

(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2009-541437

(P2009-541437A)

(43) 公表日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)

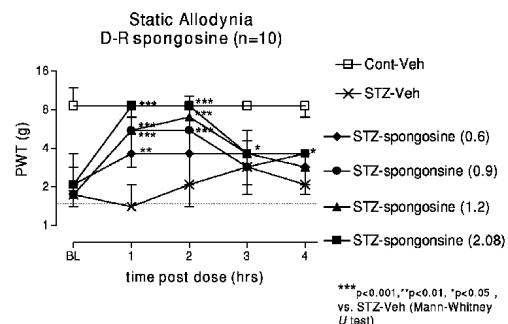
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 19/167 (2006. 01)	C 0 7 H 19/167 C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/7076 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-517174 (P2009-517174)	(71) 出願人	501354233 ビオヴィトルム・アクチボラゲット (プブリクト)
(86) (22) 出願日	平成19年6月26日 (2007. 6. 26)		Biovitrum AB (publ)
(85) 翻訳文提出日	平成21年3月5日 (2009. 3. 5)		スウェーデン、エスエー 112 76 ストックホルム
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/056377	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開番号	W02008/000744	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(87) 国際公開日	平成20年1月3日 (2008. 1. 3)	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(31) 優先権主張番号	0601397-3	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(32) 優先日	平成18年6月27日 (2006. 6. 27)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		
(31) 優先権主張番号	60/837, 402		
(32) 優先日	平成18年8月11日 (2006. 8. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 治療用化合物

(57) 【要約】

本発明は、2'-メトキシアデノシンプロドラッグの使用によってアデノシン類似体の経口薬物吸収を改善する方法、およびこれらのプロドラッグの医薬品としての使用に関する。本発明は、アデノシン受容体アゴニストプロドラッグである化合物、および治療薬として、特に鎮痛もしくは抗炎症性化合物としてかまたは疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) としてのこれらの使用、およびこれらの化合物を使用する疼痛または炎症を予防、処置または寛解させるための方法にさらに関する。

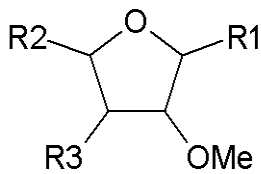


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アデノシン受容体のアゴニズムまたはアンタゴニズムによって改善または予防され得る医学的状態に対する使用のための医薬品の製造における、式 (I) :

【化 1】



I

10

[式中、

R 1 は、置換されていないか、またはハロゲン、OH、OR 4、NR 4 R 5、CN、S R 4 または R 4 から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているアデニンであり；

R 2 は、CH₂ OH、CH₂ OR 4、CH₂ R 4、R 4、CH₂ CO₂ R 4、CH₂ CONR 4 R 5、CH₂ NR 4 R 5、CH₂ ハロゲン、CO₂ R 4、CONR 4 R 5、CH₂ OCOR 4、CH₂ OCONR 4 R 5、CH₂ NHCOR 4 または CH₂ NHCOR 4 R 5 から選択され；

R 3 は、F、OH、OR 4、NH₂、N 3 または NR 4 R 5 から選択され；

R 4 および R 5 は、H、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 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、NH₂、CN または CF₃ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい]

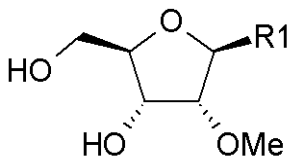
で表される化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

20

【請求項 2】

化合物が、式 (I I) :

【化 2】



I I

30

[式中、

R 1 は、請求項 1 に記載するものである]

で表される化合物または医薬上許容されるその塩である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

医学的状態が、アデノシン受容体のアゴニズムによって改善または予防され得る、請求項 1 または 2 記載の使用。

【請求項 4】

医学的状態が疼痛に付随するものである、請求項 3 記載の使用。

【請求項 5】

疼痛が痛覚過敏である、請求項 4 記載の使用。

40

【請求項 6】

疼痛が神経障害によって引き起こされている、請求項 4 または 5 記載の使用。

【請求項 7】

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、筋膜性疼痛症候群、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、H I V 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／P I D、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

50

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４～６のいずれか１項に記載の使用。

【請求項８】

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４または５記載の使用。

【請求項９】

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、H I V、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、自己免疫傷害（多発性硬化症、ギラム・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、A I D S 関連複合体（A R C）、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シス（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４、５または８のいずれか１項記載の使用。

【請求項１０】

疼痛が虚血性疼痛である、請求項４記載の使用。

【請求項１１】

疼痛が、冠動脈疾患、末梢血管疾患、ならびに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（syncopy）、動脈硬化症、軽度慢性心不全、狭心症、プリンツメタル（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（動脈硬化症オブリテレン（oblitteren））、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４または１０記載の使用。

【請求項１２】

医学的状态が炎症に付随する、請求項３記載の使用。

【請求項１３】

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、肺、乳房および前立腺転移など）；慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、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（A R D S）、乳児呼吸促迫症候群（I R D S）急性肺傷害（A L I）、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、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、肺塞栓症、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、外因刺激誘導性疾患、（S O ₂、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、ギラム・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、帯状疱疹、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、肺サルコーシス（sarcosis）、肺高血圧症、肺血管収縮、気管支アレルギーおよび春季カタル）；皮膚の炎症に付随する状態（乾癬、湿疹、潰瘍、接触性皮膚炎を含む）；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）；H I V（特に、H I V感染症）、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、T N F増強性H I V複製、A Z TおよびD D I活性のI N F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（A I D S）に続発する悪液質、A I D S関連複合体（A R C）、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、O K T 3処置に起因する有害な効果、またはG M - C S F処置に起因する有害な効果、および過度の抗炎症性細胞（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I I型糖尿病のマクロまたはミクロの血管性合併症、網膜症、腎症、自律神経神経障害、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にある、請求項12記載の使用。

【請求項14】

医学的状态が関節症に付随する、請求項3記載の使用。

【請求項15】

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14記載の使用。

【請求項16】

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（D M A R D）の製造における請求項1記載の式（I）で表される化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

【請求項17】

関節リウマチの進行を遅くするためのD M A R Dの製造における請求項16記載の使用。

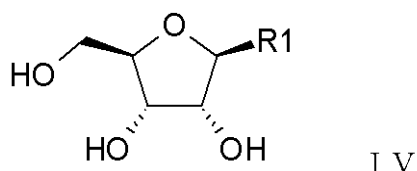
【請求項18】

創傷治癒の促進のための医薬品の製造における請求項1記載の式（I）で表される化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

【請求項19】

第2の医薬品と比較して生物学的利用率が増加し、改善されている医薬品の製造方法における請求項1～18のいずれか1項記載の使用であって、当該第2の医薬品は式（I V）：

【化 3】



〔式中、

R 1 は、請求項 1 に記載するものであり、かつ、第 2 の医薬品の R 1 は、改善されている医薬品の R 1 と同じものである〕

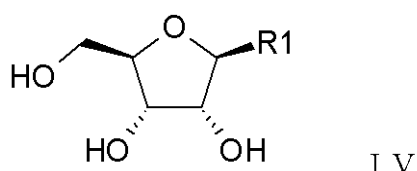
で表される化合物または医薬上許容されるその塩を有効成分として有する、使用。

10

【請求項 2 0】

第 2 の医薬品と比較して半減期が増加し、改善されている医薬品の製造方法における請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項記載の使用であって、当該第 2 の医薬品は式 (I V) :

【化 4】



〔式中、

20

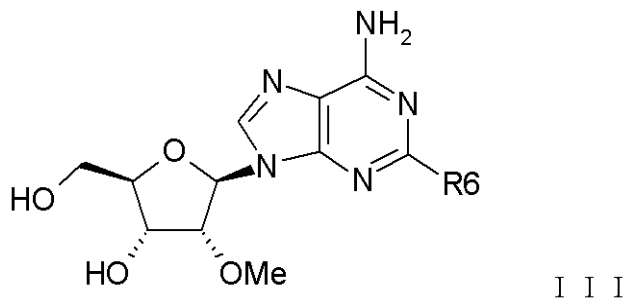
R 1 は、請求項 1 に記載するものであり、かつ、第 2 の医薬品の R 1 は、改善されている医薬品の R 1 と同じものである〕

で表される化合物または医薬上許容されるその塩を有効成分として有する、使用。

【請求項 2 1】

式 (I I I) :

【化 5】



30

〔式中、

R 6 は、OR 4、NR 4 R 5、CN、SR 4 または R 4 から選択され；R 4 および R 5 は、請求項 1 に記載するものであるが；ただし、NR 4 R 5 は、NH₂、NH フェニルまたは NH ペンチルではなく；かつ、R 4 は、メチル、プロピル、イソプロピル、フェニルまたは C≡CCH₂OH ではない〕

で表される化合物または医薬上許容されるその塩。

40

【請求項 2 2】

以下から選択される請求項 2 1 記載の化合物：

- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - メトキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール；
- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - [6 - アミノ - 2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 9 H - プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール；
- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - [6 - アミノ - 2 - (シクロペンチルメトキシ) - 9 H - プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール；

50

- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - { 6 - アミノ - 2 - [(2, 2, 3, 3 - テトラフルオロシクロブチル) オキシ] - 9 H - プリン - 9 - イル } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール ;
- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - [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] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール ;
- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - [6 - アミノ - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 9 H - プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール ;
- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - [6 - アミノ - 2 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 9 H - プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール ;
- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - { [(1 S) - 1 - メチルプロピル] アミノ } - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール ; および
- ・ (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - [6 - アミノ - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール。

10

【請求項 2 3】

治療での使用のための請求項 2 1 または 2 1 記載の化合物。

20

【請求項 2 4】

アデノシン A 2 A 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の予防、処置または寛解での使用のための請求項 2 1 または 2 2 記載の化合物。

【請求項 2 5】

アデノシン A 2 A 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の予防、処置または寛解のための医薬品の製造における請求項 2 1 または 2 2 記載の化合物の使用。

【請求項 2 6】

病理学的状態が疼痛に付随する、請求項 2 5 記載の使用。

【請求項 2 7】

疼痛が痛覚過敏である、請求項 2 6 記載の使用。

30

【請求項 2 8】

疼痛が神経障害によって引き起こされる、請求項 2 6 または 2 7 記載の使用。

【請求項 2 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、筋膜性疼痛症候群、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、H I V 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／P I D、頸部痛、腸痛（Bowel Pain）、幻肢痛、分娩痛（分娩／帝王切開）、腎臓痛、急性帯状疱疹疼痛、急性膵炎突出痛（ガン）、ジス

40

【請求項 3 0】

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 2 6 または 2 7 記載の使用。

【請求項 3 1】

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、H

50

I V、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、ギラム・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、A I D S 関連複合体（A R C）、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 2 6、2 7 または 3 0 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 3 2】

疼痛が虚血性疼痛である、請求項 2 6 記載の使用。

10

【請求項 3 3】

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、プリンツメタル（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、動脈硬化症オブリテレン（oblitteren）、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 2 6 または 3 2 記載の使用。

20

【請求項 3 4】

病理学的状態が炎症に付随する、請求項 2 5 記載の使用。

【請求項 3 5】

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（C O P D）、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（A R D S）、乳児呼吸促迫症候群（I R D S）急性肺傷害（A L I）、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、肺塞栓症、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、外因刺激誘導性疾患（S O₂、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、ギラム・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、帯状疱疹、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、

30

40

50

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）；H I V（特に、H I V感染症）、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、T N F増強性H I V複製、A Z TおよびD D I活性のI N F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（A I D S）に続発する悪液質、A I D S関連複合体（A R C）、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、O K T 3処置に起因する有害な効果、またはG M - C S F処置に起因する有害な効果、および過度の抗炎症性細胞（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I I型糖尿病のマクロまたはミクロの血管性合併症、網膜症、腎症、自律神経ニューロパチー、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にある、請求項34記載の使用。

10

【請求項36】

病理学的状態が関節症に付随する、請求項25記載の使用。

【請求項37】

20

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36記載の使用。

【請求項38】

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（D M A R D）の製造における請求項21または22記載の式（I I I）で表される化合物の使用。

【請求項39】

関節リウマチの進行を遅くするためのD M A R Dの製造における請求項38記載の使用。

【請求項40】

30

創傷治癒の促進のための医薬品の製造における請求項21または22記載の式（I I I）で表される化合物の使用。

【請求項41】

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21または22記載の化合物を有効成分として含む医薬処方物。

【請求項42】

アデノシンA2A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の予防、処置または寛解での使用のためのさらなる治療薬をさらに含む、請求項41記載の医薬処方物。

【請求項43】

40

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42記載の医薬処方物。

【請求項44】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-メトキシ-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール製造方法。

【請求項45】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロ-アデノシンをROH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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[

50

6-アミノ-2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

の製造方法であって、ここで、RはCH₂CHF₂である、方法。

【請求項46】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロアデノシンをROH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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(シクロペンチルメトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

の製造方法であって、ここで、RはCH₂シクロペンチルである、方法。

【請求項47】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロアデノシンをROH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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-{6-アミノ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロプロピル)オキシ]-9H-プリン-9-イル}-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

の製造方法であって、ここで、Rは2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロプロピルである、方法。

【請求項48】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

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49】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

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50】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

の製造方法であって、ここで、Arは3-(トリフルオロメチル)-4-クロロフェニルである、方法。

【請求項51】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロアデノシンをRRNH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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-{[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

の製造方法であって、ここで、RRNはNH-(S)-sec-ブチルである、方法。

【請求項52】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロアデノシンをRRNH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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(シクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール

の製造方法であって、ここで、RRNはNHシクロヘキシルである、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

(技術分野)

本発明は、2'-メトキシアデノシンプロドラッグの使用によってアデノシン類似体の経口薬物吸収を改善する方法、およびこれらのプロドラッグの医薬品としての使用に関する。本発明は、アデノシン受容体アゴニストプロドラッグである化合物、および治療薬として、特に鎮痛もしくは抗炎症性化合物としてかまたは疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) としてのこれらの使用、およびこれらの化合物を使用する疼痛または炎症を予防、処置または寛解させるための方法にさらに関する。

【背景技術】

【0002】

(背景技術)

アデノシンは、4つの既知の受容体、アデノシンA1、A2A、A2BおよびA3受容体に対して作用する遍在性の局在ホルモン／神経伝達物質である。アデノシンは一般に、組織においてエネルギーの供給および需要の平衡を保つために役立つ。例えば、心臓において放出されたアデノシンは、結節および心房におけるA1受容体媒介性作用によって心拍数を下げる (Belardinelli, L & Isenberg, G Am. J. Physiol. 224, H734-H737) 一方、冠動脈を同時に拡張させてエネルギー (すなわち、グルコース、脂質および酸素) 供給を増加させる (Knabb et al, Circ. Res. (1983) 53, 33-41)。同様に、炎症の間、アデノシンは炎症活動を抑制するために役立つ一方で、過剰な神経活動状態 (例えば、てんかん) において、アデノシンは神経の興奮を抑制する (Klitgaard et al, Eur J. Pharmacol. (1993) 242, 221-228)。このシステム、またはそのバリエーションは、全ての組織に存在する。

