

(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2006-514697

(P2006-514697A)

(43) 公表日 平成18年5月11日(2006.5.11)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 45/00</b> (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C05 O
<b>A61P 25/00</b> (2006.01)	A 61 P 25/00	4 C08 4
<b>A61K 31/519</b> (2006.01)	A 61 K 31/519	4 C08 6
<b>C07D 487/14</b> (2006.01)	C 07 D 487/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁)

(21) 出願番号	特願2005-510511 (P2005-510511)	(71) 出願人	596129215 シェーリング コーポレイション Scherling Corporation アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 033-0530, ケニルワース, ギャロ ッピング ヒル ロード 2000
(86) (22) 出願日	平成15年12月17日 (2003.12.17)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月17日 (2005.6.17)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/040456	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(87) 國際公開番号	W02005/044245	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 國際公開日	平成17年5月19日 (2005.5.19)		
(31) 優先権主張番号	60/435,321		
(32) 優先日	平成14年12月19日 (2002.12.19)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アデノシンA2aレセプターアンタゴニストの使用

## (57) 【要約】

錐体外路症候群 (E P S) 、失調症、不穏下肢症候群 (R L S) もしくは睡眠時周期性四肢運動 (P L M S) の処置あるいは予防のための方法を開示しており、この方法は、アデノシンA2aレセプターアンタゴニストを単独でか、または錐体外路症候群 (E P S) 、失調症、不穏下肢症候群 (R L S) 、もしくは睡眠時周期性四肢運動 (P L M S) 処置のために有用な別の薬剤と組み合わせて投与する工程を包含する。本出願は、錐体外路症候群または失調症の処置または予防のための医薬の調製のためのアデノシンA2aレセプターアンタゴニストの使用を開示する。

## 【特許請求の範囲】

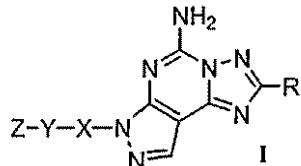
### 【請求項1】

錐体外路症候群または失調症の処置または予防のための医薬の調製のためのアデノシン A<sub>2a</sub> レセプターアンタゴニストの使用。

## 【請求項2】

請求項 1 に記載の使用であつて、前記アデノシン A<sub>2a</sub> アンタゴニストが、式：

【化 1 】



10

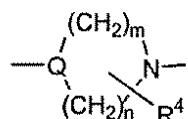
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで

R は、R<sup>1</sup> - フラニル、R<sup>1</sup> - チエニル、R<sup>1</sup> - ピリジル、R<sup>1</sup> - ピリジルN - オキシド、R<sup>1</sup> - オキサゾリル、R<sup>1</sup> - フェニル、R<sup>1</sup> - ピロリルまたはC<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルケニルであり；

X は、  $C_2$  ~  $C_6$  アルキレンまたは  $-C(O)CH_2-$  であり；

Y は、 - N ( R <sup>2</sup> ) C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> N ( R <sup>3</sup> ) - 、 - O C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> N ( R <sup>2</sup> ) - 、 - O - 、 - S - 、 - C H <sub>2</sub> S - 、 - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - N H - 、 または

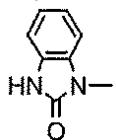
【化 2 】



であり、そして

$Z$  は、  $R^5$  - フェニル、  $R^5$  - フェニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、  $R^5$  - ヘテロアリール、ジフェニルメチル、  $R^6$  -  $C(O)$  - 、  $R^6$  -  $SO_2$  - 、  $R^6$  -  $OC(O)$  - 、  $R^7$  -  $N(R^8)$  -  $C(O)$  - 、  $R^7$  -  $N(R^8)$  -  $C(S)$  - 、

【化 3】



、フェニル-CH(OH)-、またはフェニル-C(=NOR<sup>2</sup>)-であり；あるいはQが、

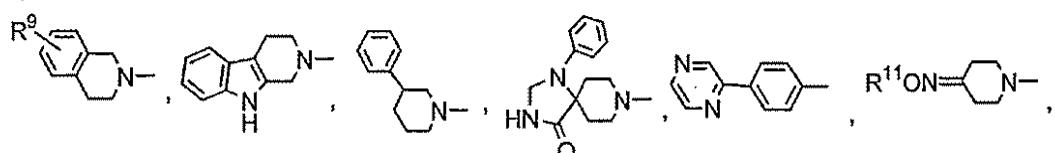
【化 4】



である場合、又もまた、フェニルアミノまたはピリジルアミノである。あるいは

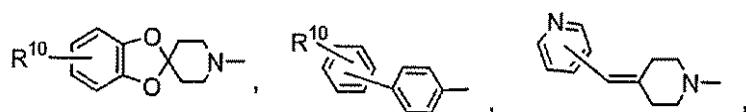
乙および丫は、一緒にになって、

【化 5 】

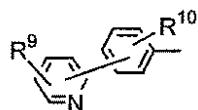


40

## 【化6】



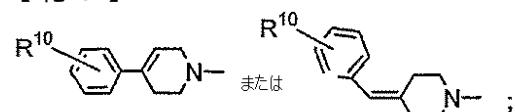
## 【化7】



10

もしくはそのN-オキシド、

## 【化8】



であり；

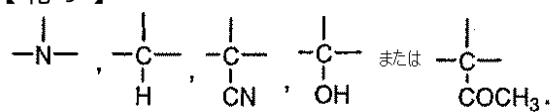
$R^1$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^{1,2}R$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィニル、および $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニルから独立して選択される1～3個の置換基であり；

$R^2$  ならびに $R^3$  は、水素および $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から独立して選択され；

$m$  および  $n$  は、独立して2～3であり；

$Q$  は、

## 【化9】



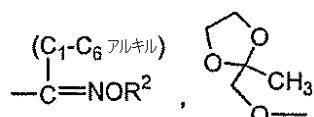
30

であり；

$R^4$  は、水素および $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基であるか、または同じ炭素上の2個の $R^4$  の置換基は、=Oを形成し得；

$R^5$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-CN$ 、ジ( $(C_1 \sim C_6)$  アルキル)アミノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アセチル、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ( $(C_1 \sim C_6)$  -アルコキシ)( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ - ( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシ、カルボキシ( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシカルボニル( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルキル( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ( $(C_1 \sim C_6)$  アルキル)アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、モルホリニル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル- $SO_2$ -、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル- $SO_2$ - ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルボニル( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシカルボニル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルボニルオキシ( $C_1 \sim C_6$ ) -アルコキシ、 $-SO_2NH_2$ 、フェノキシ、

## 【化10】

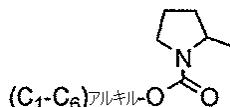


50

からなる群から独立して選択される1～5個の置換基であるか；あるいは隣接したR<sup>5</sup>の置換基は、一緒になって、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-、-O-CF<sub>2</sub>-O-または-O-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-O-であり、そして該R<sup>5</sup>の置換基が結合する炭素原子と環を形成し；

R<sup>6</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>5</sup>-フェニル、R<sup>5</sup>-フェニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、チエニル、ピリジル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-O-C(O)-NH-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-、ジ((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル)アミノメチル、または

## 【化11】



10

であり；

R<sup>7</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>5</sup>-フェニルまたはR<sup>5</sup>-フェニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、一緒になって、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>であり、ここでpおよびqは、独立して2または3であり、Aは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-S-または-O-であり、そしてR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が結合する窒素と環を形成し；

R<sup>9</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>および(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシから独立して選択される1～2個の基であり；

R<sup>10</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、-CN、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、ジ((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>および-S(O)<sub>0～2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基であり；

R<sup>11</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ベンジル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、ジ((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、ピロリジニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルまたはピペリジノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルであり；

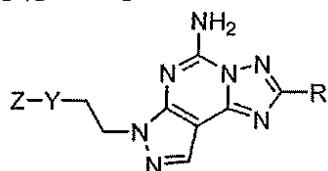
R<sup>12</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；そして

R<sup>13</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-C(O)-または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-である、

使用。

## 【請求項3】

請求項2に記載の使用であって、前記アデノシンA2aレセプターアンタゴニストが、式【化12】



40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒化合物からなる群から選択され、ここでRおよびZ-Yは、以下の表：

## 【化13】

Z-Y-	R

10

## 【化14】


20

30

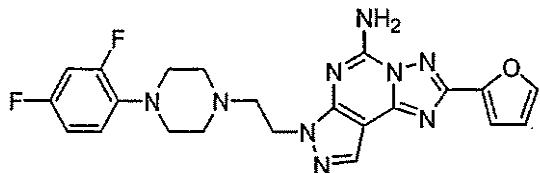
40

に規定した通りである、使用。

## 【請求項4】

請求項3に記載の使用であって、前記アデノシンA2aレセプターアンタゴニストが、

## 【化15】



またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒化合物である、使用。

## 【請求項5】

請求項1に記載の使用であって、前記錐体外路症候群が、定型抗精神病薬または非定型抗精神病薬を用いる処置によって引き起こされている、使用。

10

## 【請求項6】

請求項5に記載の使用であって、前記定型抗精神病薬が、ロクサピン、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロルペラジンおよびチオチキセンからなる群から選択され、前記非定型抗精神病薬が、クロザピン、オランザピン、ロクサピン、クエチアピン、ジブライドンおよびリスペリドンからなる群から選択される、使用。

## 【請求項7】

請求項5に記載の使用であって、前記アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニスト医薬と組み合わせて使用するための医薬の調製のための抗精神病薬の使用をさらに包含する、使用。

