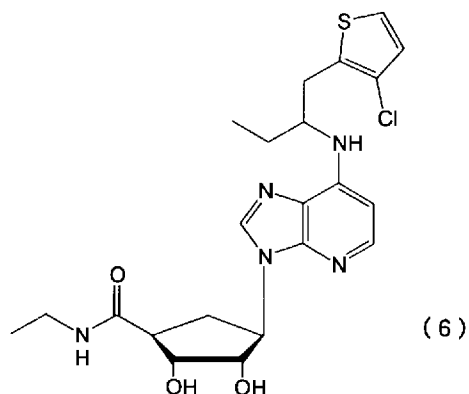
[化14]



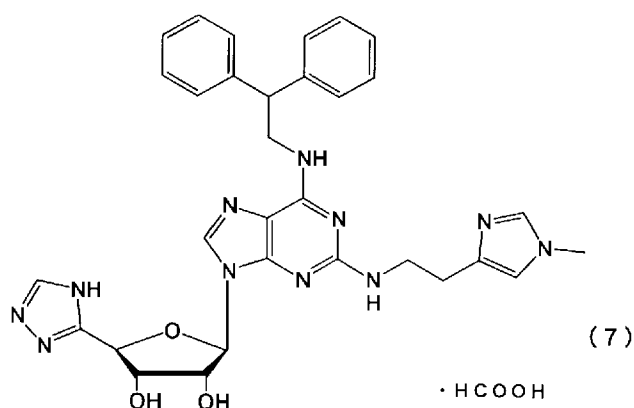
[化15]



[化16]



[化17]



[0048] 本化合物は、有機合成化学の分野における通常の方法に従って製造でき、特許文献2～6又は非特許文献5に記載された方法に基づいても製造することができる。

[0049] 本発明の緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤は、経口でも、非経口でも投与することができる。

[0050] 投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、特に点眼剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤であれば、精製水又は緩衝液等に本化合物を添加・攪拌した後、pH調整剤によりpHを調整することで所望の点眼剤を調製できる。また、必要に応じて点眼剤に汎用されている添加剤を用いることができる。添加剤としては、例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、クエン酸等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤

、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を用いることができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、3～8の範囲が好ましい。

[0051] 眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。また、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えて、調製することができる。

[0052] 本化合物の投与量は、剤型、投与すべき患者の症状の軽重、年齢、体重、医師の判断等に応じて適宜変えることができるが、点眼剤の場合には、一般には、成人に対し0.000001～10% (w/v)、好ましくは0.00001～3% (w/v)、より好ましくは0.0001～1% (w/v)、さらに好ましくは0.001～0.1% (w/v)の有効成分濃度のものを1日1回又は数回点眼することができる。また、経口投与の場合、一般には、成人に対し1日あたり0.01～5000mg、好ましくは0.1～2500mg、より好ましくは1～1000mgを1回又は数回に分けて投与することができる。

発明の効果

[0053] 後述の薬理試験の項で詳述するように、カニクイザル及び日本白色ウサギを用いて眼圧下降試験を実施したところ、2-[4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-アデノシン(以下、「化合物A」ともいう)、2-{2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ}-アデノシン(以下、「化合物B」ともいう)、及び、2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-アデノシン(以下、「化合物C」ともいう)は優れた眼圧下降効果を発揮することが示された。すなわち、本化合物は緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0054] 以下に、薬理試験の結果及び製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0055] [薬理試験]

(1) カニクイザルを用いた眼圧下降試験

本化合物の緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤としての有用性を調べるため、カニクイザル(性別:雄性)に本化合物を投与した時の眼圧下降効果を評価検討した。被験化合物としては化合物A～Cを使用した。

[0056] (眼圧下降評価試験方法)

1) 被験化合物溶液の投与直前に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を実験動物の両眼に各々1滴点眼し、局所麻酔を施し、圧平式眼圧測定器を用いて眼圧を測定した。この眼圧を初期眼圧とした。