【0003】

アデノシン自体は、上室性頻拍を診断および処置するために使用され得る。アデノシンA1受容体アゴニストは、強力な鎮痛薬として作用することが知られている (Sawynok, J. Eur J Pharmacol. (1998) 347, 1-11; Giffin et al, (2003) 23, 4, 287-292)。A2aアゴニストは、近年、疼痛が増加した状態 (神経障害性および炎症性痛覚過敏) において有意な疼痛軽減を与えることが示されており (国際公開第2004/052377号; 国際公開第2004/078183号; 国際公開第2004/078184号; 国際公開第2005/084653号)、抗炎症性活性を有することが知られている (例えば、US5,877,180; 国際公開第99/34804号; Linden et al, Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14, 7, 797-806; Sitkovsky et al, TRENDS in Immunology (2005) 26, 6, 299-304; Linden et al, Journal of Immunology (2006) 117, 2765-2769; Cronstein et al (2004) 25, 1, 33-39) を参照のこと)。実験動物において、A2A受容体アゴニストは、敗血症 (Linden et al, The Journal of Infectious Diseases (2004) 189, 1897-1904)、関節炎 (Cohen et al, J. Orthop. Res. (2005) 23, 5, 1172-1178; Cohen et al, J. Orthop. Res. (2004) 22, 2, 427-435)、および腎臓、冠血管または大脳動脈閉塞により生じる虚血／再灌流傷害を含む広範な状態に対して有効であることが知られている (例えば、Day et al, J. Clin. Invest. (2003) 112, 883-891; Linden et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2004) 286, G285-G293; Linden et al, Am J. Physiol. (1999) 277, F404-F412; Schlack et al, J. Cardiovasc. Pharmacol. (1993) 22, 89-96; Zu et al, J. Cardiovasc. Pharmacol. (2005) 46, 6, 794-802; Linden et al, Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. (2005) 288, 1851-1858; Kennedy et al, Current Opinion in Investigational Drugs (2006) 7, 3, 229-242 を参照のこと)。これらの状態に共通の因子は、全てではないが、炎症性細胞の大部分に対するこの受容体の抑制性効果によって引き起こされる炎症性応答の減少である。A2aアゴニストはまた、創傷治癒を促進することが知られている (Montesinos, Am. J. Pathol. (2002) 160, 2009-2018)。

【0004】

しかし、アデノシン受容体の遍在的な分布は、アデノシン受容体アゴニストの投与が有害な副作用を引き起こすことを意味している。これは一般に、アデノシンベースの治療の開発を妨げている。選択的A1受容体アゴニストは、徐脈を引き起こす。A2A受容体ア

10

20

30

40

50

ゴニストは、広範な血管拡張を引き起こし、低血圧および頻拍症が結果として起こる。第1の選択的A₂A受容体アゴニスト（2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニルエチルアミノ]-5'-N-エチルカルボキサミドアデノシンまたはCGS 21680）は、可能性のある降圧薬として臨床試験フェーズ2Aにて試験された。しかし、この化合物の投与は、血圧の大幅な低下およびその結果として心拍出量の増加を引き起こした。これは、医薬品としてのCGS 21680の使用を阻害している。Webb et al. (J. Pharmacol Exp Ther (1991) 259, 1203-1212)、Casati et al, (J Pharmacol Exp Ther (1995) 275(2):914-919)およびBonnizone et al, (Hypertension. (1995) 25, 564-9)は、選択的A₂Aアデノシン受容体アゴニストが、低血圧および頻拍症を引き起こすことを示している。誘発される頻拍症の程度は、医薬品としてのCGS 21680の使用を妨げることに充分であった。Alberti et al, (J Cardiovasc Pharmacol. (1997) Sep;30(3):320-4)にて、選択的A₂Aアデノシン受容体アゴニストが、血圧を低下させ、心拍および血漿レニン活性の顕著な増加を誘導する強力な血管拡張剤であることが開示されている。これらの副作用が、医薬品としてのCGS 21680の使用を妨げている。

【0005】

US5,877,180は、炎症性疾患の処置に有効であるとされるA₂Aアデノシン受容体のアゴニストに関するものである。好ましいアゴニスト、WRC 0090およびSHA 211 (WRC 0474)は、CGS 21680およびCV 1808などの以前報告されているアデノシン類似体より強力で選択的であると開示されている。SHA 211またはWRC 0090の投与は、類似体の他のアデノシン受容体への結合によって媒介される副作用の可能性を低下させると考えられている。しかし、SHA 211の活性に関するインビトロのデータのみが含まれている。記載されている化合物のいずれかが重篤な副作用を引き起こすことなく、インビボにて治療上有効であり得ることを示すものはない。強力でかつ選択的なアデノシンA₂A受容体アゴニストの他のアデノシン受容体への結合によって媒介される副作用がそのようなアゴニストの使用によって低減されることが期待されるものの、アデノシン受容体の広範な分布は、これらの化合物が正常な組織においてアデノシンA₂A受容体を活性化し、したがって、重篤な副作用（低血圧および反射性頻脈など）を引き起こすと今なお予期されていることを意味している。

【0006】

US3,936,439は、哺乳動物のための、冠血管拡張および／または血小板凝集抑制剤としての2,6-ジアミノネブラリン誘導体の使用を開示している。イヌにおけるインビボデータが含まれており、N²-フェニル-2,6-ジアミノネブラリン、N²-シクロヘキシル-2,6-ジアミノネブラリン、N²-(p-メトキシフェニル)-2,6-ジアミノネブラリンおよびN²-エチル-2,6-ジアミノネブラリンの冠血管拡張作用を支持しており、インビトロデータは、N²-フェニル-2,6-ジアミノネブラリン、N²-シクロヘキシル-2,6-ジアミノネブラリン、2,6-ジアミノネブラリンおよびN²-エチル-2,6-ジアミノネブラリンの血小板凝集抑制作用を支持している。FR2162128(Takeda Chemical Industries, Ltd)は、アデノシン誘導体（2つ以上の炭素原子の低級アルキル基を含む2-アルコキシアデノシン誘導体を含む）が低血圧および冠血管拡張活性を有することを開示している。イヌにおけるインビボデータは、2-n-ペンチルオキシアデノシン、2-(β-ヒドロキシエトキシ)-アデノシンおよび2-フェノキシアデノシンの冠血管拡張活性を支持している。しかし、US3,936,439またはFR2162128において、記載されている化合物のいずれもが重篤な副作用を引き起こさずに投与され得ることを示していない。

【0007】

Ribeiro et al, (Progress in Neurobiology 68 (2003) 377-392)は、神経系におけるアデノシン受容体の概説である。この論文の結び（頁387、右欄、セクション8の4～10行）において、「かつて述べられたように、末梢でのアデノシン受容体の活性化には、低血圧、徐脈および低体温が付随する[...]これらの副作用は、今までのところ、アデノシン受容体アゴニストの臨床上的有効性を有意に制限している」ことが述べられて

いる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、最小の副作用をともなつて投与され得るアデノシン受容体アゴニストを提供することが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の特定の態様は、疼痛の処置に関する。疼痛は2つの成分を有しており、それぞれ感覚ニューロンの活性化に参与している。第1の成分は、例えば、皮膚上の熱および圧力の結果として感覚ニューロンが刺激された場合の早期または即時フェーズである。第2の成分は、以前損傷を受けている組織を神経支配する感覚メカニズムの感度の増加である。この第2の成分は、痛覚過敏といわれ、組織損傷から生じる慢性的な疼痛の全ての形態に参与しているが、疼痛知覚の早期または即時フェーズに参与はしていない。

【0010】

したがって、痛覚過敏は、組織損傷によって引き起こされる高まった疼痛知覚の状態である。この状態は、傷害された個体による損傷を受けた組織の保護をはたらきかけ、組織の修復が生じる時間を与えるために明らかに設計された神経系の天然の応答である。この状態の根本的な原因が2つ知られており、感覚ニューロン活動の増加および脊髄にて生じる侵害受容性情報の神経細胞プロセッシングでの変化である。痛覚過敏は慢性炎症（例えば、関節リウマチ）の状態、感覚神経の損傷が生じた場合（すなわち、神経因性疼痛）に減弱され得る。

【0011】

2つの主要なクラスの鎮痛薬が知られている：（i）非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）および関連COX-2抑制剤；ならびに、（ii）モルヒネベースのオピエート。両方のクラスの鎮痛薬が、正常、即時または侵害受容性疼痛に有効である。しかし、両方のクラスの鎮痛薬は、神経因性疼痛などのいくつかの型の痛覚過敏に対して有効性が低い。多くの開業医が、これらの化合物の投与によって引き起こされる副作用（不穏状態、悪心および嘔吐など）および患者がそれらの化合物に中毒になり得る可能性が原因で、神経因性疼痛に影響を及ぼすために必要とされる高い用量のオピエートを処方することに躊躇している。NSAIDは、オピエートと比べて強力ではなく、さらに高い用量のこれらの化合物が必要とされる。しかし、これらの化合物が消化管の刺激作用を引き起こすので、高い用量のこれらの化合物は望ましくない。

【0012】

神経障害性および他の痛覚過敏症候群において疼痛知覚をコントロールするために十分に強力で、かつ、重篤な副作用を引き起こさないかまたはそれらの化合物に中毒にならない鎮痛薬、特に、抗知覚過敏薬を提供することが必要とされている。

【0013】

近年、いくつかのアデノシンアゴニスト（例えば、スポンゴシン（spongostin））が、アデノシン受容体に対するこの化合物の既知の親和性に基づき必要とされることが期待される用量より100倍少ない用量で、有効な鎮痛薬であることが明らかになっている（国際公開第2004/052377号；国際公開第2004/078183号；国際公開第2004/078184号；国際公開第2005/084653号）。そのような用量において、スポンゴシンおよび関連化合物は、アデノシン受容体の活性化に付随する有意な副作用を引き起こしていない。これらの観察の基礎となるメカニズムは、pH7.4より低いpHにおいて、アデノシン受容体に対するこれらの化合物の親和性が増加することにあるようである。この特性は、低い用量でのこれらの化合物の驚くべき活性を説明していると考えられている。出願人らは、低下したpHでアデノシン受容体に対して親和性もまた増加した特定の他の化合物を同定できた。これらの化合物は、重篤な副作用を引き起こさずに医薬品として使用され得る。しかし、これらの化合物の有意な割合が、乏しい経口での生物学的利用率および短い血漿半減期を有し

ており、したがって、治療薬としてのこれらの化合物の有用性を制限している。

【0014】

スポンゴシンは1945年に熱帯性の海綿、*Cryptotethia crypta*から最初に単離された(Bergmann and Feeney, J. Org. Chem. (1951) 16, 981, Ibid (1956) 21, 226)、天然で最初に発見されたメトキシプリンである。スポンゴシンは、2-メトキシアデノシン、または9H-プリン-6-アミン、9- α -D-アラビノフラノシル-2-メトキシとしても知られている。スポンゴシンの最初の生物学的活性は、Bartlettらによって記載されている(J. Med. Chem. (1981) 24, 947-954)。スポンゴシン(および他の化合物)は、経口投与後の齧歯動物において、骨格筋弛緩、体温下降、心血管および抗炎症効果について試験されている(抗炎症活性は、ラットの足にてカラゲナン誘導性浮腫の抑制によって評価されている)。スポンゴシンは、ラットにおいて、20 mg/kg poでカラゲナン誘導性浮腫の25%の抑制を引き起こした。しかし、同じ用量でスポンゴシンを投与した後で、平均血圧(41%)および心拍数(25%)の減少もまた観察された。

10

【0015】

ラットアデノシンA1およびA2A受容体に対するスポンゴシンの親和性が決定されている。得られた K_d 値(ラットにおいて)は、A1受容体について340 nM、およびA2A受容体について1.4 μ Mである一方、ラットA2A受容体の刺激について、 EC_{50} 値が3 μ Mであることが示された(Daly et al, Pharmacol. (1993) 46, 91-100)。モルモットにおいて、スポンゴシンの有効性が単離した心臓調製物において試験され、得られた EC_{50} 値がアデノシンA1およびA2A受容体についてそれぞれ10 μ Mおよび0.7 μ Mであった(Ueeda et al, J Med Chem (1991) 34, 1334-1339)。スポンゴシンの低い作用強度および乏しい受容体選択性が原因で、より強力で受容体選択的なアデノシン受容体アゴニストを好んで、スポンゴシンは大いに無視された。

20

【0016】

疾患の処置においてヌクレオシド類似体の使用は、経口吸収の乏しさによってしばしば制限されている(Han et al, Pharm. Res. (1998) 15(8), 1154-9)。ヌクレオシドは、可溶性が乏しい極性分子であって、これらの特性は、薬物標的へのアクセスを与える血液脳関門および細胞膜などの全身の膜へのヌクレオシドの透過性を乏しくしている(Kling, Modern Drug Discovery (1999) 2(3), 26-36)。したがって、ヌクレオシド薬物の経口投与はしばしば、作用部位での薬物の制限されるかまたは可変性の濃度の結果として、乏しいかまたは再現不可能なインビボでの有効性をもたらす。そのため、新たなヌクレオシド類似体の設計および合成が、至適な経口での生物学的利用率を有する薬物の発見という目標を有する活発な研究分野として残されている(Dresser et al, Drug Metabolism and Disposition (2000) 28, 9, 1135-40)。

30

【0017】

多くの研究グループが、選択した生理活性種のプロドラッグを用いることによって、ヌクレオシド薬物の乏しい経口での生物学的利用率の問題を解決しようとしている。プロドラッグは化学的に修飾されている薬物であって、作用部位において生物学的に不活であり得るが、1つ以上の酵素またはインビボプロセスによって、生理活性形態へと分解または修飾される。

40

【0018】

ヌクレオシドプロドラッグの設計は、アデノシンデアミナーゼ活性化などの酵素プロセスの利用を介するヌクレオシドまたはペプチド輸送体の標的化、または特定の置換基のヌクレオシド糖部分への付加によって経口での生物学的利用率を改善することに焦点が置かれて、それらは膜透過を促進し、次いでインビボにて切断され、活性種が放出される。

【0019】

種々の抗ウイルス薬のプロドラッグが試みられている。最も注目すべきことに、US4,957,924は、抗ヘルペス剤の種々の治療エステル、アシクロビルを開示している。バラシクロビル、アシクロビルのL-バリンエステルは、急速で広範な初回通過代謝を経て、アシクロビルおよびアミノ酸L-バリンを生じる経口プロドラッグである。経口でmp バラシ

50

クロビルからのアシクロビルの生物学的利用率は、経口でのアシクロビルの投与後に達成されるものよりかなり高い。バラシクロビルの経口投与は、アシクロビル自体の経口投与（19%）と比較して、アシクロビルの尿中排泄の大きな増加（63%）を生じた(Perry and Faulds Drugs (1996) 52, 754-72)。経口での生物学的利用率の増加は、バラシクロビルのL-バリルエステル部分のペプチド輸送体hPEPT1との相互作用に起因していると考えられている(Sawada et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1999) 291, 2, 705-9; Anand et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. (2003) 304, 781)。類似のストラテジーがジドブジン（AZT）の経口での生物学的利用率を増加させるために使用されている(Han et al, Pharm. Res. (1998) 15(8), 1154-9)。

【0020】

10

同様に、国際公開第01/96353号は、B型肝炎ウイルスの処置のための2'-デオキシ-β-L-ヌクレオシドの3'プロドラッグ（バリルおよびアルキルエステルを含むアミノ酸エステル、特に、3'-L-アミノ酸エステルである）に関する。例えば、シナマログス（cynamalogous）サルにおいて、2'-デオキシ-β-L-シチジンの3', 5'-ジバリンエステルプロドラッグは、2'-デオキシ-β-L-シチジン自体の投与後の18%の生物学的利用率および2.95h（po）の半減期と比較して、73%の経口での生物学的利用率および2.28h（po）の半減期で、2'-デオキシ-β-L-シチジンをインビボにて放出する。