20

## 【請求項8】

請求項7に記載の使用であって、前記抗精神病薬が、ロクサピン、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロルペラジンおよびチオチキセンからなる群から選択される定型抗精神病薬、またはクロザピン、オランザピン、ロクサピン、クエチアピン、ジブライドンおよびリスペリドンからなる群から選択される非定型抗精神病薬である、使用。

## 【請求項9】

キットであって、該キットは、单一の包装の中の別々の容器に、抗精神病薬を用いる処置によって引き起こされる錐体外路症候群(EPSS)を処置または予防するために組み合わせて使用するための薬学的組成物を備え、ここで、1つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを含む薬学的組成物を含み、別の容器は、有効量の抗精神病薬を含む薬学的組成物を含む、キット。

30

## 【請求項10】

請求項1に記載の使用であって、特発性失調症またはコカインの使用によって引き起こされる失調症の処置のための、使用。

## 【請求項11】

請求項1に記載の使用であって、三環系抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙剤を用いる処置によって引き起こされる失調症の処置または予防のための、使用。

40

## 【請求項12】

請求項11に記載の使用であって、前記アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニスト医薬と組み合わせて使用するための医薬の調製のための三環系抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙剤の使用をさらに包含する、使用。

## 【請求項13】

請求項12に記載の使用であって、前記三環系抗鬱薬が、パーエナジン、アミトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、トリミプラミンおよびプロトリプチリンからなる群から選択され、前記鎮痙薬が、フェニトイン、カルバマゼピンおよびギャバペンチンからなる群から選択される、使用。

## 【請求項14】

キットであって、該キットは、单一の包装の中の別々の容器に、三環系抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙薬を用いる処置によって引き起こされる失調症を処置または予防するために組み合わせて使用するための薬学的組成物を備え、ここで、1つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを含む薬学的組成

50

物を含み、別の容器は、有効量の三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙薬を含む薬学的組成物を含む、キット。

【請求項 15】

不穏下肢症候群または睡眠時周期性四肢運動を処置するための医薬の調製のためのアデノシン A<sub>2a</sub> レセプター・アンタゴニストの使用。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の使用であって、前記アデノシン A<sub>2a</sub> アンタゴニストが、請求項 2 に規定した通りである、使用。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の使用であって、前記アデノシン A<sub>2a</sub> レセプター・アンタゴニスト医薬と組み合わせて使用するための医薬の調製のための、レボドバノカルビドバ、レボドバノベンセラジド、ドパミンアゴニスト、ベンゾジアゼピン、オピオイド、鎮痙薬または鉄の使用をさらに包含する、使用。

10

【請求項 18】

キットであって、該キットは、単一の包装の中の別々の容器に、不穏下肢症候群または睡眠時周期性四肢運動を処置または予防するために組み合わせて使用するための薬学的組成物を備え、ここで、1つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に有効量のアデノシン A<sub>2a</sub> レセプター・アンタゴニストを含む薬学的組成物を含み、別の容器は、有効量のドパミンアゴニスト、ベンゾジアゼピン、オピオイド、鎮痙薬または鉄を含む薬学的組成物を含む、キット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ほとんど全ての抗精神病薬の急性および慢性の使用の後に起こる錐体外路運動系(すなわち錐体外路症候群)を含む種々の神経学的症候群の処置のためのアデノシン A<sub>2a</sub> レセプター・アンタゴニストの使用に関連する。本発明はまた、不穏下肢症候群(RLS)および睡眠時周期性四肢運動(PLMS)のような別の異常な運動障害の処置のためのアデノシン A<sub>2a</sub> レセプター・アンタゴニストの使用にも関連する。

30

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

錐体外路症候群(EPS)は、抗精神病薬の使用に関連した一連の有害な神経学的反応についての全体的な用語である。6種類の異なる分類のEPS関連の神経学的症候群があり、そのうちの4つの失調症、静座不能、偽パーキンソン症(パーキンソン症候群)、および晩発性ジスキネジーは、抗精神病薬適用を受けている患者に特に蔓延している。失調症は、筋肉群(特に首、顎、背中、咽頭、および喉頭)の有痛性の痙攣である。それは、抗精神病薬を用いて治療されている若い男性に最も一般的であるが、コカイン、三環系抗鬱薬、リチウム、ならびに鎮痙薬(例えばフェニトインおよびカルバマゼピン)の使用にもまた関連し得る。偽パーキンソン病は、運動不能症(硬直、堅さおよびゆっくりとした自発的動作、前かがみになる、引きずって歩く)および震えとして現れる。これらの症状は、治療の開始後、数週間または数ヶ月内に発症する。静座不能は、動作不穏によって特徴づけられた窮迫または不快の強く主観的な内面の感情として、現れる。しばしば、動搖または不安と間違えられ、この一般的の症候群は、頻繁に不十分な診断をされて、処置に対する応答性が最も少ない。晩発性ジスキネジーは、精神遮断薬の慢性的な使用に関連して晩期に現れる症候群である。それは老齢の患者においてより頻繁に起こり、顔、瞼、口、舌、四肢および体幹の型通りで、反復性で、不随意性の、速い舞踏病状の動作によって特徴づけられる。

40

【0003】

錐体外路症候群(EPS)は、定型抗精神病薬の使用とともに、より蔓延するが、非定

50

型薬剤の使用に対してもまた、報告されている。定型抗精神病薬としては、ロクサピン、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロルペラジンおよびチオチキセンが挙げられる。非定型抗精神病薬としては、クロザピン、オランザピン、ロクサピン、クエチアピン、ジプラシドンおよびリスペリドンが挙げられる。

【0004】

静座不能はまた、不穏下肢症候群（R L S）および睡眠時周期性四肢運動（P L M S）、ならびに周期性足（または四肢）運動障害（P L M D）に特有である。不穏下肢症候群（R L S）は、患者に彼らの足を動かすための抑えられない不愉快な欲求を有することを引き起こす一般的の疾患であり；それは普通、無活動の時間および／または夜に現れ、睡眠を妨げ得る。睡眠に悪影響を及ぼす定期的な足の動作を示すが、代表的な不穏下肢症候群（R L S）症状を有さない患者は、睡眠時周期性四肢運動（P L M S）と診断される。不穏下肢症候群（R L S）および睡眠時周期性四肢運動（P L M S）のための処置としては、レボドパ／カルビドパ、レボドパ／ベンセラシド、ドパミンアゴニスト（例えば、ラミペキソールおよびロピニロール）、ベンゾジアゼピン、オピオイド、鎮痙薬ならびに鉄（硫化鉄）が挙げられている。R L S および P L M S は、文献、例えば Saleutuら、Neuropsychobiology、41、4（2000）、190-9ページに広く記載されている。

10

【0005】

プリンヌクレオチドであるアデノシンは、中枢神経系（C N S）および末梢神経系における多くの生理的な機能の内因性の調節因子であることが公知である。

20

【0006】

アデノシンは、Gタンパク質と共に役したレセプターのスーパーファミリーに属する膜特異的レセプターの種類を介して、その生物学的な作用を発揮する。分子生物学の進歩と一緒にになって、生物学および薬理学の研究は、アデノシンレセプター： $A_1$ 、 $A_{2a}$ 、 $A_{2b}$  および  $A_3$  の少なくとも4個のサブタイプの同定を可能にしている。アンタゴニストとして  $A_1$  レセプター、 $A_{2a}$  レセプター、 $A_{2b}$  レセプターおよび  $A_3$  レセプターと相互に作用し得るアデノシンのアナログもまた、同定されている。

【0007】

中枢神経系（C N S）において、 $A_{2a}$  レセプターが、運動動作の制御において重要であることが知られている脳幹神経節に高密度に存在していることを、データが示している。さらに、 $A_{2a}$  レセプターについての選択性的なアンタゴニストは、運動欠陥を低減し、それによって神経変性疾患（例えば、パーキンソン病および関連する運動障害（例えばハンティングトン病））の機能を改善する際のそれらの明らかにされた効力が原因で、薬理学的に関心を持たれている。 $A_{2a}$  アンタゴニストは、改善された治療指数をもたらす現在のドパミン作用性の治療と比べて、低減された副作用障害（例えば、ジスキネジーがない）を示すように見える。 $A_{2a}$  アンタゴニストはまた、抗鬱薬特性を有し得、認知機能を刺激させ得る。いくつかのキサンチン関連化合物は、 $A_1$  レセプター選択性的アンタゴニストであることが発見されており、キサンチン化合物および非キサンチン化合物は、種々の度合いの  $A_{2a}$  対  $A_1$  選択性で高い  $A_{2a}$  親和性を有することが発見されている。アデノシン  $A_{2a}$  レセプターアンタゴニストは、以前に、例えば WO 95 / 01356 および U S 6,630,475 で開示されている。

30

40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

（発明の要旨）

本発明は、錐体外路症候群（例えば、失調症、静座不能、偽パーキンソン病および晩発性ジスキネジー）の処置または予防のための方法に関連し、この方法は、それを必要とする患者に治療的に有効量のアデノシン  $A_{2a}$  レセプターアンタゴニストを投与する工程を含む。特に、この方法は、錐体外路症候群（E P S）を誘導するという副作用を有する抗精神病薬を用いて処置される患者の錐体外路症候群（E P S）の処置または予防のためで

50

ある。アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストは、錐体外路症候群（E P S）の症状が現れた後に投与され得、またはアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストは、錐体外路症候群（E P S）を発症することを予防するために抗精神病薬を投与し始めた時に投与され得る。従って、本発明はまた、抗精神病薬によって誘導される錐体外路症候群（E P S）を処置または予防する方法を含み、この方法は、それを必要とする患者に抗精神病薬およびアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストの組み合わせを投与する工程を含む。さらに特に、本発明は、単独療法または併用療法のための特定のアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストの使用の方法に関連する。