[0057] 2) 0.1%(W/V)被験化合物溶液(pH7)を調製し、該被験化合物溶液を1日2回7日間、実験動物の片眼に点眼した。対側眼は無処置もしくは同スケジュールにおいて基剤を点眼した。なお、該被験化合物溶液は前述の点眼剤の調製方法により調製した。

[0058] 3) 被験化合物溶液の投与後、所定時間(投与後1, 2, 4, 6時間)に実験動物の両眼の眼圧を各々測定した。尚、測定前に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を1滴両眼に点眼し、局所麻酔を施した。

[0059] (眼圧下降度の計算式)

下記計算式により、各測定時間における被験化合物投与群の眼圧下降度を算出した。得られた各測定時間における眼圧下降度から、最大値のものを最大眼圧下降度とした。

[0060] [式1]

$$\text{眼圧下降度 (mmHg)} = | \text{IOP (D-t)} - \text{IOP (D-0)} |$$

IOP (D-t): 被験化合物投与t時間後の被験化合物投与眼の眼圧

IOP (D-0): 被験化合物投与眼の初期眼圧

(結果及び考察)

化合物A～Cを用いた場合の試験結果[最大眼圧下降度(mmHg)]を表1に示す。表1から明らかなように、化合物A～Cはいずれも優れた眼圧下降作用を示した。すなわち、化合物A～Cに代表される本化合物は緑内障若しくは高眼圧症の予防又は

治療剤として特に有用であることが分かった。

[表1]

被験化合物	最大眼圧下降度 (mmHg)
化合物 A	1.4
化合物 B	0.7
化合物 C	1.0

[0061] *尚、最大眼圧下降度は、1群5例の平均値を示す。

[0062] (2) 日本白色ウサギを用いた眼圧下降試験

本化合物の緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤としての有用性を調べるため、日本白色ウサギ(性別:雄性)に本化合物を投与した時の眼圧下降効果を評価検討した。被験化合物としては化合物A～Cを使用した。

[0063] (被験化合物溶液の調製)

前述の点眼剤の調製方法により、化合物A(1%(W/V))、化合物B(1%(W/V))又は化合物C(0.5%(W/V))を含む各被験化合物溶液を調製した(pH7)。

[0064] (投与方法および測定方法)

1)被験化合物溶液の投与直前に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を実験動物の両眼に各々1滴点眼し、局所麻酔を施し、圧平式眼圧測定器を用いて眼圧を測定した。この眼圧を初期眼圧とした。

[0065] 2)調製した被験化合物溶液を1日2回7日間、実験動物の片眼に点眼した(対側眼は無処置)。

[0066] 3)被験化合物溶液の投与後、所定時間(投与後1, 2, 4, 6時間)に実験動物の両眼の眼圧を各々測定した。尚、測定前に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を1滴両眼に点眼し、局所麻酔を施した。

[0067] (眼圧下降度の算出)

下記計算式により、各測定時間における被験化合物投与群の眼圧下降度を算出した。得られた各測定時間における眼圧下降度から、最大値のものを最大眼圧下降度とした。

[0068] [数2]

$$\text{眼圧下降度 (mmHg)} = | \text{IOP (Ad-t)} - \text{IOP (Ad-0)} |$$

IOP (Ad-t): 被験化合物投与t時間後の被験化合物投与眼の眼圧

IOP (Ad-0): 被験化合物投与眼の初期眼圧

(結果及び考察)

化合物A～Cを用いた場合の試験結果[最大眼圧下降度(mmHg)]を表1に示す。表1から明らかなように、化合物A及び化合物Bはいずれも優れた眼圧下降作用を示した。すなわち、化合物A～Cに代表される本化合物は緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤として特に有用であることが分かった。

[表2]

被験化合物	最大眼圧下降度 (mmHg)
化合物A	0.4
化合物B	2.6
化合物C	1.3

[0069] *尚、最大眼圧下降度は、1群5例の平均値を示す。

[0070] [製剤例]

以下に本化合物を用いた代表的な製剤例を示す。

[0071] [製剤例]