【0021】

20

別のアプローチにおいて、プロドラッグの活性種へのアデノシンデアミナーゼ活性化が利用されている。例えば、ビラミジン（Viramidine）がC型慢性肝炎薬、リババリンへのプロドラッグとして作用することが示されている。ビラミジンは、主にアデノシンデアミナーゼによって肝臓にてリババリンへと変換され、この肝臓標的化特性がリババリン自体によって引き起こされる溶血性貧血副作用を回避するために利用されている。したがって、 $[^{14}\text{C}]$ リババリンまたは $[^{14}\text{C}]$ ビラミジンのサルへの複数回経口投与後では、ビラミジンは、リババリンと比較して、肝臓で3倍の薬物レベルを生じたが、赤血球では半分の薬物レベルであった(Lin et al, Antiviral chemistry & chemotherapy (2003) 14, 145-152; Wu et al, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 543-6)。

【0022】

30

国際公開第00/71558号は、選択的アデノシンA1受容体アゴニストであるN6-オキサ、チア、チオキサおよびアザシクロアルキル置換アデノシン誘導体のエステルであるプロドラッグの使用が開示されている。このストラテジーを使用してインビボでの有効性の増加（心拍数の低下）が確認されたものの、経口での生物学的利用率または有効な半減期の増加を示すデータは存在していない。Sommadosiら（国際公開第2004/003000号）は、フラビウイルス感染症を処置するための1', 2', 3'または4', SS-DまたはSS-L分枝ヌクレオシドの2'および3'プロドラッグを開示しているが、同様に、これらのプロドラッグが経口での生物学的利用率または半減期を改善することは示していない。Dalpiazら(Acta Technologiae et Legis Medicamenti (2002) 13, 49およびPharm. Res. (2001) 18, 531)は、全血および血漿での6-シクロペンチルアミノアデノシン（CPA）の5'-エステルプロドラッグの安定性のデータを報告している。

40

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、静的異痛症によって測定された、ストレプトゾシン（STZ）-誘導性糖尿病性神経障害の維持に対するスポンゴシンの効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

（発明の開示）

本発明は、哺乳動物の体内で治療上有用なアデノシン受容体アゴニストまたはアンタゴニストに変換されるアデノシン誘導体の新たな2-メトキシプロドラッグの治療における使用を提供する。ヌクレオシド鑄型の小さな構造上の修飾にもかかわらず、2-メトキシ

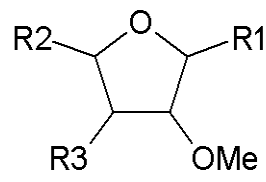
50

の機能性は、驚くべきことに、代謝物自体の経口投与（すなわち、このプロドラッグストラテジーが用いられない場合）後に観察される経口での生物学的利用率および経口半減期と比較して、受容体標的に到達するプロドラッグ化されたアデノシン誘導体（活性代謝物）の経口での生物学的利用率および経口半減期の有意な増加を引き起こし得る。

【0025】

第1の好ましい態様において、本発明は、アデノシン受容体のアゴニズムまたはアンタゴニズムによって改善または予防され得る医学的状态に対する使用のための医薬品の製造における、式（I）：

【化1】



I

[式中、

R1は、置換されていないか、またはハロゲン、OH、OR4、NR4R5、CN、SR4またはR4から独立して選択される1～3個の置換基で置換されているアデニンであり；

R2は、CH₂OH、CH₂OR4、CH₂R4、R4、CH₂CO₂R4、CH₂CONR4R5、CH₂NR4R5、CH₂ハロゲン、CO₂R4、CONR4R5、CH₂OCOR4、CH₂OCONR4R5、CH₂NHCOR4またはCH₂NHCONR4R5から選択され；

R3は、F、OH、OR4、NH₂、N₃またはNR4R5から選択され；

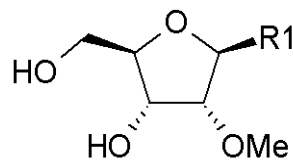
R4およびR5は、H、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから独立して選択され、それぞれハロゲン、OH、NH₂、CNまたはCF₃から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物または医薬上許容されるその塩の使用を提供する。

【0026】

好ましくは、式（I）で表される化合物は、式（II）：

【化2】



II

[式中、

R1は、（式）1について記載するものである]

を有するか、または医薬上許容されるその塩である。

【0027】

本発明の好ましい態様において、医学的状态は、アデノシン受容体のアゴニズムによって改善または予防され得る。特に、医学的状态は、疼痛、炎症および／または関節症に付随するものであってもよい。

【0028】

さらなる態様において、本発明は、第2の医薬品と比較して生物学的利用率が増加し、改善されている医薬品の製造方法における、式（I）または式（II）で表される化合物の使用を提供し、当該第2の医薬品は式（IV）：

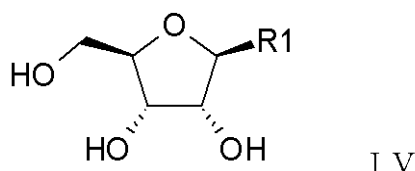
10

20

30

40

【化 3】



〔式中、

R 1 は、式（１）について記載するものであり、かつ、第 2 の医薬品の R 1 は、改善されている医薬品の R 1 と同じものである〕

で表される化合物または医薬上許容されるその塩を有効成分として有する。

10

【0029】

別の態様において、本発明は、アデノシン受容体のアゴニズムまたはアンタゴニズムによって改善または予防され得る医学的状态を予防、処置または寛解するための方法を提供し、当該方法は、そのような予防、処理または寛解を必要とする対象に、式（I）または式（I I）で表される化合物を投与する工程を包含し、ここで、R 1、R 2 および R 3 は上記のものである。本発明の好ましい態様において、医学的状态は、アデノシン受容体のアゴニズムによって改善または予防され得る。特に、医学的状态は、疼痛、炎症および／または関節症に付随するものであってもよい。

【0030】

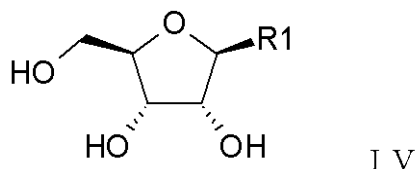
本明細書に記載の方法は、対象が特に記載する処置を必要とすると確認されているものを含む。そのような処置を対象が必要としていることの確認は、対象または医療専門家の判断であってもよく、主観的（例えば、所見）または客観的（例えば、試験もしくは診断方法によって測定可能）であってもよい。

20

【0031】

さらに別の態様において、本発明は、式（I V）：

【化 4】



30

〔式中、

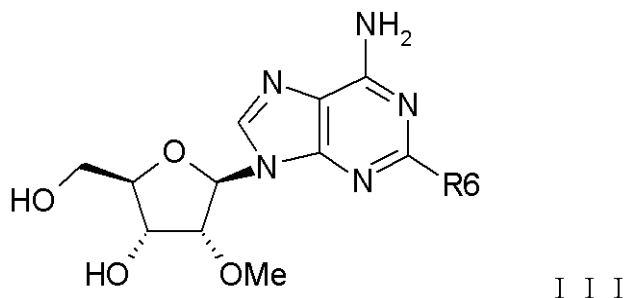
R 1 は、式（I）について記載するものである〕

で表される化合物または医薬上許容されるその塩の生物学的利用率および／または半減期を増加させる方法を提供し、当該方法は、リボース部分中の 2'-OH を 2'-OMe に置換する工程を包含する。

【0032】

別の態様において、本発明は、式（I I I）：

【化 5】



40

〔式中、

R 6 は、OR 4、NR 4 R 5、CN、SR 4 または R 4 から選択され；R 4 および R 5 は、式（１）について記載するものであるが；ただし、NR 4 R 5 は、NH₂、NHフェ

50

ニルまたはNHペンチルではなく；かつ、R 4は、メチル、プロピル、イソプロピル、フェニルまたは $C \equiv CCH_2OH$ ではない]
で表される化合物を提供する。

【0033】

R 6は、好ましくは、OMe、 OCH_2CHF_2 、 OCH_2 シクロペンチル、O(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル)、(2, 5-ジフルオロフェノキシ)、(3, 4-ジフルオロフェノキシ)、(3-トリフルオロメチル, 4-クロロフェノキシ)、(S)-sec-ブチルアミノまたはシクロヘキシルアミノであってもよい。

【0034】

式(I I I)で表される好ましい化合物としては、以下が挙げられる：

- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-メトキシ-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(シクロペンチルメトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-{6-アミノ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル)オキシ]-9H-プリン-9-イル}-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-{[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；および
- ・(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(シクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オールが挙げられる。

【0035】

本発明によれば、実施例に記載する化合物番号1～9の合成方法が提供される。いくつかの場合において、これらの化合物は、1つ以上の保護基を含む。所望により、特定のものの代わりに、他のカルボキシベースのヒドロキシル保護基を使用してもよいことが理解されるだろう。

【0036】

本発明のプロドラッグは全て、インビボにて、pH 7.4より低いpHでアデノシン受容体に対して親和性が増加した活性代謝物を生じると考えられている。正常な哺乳動物組織において、細胞外のpHは、pH 7.35と7.45との間にしっかりと調節されている。いくつかの組織は、低いpH値、特に、胃の内腔(2と3との間のpH)およびいくつかの上皮表面(例えば、肺表面のpHは約6.8である)を経験している。病的組織では、例えば、炎症、虚血および他の型の損傷の間、pHの低下が生じる。

【0037】

低下したpHでのアデノシン受容体に対する活性代謝物(インビボにおいて、本発明の

10

20

30

40

50

プロドラッグから生じる)の親和性の増加が原因で、これらの活性代謝物の作用は、病的組織などの低いpH領域に標的化されている。そのため、治療効果を与えるために必要とされるこれらの活性代謝物の用量は、正常な細胞外の生理的pHでのアデノシン受容体に対する活性代謝物の親和性に基づいて期待される用量よりかなり低い。低い用量の活性代謝物が必要とされるので、治療薬としてのアデノシン受容体アゴニストを使用不可能にしている、アデノシン受容体アゴニストの投与に付随する重篤な副作用が回避または最小化される。

【0038】

上記のように、開示するプロドラッグ化合物は、アデノシンA_{2A}受容体などのアデノシン受容体の調節(アゴニズムまたはアンタゴニズム)によって改善または予防され得る病学的状態の予防、処理または寛解のために使用され得る。そのような病学的状態の例としては、疼痛、炎症および/または関節症が挙げられる。

10

【0039】

本発明によれば、疼痛、特に痛覚過敏の予防、処置または寛解のための医薬品の製造における本発明のプロドラッグの使用が提供される。本発明によれば、そのような予防、処置または寛解を必要とする対象に本発明のプロドラッグを投与する工程を包含する、疼痛(特に、痛覚過敏)を予防、処置または寛解する方法が提供される。

【0040】

本発明のプロドラッグは、アデノシン受容体を活性化するための活性代謝物の既知の血漿濃度より低い活性代謝物の血漿濃度を与えると期待される用量でプロドラッグを投与した場合でさえ、疼痛、特に神経障害性または炎症性疼痛を患っている哺乳動物において疼痛知覚を抑制することに有効である活性代謝物を、インビボにて生じると考えられている。したがって、本発明のプロドラッグは、他のアデノシン受容体アゴニストの投与に付随する有意な副作用を引き起こすことなく、疼痛(特に、神経障害性および炎症性疼痛)を処置し得ると考えられている。

20

【0041】

上記のように、痛覚過敏は、組織の損傷の大部分の例(感覚神経への直接的な損傷または所定の感覚神経によって刺激される組織の損傷のいずれか)における結果である。したがって、疼痛知覚が痛覚過敏の成分を含む多くの状態が存在する。

【0042】

本発明によれば、糖尿病性神経障害、多発神経障害、ガン性疼痛、線維筋痛症、筋筋膜痛、変形性関節症、膵臓痛、ヘルペス後神経痛、関節リウマチ、坐骨神経痛/腰部神経根障害、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、急性帯状疱疹疼痛、急性膵炎突出痛(ガン)、ジスミノルホエア(Dysmenorrhoea)/子宮内膜症を含む神経障害の結果として引き起こされるか;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学的状態のいずれかにおける疼痛(特に、痛覚過敏の予防、処置または寛解のための鎮痛薬として(特に、抗痛覚過敏薬)としての本発明のプロドラッグの使用が提供される。

30

40

【0043】

本発明によれば、関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ性脊椎炎、痛風関節炎および他の関節炎状態、HIV、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、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、肺塞栓症、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

50

鼻腔炎、外因刺激誘導性疾患、(SO₂、スモッグ、汚染)、気道過敏症、乳製品不耐性、ラッファー肺炎(Luffer's pneumonia)、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、骨再吸収疾患、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)、自己免疫傷害(多発性硬化症、ギラム・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、術後疼痛を含む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の結果として引き起こされるか；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における疼痛(特に、痛覚過敏)の予防、処置または寛解のために鎮痛薬(特に、抗痛覚過敏薬)としての本発明のプロドラッグの使用が提供される。

10

【0044】

本発明のプロドラッグは、虚血性疼痛の予防、処置または寛解に有効な活性代謝物をインビボにて生じ得ると考えられている。本明細書で使用する用語「虚血性疼痛」は、体の部分への血液の供給の減少に付随する疼痛を意味する。血液供給の低下は、体の部分への酸素(低酸素)およびエネルギーの供給を制限する。虚血は、組織の乏しい血液灌流により生じ、虚血性疼痛は、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によって特徴付けられる状態にて生じる。他の血管障害もまた、虚血性疼痛を生じ得る。これらは、左室肥大、冠動脈疾患、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(syncopy)、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、動脈硬化症オブリテレン(oblitteren)、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)、血栓塞栓症を含む。出血性アクシデントもまた、虚血性疼痛を生じ得る。さらに、乏しい灌流は、低酸素誘導性神経細胞損傷(例えば、心停止またはバイパス手術、糖尿病または新生児逼迫)より生じるか；または細菌またはウイルス感染症が原因であるか状態を増悪する上記の病理学的状態のいずれかにおける神経障害性および炎症性疼痛を生じ得る。

20

30

【0045】

本発明のプロドラッグは、アデノシン受容体を活性化するための活性代謝物の血漿濃度より低い活性代謝物の既知の血漿濃度を与えると期待される用量でプロドラッグを投与した場合でさえ、虚血性疼痛の予防、処置または寛解に有効である活性代謝物を、インビボにて生じると考えられている。これらの用量において、活性代謝物は、高い用量のアデノシン受容体アゴニストの投与に付随する有意な副作用を引き起こさないと考えられている。

【0046】

本発明によれば、炎症の予防、処置または寛解のための医薬品の製造のための本発明のプロドラッグ(すなわち、本発明の化合物)の使用が、さらに提供される。本発明によれば、炎症の予防、処置または寛解を必要とする対象に本発明のプロドラッグを投与する工程を包含する、そのような予防、処置または寛解の方法が提供される。

40

【0047】

特に、本発明のプロドラッグ(すなわち、本発明の化合物)は、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、肺、乳房および前立腺転移など)；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、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I型糖尿病)；自己免疫損傷(多発性硬化症、ギラム・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

50

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；呼吸困難に付随する状態（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、肺ナールコーシス、肺高血圧症、気管支アレルギーおよび春季カタル）；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）；H I V（特に、H I V感染症）、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、T N F増強性H I V複製、A Z TおよびD D I活性のI N F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（A I D S）に続発する悪液質、A I D S関連複合体（A R C）、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、O K T 3処置に起因する有害な効果、またはG M - C S F処置に起因する有害な効果、および過度の抗炎症性細胞（好中球、好酸球、マクロファージおよびT細胞を含む）活性によって媒介される他の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または状態を増悪させる病理学的状態のいずれかにおける炎症を予防、処置または寛解するために使用され得る。