## 【0009】

本発明はまた、原発性（特発性）の失調症の処置、および三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙剤を用いる処置の結果として失調症を示す患者あるいはコカインを使用している患者における失調症の処置もしくは予防に関連し、この方法は、それを必要とする患者に治療的に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを投与する工程を含む。失調症が三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙薬を用いる処置によって引き起こされる場合、アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストは、失調症の症状が現れた後に投与され得、またはアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストは、失調症を発症することを予防するために三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙薬を投与し始めた時に投与され得る。従って、本発明はまた、三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙薬によって誘導される失調症を処置または防ぐ方法を含み、この方法はアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストおよび三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙薬の組み合わせを必要とする患者に投与する工程を含む。

## 【0010】

本発明はまた、不穏下肢症候群（R L S）または睡眠時周期性四肢運動（P L M S）の処置に関連し、この処置は、必要とする患者に治療的に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを投与する工程を含む。本発明はまた、不穏下肢症候群（R L S）または睡眠時周期性四肢運動（P L M S）を処置する方法を含む。この方法は、必要とする患者に不穏下肢症候群（R L S）または睡眠時周期性四肢運動（P L M S）を処置するのに有用な別の薬剤（例えば、レボドバ／カルビドバ、レボドバ／ベンセラジド、ドパミンアゴニスト、ベンゾジアゼピン、オピオイド、鎮痙薬または鉄）とアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストとの組み合わせを投与することを含む。

## 【0011】

別の局面において、本発明は、单一の包装の中の別々の容器に、抗精神病薬を用いる処置によって引き起こされる錐体外路症候群（E P S）を処置または予防するために組み合わせて使用するための薬学的組成物を備えるキットに関連し、ここで、1つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを含む薬学的組成物を含み、別の容器は、有効量の抗精神病薬を含む薬学的組成物を含む。

## 【0012】

別の局面において、本発明は、单一の包装の中の別々の容器に、三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙薬を用いる処置によって引き起こされる失調症を処置または予防するために組み合わせて使用するための薬学的組成物を備えるキットに関連し、ここで、1つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを含む薬学的組成物を含み、別の容器は、有効量の三環形抗鬱薬、リチウムまたは鎮痙剤を含む薬学的組成物を含む。

## 【0013】

別の局面において、本発明は、单一の包装の中の別々の容器に、不穏下肢症候群（R L S）または睡眠時周期性四肢運動（P L M S）を処置するために組み合わせて使用するための薬学的組成物を備えるキットに関連し、ここで、1つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを含む薬学的組成物を含み、別の容器は、有効量のレボドバ／カルビドバ、レボドバ／ベンセラジド、ドパミンアゴニスト、ベンゾジアゼピン、オピオイド、鎮痙薬または鉄を含む薬学的組成物を含む。

10

20

30

40

50

## 【0014】

本発明はまた、錐体外路症候群（E.P.S.）、失調症、不穏下肢症候群（R.L.S.）もしくは睡眠時周期性四肢運動（P.L.M.S.）を、単独あるいは上記で議論した別の薬剤と組み合わせて処置もしくは予防するための医薬の調製のための、アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストの使用に関連する。

## 【0015】

（発明の詳細な説明）

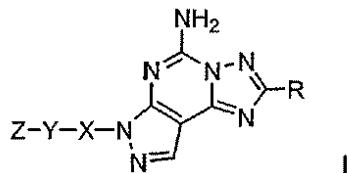
任意のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストが、本発明の方法における使用について企図されている。本発明の方法に有用で適切なアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストは、以下に記載された結合アッセイによって同定され得る。適切なアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストの具体的な例としては、いくつかの特許および特許出願、例えばWO 95/01356；U.S. 5,655,460；U.S. 6,30,475 B2；U.S. 9,35,964；WO 03/032996；WO 03/048165；WO 03/048164；WO 03/048163；およびWO 01/02409で開示された化合物が挙げられる。特に、これらの特許および出願は、以下の化合物を開示している。

## 【0016】

U.S. 6,30,475 B2は、構造式I

## 【0017】

## 【化16】



20

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩を開示しており、ここで

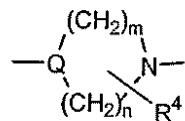
Rは、R<sup>1</sup>-フラニル、R<sup>1</sup>-チエニル、R<sup>1</sup>-ピリジル、R<sup>1</sup>-ピリジルN-オキシド、R<sup>1</sup>-オキサゾリル、R<sup>1</sup>-フェニル、R<sup>1</sup>-ピロリルまたはC<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルケニルであり；

Xは、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンまたは-C(=O)CH<sub>2</sub>-であり；

Yは、-N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)-、-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-、または

## 【0018】

## 【化17】

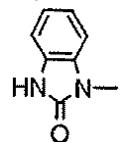


であり、そして

Zは、R<sup>5</sup>-フェニル、R<sup>5</sup>-フェニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>5</sup>-ヘテロアリール、ジフェニルメチル、R<sup>6</sup>-C(=O)-、R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-、R<sup>6</sup>-OC(=O)-、R<sup>7</sup>-N(R<sup>8</sup>)-C(=O)-、R<sup>7</sup>-N(R<sup>8</sup>)-C(S)-、

## 【0019】

## 【化18】



、フェニル-CH(OH)-、またはフェニル-C(=NOR<sup>2</sup>)-であるか；あるいはQが、

## 【0020】

50

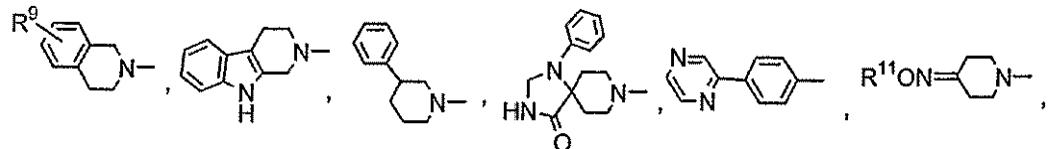
【化19】



である場合、Zもまた、フェニルアミノまたはピリジルアミノであるか；あるいはZおよびYは、一緒になって、

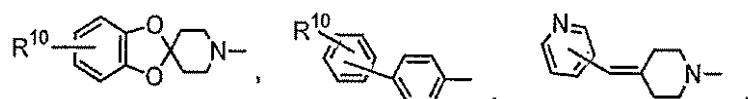
【0021】

【化20】



【0022】

【化21】



【0023】

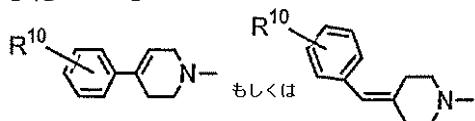
【化22】



またはそのN-オキシド、

【0024】

【化23】



であり；

$R^1$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、- $CF_3$ 、ハロゲン、- $NO_2$ 、- $NR^1R^2$ 、 $R^1R^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルから独立して選択される1～3個の置換基であり；

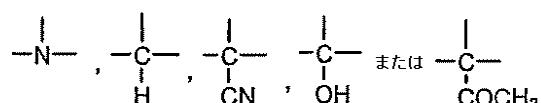
$R^2$ ならびに $R^3$ は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され；

$m$ および $n$ は、独立して2～3であり；

$Q$ は、

【0025】

【化24】



であり；

$R^4$ は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基であるか、または同じ炭素上の2個の $R^4$ の置換基は、=Oを形成し得；

10

20

30

40

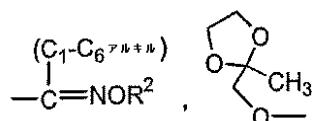
50

$R^5$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-CN$ 、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アセチル、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシ)( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ $-$ ( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシ、カルボキシ( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシカルボニル( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルキル( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、モルホリニル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル $-SO_2-$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル $-SO_2-$ ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルボニル( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシカルボニル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルボニルオキシ( $C_1 \sim C_6$ ) $-$ アルコキシ、 $-SO_2NH_2$ 、フェノキシ、

10

【0026】

【化25】



からなる群から独立して選択される1~5個の置換基であるか；あるいは隣接した $R^5$ の置換基は、一緒にになって、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ または $-O-CF_2-CF_2-O-$ であり、そして上記 $R^5$ の置換基が結合する炭素原子と環を形成し；

20

$R^6$  は、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5$  $-$ フェニル、 $R^5$  $-$ フェニル( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、チエニル、ピリジル、( $C_3 \sim C_6$ ) $-$ シクロアルキル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル $-OC(O)-NH-$ ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル $-$ 、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノメチル、または

【0027】

【化26】



30

であり；

$R^7$  は、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5$  $-$ フェニルまたは $R^5$  $-$ フェニル( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり；

$R^8$  は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；あるいは $R^7$ および $R^8$ は、一緒にになって、 $- (CH_2)_p - A - (CH_2)_q$  であり、ここで $p$ および $q$ は、独立して2または3であり、 $A$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ または $-O-$ であり、そして $R^7$ および $R^8$ が結合する窒素と環を形成し；

$R^9$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ および( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシから独立して選択される1~2個の基であり；

40

$R^{10}$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ および $-S(O)_0 \sim 2$ ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルからなる群から独立して選択される1~5個の置換基であり；

$R^{11}$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、ピロリジニル( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたはピペリジノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり；

50

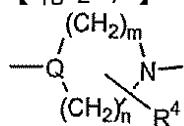
$R^{1,2}$  は、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；そして  $R^{1,3}$  は、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $C(O)$  - または  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $SO_2$  - である。