製剤例を挙げて本発明の薬剤をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの製剤例にのみ限定されるものではない。

[0072] 処方例1 点眼剤

100ml中

化合物A 0.1g

ホウ酸 2.0g

ポリソルベート80 適量

水酸化ナトリウム 適量

希塩酸 適量

滅菌精製水 適量

滅菌精製水に化合物A及びそれ以外の上記成分を加え、これらを十分に混合して点眼液を調製する。化合物Aの添加量を変えることにより、濃度が0.01% (w/v)、0.03% (w/v)、0.05% (w/v)、0.3% (w/v)、0.5% (w/v) 又は1.0% (w/v) の点眼剤を調製できる。

[0073] 処方例2 点眼剤

100ml中

化合物B	0.1g
ホウ酸	2.0g
ポリソルベート80	適量
水酸化ナトリウム	適量
希塩酸	適量
滅菌精製水	適量

滅菌精製水に化合物B及びそれ以外の上記成分を加え、これらを十分に混合して点眼液を調製する。化合物Bの添加量を変えることにより、濃度が0.01% (w/v)、0.03% (w/v)、0.05% (w/v)、0.3% (w/v)、0.5% (w/v) 又は1.0% (w/v) の点眼剤を調製できる。

[0074]

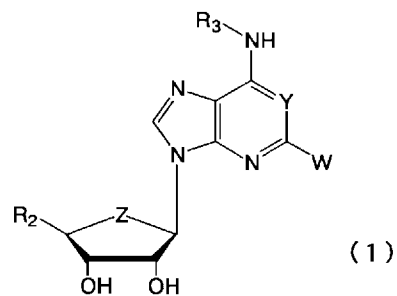
産業上の利用可能性

[0075] 本化合物は緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤として有用である。

請求の範囲

- [1] アデノシンA_{2A} 受容体アゴニストを有効成分として含有する緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤であつて、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、予防又は治療剤。

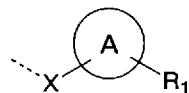
[化1]



[式中、

Wは水素原子又は

[化2]



を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ 又は $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ を示し、;

YはCH又はNを示し、;

Zは CH_2 又はOを示し、;

R₁は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、;

R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、；

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、；

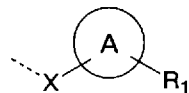
R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

[2] 一般式(1)において、

Wは水素原子又は

[化3]



を示し、；

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、；

Xは単結合、 $O-CH_2-CH_2$ 、 $NH-NH=CH$ 、 $NH-CH_2-CH_2$ 又は $CO-NH-CH_2$ を示し、；

YはCH又はNを示し、；

Zは CH_2 又はOを示し、；

R_1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、；

R_2 はヒドロキシアルキル基、アルキルアミノカルボニル基又はトリアゾリル基を示し、；

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、；

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はフェニル基及び塩素原子を置換基として有してもよいチオフェニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい、

請求項1記載の予防又は治療剤。

[3] 一般式(1)において、

Wは水素原子、4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル基、2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニル基、又は、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ基を示し、；

YはCH又はNを示し、；

ZはCH₂又はOを示し、；

R₂はヒドロキシメチル基、エチルアミノカルボニル基又は4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基を示し、；

R₃は水素原子、2, 2-ジフェニルエチル基、又は、1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)-プロピル基を示す、；

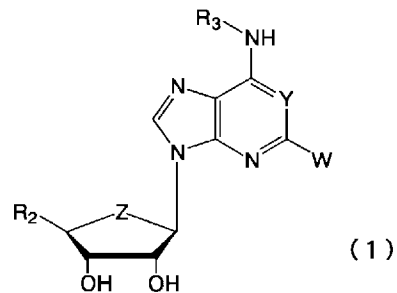
請求項1記載の予防又は治療剤。

- [4] 一般式(1)で表される化合物が、2-[4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-アデノシン、2-{2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ}-アデノシン、2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-アデノシン、6-(2, 2-ジフェニルエチル)アミノ-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-(5-エチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)]-N-(ピリジン-2-イルメチル)-9H-プリン-2-カルボキサミド、(1S, 2R, 3S, 4R)-4-{7-[1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)-プロピルアミノ]-3H-イミダゾール[4, 5-b]ピリジン-3-イル}-N-エチル-2, 3-ジヒドロキシ-シクロペンタンカルボキサミド、又は、(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2, 2-ジフェニルエチルアミノ)-2-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールである請求項1記載の予防又は治療剤。