10

20

【0048】

連続的な低いグレードの炎症が、肥満（インスリン耐性およびI I型糖尿病の存在下または非存在下）に不随していることが知られている(Browning et al Metabolism (2004) 53, 899-903、肥満女性の血中での炎症マーカーの増加；Mangge et al, Exp Clin Endocrinol Diabetes (2004) 112, 378-382、若年性肥満は血清炎症マーカーC反応性タンパク質と相関する；Maachi et al Int J Obes Relat Metab Disord. (2004) 28, 993-997；肥満の人々における全身性で低いグレードの炎症)。この考え得る理由は、脂肪細胞は、炎症促進性であるT N Fアルファおよびインターロイキン1および6を分泌することである。

30

【0049】

アデノシンA 2 Aおよび／またはA 3受容体の選択的アゴニストである活性代謝物をインビボにて生じる本発明のプロドラッグは、強力な抗炎症活性を有すると考えられているので、特に好ましい。アデノシンA 2 Aおよび／またはA 3受容体の選択的アゴニストは、アデノシンA 1受容体を活性化するために必要とされるものより低い濃度（好ましくは、1 / 1000 ~ 1 / 5）でアデノシンA 2 Aおよび／またはA 3受容体を活性化するアゴニストを意味する。さらに、A 1受容体は、炎症促進性活性を有しているので、そのような効果は、A 2 Aおよび／またはA 3受容体に対して選択的である化合物について最小化されることが期待される。

40

【0050】

アデノシンA 2 Aおよび／またはA 3受容体のアゴニズムによって予防または改善され得る病理学的状態のいずれも、本発明のプロドラッグによって予防、処置または寛解され得ると考えられる。

【0051】

本発明によれば、アデノシンA 2 Aおよび／またはA 3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の予防、処置または寛解のための医薬品の製造における、本発明のプロドラッグの使用が提供される。本発明によれば、アデノシンA 2 Aおよ

50

び／またはA 3 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の予防、処置または寛解を必要とする対象に本発明のプロドラッグを投与する工程を包含する、そのような状態を予防、処置または寛解する方法が提供される。

【0052】

当業者は、本発明の化合物によって予防、処置または寛解される病理学的状態がアデノシンA 2 Aおよび／またはA 3 受容体を介して作用しているかどうか容易に試験することができる。例えば、アデノシンA 2 Aおよび／またはA 3 受容体の選択的アンタゴニストの存在および非存在下で病理学的状態の動物モデルにて化合物の効果を比較することによって、試験できる。アンタゴニスト存在下での化合物の効果がアンタゴニスト非存在下での化合物の効果と比較して減少しているかまたは存在しない場合、化合物はアデノシンA 2 Aおよび／またはA 3 受容体を介してその効果を発揮する。アデノシンA 2 Aおよび／またはA 3 受容体のアンタゴニストは、当業者に知られている（例えば、Ongini et al., Farmaco. (2001) Jan-Feb, 56(1-2), 87-90 ; Muller, Curr Top Med Chem. (2003) 3(4), 445-62を参照のこと）。

10

【0053】

あるいは、アデノシンA 2 A受容体ノックアウトマウスを使用してもよい（Ohta A and Sitkovsky M, Nature (2001) 414, 916-20）。例えば、病理学的状態の症状を有するマウスに対する化合物の効果を、対応する症状を有するアデノシンA 2 Aノックアウトマウスに対する効果と比較する。化合物がアデノシンA 2 A受容体を有するマウスに対してのみ有効である場合、化合物はアデノシンA 2 A受容体を介してはたらいたと結論付けられる。

20

【0054】

本発明のプロドラッグは、他のアデノシン受容体アゴニストより少ない用量で非常に有効である活性代謝物をインビボにて生じると考えられている。したがって、本発明のプロドラッグは、プロドラッグの副作用の可能性および重症度が低下しているかまたは観察されない用量で、有効に投与され得る。そのような化合物は、重篤な副作用が観察されるのと同じ濃度でのみ抗炎症効果を有する大部分の他のアデノシン受容体アゴニストに対する有意な利点を与える。

【0055】

あるいは／さらに、本発明の化合物では、他のアデノシン受容体アゴニストと比較して、副作用の可能性および重症度が低下している。

30

【0056】

本発明のプロドラッグは、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）として、特に関節リウマチおよび変形性関節症などの考え得る他の関節症の予防、処置または寛解のために有効であり得ると考えられている。

【0057】

関節リウマチ（RA）を処置するために使用する医薬品は、2つのグループに分けることができる：RA症状を軽減することに役立つグループ；および疾患を修飾することに役立つグループ。RAの症状を軽減することに役立つ薬物としては、発症した関節において疼痛を軽減し、炎症を低減する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、疼痛を軽減するが関節損傷を遅くせず、炎症を低減しない鎮痛薬（アセトアミノフェンおよび麻薬性疼痛医薬品など）、および抗炎症薬である副腎皮質ステロイドが挙げられる。

40

【0058】

DMARDは、RAの症状（関節腫脹および圧痛）を改善することに役立つが、RAによって引き起こされる関節損傷の進行も遅くする。したがって、RAの治療法は存在しない一方、DMARDはRAの進行を遅くすることに役立つ。かつて、DMARDは通常、NSAID治療が失敗した後でRAを処置するために使用されていた。しかし、研究がDMARDを用いた早期の治療介入が重要な利益をもたらすことを示唆しているので、現在では、DMARDはRAの経過の早期で使用され始めている。DMARDおよびNSAIDはしばしば、互いに組み合わせて使用されている。

50

【0059】

臨床研究由来の結果は、既知のDMARDがRAの進行を遅くすることを示している。処置の6か月後に、骨および軟骨の損傷速度が患者の関節にて低下し始めている。1年後に、患者は関節損傷の進行がほぼなくなり、2年後には、調査中、処置の2年目で新たに損傷した関節を有する患者はいないことがX線によって示された。

【0060】

既知のDMARDの例としては、スルファサラジン、ペニシラミン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、金（オーラノフィンとしてイントラナスキュラ（intranuscular）注入または経口によって）、メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、レフルノミドが挙げられる。近年、腫瘍壊死因子アルファ（TNFアルファ）を抑制する生物学的DMARDが開発されている。その1例として、1つ以上のDMARDに対する非適切な応答を有する重篤な活動性RAの中程度を有する成人における構造的損傷の徴候および症状を減少させ、その進行を抑制することを示すHumira（登録商標）が挙げられる。Humira（登録商標）は、抗TNFアルファ抗体である。

10

【0061】

既知のDMARDの多くは、重篤な副作用を引き起こす。そのため、最小の副作用と一緒に投与され得る新たなDMARDを提供することが望まれている。

【0062】

国際公開第2005/084653号は、U937ヒトマクロファージ細胞におけるホルボールエステル誘導性のTNFアルファ放出を減少させるスポンゴシンの能力を示している。これに基づいて、本発明のスポンゴシンおよび関連化合物もまた、DMARD活性を有していると考えられている。

20

【0063】

本発明によれば、関節症の進行を遅らせるための医薬品の製造における本発明のプロドラッグの使用が提供される。本発明によれば、本発明のプロドラッグを、それを必要とする対象に投与する工程を包含する、関節症の進行を遅らせる方法が提供される。

【0064】

好ましくは、RAの進行、特に、RAによって引き起こされる関節損傷の進行が遅くなる。本発明の化合物は、RAの経過の各ステージで対象に投与され得る。本発明の化合物は、1つ以上のNSAIDまたは他のDMARDと組み合わせて投与され得る。

30

【0065】

本発明のプロドラッグは、アデノシン受容体を活性化するための活性代謝物の既知の血漿濃度より低い活性代謝物の血漿濃度を与えると期待される用量でプロドラッグを投与した場合でさえ、DMARDとして有効である活性代謝物を、インビボにて生じると考えられている。これらの用量において、活性代謝物は、より高い用量のスポンゴシンまたは他のアデノシン受容体アゴニストに付随する有意な副作用を引き起こさないと考えられている。

【0066】

DMARDとしての本発明のプロドラッグの特定の利点は、注入されるべきである抗TNFアルファ抗体とは対照的に、本発明のプロドラッグが経口で活性であると考えられていることである。

40

【0067】

本発明のプロドラッグは、I型またはII型糖尿病のマクロおよびミクロ血管合併症（網膜症、腎症、自律神経障害を含む）、または虚血（糖尿病性であるか他のいずれかである）または粥状動脈硬化（糖尿病性であるか他のいずれかである）によって引き起こされる血管損傷を予防、処置または寛解することに有効である活性代謝物を、インビボにて生じると考えられている。

【0068】

本発明によれば、I型またはII型糖尿病のマクロおよびミクロ血管合併症、網膜症、腎症、自律神経障害、または虚血（糖尿病性であるか他のいずれかである）または粥状動

50

脈硬化（糖尿病性であるか他のいずれかである）によって引き起こされる血管損傷を予防、処置または寛解することに有効である医薬品の製造における本発明のプロドラッグの使用が提供される。本発明によれば、I型またはII型糖尿病のマクロおよびミクロ血管合併症、網膜症、腎症、自律神経障害、または虚血（糖尿病性であるか他のいずれかである）または粥状動脈硬化（糖尿病性であるか他のいずれかである）によって引き起こされる血管損傷を予防、処置または寛解することを必要とする対象にてそのように予防、処置または寛解する方法も提供され、当該方法は、本発明のプロドラッグを対象に投与する工程を包含する。

【0069】

本発明のプロドラッグは、アデノシン受容体を活性化するためのインビボで生じる活性代謝物の既知の血漿濃度より低い活性代謝物の血漿濃度を与えると期待される用量でプロドラッグを投与した場合でさえ、I型またはII型糖尿病のマクロおよびミクロ血管合併症（網膜症、腎症、自律神経障害を含む）または虚血（糖尿病性であるか他のいずれかである）または粥状動脈硬化（糖尿病性であるか他のいずれかである）によって引き起こされる血管損傷を予防、処置または寛解することに有効であると考えられている。これらの用量において、化合物は、より高い用量のアデノシン受容体アゴニストの投与に付随する有意な副作用を引き起こさないと考えられている。

【0070】

本発明のプロドラッグはまた、創傷治癒の促進に有効であると考えられている。本発明によれば、創傷治癒を促進するための医薬品の製造における本発明のプロドラッグの使用が提供される。本発明によれば、対象において創傷治癒を促進する方法も提供され、当該方法は、本発明のプロドラッグを対象に投与する工程を包含する。

【0071】

対象に投与される本発明のプロドラッグの量は、好ましくは、アデノシン受容体での（好ましくは、pH 7.4にて）化合物のEC₅₀値より低い、インビボで生じる活性代謝物のピーク血漿濃度を生じる量である。

【0072】

活性代謝物のEC₅₀値は、異なるアデノシン受容体（すなわち、A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃アデノシン受容体）によって異なるであろうと考えられている。投与されるべきプロドラッグの量は、異なるアデノシン受容体での活性代謝物の最も低いEC₅₀と比較して計算される。

【0073】

したがって、好ましくは、対象に投与される本発明のプロドラッグの量は、アデノシン受容体での活性代謝物の最低EC₅₀値より低い、インビボで生じる活性代謝物のピーク血漿濃度を生じる量である。

【0074】

好ましくは、プロドラッグの投与後にインビボにて生じる活性代謝物のピーク血漿濃度は、最も低いEC₅₀値の1万分の1万分の1～2分の1（または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1）である。

【0075】

好ましくは、投与される本発明のプロドラッグの量は、アデノシン受容体での活性代謝物の最も低いEC₅₀の1万分の1～2分の1（または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百

10

20

30

40

50

分の1～5分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1)で1時間以上維持される、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度を生じる。

【0076】

好ましくは、投与される本発明のプロドラッグの量は、pH7.4でのアデノシン受容体にて活性代謝物のEC₅₀の千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1の間で1時間以上維持される、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度を生じる。

【0077】

誤解を避けるために、ベースライン受容体応答と最大受容体応答との間の受容体応答中間を誘発する化合物の濃度として化合物のEC₅₀値を本明細書にて定義する(例えば、用量反応曲線を使用して決定される)。

【0078】

EC₅₀値は、標準的な条件(pH7.4に緩衝化されている平衡塩類溶液)下で決定される。単離された膜、細胞および組織を使用するEC₅₀の決定のために、例えば、Daly et al., Pharmacol. (1993) 46, 91-100)、または、好ましくは、Tilburg et al (J. Med. Chem. (2002) 45, 91-100)に記載のように、pH7.4の緩衝化塩溶液(例えば、細胞培養液)中で決定される。正常で健康な動物、または正常で健康な動物において正常な条件(すなわち、pH7.4で緩衝化され、酸素負荷されている血液または酸素負荷されている等張溶媒)下で還流されている組織において応答が媒介されているアデノシン受容体を測定することによってEC₅₀を決定してもよい。

【0079】

あるいは、投与される本発明のプロドラッグの量は、アデノシン受容体での化合物の最も低いかまたは最も高いK_d値より低い(すなわち、A1、A2A、A2BおよびA3アデノシン受容体での化合物の最も低いかまたは最も高いK_d値より低い)、インビボにて生じる活性代謝物のピーク血漿濃度をもたらす量であってもよい。好ましくは、活性代謝物のピーク血漿濃度は、最も低いかまたは最も高いK_d値の1万分の1～2分の1(または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～3分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1)である。

【0080】

好ましくは、好ましくは、投与される本発明のプロドラッグの量は、アデノシン受容体での活性代謝物のK_d値の千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、好ましくは、もしくは千分の1～20分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1の間で少なくとも1時間維持される、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度をもたらす量である。

【0081】

好ましくは、投与される本発明のプロドラッグの量は、アデノシン受容体での活性代謝物の最も低いかまたは最も高いK_d値の1万分の1～2分の1(または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1)で1時間以上維持される、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度を生じる量である。

10

20

30

40

50

【0082】

各受容体にてプロドラッグの投与後にインビボにて生じる活性代謝物の K_d 値は、これらの受容体を内在的に発現する組織または細胞またはアデノシン受容体遺伝子をコードするDNAベクターで形質移入した細胞のいずれか由来のアデノシン受容体ソースとして細胞膜を使用する標準的な条件下で決定される。あるいは、アデノシン受容体を発現する細胞を使用する全細胞調製物を使用してもよい。および各受容体に対する活性代謝物の結合親和性 K_d を決定するために、緩衝化塩類溶液（pH 7.4）にて異なる受容体を選択的な標識化（例えば、放射標識）リガンドを使用してもよい（例えば、Tilburg et al, J. Med. Chem. (2002) 45, 420-429を参照のこと）。

【0083】

あるいは、投与される本発明のプロドラッグの量は、化合物が投与されるべき対象と同じ種の動物にて、徐脈、低血圧または頻拍の副作用を生じるプロドラッグの最小量（または用量）の1万分の1～2分の1（または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1）である量であってもよい。好ましくは、投与される本発明のプロドラッグの量は、副作用を生じる活性代謝物の最小量の1万分の1～2分の1（または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1）で1時間以上維持される、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度を生じる。

【0084】

好ましくは、投与されるプロドラッグの量は、副作用を生じるプロドラッグの最小量の千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは百分の1～50分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは百分の1もしくは50分の1～5分の1の間で1時間以上維持される、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度を生じる。

【0085】

投与される本発明のプロドラッグの量は、化合物が投与されるべき対象と同じ種の動物にて、徐脈、低血圧または頻拍の副作用を引き起こす活性代謝物の最小血漿濃度の1万分の1～2分の1（または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1）である、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度を生じる量であってもよい。好ましくは、投与されるプロドラッグの量は、副作用を引き起こす活性代謝物の最小血漿濃度の1万分の1～2分の1（または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～2分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1）で1時間以上維持される活性代謝物の血漿濃度を生じる。