## 【0028】

式 I の好ましい化合物は  $R$  か、 $R^1$  - フラニル、 $R^1$  - チエニル、 $R^1$  - ピロリルまたは  $R^{1,0}$  - フェニル、より好ましくは  $R^1$  - フラニルである化合物である。 $R^1$  は、好ましくは水素またはハロゲンである。好ましい化合物の別の基は、 $X$  かアルキレン、好ましくはエチレンである基である。 $Y$  は、好ましくは

## 【0029】

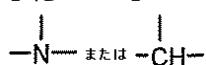
## 【化27】



であり、ここで、 $Q$  は、

## 【0030】

## 【化28】



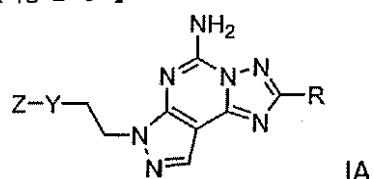
であり、 $Q$  は好ましくは窒素である。好ましくは、 $m$  および  $n$  は、各々 2 であり、 $R^4$  は H である。 $Z$  についての好ましい定義は、 $R^5$  - フェニル、 $R^5$  - ヘテロアリール、 $R^6$  -  $C(O)$  - または  $R^6$  -  $SO_2$  - である。 $R^5$  は好ましくは、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシまたはアルコキシアルコキシである。 $R^6$  は好ましくは  $R^5$  - フェニルである。

## 【0031】

式 I の好ましい具体的化合物は、式 IA

## 【0032】

## 【化29】



の化合物であり、ここで、 $R$  および  $Z$  -  $Y$  は、以下の表：

## 【0033】

## 【化30】

Z-Y-	R

10

20

30

40

## 【0034】

## 【化31】

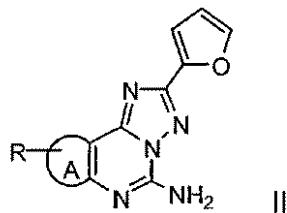

に規定した通りである。

## 【0035】

別の有用なアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストは、構造式II

## 【0036】

## 【化32】



を有する化合物としてWO95/01356に開示されたものが挙げられ、ここで：

Aは、ピラゾール環、イミダゾール環またはトリアゾール環であり；

10

Rは、水素；C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>アルケニル；C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>アルキニル；C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル；1つ以上のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、式-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>の基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ハロアルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドで必要に応じて、置換されたアリール；アリール部分が、アリール基について上記に示された置換基のうちの1つ以上で置換され得るC<sub>7</sub>～C<sub>10</sub>アラルキル；式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Hetの基(Hetは、N、O、Sから選択された1つ以上のヘテロ原子を含む5～6員の芳香族または非芳香族の複素環式環であり、mは1～5までの整数である)である。

20

## 【0037】

同じまたは異なるR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>7</sub>～C<sub>10</sub>アラルキル、フェニルであるか、あるいは、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が結合する窒素と一緒にになって、1つ以上のヘテロ原子(例えば、N、O、S)を含むアゼチジン環もしくは5～6員環の複素環式環を形成し、nは2～5までの整数である。

## 【0038】

好ましくは、式IIの化合物(好ましくは、ハロゲン原子で)はRか、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、アリール、または必要に応じて置換されたC<sub>7</sub>～C<sub>10</sub>アラルキルである、化合物である。

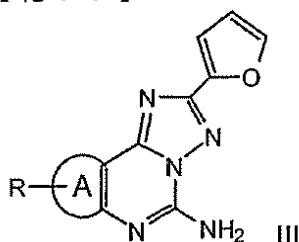
30

## 【0039】

US5,935,964は、構造式III

## 【0040】

## 【化33】



を有する有用なアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニスト化合物を開示している。

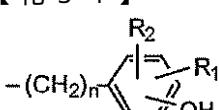
ここで、Aは、ピラゾール環、イミダゾール環またはトリアゾール環であり；

Rは、

40

## 【0041】

## 【化34】



であり；

50

$R_1$  および  $R_2$  は、同じであるかまたは異なり、H、OH、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルコキシ、カルボキシもしくはカルボキサミドであるか；あるいは  $R_1$  もしくは  $R_2$  の1つ、または  $R_1$  および  $R_2$  の1つとOH基が一緒になって、メチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を形成し得；そして

$n$  は0 ~ 4までの整数である。

【0042】

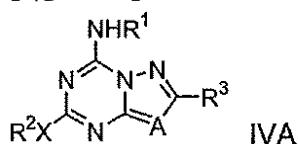
式I IIの好ましい化合物は、Aか、ピラゾロ[4,3-e]または1,2,3-トリアゾロ[5,4-e]である化合物である。

【0043】

US5,565,460は、構造式IVAおよびIVBを有する有用なアデノシンA<sub>2</sub>レセプターアンタゴニスト化合物を開示しており、ここで、式IVAは、

【0044】

【化35】



であり、ここで、R<sup>1</sup>は、水素、置換低級アルキルまたは非置換低級アルキル、あるいは置換低級アルカノイルまたは非置換低級アルカノイルを表し；

R<sup>2</sup>は、水素、置換低級アルキルまたは非置換低級アルキル、置換低級アルケニルまたは非置換低級アルケニル、置換シクロアルキルまたは非置換シクロアルキル、置換アリールまたは非置換アリール、置換アラルキルまたは非置換アラルキル、あるいは置換複素環式基または非置換複素環式基を表し；

R<sup>3</sup>は、置換型複素環式基もしくは非置換型複素環式基を表し；

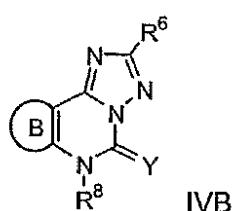
Xは、単結合、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、あるいはNR<sup>4</sup>を表し（そのR<sup>4</sup>は、水素、または置換型低級アルキルもしくは非置換型低級アルキルを表すか；あるいはR<sup>2</sup>およびNR<sup>4</sup>は、置換型4 ~ 6員飽和複素環式基もしくは非置換型4 ~ 6員飽和複素環式基を形成するように結合される）；そして

Aは、NあるいはCR<sup>5</sup>を表し（そのR<sup>5</sup>は、水素、または置換型低級アルキルもしくは非置換型低級アルキルを表す）；そして

ここで式IVBは、

【0045】

【化36】



であり、ここでR<sup>6</sup>は、置換型アリールもしくは非置換型アリール、または置換型複素環式基もしくは非置換型複素環式基を表し；

Yは、O、S、あるいはNR<sup>7</sup>を表し（そのR<sup>7</sup>は、置換型低級アルキルもしくは非置換型低級アルキル、置換型シクロアルキルもしくは非置換型シクロアルキル、または置換型アリールもしくは非置換型アリールを表す）；

R<sup>8</sup>は、水素、置換型低級アルキルもしくは非置換型低級アルキル、置換型低級アルケニルもしくは非置換型低級アルケニル、置換型低級アルキニルもしくは非置換型低級アルキニル、置換型シクロアルキルもしくは非置換型シクロアルキル、置換型アリールもしくは非置換型アリール、置換型アラルキルもしくは非置換型アラルキル、または置換型複素

10

20

30

40

50

環式基もしくは非置換型複素環式基を表し；そして

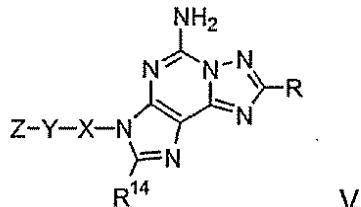
B および隣接した2個の炭素原子は、置換型または非置換型の、部分飽和または不飽和の、単環式または二環式の、炭素環式基または複素環式基を形成するように結合される。

【0046】

WO 03/032996 は、構造式V

【0047】

【化37】



を有する有用なアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニスト化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を開示しており、ここで、

Rは、R<sup>1</sup>-ヘテロアリール、R<sup>10</sup>-フェニル、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルケニル、-C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-C(=C)CH<sub>3</sub>、-C=C-CH<sub>2</sub>-OR<sup>2</sup>、-CH=CH(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

【0048】

【化38】



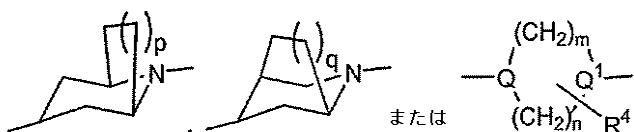
であり；

Xは、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、-C(=O)CH<sub>2</sub>-または-C(=O)N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>-であり；

Yは、-N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)-、-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>~<sub>3</sub>-N(R<sup>2</sup>)-、R<sup>5</sup>-二価ヘテロアリール、

【0049】

【化39】



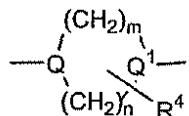
であり、そして

Zは、R<sup>5</sup>-フェニル、R<sup>5</sup>-フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>5</sup>-ヘテロアリール、R<sup>5</sup>-二環式ヘテロアリール、R<sup>5</sup>-ベンゾ縮合ヘテロアリール、ジフェニルメチルまたはR<sup>6</sup>-C(=O)-であるか；

あるいはYが

【0050】

【化40】



である場合、Zはまた、R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-、R<sup>7</sup>-N(R<sup>8</sup>)-C(=O)-、R<sup>7</sup>-N(R<sup>8</sup>)-C(=S)-またはR<sup>6</sup>OC(=O)-であるか；