- [5] 剤型が、点眼剤又は眼軟膏である請求項1～4いずれか1記載の予防又は治療剤。

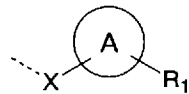
- [6] 薬理上有効量のアデノシンA_{2A}受容体アゴニストを患者へ投与することを含む緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療方法であって、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、予防又は治療方法。

[化4]



[式中、Wは水素原子又は

[化5]



を示し、；

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}$
 H_2 又は $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ を示し、；

YはCH又はNを示し、；

Zは CH_2 又はOを示し、；

R_1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、；

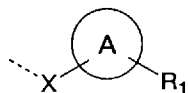
R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、；

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、；

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

- [7] 一般式(1)において、Wは水素原子又は
[化6]



を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、;

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 又は $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ を示し、;

YはCH又はNを示し、;

Zは CH_2 又はOを示し、;

R_1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、;

R_2 はヒドロキシアルキル基、アルキルアミノカルボニル基又はトリアゾリル基を示し、;

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、;

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はフェニル基及び塩素原子を置換基として有してもよいチオフェニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい、
請求項6記載の予防又は治療方法。

- [8] 一般式(1)において、

Wは水素原子、4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル基、2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニル基、又は、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ基を示し、;

YはCH又はNを示し、;

Zは CH_2 又はOを示し、;

R_2 はヒドロキシメチル基、エチルアミノカルボニル基又は4H-[1, 2, 4]トリアゾール

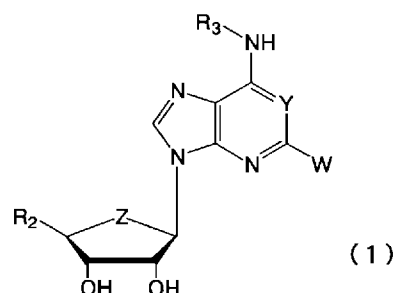
ー3-イル基を示し、；

R₃は水素原子、2, 2-ジフェニルエチル基、又は、1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)-プロピル基を示す、；

請求項6記載の予防又は治療方法。

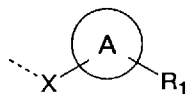
- [9] 一般式(1)で表される化合物が、2-[4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-アデノシン、2-{2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ}-アデノシン、2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-アデノシン、6-(2, 2-ジフェニルエチル)アミノ-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-(5-エチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)]-N-(ピリジン-2-イルメチル)-9H-プリン-2-カルボキサミド、(1S, 2R, 3S, 4R)-4-{7-[1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)-プロピルアミノ]-3H-イミダゾール[4, 5-b]ピリジン-3-イル}-N-エチル-2, 3-ジヒドロキシ-シクロペンタンカルボキサミド、又は、(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2, 2-ジフェニルエチルアミノ)-2-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールである請求項6記載の予防又は治療方法。
- [10] 剤型が、点眼剤又は眼軟膏である請求項6～9いずれか1記載の予防又は治療方法。
- [11] 緑内障若しくは高眼圧症を予防又は治療するためのアデノシンA_{2A}受容体アゴニストであって、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト。

[化7]



[式中、Wは水素原子又は

[化8]



を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ 又は $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ を示し、;

YはCH又はNを示し、;

Zは CH_2 又はOを示し、;

R_1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、;

R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、;

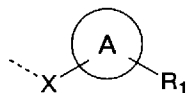
R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、;

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

[12] 一般式(1)において、Wは水素原子又は

[化9]



を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、；

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 又は $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ を示し、；