【0086】

好ましくは、投与されるプロドラッグの量は、副作用を引き起こす最小血漿濃度の千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、百分の1もしくは50分の1の間で1時間以上維持される、インビボにて生じる活性代謝物の血漿濃度を生じる。

【0087】

本発明のプロドラッグの適切な投与量は、投与される対象の年齢、性別、体重および状態、プロドラッグおよび／またはプロドラッグの投与後にインビボにて生じる活性代謝物の作用強度（例えば、アデノシン受容体についてのそれらのEC₅₀値）、プロドラッグおよび／または活性代謝物の半減期、身体による吸収、ならびに投与経路などによって変動する。しかし、適切な投与量は、当業者によって容易に決定され得る。

【0088】

適切な投与量を決定するための適切な方法は、アデノシン受容体（好ましくは、最も高い親和性を有する受容体）についてのプロドラッグおよび／または活性代謝物（プロドラッグの投与後にインビボにて生じる）のEC₅₀値またはその周辺での心血管の変化（例えば、ECGおよび血圧モニタリングによって）を評価して、最大耐量を決定することである。治療上有効な用量は、最大耐量の1万分の1～2分の1（または1万分の1～5分の1、もしくは1万分の1～20分の1、もしくは1万分の1～百分の1、もしくは1万分の1～千分の1、もしくは千分の1～2分の1、もしくは千分の1～5分の1、もしくは千分の1～20分の1、もしくは50分の1～10分の1、もしくは百分の1～2分の1、もしくは百分の1～5分の1、もしくは50分の1～3分の1、もしくは50分の1～5分の1、10分の1～2分の1、もしくは10分の1～5分の1）であることが期待される。

【0089】

国際公開第2005/084653号は、スポンゴシンの用量がヒトにて28mg未満であることを示している。この用量は、0.5～0.9μMの間の血漿濃度を生じる（pH7.4のアデノシンA_{2A}受容体でのK_dに近い、下記を参照のこと）。この結果に基づいて、スポンゴシンの好ましい投与量の範囲は、0.03～0.3mg/kgである。本発明のプロドラッグの好ましい投与量の範囲は、0.03～8mg/kgである。

【0090】

関節炎のラットアジュバントモデルにて最大の鎮痛軽減を与えるスポンゴシンの最小血漿濃度は、0.06μMであって、約1μMであるアデノシンA_{2A}受容体に対するスポンゴシンEC₅₀よりかなり少ない。ヒトにおける好ましい投与レベルは、この受容体に対する作用による鎮痛または抗炎症作用を与えることが期待される血漿の濃度より有意に低い最大血漿濃度（0.005～0.5μMの間）を与える。

【0091】

あるいは、活性代謝物（本発明のプロドラッグの投与後にインビボにて生じる）の適切な治療濃度は、pH5.5のアデノシン受容体（活性代謝物が最も高い親和性を有する受容体）についてのK_iの約10～20倍であることが期待される。したがって、pH7.4にてK_iを使用して必要とされることが期待される濃度が20～30μMである一方、スポンゴシンについて15～30nMが必要とされる。

【0092】

投与される本発明のプロドラッグの量は0.001～15mg/kgであると期待される。量は、6mg/kg未満であってもよい。量は、少なくとも0.001、0.01、0.1または0.2mg/kgであってもよい。量は、0.1未満または0.01mg/kgであってもよい。好ましい範囲は、0.001～10、0.001～5、0.001～2、0.001～1、0.001～0.1、0.001～0.01、0.01～15、0.01～10、0.01～5、0.01～2、0.01～1、0.1～10、0.1～5、0.1～2、0.1～1、0.1～0.5、0.1～0.4、0.2～15、0.2～10、0.2～5、0.2～2、0.2～1.2、0.2～1、0.6～1.2mg/kgである。

【0093】

ヒト対象（例えば、70 kg の対象）について好ましい用量は、420 mg 未満、好ましくは28 mg 未満、より好ましくは21 mg 未満、および好ましくは少なくとも0.07、0.1、0.7または0.8 mg、より好ましくは少なくとも3.5または7 mg である。より好ましくは、7～70 mg、14～70 mg または3.5～21 mg。

【0094】

上で特定する投与量は、アデノシンA2A受容体での化合物のEC₅₀値に基づく鎮痛または抗炎症効果に必要とされることが期待されるものより有意に低い（約5000倍まで低い）。

【0095】

上で特定する好ましい投与量は、活性代謝物が最も高い親和性を有するアデノシン受容体での活性代謝物のEC₅₀値の約百分の1～2分の1である活性代謝物（本発明のプロドラッグの投与後にインビボにて生じる）の血漿濃度を生じることを目的としている。

【0096】

本発明のプロドラッグは、単独、あるいは鎮痛薬または抗炎症薬（オピエート、ステロイド、NSAID、カンナビノイド、タキキニン修飾因子もしくはブラジキニン修飾因子）または抗痛覚過敏薬（ガバペンチン、プレガバリン、カンナビノイド、ナトリウムもしくはカルシウムチャンネル修飾因子、抗てんかん薬もしくは抗うつ薬）、またはDMARDなどの他の治療薬と一緒に投与してもよい。

【0097】

一般に、本発明のプロドラッグは既知の手段によって、任意の適切な処方物中、適切な経路によって投与され得る。本発明のプロドラッグは、好ましくは、経口、非経口、舌下、経皮、くも膜下腔内、経粘膜投与される。他の適切な経路としては、静脈内、筋肉内、皮下、吸入または局所経路が挙げられる。投与される薬物の量は、一般的に、非経口で投与した場合より経口で投与した場合が多い。

【0098】

本発明のプロドラッグは、医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤と一緒に投与され得る。

【0099】

期待される時間内に治療上有効な血漿濃度を維持するために、本発明のプロドラッグを徐放処方物中に組込んでもよい。

【0100】

経口投与などのために適切な組成物は単位用量形態を包含し、公知の手段によって有効成分が生理学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体と一緒に処方されている、例えば、注射用液体を含む形態、錠剤、カプセル、バイアルおよびアンプルなどが挙げられる。適切な希釈剤が知られており、適切な結合剤などと一緒にラクトースおよびタルクなどを含む。

【0101】

本発明のプロドラッグの単位用量は、代表的に、有効成分（プロドラッグ）500 mg まで（例えば、1～500 mg、または（好ましくは）5～500 mg）を含む。好ましくは、有効成分は、有効成分および生理学上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物の形態である。好ましくは、投与量の範囲（すなわち、単位用量における有効成分の好ましい量）は、（ヒト）対象の体重1 kgあたり有効成分0.001～10、0.001～5、0.001～2、0.001～1、0.001～0.1、0.001～0.01、0.01～15、0.01～10、0.01～5、0.01～2、0.01～1、0.1～10、0.1～5、0.1～2、0.1～1、0.1～0.5、0.1～0.4、0.2～15、0.2～10、0.2～5、0.2～2、0.2～1.2、0.2～1、0.5～1、0.6～1.2、代表的には、約0.2または0.6 mg である。好ましい有効成分の量は、420 mg 未満であって、好ましくは28 mg 未満であって、より好ましくは21 mg 未満であって、および好ましくは少なくとも0.07、0.1、0.7または0.8 mg であって、より好ましくは3.5または7 mg である。より好ましく

は、7～70 mg、または14～70 mg 3.5～21 mg、0.07～0.7 mg、または0.7～7 mg。これらのレベルにおいて、実質的に血圧の随伴性の低下（例えば、10%未満）および／または代償的な心拍数の増加なしに、有効な処置は達成される。

【0102】

本発明のプロドラッグの単位投与量は、鎮痛薬、抗炎症薬、抗痛覚過敏薬またはDMA RDなどの他の医療薬1つ以上をさらに含んでもよい。

【0103】

好ましくは、本発明のプロドラッグは、1日に2または3回の頻度で投与される。

【0104】

本発明のプロドラッグはまた、より有効な薬物またはさらに低い副作用を有する薬物を同定するための基礎としてはたらき得る。

10

【0105】

以下の定義は、本明細書および添付の請求の範囲に適用するものである。

【0106】

用語「C₁ - 6 - アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基を意味する。低級アルキルの例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ならびに直鎖および分枝鎖ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。範囲「C₁ - 6 - アルキル」の部分について、C₁ - 5 - アルキル、C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 3 - アルキル、C₁ - 2 - アルキル、C₂ - 6 - アルキル、C₂ - 5 - アルキル、C₂ - 4 - アルキル、C₂ - 3 - アルキル、C₃ - 6 - アルキル、C₄ - 5 - アルキルなどのその全てのサブグループが意図されている。

20

【0107】

用語「C₃ - 8 - シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子の環サイズを有する環状アルキル基を意味する。シクロアルキルの例としては、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、メチルシクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。範囲「C₃ - 8 - シクロアルキル」の部分について、C₃ - 7 - シクロアルキル、C₃ - 6 - シクロアルキル、C₃ - 5 - シクロアルキル、C₃ - 4 - シクロアルキル、C₄ - 8 - シクロアルキル、C₄ - 7 - シクロアルキル、C₄ - 6 - シクロアルキル、C₄ - 5 - シクロアルキル、C₅ - 7 - シクロアルキル、C₆ - 7 - シクロアルキルなどのその全てのサブグループが意図されている。

30

【0108】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味している。

【0109】

用語「アリール」は、少なくとも1つの芳香環を有する炭化水素環系を意味する。アリールの例としては、フェニル、ペンタレニル、インデニル、インダニル、イソインドリニル、クロマニル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、フェナントリルおよびピレニルが挙げられる。アリール環は、所望により、C₁ - 6 - アルキルで置換してもよい。置換アリール基の例は、2 - メチルフェニルおよび3 - メチルフェニルである。

【0110】

用語「ヘテロアリール」は、本願明細書にて5～14個、好ましくは5～10個の環原子（例えば、5、6、7、8、9または10個の環原子）（単環または二環性）を有する単環、二環または三環性芳香環系（1つの環のみ芳香族である必要がある）を意味し、ここで、1つ以上の環原子が、環系の部分として、窒素、硫黄、酸素およびセレンなどの炭素以外のものである。そのようなヘテロアリール環の例としては、ピロール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、クロマン、イソクロマン、キノリン、キノキサリン、イソキノリン、フタラジン、シンノリン、キナゾリン、インドール、イソインドール、インドリン（すなわち、2, 3 - ジヒドロインドール）、イソインドリン（すな

40

50

わち、1, 3-ジヒドロイソインドール)、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾジオキサール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール、ベンゾピラゾール、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール、2, 1, 3-ベンゾセレナジアゾール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、ベンゾジオキサン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、インダン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 5-ナフチリジン、1, 8-ナフチリジン、ピリド[3, 2-b]チオフェン、アクリジン、フェナジンおよびキサンテンが挙げられる。

【0111】

用語「複素環」および「ヘテロシクリル」は、本明細書にて、1つ以上の原子(例えば、酸素、硫黄または窒素)を環系の部分として有し、かつ残りは上記ヘテロアリアル基および対応する部分的に飽和であるかまたは完全に飽和の複素環などの炭素を有する4~14個、好ましくは、4~10個の環原子を有する、不飽和ならびに部分的に飽和および完全に飽和の単環、二環または三環を含むことが意図される。例示的な飽和複素環としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、1, 4-オキサゼパン、アゼパン、フタルイミド、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ヘキサヒドロアゼピン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)イソキノリン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール、アゾカン、1-オキサ-4-アザスピロ[4.5]デカ-4-エン、デカヒドロイソキノリン、1, 2-ジヒドロキノリンおよび1, 4-ジアゼパンが挙げられる。

【0112】

「医薬上許容される」は、一般に安全で、無毒であり、生物学かつ他においても望ましい医薬組成物の調製において有用であることを意味し、獣医学的使用およびヒトでの医薬使用に有用であることを含む。

【0113】

本明細書にて使用する「処置」は、名付けられている障害もしくは状態の予防、一旦確立されている障害の寛解または消失を含む。

【0114】

「有効量」は、処置される対象に対する治療効果を与える化合物の量をいう。治療有効は、客観的(すなわち、いくつかの試験またはマーカーによって測定可能である)または主観的(すなわち、対象が効果の徴候を与えるかまたは効果を感じる)であってもよい。

【0115】

用語「プロドラッグ形態」は、エステルまたはアミドなどの医薬上許容される誘導体を意味し、誘導体は、体内で生体内変換されて、有効な薬物を形成する。以下を参照のこと: Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p.13-15。

【0116】

用語「活性代謝物」は、インビボでのプロドラッグの代謝後に放出される医薬上有効な化合物を意味する。

【0117】

以下の略語を使用している:

10

20

30

40

【表 1】

Aq	水溶液	
Ar	アリール	
Bz	ベンゾイル	
DCM	ジクロロメタン	
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬	
EC50	50%有効濃度	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
ES ⁺	エレクトロスプレー	
EtOAc	酢酸エチル	10
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IV	静脈内	
JV	頸静脈	
Kd	解離定数	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	
M	モル濃度	
[MH ⁺]	プロトン化分子イオン	
RP	逆相	
Me	メチル	20
MS	質量分析	
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	
PK	薬物動態学的	
PO	経口的	
PSA	極性表面積 (Polar surface area)	
RA	関節リウマチ	
SD	スプレーグドローリー系	
THF	テトラヒドロフラン	
TMAN	硝酸テトラメチルアンモニウム	
TFA	トリフルオロ酢酸	30
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物	

化合物について可能な異性体の全て（純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、ラセミ混合物および2つの鏡像異性体の不均等な混合物）が、本発明の範囲内である。そのような化合物はまた、シスーまたはトランス、EーまたはZー二重結合異性体形態として生じ得る。全ての異性体形態が意図される。

【0118】

式（I）で表される化合物は、それ自体、または、必要に応じて、医薬上許容されるその塩（酸または塩基付加塩）として使用してもよい。上記の医薬上許容される付加塩は、化合物が形成可能である治療上有効で無毒な酸および塩基付加塩形態を含むことを意味する。塩基性特性を有する化合物は、塩基形態を適切な酸で処理することによって、医薬上許容される酸付加塩に変換してもよい。例示的な酸としては、水素、塩化、臭化水素酸、ヨウ化水素、硫酸、リン酸などの無機酸；およびギ酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸、安息香酸、アスコルビン酸などの有機酸が挙げられる。例示的な塩基付加塩形態は、ナトリウム、カリウム、カルシウム塩、ならびにアンモニア、アルキルアミン、ベンザチンなどの医薬上許容されるアミン、およびアルギニンおよびリジンなどのアミノ酸との塩である。本

明細書で使用する用語付加塩はまた、化合物およびその塩が形成できる、水和物、アルコールなどの溶媒和物を含む。

【0119】

臨床での使用について、本発明の化合物は、経口、直腸、非経口または他の投与形態のために医薬処方物へと処方される。医薬処方物は通常、従来の医薬賦形剤と有効物質または医薬上許容されるその塩を混合することによって調製される。賦形剤の例としては、水、ゼラチン、ゴムアラビカム (arabicum)、ラクトース、結晶セルロース、デンプン、ナトリウムデンプングリコール酸 (sodium starch glycolate)、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、コロイド状二酸化ケイ素などが挙げられる。そのような処方物はまた、他の医薬上有効な薬剤、および安定化剤、湿潤剤、乳化剤、香味料、緩衝液などの従来の添加物を含んでもよい。