あるいはQが

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

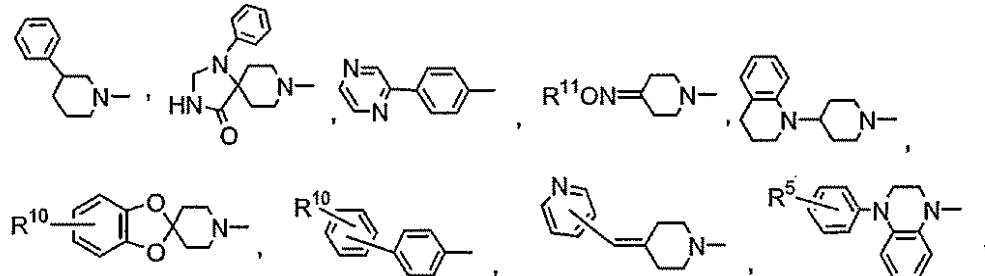
### 【化 4.1】



である場合、Zはまたフェニルアミノまたはピリジルアミノであるか；あるいはZおよびYは一緒になって、

【 0 0 5 2 】

【化 4 2】



【 0 0 5 3 】

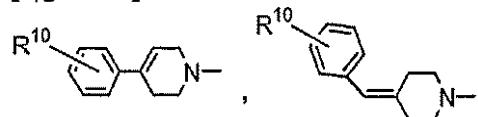
### 【化 4 3】



またはそのN-オキシド、

〔 0 0 5 4 〕

【化 4 4】



であるか、

あるいはYおよびZは、一緒にになって、単環式アリール環もしくは二環式アリール環または単環式ヘテロアリール環もしくは二環式ヘテロアリール環に縮合された、ピペリジニル環またはピロリジニル環を形成し、ここで、Xは、このピペリジニル環もしくはピロリジニル環のN原子に結合され：

$R^1$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^1R^2$   $R^1$   $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、 $-COOR^7$  または  $-C(O)NR^2R^3$  から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

$R^2$  ならびに  $R^3$  は、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から独立して選択され 40

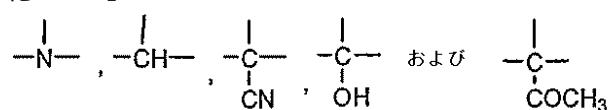
$m$  および  $n$  は、独立して 2 ~ 3 であり；

$p$  および  $q$  は、独立して 0 ~ 2 であり；

Q ならびに  $Q^1$  は、

〔 0 0 5 5 〕

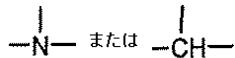
### 【化 4 5 】



からなる群から独立して選択され、但し、QならびにQ<sup>1</sup>のうちの少なくとも1つは、

【0056】

【化46】



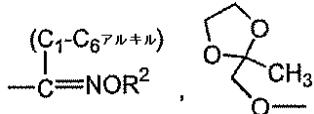
であり；

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、R<sup>1</sup>-アリールおよびR<sup>1</sup>-ヘテロアリールからなる群から独立して選択される1～2個の置換基であるか、または同じ炭素上の2個のR<sup>4</sup>の置換基が、=Oを形成し得；

R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、-CN、ジ((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、アセチル、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコシキ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシ)(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシ、カルボキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、モルホリニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルオキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシ、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、フェノキシ、

【0057】

【化47】

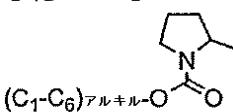


、(R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>-P(O)-CH<sub>2</sub>-O-および(R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>-P(O)-であるか；あるいは隣接したR<sup>5</sup>置換基は、一緒にになって、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-、-O-CF<sub>2</sub>-O-または-O-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-O-であり、そしてこの隣接する置換基が結合する炭素原子と環を形成し；

R<sup>6</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>5</sup>-フェニル、R<sup>5</sup>-フェニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、チエニル、ピリジル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-O-C(O)-NH-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-、ジ((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル)アミノメチル、または

【0058】

【化48】



であり；

R<sup>7</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>5</sup>-フェニルまたはR<sup>5</sup>-フェニル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであるか；あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、一緒にになって、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>であり、ここで、pおよびqは、独立して2または3であり、Aは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-S-もしくは-O-であり、そしてR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が結合する窒素と環を形成し；

R<sup>9</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、

10

20

30

40

50

- CF<sub>3</sub> および (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり；

$R^{1-0}$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、ジ( $(C_1 \sim C_6)$  アルキル)アミノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_0 \sim 2(C_1 \sim C_6)$  アルキルおよび $-CH_2-SO_2-$ フェニルからなる群から独立して選択される1~5個の置換基であり；

$R^{1-1}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ジ (( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル) アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ピロリジニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルまたはピペリジノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり；

$R^{1-2}$  は、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^1$  ～  $R^3$  は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-C(=O)-または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-であり：

$R^1$  ～  $R^4$  は、H、ハロゲン、 $C_1$  ～  $C_6$  アルキル、ヒドロキシ ( $C_1$  ～  $C_6$ ) アルキル、 $C_1$  ～  $C_6$  アルコキシ ( $C_1$  ～  $C_6$ ) アルキル、チオ ( $C_1$  ～  $C_6$ ) アルキル、( $C_1$  ～  $C_6$ ) アルキルチオ ( $C_1$  ～  $C_6$ ) アルキルまたは  $NR^2R^3$  - ( $C_1$  ～  $C_6$ ) アルキルであり；そして

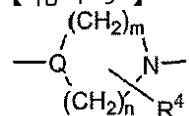
$R^{1-5}$  は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは $C_1 \sim C_6$  アルコキシである。

[ 0 0 5 9 ]

式 V の好ましい化合物は R か、  $R^1$  - フラニル、  $R^1$  - チエニル、  $R^1$  - ピロリル、  $R^1$  - ピリジルまたは  $R^{1,0}$  - フェニル、より好ましくは、  $R^1$  - フラニルまたは  $R^{1,0}$  - フェニルである化合物である。  $R^1$  は、好ましくは水素またはハロゲンである。  $R^{1,0}$  は、好ましくは水素、ハロゲン、アルキルまたは  $-CF_3$  である。好ましい化合物の別の基は、X か、アルキレン、好ましくはエチレンである基である。Y は、好ましくは

【 0 0 6 0 】

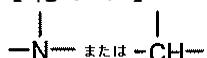
【化 4 9】



であり、ここで、 $Q$  は、

【 0 0 6 1 】

【化 5 0】



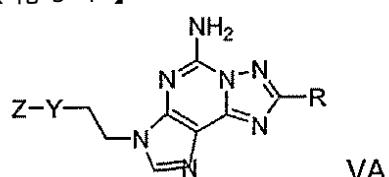
であり、好ましくは、Qは窒素である。好ましくは、mおよびnは各々2であり、R<sup>4</sup>はHである。Zについての好ましい定義は、R<sup>5</sup>-フェニルまたはR<sup>5</sup>-ヘテロアリールである。R<sup>5</sup>は、好ましくは、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシまたはアルコキシアルコキシである。R<sup>6</sup>は好ましくはR<sup>5</sup>-フェニルである。

[ 0 0 6 2 ]

式 V の好みい具体的化合物は、式 V A

〔 0 0 6 3 〕

【化 5 1】



の化合物であり、ここで、R および Z-Y は、以下の表：

【 0 0 6 4 】

【 化 5 2 】

Z-Y-	R

【 0 0 6 5 】

【 化 5 3 】


に規定した通りである。

【 0 0 6 6 】

W O 0 3 / 0 4 8 1 6 5 は、構造式 V I

【 0 0 6 7 】

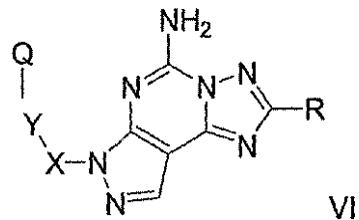
10

20

30

40

## 【化54】



を有する有用なアデノシン A<sub>2a</sub> レセプターアンタゴニスト化合物またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒化合物を開示しており、ここで：

R は、R<sup>1</sup> - フラニル - 、R<sup>1</sup> - チエニル - 、R<sup>1</sup> - ピリジル - 、R<sup>1</sup> - オキサゾリル - 、R<sup>1</sup> - ピロリル - および R<sup>2</sup> - アリール - からなる群から選択され；

X は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - であり；

Y は、Y 上の 2 個の隣接した炭素原子に融合されたアリール部分もしくはヘテロアリール部分を有するピペリジニル基、ピロリジニル基またはアゼパニル基であり、ここで、X は、このピペリジニル基、ピロリジニル基またはアゼパニル基の N 原子に結合し；

Q は、同じであっても異なっていてもよい 1 ~ 4 個の置換基であり、そして、水素、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アミノ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アルキル、CF<sub>3</sub>、CN、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アシルオキシ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホンアミノ、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> - およびヒドロキシからなる群から独立して選択され；

n は、1 ~ 4 であり；

R<sup>1</sup> は、同じであっても異なっていてもよい 1 ~ 3 個の置換基であり、そして、水素、アルキル、CF<sub>3</sub>、ハロゲンおよびNO<sub>2</sub> からなる群から独立して選択され；そして

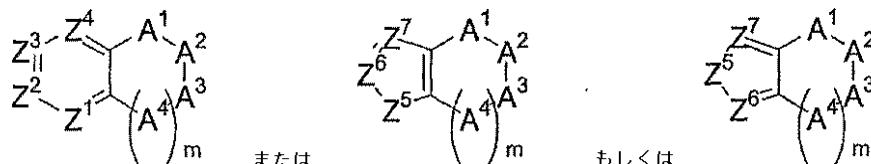
R<sup>2</sup> は、同じであっても異なっていてもよい 1 ~ 3 個の置換基であり、そして、水素、アルキル、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、アルコキシ、アシルオキシ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホンアミノ、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アミノスルホニル、およびヒドロキシからなる群から独立して選択される。