YはCH又はNを示し、；

Zは CH_2 又はOを示し、；

R_1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、；

R_2 はヒドロキシアルキル基、アルキルアミノカルボニル基又はトリアゾリル基を示し、；

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、；

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はフェニル基及び塩素原子を置換基として有してもよいチオフェニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい、

請求項11記載のアデノシン A_{2A} 受容体アゴニスト。

[13] 一般式(1)において、

Wは水素原子、4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル基、2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニル基、又は、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ基を示し、；

YはCH又はNを示し、；

Zは CH_2 又はOを示し、；

R_2 はヒドロキシメチル基、エチルアミノカルボニル基又は4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基を示し、；

R_3 は水素原子、2, 2-ジフェニルエチル基、又は、1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)-プロピル基を示す、；

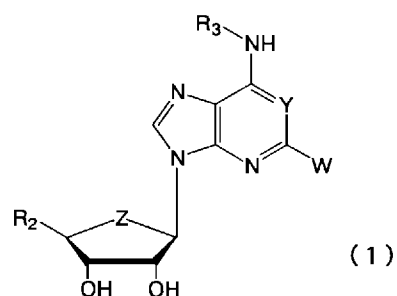
請求項11記載のアデノシン A_{2A} 受容体アゴニスト。

[14] 一般式(1)で表される化合物が、2-[4-(メチルアミノカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-アデノシン、2-{2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ}-アデノシン、2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-アデノシン、6-(2, 2-ジフェニル

エチル)アミノ-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-(5-エチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)]-N-(ピリジン-2-イルメチル)-9H-プリン-2-カルボキサミド、(1S, 2R, 3S, 4R)-4-{7-[1-(3-クロロチオフェン-2-イルメチル)-プロピルアミノ]-3H-イミダゾール[4, 5-b]ピリジン-3-イル}-N-エチル-2, 3-ジヒドロキシ-シクロペンタンカルボキサミド、又は、(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2, 2-ジフェニルエチルアミノ)-2-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールである請求項11記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト。

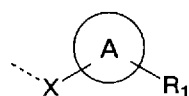
- [15] 剤型が、点眼剤又は眼軟膏である請求項11～14いずれか1記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト。
- [16] 緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療剤を製造するための、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストの使用であって、該アゴニストがGW-328267、UK-432097、及び、下記一般式(1)で表される化合物又はその塩からなる群より選択される少なくとも1種である、使用。

[化10]



[式中、Wは水素原子又は

[化11]



を示し、;

環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、イミダゾール環又はシクロヘキサン環を示し、

Xは単結合、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{NH}=\text{CH}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ 又は $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ を示し、；

YはCH又はNを示し、；

Zは CH_2 又はOを示し、；

R_1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し、；

R_2 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又は芳香族複素環基を示し、；

R_3 は水素原子又はアルキル基を示し、；

R_3 がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基及びハロゲン原子を置換基として有してもよい芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよい。

]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/7076(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07H19/167(2006.01)i

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)

A61K31/7076, A61P27/06, A61P43/00, C07H19/167

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	KONNO, Takashi, Role of adenosine in intraocular pressure, Nippon Yakurigaku Zasshi, 2004, 123(4), 289-294, full text, particularly, fig. 1 on page 290, 3. on page 292, 4. on page 293	1, 5, 11, 15, 16 1-5, 15, 16
Y	KONNO, Takashi et al., Effect of 2-(6-cyano-1-hexyn-1-yl)adenosine on ocular blood flow in rabbits, Life Sciences, 2007Feb, 80(12), 1115-1122	1-5, 15, 16
X Y	WO 2000/12098 A1 (YAMASA CORP.), 09 March, 2000 (09.03.00), & EP 1110554 A1	1, 5, 11, 15, 16 1, 5, 11, 15, 16

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

☐ See patent family annex.