10

【0120】

処方物は、顆粒化、圧縮、マイクロカプセル化、スプレーコーティングなどの公知の方法によってさらに調製され得る。処方物は、従来の方法によって、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、シロップ、懸濁物または注射の形態に調製され得る。液体処方物は、水または他の適切なビヒクル中に有効物質を溶解または懸濁することによって調製してもよい。錠剤および顆粒は、従来のやり方でコーティングされる。

【0121】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に記載する式で表される化合物のいずれか1つ以上を反応させる工程を包含する、いずれかの式で表される化合物の製造方法に関し、本明細書に記載する任意のプロセスを含む。上記の式 (I) で表される化合物は、従来の方法またはその類似方法によって調製してもよい。上記のプロセスは、遊離塩基の形態または酸付加塩として本発明の化合物を与えるために実施され得る。適切な有機溶剤中に遊離塩基を溶解させ、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、酸で溶液を処理することによって、医薬上許容される酸付加塩を入手してもよい。付加塩を形成するための酸の例は、上記の通りである。

20

【0122】

式 (I) で表される化合物は、1つ以上のキラル炭素原子を有してもよく、したがって、純粋な鏡像異性体、または鏡像異性体 (ラセミ化合物) の混合物またはジアステレオマーを含む混合物としてなど、光学異性体の形態で入手してもよい。純粋な鏡像異性体入手するための至適な異性体混合物の分離は、当該分野において周知であり、例えば、所望の活性 (キラル) 酸との塩の分別再結晶、またはキラルカラムのクロマトグラフィによる分離によって達成してもよい。本明細書に記載の合成経路にて使用する化学薬品としては、例えば、溶媒、試薬、触媒、ならびに保護基および脱保護試薬が挙げられる。上記の方法はまた、本明細書の前後のいずれか工程をさらに含んで、化合物の合成を最終的に可能にするために適切な保護基を付加または除去してもよい。さらに、代替順序でまたは所望の化合物を与えるために、種々の合成工程を実施してもよい。適用可能な化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基方法論 (保護および脱保護) が当該分野にて知られており、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、ならびにその後の版に記載のものが含まれる。

30

40

【0123】

式 (I) で表される化合物を調製するために必要な出発材料は知られているか、または既知の化合物の調製に類似の方法で調製してもよい。

【0124】

添付の図面を参照して、本発明の実施態様を以下の実施例に記載する。

【0125】

50

本明細書での変数の任意の定義における化学基の列挙は、その変数の定義を列挙する基の任意の1つの基または組合せを含む。本明細書での変数についての実施態様の列挙は、その実施態様を任意の1つの実施態様または任意の他の実施態様もしくはその部分との組合せとして含む。

【0126】

下記の特典の実施例は、単に例示として構成されており、どんなものであれ、開示の残された部分を制限するものではない。さらに詳述することがない場合、当業者は、本明細書の記載に基づいて、本発明を最大の程度まで利用できる。全ての刊行物が、その全体を出典明示することによって本明細書に組込まれる。

【0127】

(実験方法)

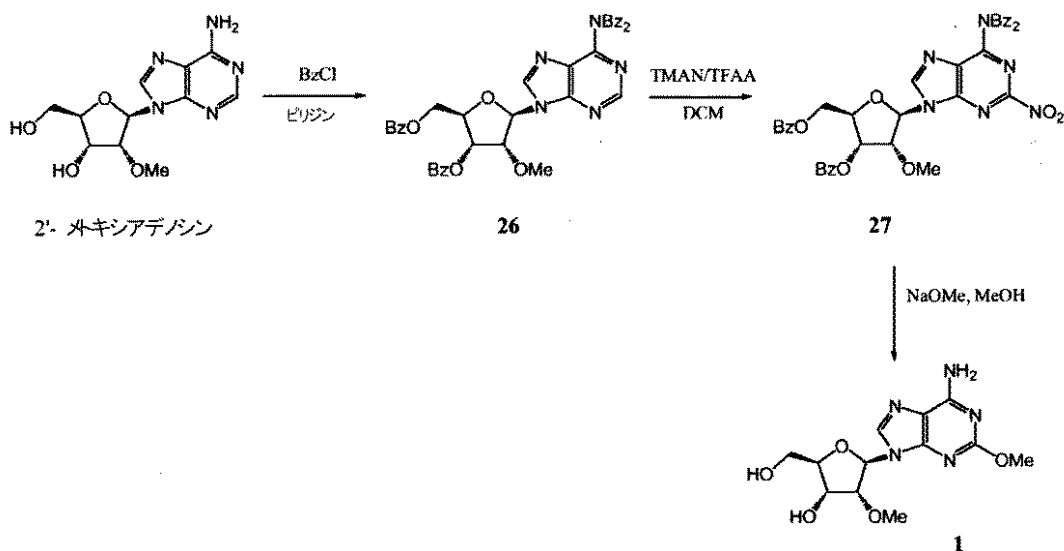
全ての試薬が商用グレードであって、ほかに特定しない限り、さらなる精製なしに受け取ったまま使用した。試薬グレードの溶媒を全ての場合で使用した。2-ヨウ化アデノシンは、General Intermediates of Canada, Incから入手した。ウォーターズZQ質量分析計を使用して、エレクトロスプレー質量分析(MS)を入手した。溶出剤系を使用するPhenomenex Synergi Hydro RP(C18, 150×4.6mm)を装備したAgilent 1100システムにて分析HPLCを実施した：HPLCおよびLC-MSの両方について、水/0.1% TFAおよびCH₃CN、1.5ml/分、勾配時間7分。

【実施例1】

【0128】

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-メトキシ-9H-プリン-9-イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール1の調製

【化6】



スキーム 1

ピリジン中2'-メトキシアデノシン(10g、35.6mmol)溶液(75ml)に塩化ベンゾイル(22.7ml、196mmol)を添加し、得られた溶液を80℃で4時間還流させた。溶媒を減圧除去し、残留物をEtOAc中に溶解し、NaHCO₃水溶液、塩水および水で洗浄し、有機相をMgSO₄上で乾燥させた。エタノールからの結晶化により、2バッチで、白色の固体として26(13.7gおよび4.3g、全体で72%)が得られた。

【0129】

DCM中26 (13.7 g、19.7 mmol) およびTMAN (3.48 g、25.6 mmol) の懸濁物 (100 ml) にDCM中TFAA (3.77 ml、26.7 mmol) の溶液 (20 ml) を滴下し、得られた溶液を2時間攪拌した。次いで、溶液をNaHCO₃水溶液および水 (×3) で洗浄し、有機相をMgSO₄上で乾燥させた。残留物をエタノール (20 ml) 中に溶解し、DCM (50 ml) を添加し、溶媒を減圧除去して、淡黄色の発泡体として27 (14 g、96%、LCMSによる純度~70%) を得、さらに精製することなしに使用した。

【0130】

メタノール中27 (3.7 g、5.31 mmol) の溶液 (70 ml) にNaOMe (1.15 g、21.3 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で2日間攪拌した。次いで、シリカゲルを添加し、溶媒を減圧除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製 (順相、ICNシリカ、18~32 μ、DCM中10%エタノール勾配、乾燥した残留物をロードした) および高温の水からの再結晶により、白色の結晶固体として (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - メトキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール (536 mg、32%) を得た。

【0131】

HPLC (Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150 × 4.6 mm、4 μ、1.5 ml/分、30 °C、7分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中5~100%アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配 - 30秒間保持、200~300 nm) : 保持時間2.80~2.86分 (スプリットピーク)、100%。

【0132】

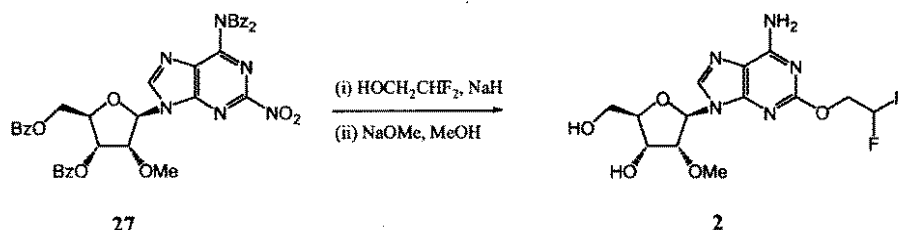
LCMS (Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150 × 4.6 mm、4 μ、1.5 ml/分、30 °C、7分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中5~100%アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配 - 30秒間保持、200~300 nm) : 保持時間3.42分、100%、ES⁺: 312.06 [MH]⁺。

【実施例2】

【0133】

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [6 - アミノ - 2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 9H - プリン - 9 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - オール2の調製

【化7】



スキーム2

THF中2, 2 - ジフルオロエタノール (0.165 mL、2.60 mmol) 溶液 (10 ml) にNaH (104 mg、60%鋇物油中の分散物、2.60 mmol) を添加し、得られた懸濁物を1時間攪拌した。次いで、THF中27 (956 mg、1.37 mmol) 溶液 (10 ml) を添加し、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残留物をメタノール (20 ml) 中に溶解し、NaOMe (cat) を添加し、得られた懸濁物を16時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残留物をフラッシュカラムクロ

マトグラフィ（順相、ICNシリカ、50g、18～32 μ 、DCM中2.5～15%エタノール勾配、乾燥した残留物をロードした）および逆相調製用HPLC（Phenomenex Synergi、RP-Hydro 150 $\times$ 10mm、10 μ 、20mL/分、10分間にわたって水中5～45%アセトニトリル勾配、25%アセトニトリルにて産物を溶出）によって精製して、白色の固体として（2R, 3R, 4R, 5R）-5-[6-アミノ-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール2（134mg、27%）を得た。

【0134】

HPLC（Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150 $\times$ 4.6mm、4 μ 、1.5mL/分、30 $^{\circ}$ C、7分間にわたって水（+0.1% TFA）中5～100%アセトニトリル（+0.085% TFA）勾配-30秒間保持、200～300nm）：保持時間3.42分、100%。

10

【0135】

LCMS（Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150 $\times$ 4.6mm、4 μ 、1.5mL/分、30 $^{\circ}$ C、7分間にわたって水（+0.1% TFA）中5～100%アセトニトリル（+0.085% TFA）勾配-30秒間保持、200～300nm）：保持時間3.96分、100%、ES⁺：362.34 [MH]⁺。

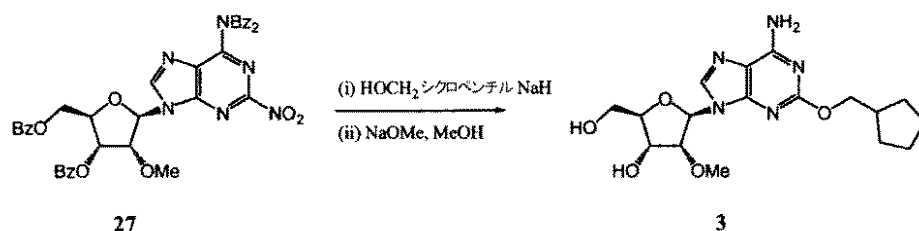
【実施例3】

【0136】

（2R, 3R, 4R, 5R）-5-[6-アミノ-2-(シクロペンチルメトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール3の調製

20

【化8】



30

スキーム3

THF中シクロペンタンメタノール（1.73mL、19.1mmol）溶液（35mL）にNaH（637mg、60%鉱物油中の分散物、15.9mmol）を添加し、得られた懸濁物を1時間攪拌した。次いで、THF中27（3.7g、5.31mmol）溶液（35mL）を添加し、得られた溶液を室温で2日間攪拌した。次いで、溶媒を減圧除去し、残留物をメタノール（70mL）中に溶解し、NaOMe（cat）を添加し、得られた懸濁物を16時間攪拌した。次いで、シリカゲル（15g）を添加し、溶媒を減圧除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（順相、ICNシリカ、50g、18～32 μ 、DCM中2.5～15%エタノール勾配、乾燥した残留物をロードした）による精製および再結晶化によって、白色の結晶固体として（2R, 3R, 4R, 5R）-5-[6-アミノ-2-(シクロペンチルメトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール3（356mg、18%）を得た。

40

【0137】

HPLC（Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150 $\times$ 4.6mm、4 μ 、1.5mL/分、30 $^{\circ}$ C、7分間にわたって水（+0.1% TFA）中5～100%アセトニトリル（+0.085% TFA）勾配-30秒間保持、200～

50

300 nm) : 保持時間 4.27 分、99.05%。

【0138】

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150×4.6 mm, 4 μ, 1.5 ml/分、30℃、7 分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中 5~100% アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配-30 秒間保持、200~300 nm) : 保持時間 4.76 分、100%、ES⁺: 380.50 [MH]⁺。

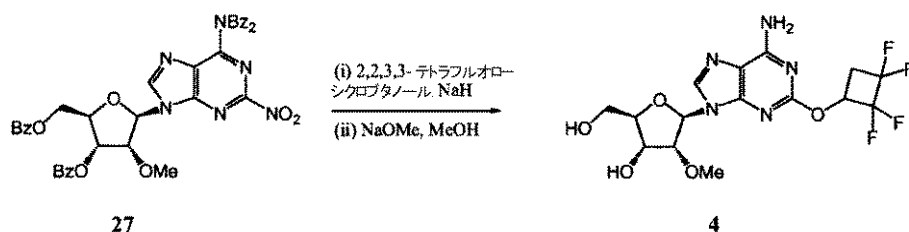
【実施例 4】

【0139】

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - {6-アミノ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル)オキシ]-9H-プリン-9-イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール 4 の調製

10

【化 9】



スキーム 4

20

THF 中 2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブタノール (265 μl, 2.60 mmol) 溶液 (10 ml) に NaH (104 mg, 60% 鉱物油中の分散物, 2.60 mmol) を添加し、得られた懸濁物を 1 時間攪拌した。次いで、THF (10 ml) 中 27 (956 mg, 1.30 mmol) 溶液を添加し、得られた溶液を室温で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残留物をメタノール (20 ml) 中に溶解し、NaOMe (cat) を添加し、得られた懸濁物を 16 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (順相、ICN シリカ、50 g, 18~32 μ, DCM 中 5~20% エタノール勾配、乾燥した残留物をロードした) および逆相カラムクロマトグラフィ (LiChroprep RP-18, 40~63 μm, 460×26 mm (100 g), 30 ml/分、45 分間にわたって水中 0~100% メタノール勾配、65% メタノールにて産物を溶出した) によって精製して、白色の固体として (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - {6-アミノ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル)オキシ]-9H-プリン-9-イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール 4 (56 mg, 10%) を得た。

30

【0140】

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150×4.6 mm, 4 μ, 1.5 ml/分、30℃、7 分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中 5~100% アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配-30 秒間保持、200~300 nm) : 保持時間 4.41 分、99.13%。

40

【0141】

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150×4.6 mm, 4 μ, 1.5 ml/分、30℃、7 分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中 5~100% アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配-30 秒間保持、200~300 nm) : 保持時間 4.83 分、100%、ES⁺: 424.36 [MH]⁺。

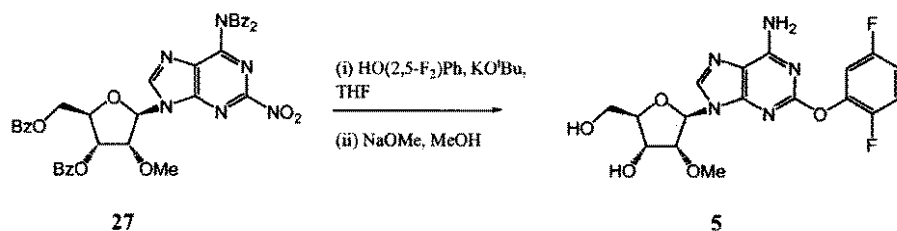
【実施例 5】

【0142】

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [6-アミノ-2-(2, 5-ジフルオロフェノキシ]