## 【0068】

式 V I の化合物の好ましい実施形態において、Y は、

## 【0069】

## 【化55】



であり、ここで、A<sup>1</sup> は、N - X であり、A<sup>2</sup> および A<sup>3</sup> は、各々 CR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であるか、または

A<sup>1</sup> および A<sup>3</sup> は、各々 CR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> は、N - X であるか、または

A<sup>1</sup> および A<sup>2</sup> は、各々 CR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>3</sup> は、N - X である；

A<sup>4</sup> は、CR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり；

同じであっても異なっていてもよい Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、および Z<sup>4</sup> は、N および CR<sup>3</sup> からなる群から各々独立して選択され、但し、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、または Z<sup>4</sup> のうちの 0 ~ 2 個は、N であり、残りは CR<sup>3</sup> であり；

Z<sup>5</sup> は、NR<sup>5</sup>、O、S または CR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり；

Z<sup>6</sup> は、N または CR<sup>3</sup> であり；

Z<sup>7</sup> は、N または CR<sup>3</sup> であり；

m は、0 ~ 2 までの整数であり；

10

20

30

40

50

$R^3$  は、水素、シクロアルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_6F_5$ 、 $CN$ 、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  - アシルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  - アシルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルスルホンアミノ、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルアミノスルホニル、 $C_1 \sim C_6$  - ジアルキルアミノスルホニル、 $NH_2$  -  $SO_2^-$ 、およびヒドロキシからなる群から選択され；

$R^4$  は、水素、ヒドロキシアルキル、アリール、アラルキル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - アルコキシ、 $CF_3$ 、 $CN$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、および $NO_2$  からなる群から選択され；そして

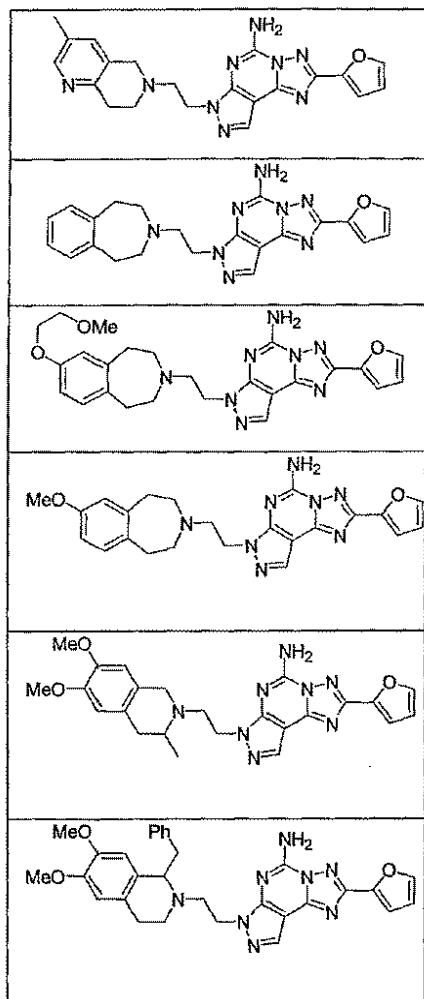
$R^5$  は、水素または  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

〔 0 0 7 0 〕

式 VI の化合物の好ましい具体例としては、式：

〔 0 0 7 1 〕

【化 5 6】



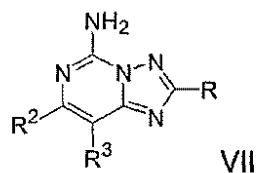
の化合物が挙げられる。

【 0 0 7 2 】

W003/048164は、構造式VII

〔 0 0 7 3 〕

## 【化57】



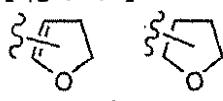
を有する有用なアデノシン A<sub>2a</sub> レセプターアンタゴニス化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒化合物を開示しており；ここで：

R は、R<sup>4</sup> - ヘテロアリール、R<sup>5</sup> - フェニル、(C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルケニル、-C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-C=C-CH<sub>3</sub>、

10

## 【0074】

## 【化58】



、-CH=CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

## 【0075】

## 【化59】



20

、および-CH=CH-CH<sub>3</sub>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup> は、-W-X、-NR<sup>1</sup><sup>9</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-X、および-NR<sup>1</sup><sup>9</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-W-Xからなる群から選択されるか、あるいは

R<sup>2</sup> は、アルキル、アルケニルおよび-NR<sup>1</sup><sup>8</sup>R<sup>1</sup><sup>9</sup>からなる群から選択され、ここで、このアルキル、アルケニルまたは-NR<sup>1</sup><sup>8</sup>R<sup>1</sup><sup>9</sup>は、必要に応じて-W-Xによって置換され；

R<sup>3</sup> は、H、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびCNからなる群から選択され；

R<sup>4</sup> は、同じであっても異なっていてもよい1~3個の置換基であり、そして、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、-CF<sub>3</sub>、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup><sup>5</sup>R<sup>1</sup><sup>6</sup>、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルスルホニル、-COOR<sup>1</sup><sup>7</sup> および-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>からなる群から独立して選択され；

R<sup>5</sup> は、同じであっても異なっていてもよい1~5個の置換基であり、そして、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ、-CN、-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>0~2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルおよび-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-フェニルからなる群から独立して選択され；

同じであっても異なっていてもよいR<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、水素および(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から各々独立して選択され；

R<sup>8</sup> は、同じであっても異なっていてもよい1~5個の置換基であり、そして、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ、-CN、アミノ、ジ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、アセチル、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ、カルボキ

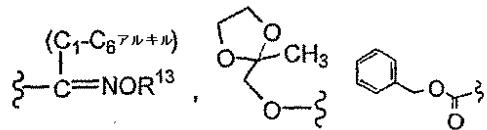
40

50

シ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシカルボニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、ジ ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、モルホリニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルオキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシ、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、フェノキシ、

【0076】

【化60】



10

、 - O - CH<sub>2</sub> - P (O) (OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub> - 、 および - P (O) (OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub> からなる群から独立して選択されるか；あるいは

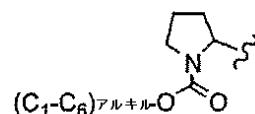
隣接した R<sup>8</sup> の置換基は、一緒になって、 - O - CH<sub>2</sub> - O - 、 - O - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - O -

、 - O - CF<sub>2</sub> - O - または - O - CF<sub>2</sub> CF<sub>2</sub> - O - であり、そして、この R<sup>8</sup> 置換基が結合する炭素原子と環を形成し；

R<sup>9</sup> は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、R<sup>8</sup> - アリール - 、R<sup>8</sup> - アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、チエニル、ピリジル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - OC (O) - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、ジ ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) アミノメチル、シクロヘテロアルキル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリールオキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルおよび

【0077】

【化61】



30

からなる群から選択され；

R<sup>1</sup> <sup>0</sup> は、同じであっても異なっていてもよい 1 ~ 2 個の置換基であり、そして、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、R<sup>5</sup> - アリールおよび R<sup>4</sup> - ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは同じ炭素上の 2 個の R<sup>1</sup> <sup>0</sup> の置換基は、= O を形成し得；

R<sup>1</sup> <sup>1</sup> は、水素または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル； - C (O) アルキルであるか、または R<sup>1</sup> <sup>7</sup> および R<sup>1</sup> <sup>1</sup> は、一緒になって、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - A - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> であり、ここで、p および q は、各々独立して 2 または 3 であり、A は、結合、- CH<sub>2</sub> - 、- S - および - O - からなる群から選択され、そして、R<sup>1</sup> <sup>7</sup> および R<sup>1</sup> <sup>1</sup> が結合する窒素と環を形成し；

R<sup>1</sup> <sup>2</sup> は、同じであっても異なっていてもよい 1 ~ 2 個の置換基であり、そして、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロゲン、および - CF<sub>3</sub> からなる群から独立して選択され；

R<sup>1</sup> <sup>3</sup> は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、フェニル、ベンジル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、ジ ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、ピロリジニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルおよびピペリジノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択され；

R<sup>1</sup> <sup>4</sup> は、H、ハロゲン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシからなる群から選択され；

R<sup>1</sup> <sup>5</sup> は、H および (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択され；

40

50

$R^{1-6}$  は、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-C(=O)-および(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-からなる群から選択され；

$R^1 \sim R^7$  は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヒドロキシアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリル、プロパルギル、R<sup>8</sup> - ヘテロアリール - 、R<sup>8</sup> - アリール - およびR<sup>8</sup> - アリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から選択され；

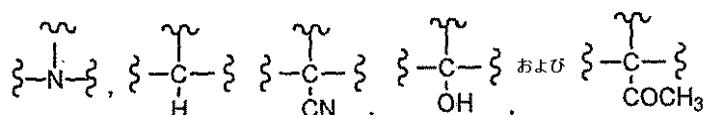
$R^{1-8}$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $- (CH_2)_n-$ 、および $-O(CH_2)_n-$ からなる群から選択され、

$R^1 \sim R^9$  は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルおよび(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され；

$Q$  および  $Q^{-1}$  は、同じであっても異なっていてもよい、そして、

〔 0 0 7 8 〕

### 【化 6 2】



からなる群から各々独立して選択され:

$m$  および  $n$  は、各々独立して 1 ~ 3 であり；

$p$  および  $q$  は、各々独立して  $0 \sim 2$  であり；

$s$  は、 0 ~ 4 であり；

Wは、同じであっても異なっていてもよい1～3個のヘテロ原子を有するアリールもしくはヘテロアリールであり、そして、N、OおよびSからなる群から独立して選択され、ここで、このアリールもしくはヘテロアリールは、必要に応じて、同じであっても異なっていてもよい1～3個の置換基で置換され、そして、アルキル、アリール、アルキルシクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルアルコキシ、アルコキシアルコキシ、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)アルケン、および-CNからなる群から独立して選択されるか、あるいは