* 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
03 July, 2008 (03.07.08)

Date of mailing of the international search report
15 July, 2008 (15.07.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057394

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2003-506461 A (CV THERAPEUTICS INC.), 18 February, 2003 (18.02.03), Full text; particularly, Claims; table 1; compound 14 & EP 1189916 A2 & WO 2000/078779 A2	11-14 1-5,15,16
X Y	JP 6-128281 A (WHITBY RES INC.), 10 May, 1994 (10.05.94), Full text; particularly, Claims & US 5278150 A & EP 567094 A2	11-14 1-5,15,16
X Y	MASAYUKI Ueda, Robert D. Thompson, Luis H. Arroyo, and Ray A. Olsson, 2-Aralkoxyadenosines: potent and selective agonists at the coronary artery A2 adenosine receptor, J.Med.Chem.1991, 34,1340-1344	11-14 1-5,15,16
X Y	JP 2002-518510 A (GLAXO GROUP LTD.), 25 June, 2002 (25.06.02), Full text; particularly, Claims; table 1 & EP 1090020 A1 & WO 1999/067263 A1	11,12 1-5,15,16
X Y	JP 2004-508284 A (PFIZER INC.), 18 March, 2004 (18.03.04), Full text; particularly, Claims & WO 2001/060835 A1	11,12 1-5,15,16
Y	JP 2002-173427 A (YAMASA CORP.), 21 June, 2002 (21.06.02), Full text; particularly, Claims & EP 1110554 A1 & WO 2000/012098 A1	1,5,11,15,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057394

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6 - 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 6 to 10 pertain to a method for treatment of a human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

1) The compound cannot be understood clearly from the statement "GW-328267, UK-432097" in claims 1, 11 and 16. Therefore, this international search report is prepared based on the prior art search made on the invention relating to a compound represented by the general formula (1).

2) With regard to the use of "an adenosine A_{2A} receptor agonist" recited in claims 1, 11 and 16 for the "prevention or treatment of glaucoma or ocular hypertension", the description only discloses that a specific adenosine A_{2A} receptor agonist (compound) has an effect useful for the use application. There is no common technical knowledge that all of the compounds which can act as an adenosine A_{2A} receptor agonist are useful for the prevention or treatment of glaucoma or ocular hypertension. It is also impossible to understand that any compound represented by the general formula (1) recited in the claims is useful for the prevention or treatment of glaucoma or ocular hypertension. Further, it is known that analogous adenosine-type compounds have quite distinct activities from each other depending on the slight difference in substituent(s), as disclosed in the documents cited in Box V and "Current Eye Research (2005), 30, p.747-754". Therefore, it is unclear as to whether or not all of the compounds represented by the general formula (1) recited in the claims can act as an adenosine A_{2A} receptor agonist.

As stated above, the above-mentioned claims and claims 2, 3, 5, 12, 13 and 15 which depend on the above-mentioned claims are not disclosed in the meaning within PCT Article 5 or are not supported in the meaning within PCT Article 6.

3) With regard to the expression "adenosine A_{2A} receptor agonist" recited in claim 11, the expression only means a compound having an agonistic activity on a specific receptor, and is considered not to be categorized as an invention of use. However, in claim 15 which depends on claim 11, the dosage form is specified, which makes the invention unclear.

In claims 11-14, the scope of the compound having an agonistic activity on an adenosine A_{2A} receptor and the chemical structures recited in the claims do not necessarily agree with each other, as stated in item 2) above. Therefore, this international search report is prepared based on the prior art search which is made based on the understanding that the inventions of the claims relate to compounds having chemical structures recited in the claims and the invention of claim 14 relates to a pharmaceutical agent.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/7076(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07H19/167(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/7076, A61P27/06, A61P43/00, C07H19/167

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), PubMed

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	KONNO, Takashi, Role of adenosine in intraocular pressure, Nippon Yakurigaku Zasshi, 2004, 123(4), 289-294 全文特に p 2 9 0 の図 1、p 2 9 2 の 3.、p 2 9 3 の 4.	1, 5, 11, 15, 16 1-5, 15, 16
Y	KONNO, Takashi et al., Effect of 2-(6-cyano-1-hexyn-1-yl)adenosine on ocular blood flow in rabbits, Life Sciences, 2007Feb, 80(12), 1115-1122	1-5, 15, 16