50

)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール5の調製
【化10】



10

スキーム5

THF中2,5-ジフルオロフェノール(104mg、0.80mmol)溶液(7ml)に KO^tBu (63mg 0.56mmol)を添加し、得られた懸濁物を1時間攪拌し、27(295mg、0.42mmol)を添加した。6時間攪拌を続け、次いで、溶媒を減圧除去した。残留物をメタノール(7ml)に溶解し、NaOMe(86mg、1.59mmol)を添加し、得られた混合物を16時間攪拌し、10%クエン酸水溶液を用いて急冷した。溶媒を減圧除去し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィ(LiChroprep RP-18、40-63 μm 、230 $\times$ 26mm(50g)、30ml/分、45分間にわたって水中40~80%メタノール勾配、57%メタノールにて産物を溶出した)および逆相調製用HPLC(Phenomenex Synergi、RP-Hydro 150 $\times$ 10mm、10 μm 、20ml/分、10分間にわたって水中15~30%アセトニトリル勾配、26%アセトニトリルにて産物を溶出)によって精製して、淡黄色の固体として(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール5(31mg、18%)を得た。

20

【0143】

HPLC(Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150 $\times$ 4.6mm、4 μm 、1.5ml/分、30 $^{\circ}\text{C}$ 、7分間にわたって水(+0.1%TFA)中5~100%アセトニトリル(+0.085%TFA)勾配-30秒間保持、200~300nm):保持時間4.20分、99.00%。

30

【0144】

LCMS(Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150 $\times$ 4.6mm、4 μm 、1.5ml/分、30 $^{\circ}\text{C}$ 、7分間にわたって水(+0.1%TFA)中5~100%アセトニトリル(+0.085%TFA)勾配-30秒間保持、200~300nm):保持時間5.91分、100%、 ES^+ :410.48[MH] $^+$ 。

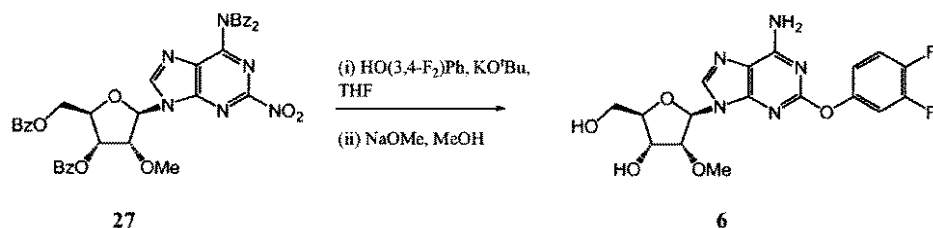
【実施例6】

【0145】

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール6の調製

40

【化 1 1】



スキーム 6

10

THF 中 3, 4-ジフルオロフェノール (338 mg、2.60 mmol) 溶液 (10 ml) に KO^tBu (292 mg、2.60 mmol) を添加し、得られた懸濁物を 30 分間攪拌し、27 (956 mg、1.30 mmol) を添加した。攪拌を 2 日間続け、次いで、溶媒を減圧除去した。残留物をメタノール (20 ml) に溶解し、NaOMe (cat) を添加し、得られた混合物を 16 時間攪拌し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (順相、ICN シリカ、50 g、18~32 μm、DCM 中 5~15% エタノール勾配、乾燥した残留物をロードした) および逆相カラムクロマトグラフィ (LiChroprep RP-18、40~63 μm、460×26 mm (100 g)、30 ml/分、45 分間にわたって水中 0~100% メタノール勾配、55% メタノールにて産物を溶出した) によって精製して、白色の固体として (2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール 6 (188 mg、36%) を得た。

20

【0146】

HPLC (Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6 mm、4 μm、1.5 ml/分、30℃、7 分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中 5~100% アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配-30 秒間保持、200~300 nm) : 保持時間 4.40 分、99.88%。

【0147】

LCMS (Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6 mm、4 μm、1.5 ml/分、30℃、7 分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中 5~100% アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配-30 秒間保持、200~300 nm) : 保持時間 4.83 分、100%、ES⁺: 410.37 [MH]⁺。

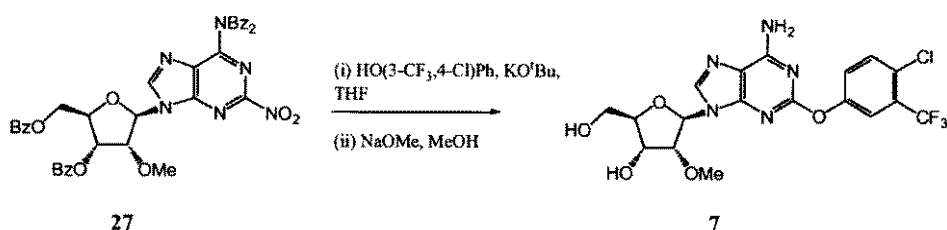
30

【実施例 7】

【0148】

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール 7 の調製

【化 1 2】



スキーム 7

40

50

THF中の4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール(2.60g、13.2mmol)溶液(100ml)にKO^tBu(1.48g、13.2mmol)を添加し、得られた懸濁物を30分間攪拌し、THF中の懸濁物(100ml)として27(4.93g、6.64mmol)を添加した。攪拌を3日間続け、次いで、溶媒を減圧除去した。残留物をメタノール(200ml)に溶解し、NaOMe(1.07g、19.8mmol)を添加し、得られた混合物を16時間攪拌した。次いで、シリカゲル(15g)を添加し、溶媒を減圧除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(順相、ICNシリカ、70g、18~32μm、DCM中10~20%エタノール勾配、乾燥した残留物をロードした)および逆相カラムクロマトグラフィ(LiChroprep RP-18、40~63μm、460×26mm(100g)、30ml/分、45分間にわたって水中50~100%メタノール勾配、70%メタノールにて産物を溶出した)および逆相調製用HPLC(Phenomenex Synergi、RP-Hydro 150×10mm、10μm、20ml/分、10分間にわたって水中30~50%アセトニトリル勾配)によって6バッチ精製して、白色の固体として(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール7(708mg、22%)を得た。

10

【0149】

HPLC(Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6mm、4μm、1.5ml/分、30℃、7分間にわたって水(+0.1% TFA)中5~100%アセトニトリル(+0.085% TFA)勾配-30秒間保持、200~300nm): 保持時間5.22分、100%。

20

【0150】

LCMS(Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6mm、4μm、1.5ml/分、30℃、7分間にわたって水(+0.1% TFA)中5~100%アセトニトリル(+0.085% TFA)勾配-30秒間保持、200~300nm): 保持時間5.57分、100%、ES⁺: 475.98[MH]⁺。

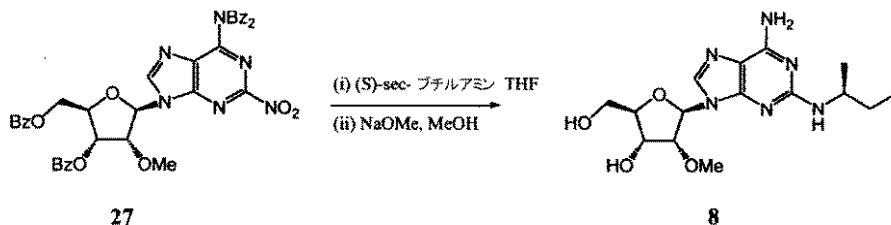
【実施例8】

【0151】

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-{[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール8の調製

30

【化13】



スキーム 8

40

THF中の27(445mg、0.64mmol)溶液(8ml)に(S)-sec-ブチルアミン(120μl、1.18mmol)、さらにTHF(8ml)を添加した。攪拌を1週間続け、次いで、溶媒を減圧除去した。残留物をメタノール(8ml)に溶解し、NaOMe(cat)を添加し、得られた混合物を2日間攪拌した。さらにNaOMe(cat)を添加し、得られた混合物を1日間攪拌し、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル/水(1:1、3ml)に溶解し、TFA/水(1:1、0.5ml)を添加した。この溶液を逆相カラムクロマトグラフィ(LiChroprep RP-18、40

50

−63 μm、230×26 mm 50 g)、30 ml/分、30分間にわたって水中0~75%メタノール勾配)および逆相調製用HPLC(Phenomenex Synergi、RP-Hydro 150×10 mm、10 μm、20 ml/分、10分間にわたって水中5~45%アセトニトリル勾配、37%アセトニトリルにて産物を溶出)によって2バッチ精製して、白色の固体として(2R, 3R, 4R, 5R)−5−(6−アミノ−2−{[(1S)−1−メチルプロピル]アミノ}−9H−プリン−9−イル)−2−(ヒドロキシメチル)−4−メトキシテトラヒドロフラン−3−オール8(6.5 mg、3%)を得た。

【0152】

HPLC(Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6 mm、4 μm、1.5 ml/分、30℃、7分間にわたって水(+0.1% TFA)中5~100%アセトニトリル(+0.085% TFA)勾配−30秒間保持、200~300 nm):保持時間3.54分、99.23%。

【0153】

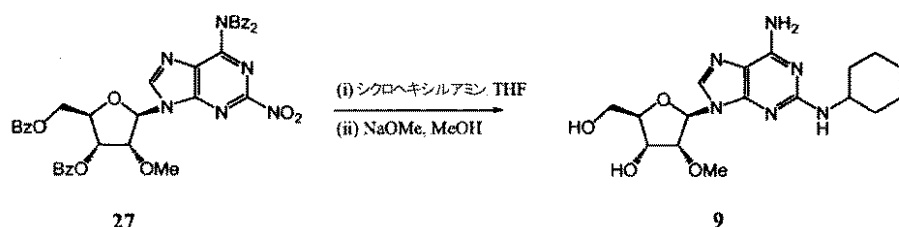
LCMS(Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6 mm、4 μm、1.5 ml/分、30℃、7分間にわたって水(+0.1% TFA)中5~100%アセトニトリル(+0.085% TFA)勾配−30秒間保持、200~300 nm):保持時間4.52分、98.40%、ES⁺:353.43[MH]⁺。

【実施例9】

【0154】

(2R, 3R, 4R, 5R)−5−[6−アミノ−2−(シクロヘキシルアミノ)−9H−プリン−9−イル]−2−(ヒドロキシメチル)−4−メトキシテトラヒドロフラン−3−オール9の調製

【化14】



スキーム 9

THF中の27(5.22 mg、7.0 mmol)溶液(50 ml)にシクロヘキシルアミン(1.93 ml、16.8 mmol)を添加し、16時間攪拌し続けた。次いで、溶媒を減圧除去した。残留物をメタノール(8 ml)に溶解し、NaOMe(1.09 g、20.2 mmol)を添加し、得られた混合物を16時間攪拌し、10%クエン酸水溶液(10 ml)を用いて急冷した。次いで、10 gのシリカゲルを添加し、溶媒を減圧除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(順相、ICNシリカ、50 g、18~32 μm、DCM中5~25%エタノール勾配、乾燥した残留物をロードした)および逆相カラムクロマトグラフィ(LiChroprep RP-18、40~63 μm、460×26 mm(100 g)、30 ml/分、45分間にわたって水中40~90%メタノール勾配)によって精製して、白色の固体として(2R, 3R, 4R, 5R)−5−[6−アミノ−2−(シクロヘキシルアミノ)−9H−プリン−9−イル]−2−(ヒドロキシメチル)−4−メトキシテトラヒドロフラン−3−オール9(51 mg)を得た。

【0155】

HPLC(Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6 mm、4 μm、1.5 ml/分、30℃、7分間にわたって水(+0.1% TFA)中5~100%アセトニトリル(+0.085% TFA)勾配−30秒間保持、200~3

00 nm) : 保持時間 3.91 分、99.76 %。

【0156】

LCMS (Phenomenex Synergi、RP-Hydro、150×4.6 mm、4 μ、1.5 ml/分、30℃、7 分間にわたって水 (+0.1% TFA) 中 5～100% アセトニトリル (+0.085% TFA) 勾配—30 秒間保持、200～300 nm) : 保持時間 5.11 分、100%、ES⁺ : 379.5 [MH]⁺。

【0157】

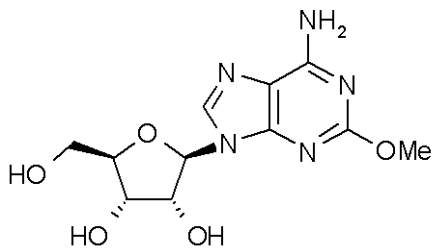
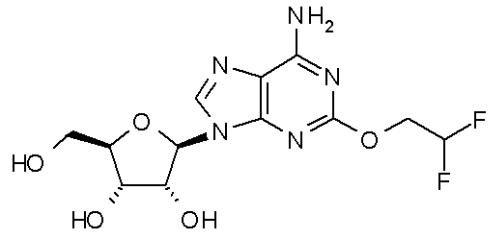
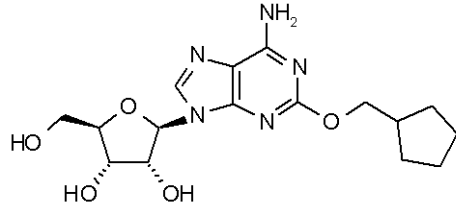
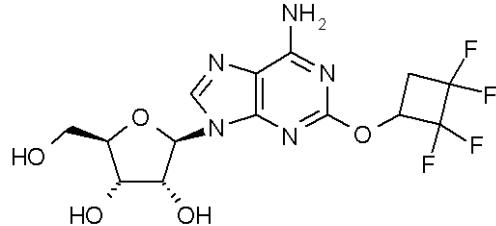
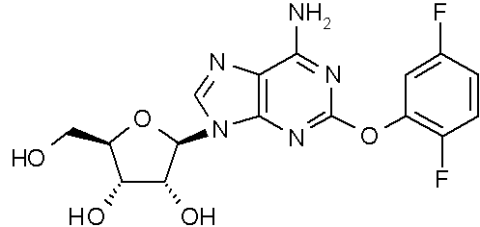
(活性代謝物)

期待されるインビボでの活性代謝物 (実施例 1～9 に記載するプロドラッグに対応する) の構造を以下の表 2 に示す。

10

【0158】

【表 2 - 1】

プロドラッグ	活性代謝物	
実施例番号	構造	参考文献
1		国際公開第2005/084653号 化合物 1 (スポンゴシン)
2		国際公開第2005/084653号 化合物 2
3		国際公開第2005/084653号 化合物 3 2
4		国際公開第2005/084653号 化合物 3 5
5		国際公開第2005/084653号 化合物 9

10

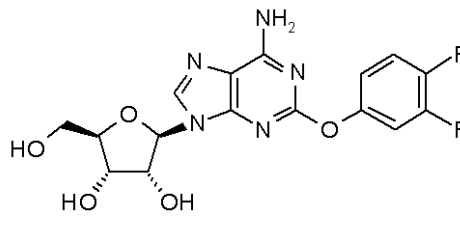
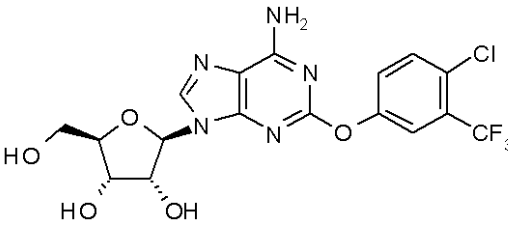
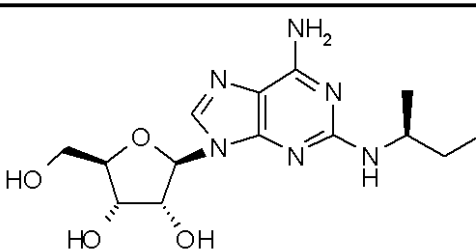
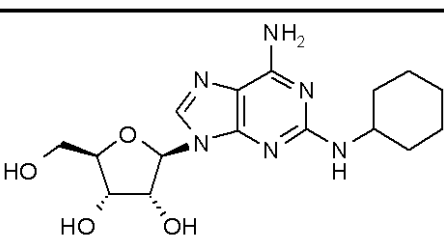
20