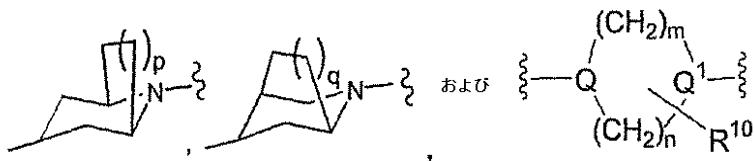
Xは、H、NH<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-アリール、-N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-ヘテロアリール、-N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m+1</sub>-OH、および-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択されるか、あるいは

X は、 $-R^{1/8} - Y - Z$  であり；

Yは、-N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>アリール、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>~<sub>3</sub>-N(R<sup>6</sup>)-、R<sup>8</sup>-二価ヘテロアリール、

〔 0 0 7 9 〕

【化 6 3】



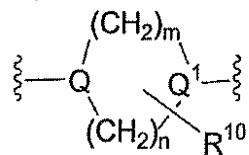
からなる群から選択され、そして

Z は、H、アルキル、アルコキシアルキル、R<sup>8</sup>-アリール-、R<sup>8</sup>-アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-、R<sup>8</sup>-ヘテロアリール-、R<sup>8</sup>-二環式アルキル-、アミノアルキル、アルキルアミノ、NH<sub>2</sub>、-N-(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-アリール、-N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-ヘテロアリール、-N(R<sub>6</sub>)C(O)OR<sup>1</sup>、アルキルシクロヘテロアリキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルコキシシクロヘテ

ロアルキル、ヘテロアリール； $R^8$ -ベンゾ縮合ヘテロアリール-、ジフェニルメチルおよび $R^9$ -C(O)-からなる群から選択されるか；あるいはYが、

【0080】

【化64】



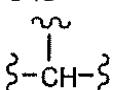
10

である場合、Zはまた、-OH、 $R^9$ -SO2-、 $R^{17}$ -N(R<sup>11</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(O)-、 $R^{17}$ -OC(O)-、 $R^{17}$ -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-、ベンゾ縮合ヘテロアリール(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-、ベンゾ縮合ヘテロアリール(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-または $R^{17}$ -N(R<sup>11</sup>)-C(S)-であり得；あるいは

Qが、

【0081】

【化65】

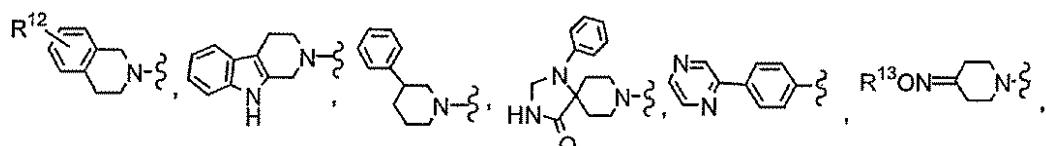
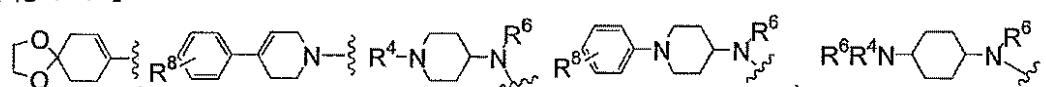


20

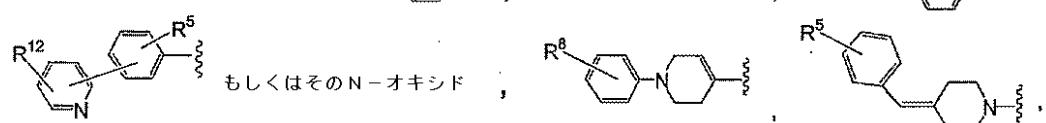
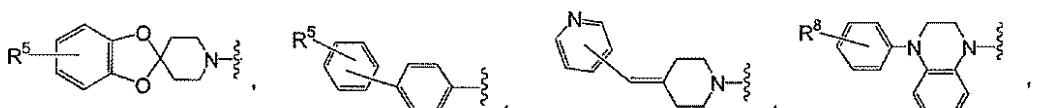
である場合、Zはまた、 $R^{17}$ R<sup>11</sup>N-、フェニルアミノまたはピリジルアミノであり得；あるいはZおよびYは、一緒になって、

【0082】

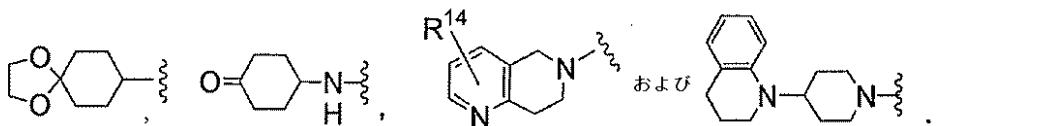
【化66】



30



40



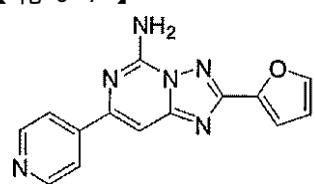
からなる群から選択される。

【0083】

式VIIの好ましい化合物は、以下の構造

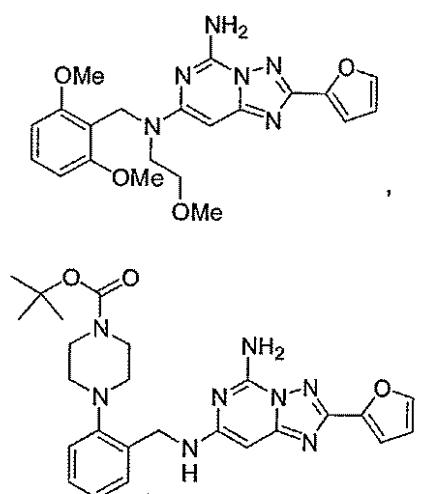
【0084】

【化 6 7】

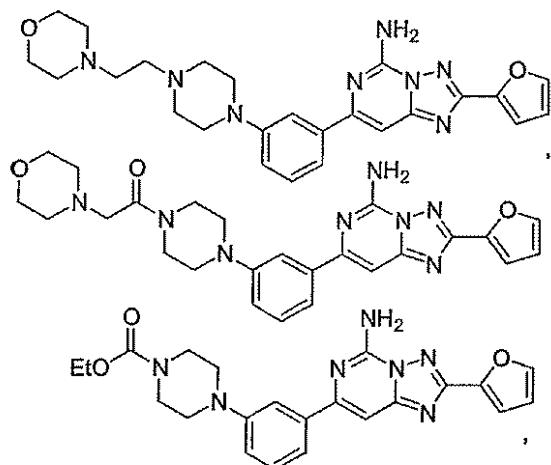


【0 0 8 5】

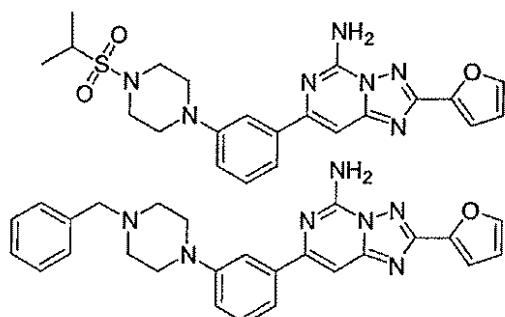
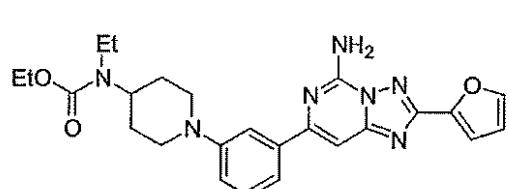
【化 6 8】



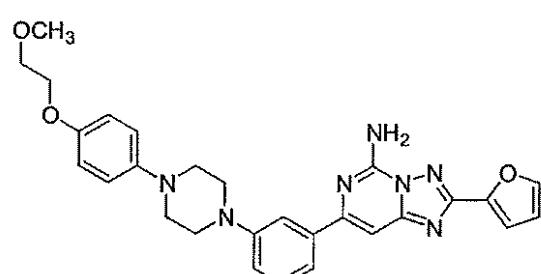
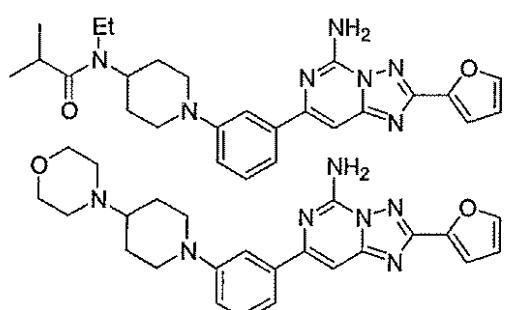
10



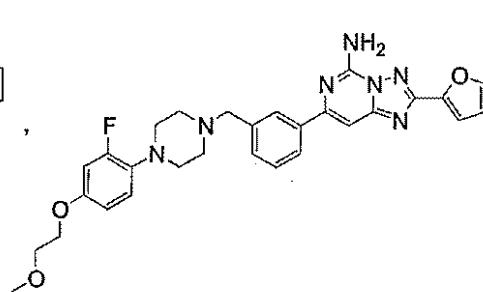
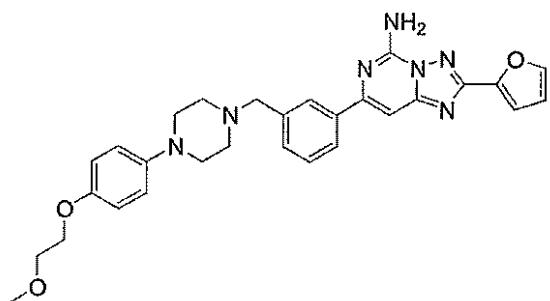
20