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 3 . 0 7 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 7 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

洲野 留香

4 P

9 0 4 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 2000/12098 A1 (YAMASA CORP) 2000.03.09, & EP 1110554 A1	1, 5, 11, 15, 16 1, 5, 11, 15, 16
X Y	JP 2003-506461 A (CV THERAPEUTICS INC) 2003.02.18, & EP 1189916 A2 & WO 2000/078779 A2 全文 特に特許請求の範囲及び表 1、化合物 1 4	11-14 1-5, 15, 16
X Y	JP 6-128281 A (WHITBY RES INC) 1994.05.10, & US 5278150 A & EP 567094 A2 全文 特に特許請求の範囲	11-14 1-5, 15, 16
X Y	MASAYUKI Ueeda, Robert D. Thompson, Luis H. Arroyo, and Ray A. Olsson, 2-Aralkoxyadenosines: potent and selective agonists at the coronary artery A2 adenosine receptor, J. Med. Chem. 1991, 34, 1340-1344	11-14 1-5, 15, 16
X Y	JP 2002-518510 A (GLAXO GROUP LTD) 2002.06.25, & EP 1090020 A1 & WO 1999/067263 A1 全文 特に特許請求の範囲、表 1	11, 12 1-5, 15, 16
X Y	JP 2004-508284 A (PFIZER INC) 2004.03.18, & WO 2001/060835 A1 全文 特に特許請求の範囲	11, 12 1-5, 15, 16
Y	JP 2002-173427 A (YAMASA CORP) 2002.06.21, & EP 1110554 A1 & WO 2000/012098 A1 全文 特に特許請求の範囲	1, 5, 11, 15, 16

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲6-10は、手術または治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

1) 請求の範囲 1, 11, 16 の「GW-328267、UK-432097」なる記載からは、当該化合物を明確に把握出来ないで、一般式(1)の化合物に関する発明について行った先行技術調査に基づいてこの国際調査報告を作成した。

2) 請求の範囲 1, 11, 16 の「アデノシン A₂A 受容体アゴニスト」を「緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療」に使用する点に関して、本明細書には、特定の アデノシン A₂A 受容体アゴニスト(化合物)が、上記用途に有用な作用を有することが示されているのみで、アデノシン A₂A 受容体アゴニストで有りさえすれば、あらゆる化合物がすべて緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療に有用であるとの技術常識はなく、本請求の範囲に記載の一般式(1)の化合物であれば、すべて緑内障若しくは高眼圧症の予防又は治療に有用であるとは理解出来ないし、第 V 欄で指摘した文献や *Current Eye Research*(2005),30,p747-754 にも示されるように類似のアデノシン系化合物であっても、置換基の少しの違いによって、全く異なった作用を示すことが知られているのであるから、上記請求の範囲に記載されている一般式(1)の化合物のすべてが、アデノシン A₂A 受容体アゴニストとして機能するのかも不明である。

したがって、上記請求の範囲及びこれを引用する請求の範囲 2, 3, 5, 12, 13, 15 については、PCT 第 5 条の意味において開示されているとはいえないし、PCT 第 6 条の意味での裏付けを欠いている。

3) 請求の範囲 11 の「アデノシン A₂A 受容体アゴニスト」なる記載に関し、当該記載は、特定の受容体に対してアゴニスト作用を有する化合物であることを記載するのみで、用途発明には相当しないと解されるところ、これを引用する請求の範囲 15 においては、剤型が特定されており、かかる記載により発明が不明確となっている。

なお、請求の範囲 11-14 において、アデノシン A₂A 受容体アゴニスト作用を有する化合物範囲と各請求の範囲に記載の化学構造とは上記 2) の指摘の通り、必ずしも一致するとは解されないで、各請求の範囲に記載の化学構造を有する化合物の発明としてとして認定し、請求の範囲 14 については、製剤の発明と認定して行った先行技術調査に基づいてこの国際調査報告を作成した。