30

40

【 0 1 5 9 】

【表 2 - 2】

プロドラッグ	活性代謝物	
実施例番号	構造	参考文献
6		国際公開第2005/084653号 化合物 1 1
7		
8		国際公開第2005/084653号 化合物 2 3
9		国際公開第2005/084653号 化合物 3 0

10

20

30

【0160】

(生物学的方法)

J V-カニューレ処置SDラットを使用して、アデノシン誘導体の薬物動態をインビボにて調査した。投与サンプルは、適切な処方物中の単一の化合物または5～7個の異なる化合物の混合のいずれかであった。経管栄養チューブ介してIV (n=4) およびPO (n=4) で動物に投与し、投与前、5、10、20、30、45、60、120、240、360分 (IV) または投与前、5、10、20、45、60、120、240、360、1440分 (PO) に血液サンプル (200 μl) を採取した。サンプルに抗凝固薬を加え、遠心分離した。得られた血漿を分析まで-80℃で保存した。

40

【0161】

血漿を、固相抽出法またはタンパク質沈殿のいずれかによって抽出する。乾燥させ、適切な溶媒中で再構成し、遠心分離し、上清を分離した後で、至適感度および選択性についてのMS/MS選択反応モニタリングを使用して、高速液体クロマトグラフィー質量分析によってサンプル (n=3: IVおよびPO) を分析した。リニア台形法 (linear trapezoidal method) によって得られたAUCを用い、非コンパートメントPK計算 (non-compartmental PK calculation) を使用して、血漿薬物レベルを数学的に分析した。使用

50

者によって調節された最終期に対するベストフィットによって半減期を計算した。

【0162】

結果：9つの2-置換アデノシンの範囲について、2-メトキシプロドラッグストラテジーを用いることによって、経口での生物学的利用率は平均して12%~40%増加し、経口での半減期は0.8h~1.5hであることが見出された。

【0163】

したがって、本明細書に記載する新たなプロドラッグストラテジーを使用することによって、これらのアデノシン誘導体の経口での生物学的利用率および経口での半減期は、有意に増加し得ると考えられる。ヌクレオシド誘導体は高い極性表面積(PSA)を有する極性分子でありがちなので、これは特に驚くべきことである(Ertl, Rohde and Selzer (2000) J. Med. Chem. 43, 3714に記載の手順に従って計算されるアデノシン140 Å²、グアノシン160 Å²、シチジン131 Å²、ウリジン125 Å²、PSAなど)。PSAは、腸管吸収、生物学的利用率、CaCo-2透過性および血液脳関門浸透を含む薬物吸収を特徴付ける良好な記述子であることが示されている。極性フラグメントの表面寄与の合計に基づいて、分子トポロジーを使用してコンピューター上で計算した(Ertl, Rohde and Selzer (2000) J. Med. Chem. 43, 3714)。

【0164】

Palmら(Pharm. Res. (1997) 14, 568)は、構造の広い範囲にわたるヒトF%に対するボルツマンシグモイド(Boltzmann sigmoidal)適合を示しており、一般に、化合物を少なくとも20%生物学的に利用可能にするために、PSAが<120 Å²であるべきであり、少なくとも50%の経口での生物学的利用率について、PSAは<95 Å²であるべきである。

【0165】

本明細書に記載の2-メトキシプロドラッグは、138 Å²の平均PSAを有しており、したがって、その経口での生物学的利用率は低い(<10%F)ことが期待される(Clark, J. Pharm. Sci. (1999) 88, 807)。驚くべきことに、これらのプロドラッグは、平均40%の経口での生物学的利用率を有する。

【実施例10】

【0166】

ストレプトゾシン誘導性糖尿病性神経障害を経験しているラットを使用して、経口投与したスポンゴシンの抗アロディニア能を決定した。50mg/kgのストレプトゾシンをi.p.で1回注射することによって糖尿病を誘導した(Sigma、33mM、pH4.5のクエン酸緩衝化生理食塩水中(50mg/ml/kg))。コントロール動物は、クエン酸緩衝化生理食塩水のi.p.での注射1回を受けた。STZの注射後7日目から、静的異痛症および糖尿病が検出され、それらは14日目までに大部分の動物において存在し、動物は、以前は無害であった3.63gまたはそれ以下のポーウィズドロアルスレッシュルド(paw withdrawal threshold)(PWT)を一貫して示した。力を上昇させながら(0.7、1.2、1.5、2、3.6、5.5、8.5、11.8、15.1および29g)、6sまでボンフレイヘア(Von Frey hair)(Semmes Weinstein series)を用いて後ろ足の足裏表面に触れることによって、静的異痛症を試験した。一度静的異痛症を患った(ストレプトゾシンの注射後20~35日目の間)STZ糖尿病動物において、経口投与したスポンゴシン(0.6~2.08mg/kg p.o.)の抗アロディニア能を試験した。

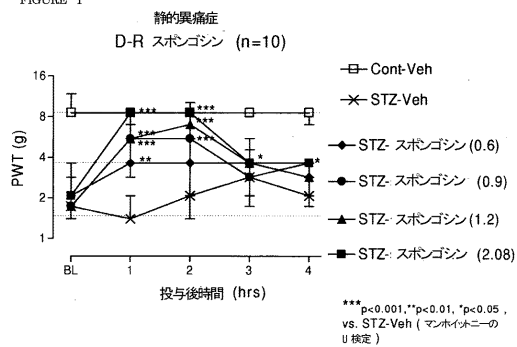
【0167】

図1は、スポンゴシンが、ストレプトゾシン誘導性の静的異痛症の回復に対して用量依存的な効果(0.6~2.1mg/kg p.o.)を示したことを示している。全ての用量が異痛症を回復させることに有効であった一方、最大用量では、未処理でストレプトゾシンを注射していないコントロール動物によって示されたレベルまで、完全に異痛症から回復した。ボンフレイヘアを使用して、静的異痛症を評価し、ポーウィズドロアルスレッシュルド(PWT)をグラムで示している(記号は中央値を表し、縦棒は4分の1および

4分の3を表す)。試験した全ての用量のスポンゴシンが異痛症を軽減し、PWTすなわち、ボンフレイヘアによって与えられた圧力の増加に耐える動物の能力を増加させた。各時点でのビヒクル処理したSTZ群とSTZで薬物処理した群とを比較して、** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$ 有意に異なる(マンホイットニーのU検定)。異痛症からの有意な回復は、2、3および4時間での2.1mg/kgの用量のコホートにおいても明らかであった。

【図1】

FIGURE 1



【手続補正書】

【提出日】平成21年4月16日(2009.4.16)

【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】

以下から選択される化合物：

- ・(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [6-アミノ-2-(シクロペンチルメトキシ) - 9H-プリン-9-イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - {6-アミノ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル)オキシ] - 9H-プリン-9-イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [6-アミノ-2-(2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 9H-プリン-9-イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [6-アミノ-2-(3, 4-ジフルオロフェノキシ) - 9H-プリン-9-イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [6-アミノ-2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 9H-プリン-9-イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；
- ・(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-{[(1S) - 1-メチルプロピル]アミノ} - 9H-プリン-9-イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール；および
- ・(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [6-アミノ-2-(シクロヘキシルアミノ) - 9H-プリン-9-イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール。

【請求項2】

治療での使用のための請求項1記載の化合物。

【請求項3】

アデノシンA2A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の予防、処置または寛解での使用のための請求項1記載の化合物。

【請求項4】

アデノシンA2A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の予防、処置または寛解のための医薬品の製造における請求項1記載の化合物の使用。

【請求項5】

病理学的状態が疼痛に付随する、請求項4記載の使用。

【請求項6】

疼痛が痛覚過敏である、請求項5記載の使用。

【請求項7】

疼痛が神経障害によって引き起こされる、請求項5または6記載の使用。

【請求項8】

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、筋膜性疼痛症候群、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／P I D、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、急性脾炎突出痛（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5～7のいずれか1項記載の使用。

【請求項9】

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5または6記載の使用。

【請求項10】

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、H I V、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、ギラム・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、A I D S 関連複合体（A R C）、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スिस（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5、6または9のいずれか1項記載の使用。

【請求項11】

疼痛が虚血性疼痛である、請求項5記載の使用。

【請求項12】

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、動脈硬化症オブリテレン（oblitteren）、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5または11記載の使用。

【請求項13】

病理学的状態が炎症に付随する、請求項4記載の使用。

【請求項14】

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（C O P D）、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（A R D S）、乳児呼吸促迫症候群（I R D S）急性肺傷害（A L I）、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、肺塞栓症、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、外因刺激誘導性疾患（S O₂、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、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、ギラム・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、帯状疱疹、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INF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、および過度の抗炎症性細胞（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型糖尿病のマクロまたはミクロの血管性合併症、網膜症、腎症、自律神経ニューロパチー、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にある、請求項13記載の使用。

【請求項15】

病理学的状態が関節症に付随する、請求項4記載の使用。

【請求項16】

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15記載の使用。

【請求項17】

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）の製造における請求項1に定義された化合物の使用。

【請求項18】

関節リウマチの進行を遅くするためのDMARDの製造における請求項17記載の使用。

【請求項19】

創傷治癒の促進のための医薬品の製造における請求項1に定義された化合物の使用。

【請求項20】

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記載の化合物を有効成分として含む医薬処方物。

【請求項21】

アデノシンA_{2A}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の予防、処置または寛解での使用のためのさらなる治療薬をさらに含む、請求項20記載の医薬処方物。

【請求項 22】

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 21 記載の医薬処方物。

【請求項 23】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロ-アデノシンを ROH 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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(シクロペンチルメトキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール₂の製造方法であって、ここで、R は CH₂ シクロペンチルである、方法。

【請求項 24】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロ-アデノシンを ROH 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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-{6-アミノ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル)オキシ]-9H-プリン-9-イル}-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール₂の製造方法であって、ここで、R は 2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチルである、方法。

【請求項 25】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール₂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 26】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール₂の製造方法であって、ここで、Ar は 3, 4-ジフルオロフェニルである、方法。

【請求項 27】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール₂の製造方法であって、ここで、Ar は 3-(トリフルオロメチル)-4-クロロフェニルである、方法。

【請求項 28】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロ-アデノシンを RR'₂NH 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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-{[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール₂の製造方法であって、ここで、RR'₂N は NH-(S)-sec-ブチルである、方法。

【請求項 29】

テトラベンゾイル-2'-メトキシ-2-ニトロ-アデノシンを RR'₂NH 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、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[6-アミノ-2-(シクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-オール₂の製造方法であって、ここで、RR'₂N は NHシクロヘキシルである、方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/056377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D473/18	C07D473/16	A61K31/52 A61P9/00 A61P25/00
A61P29/00		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SIDDIQI, SUHAIB M. ET AL: "Search for New Purine- and Ribose-Modified Adenosine Analogs as Selective Agonists and Antagonists at Adenosine Receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 38(7), 1174-88 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1995, XP009091271 see compound 28a on p. 1178, selective agonists and antagonists at adenosine receptors ----- -/--	1-20
☒ 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 document 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 19 December 2007		Date of mailing of the international search report 16/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer TRAEGLER-GOELDEL, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/056377

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN GALEN, PHILIP J. M. ET AL: "A binding site model and structure-activity relationships for the rat A3 adenosine receptor" MOLECULAR PHARMACOLOGY, 45(6), 1101-11 CODEN: MOPMA3; ISSN: 0026-895X, 1994, XP008000722 see compound 34 on p. 1102 and right column on p. 1101, last paragraph	1-20
Y	EP 0 601 322 A2 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 15 June 1994 (1994-06-15)	1-52
X	see claim 1 and compounds 1, 5, 7, 37, 41, 43, 47, 49, 50, 52, 53 relevant for present claim 1 and compound 39 relevant for present claims 1 and 21 as adenosindeaminase inhibitors	1-21, 23-43
Y	EP 0 490 818 A1 (SANDOZ LTD., SWITZ.; SANDOZ-PATENT-G.M.B.H.; SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWAL) 17 June 1992 (1992-06-17)	1-52
X	see claim 1 relevant for present claims 1 and 21 and compounds 42, 45, 46, 53 and 57 in the table on p. 6 and their pharmaceutical activity	1-21, 23-43
X	EP 0 269 574 A (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO [JP]) 1 June 1988 (1988-06-01)	1-20
X	see claim 1 and compounds 1, 5, 7, 13, 27, 29 and 30 and their activity	1-21, 23, 24
Y	WO 2005/084653 A (CAMBRIDGE BIOTECHNOLOGY LTD [GB]; PRITCHARD MARTYN [GB]; OUZMAN JACQUE) 15 September 2005 (2005-09-15) cited in the application see compounds of claim 1, their preparation and definition of residue R6 as adenosine receptor ligands	1-52
Y	RIEGER, J. M. ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 44, 2001, pages 531-539, XP002453823 see compounds of table I and selectivity at the adenosine A2A receptor	1-52
Y	GAO, Z.-G. ET AL.: BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 68, 2004, pages 1985-1993, XP002453822 see compounds of table 1 and their activity at the adenosine A1, A2A, A2B and A3 receptors	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/056377**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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.

International Application No. PCT/EP2007 /056377

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-20

Claims 1-20, i.e. the use of an adenosine of formula I in the manufacture of a medicament for use against a medical condition that can be improved or prevented by agonism or antagonism of an adenosine receptor

2. claims: 21-52

Claims 21 to 52: compounds of formula III, their use in therapy, especially in the treatment of pathological conditions that can be improved or prevented by agonism or antagonism of adenosine A2A receptor, pharmaceutical formulations and processes for their preparation

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/056377

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0601322	A2	15-06-1994	US 5705491 A	06-01-1998
EP 0490818	A1	17-06-1992	AT 157007 T	15-09-1997
			AU 647216 B2	17-03-1994
			AU 8888791 A	11-06-1992
			CA 2056967 A1	08-06-1992
			HU 61567 A2	28-01-1993
			IE 914248 A1	17-06-1992
			JP 9110700 A	28-04-1997
			JP 4290895 A	15-10-1992
			PT 99690 A	30-10-1992
EP 0269574	A	01-06-1988	DE 3777554 D1	23-04-1992
			JP 2005799 C	11-01-1996
			JP 7023394 B	15-03-1995
			JP 63239294 A	05-10-1988
			US 4843066 A	27-06-1989
WO 2005084653	A	15-09-2005	AU 2005218997 A1	15-09-2005
			CA 2557285 A1	15-09-2005
			EP 1749016 A2	07-02-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
C 0 7 B	53/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1
			A 6 1 P 43/00 1 2 3
			C 0 7 B 53/00 G

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,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,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エドワード・ダニエル・サボリー

英国シービー 3・6 ジェイエイ、ケンブリッジシャー、グレート・ケンボルン、メイフィールド・ウェイ 2 3 番

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD03 LL35 LL41

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA18 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA08

ZA21 ZA89 ZA96 ZB11 ZB15

4H006 AA02 AC80 AC81