30



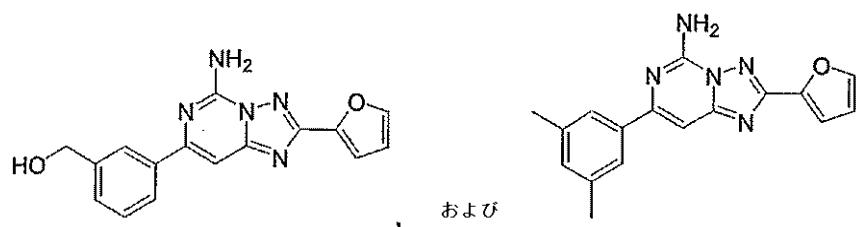
40



50

【0086】

【化69】



を有する化合物である。

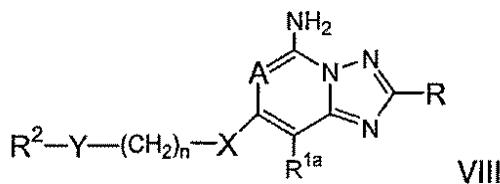
10

【0087】

WO 03/048163 は、構造式VIII

【0088】

【化70】

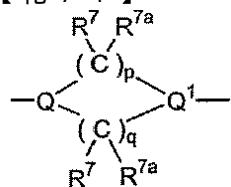
を有する有用なアデノシン A<sub>2a</sub> レセプターアンタゴニスト化合物またはその薬学的に受容可能な塩を開示し、ここで：

A は、C (R<sup>1</sup>) またはN であり；  
 R<sup>1</sup> およびR<sup>1a</sup> は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、ハロ、CN および-CF<sub>3</sub> からなる群から独立して選択され；

Y は、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、R<sup>5</sup> - ヘテロアリールジイル、R<sup>5</sup> - アリーレンまたは

【0089】

【化71】

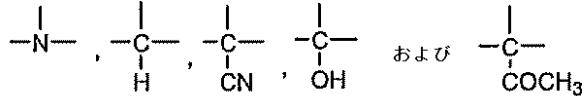


であり；

p および q は、独立して 2 ~ 3 であり；  
 Q および Q<sup>1</sup> は、

【0090】

【化72】

からなる群から独立して選択され、但し、Q および Q<sup>1</sup> のうちの少なくとも 1 つは、

【0091】

【化73】



であり；

R は、R<sup>5</sup> - アリール、R<sup>5</sup> - ヘテロアリール、R<sup>6</sup> - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルまたは R<sup>6</sup> - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニルであり；

30

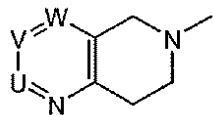
40

50

$R^2$  は、  $R^5$  - アリール、  $R^5$  - ヘテロアリール、  $R^5$  - アリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルまたは  $R^5$  - ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであるか；あるいは  $R^2$  -  $Y$  は

【0092】

【化74】



であり；

U、V、およびWは、NおよびCR<sup>1</sup>からなる群から独立して選択され、但し、U、VおよびWのうちの少なくとも1つは、CR<sup>1</sup>であり；

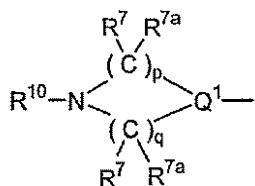
nは、1、2または3であり；そして

(a) Aは、C(R<sup>1</sup>)であり、また、Xは、-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>) -、-C(O)-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>-アリーレン、R<sup>4</sup>-ヘテロアリールジイル、または-N(R<sup>9</sup>) -であるか；あるいはAは、C(R<sup>1</sup>)であり、Yは、結合であり、Xは、-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>) -、-C(O)-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>-アリーレン、-N(R<sup>9</sup>) -またはR<sup>4</sup>-ヘテロアリールジイルであり、但し、Xが、-N(R<sup>9</sup>) -またはR<sup>4</sup>-ヘテロアリールジイルである場合、R<sup>2</sup>は、フェニルでもフェニル-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルでもなく；あるいは

(b) AはNであり、Xは-N(R<sup>9</sup>) -であり、YはR<sup>5</sup>-アリーレンであり、R<sup>2</sup>は、

【0093】

【化75】

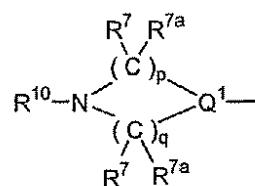


であるか；あるいはnは、2または3であり；そして

(c) AはNであり、Xは、-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>) -、-C(O)-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>9</sup>) -、R<sup>4</sup>-アリーレンまたはR<sup>4</sup>-ヘテロアリールジイルであるか；あるいは、AはNであり、Yは結合であり、また、Xは、-C(O)-、-N(R<sup>9</sup>) -、R<sup>4</sup>-アリーレンまたはR<sup>4</sup>-ヘテロアリールジイルであるか；あるいは、AはNであり、Yは、-N(R<sup>9a</sup>) -、-C(O)N(R<sup>9a</sup>) -または-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>9a</sup>) -であり、Xは、-N(R<sup>9</sup>) -であるか；あるいは、AはNであり、Xは-N(R<sup>9</sup>) -であり、YおよびR<sup>2</sup>は、一緒になって、

【0094】

【化76】



であるか；

あるいは、nは0であり；そして

(d) AはNであり、Yは結合であり、Xは-N(R<sup>9</sup>) -であり、R<sup>2</sup>は、

【0095】

10

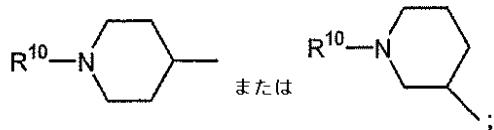
20

30

40

50

## 【化77】

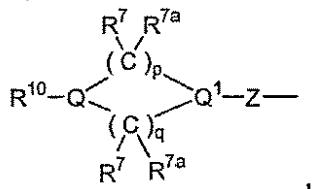


であるか、あるいは

(e) A は N であり、X は - N ( R<sup>9</sup> ) - であり、Y および R<sup>2</sup> は一緒になって、

## 【0096】

## 【化78】



であり、ここで Z は、- C ( O ) - C H<sub>2</sub> - 、- C ( O ) - C H ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ) - 、- C H<sub>2</sub> - C H ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ) - 、または - C H ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ) - C H<sub>2</sub> - であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は、H、- O H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、アミノ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルアミノ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルおよびジ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルアミノ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルからなる群から独立して選択され；

R<sup>4</sup> は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、- O H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ、ハロ、- C F<sub>3</sub> 、および - C N からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R<sup>5</sup> は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、- O H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルコキシ、ハロ、- C F<sub>3</sub> 、- C N 、- N H<sub>2</sub> 、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルアミノ、ジ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルアミノ、アミノ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルアミノ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、ジ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルアミノ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルカノイル - アミノ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルカンスルホニルアミノ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルチオ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルチオ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、R<sup>6</sup> - ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル、R<sup>6</sup> - ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキニル、ヒドロキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ - C ( O ) - アミノ、またはヘテロシクロアルキル ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R<sup>6</sup> は、H、- O H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシおよびハロからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>7a</sup> は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、R<sup>8</sup> - アリールおよび R<sup>8</sup> - ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、または同じ炭素上の R<sup>7</sup> および R<sup>7a</sup> の置換基は、= O を形成し得；

R<sup>8</sup> は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、- O H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ、ハロ、- C F<sub>3</sub> 、および - C N から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R<sup>9</sup> および R<sup>9a</sup> は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、ヒドロキシ ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、アミノ ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルアミノ ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、ハロ - ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル、C F<sub>3</sub> - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) シクロアルキル、および ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) シクロアルキル - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルからなる群から独立して選択され；そして

10

20

30

40

50

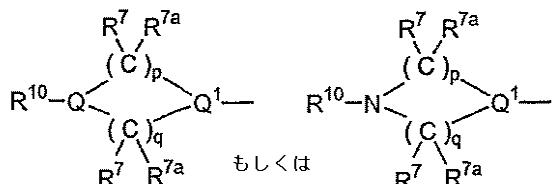
$R^{10}$  は、H、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>5</sup>-アリール、-C(O)- (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-(R<sup>5</sup>-アリール)またはR<sup>5</sup>-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。

## 【0097】

式VIIIの好ましい化合物は、AかNである化合物である。Rは好ましくは、フリルである。R<sup>1a</sup>は好ましくは、水素である。好ましい化合物の別の基は、Xか、-O-、-S-、-N(R<sup>9</sup>)-、またはR<sup>4</sup>-アリーレンである化合物であり、ここで、Xか-N(R<sup>9</sup>)-である化合物がより好ましい。R<sup>9</sup>は好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである。Yについての好ましい定義は、結合またはピペラジニルである。R<sup>2</sup>は好ましくは、R<sup>5</sup>-アリールである。Yおよび/またはR<sup>2</sup>が、

## 【0098】

## 【化79】



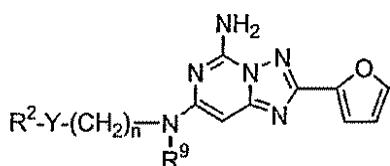
である場合、Qは好ましくはNであり、Q<sup>1</sup>は好ましくはNであり、pおよびqは、各々好ましくは2であり、各R<sup>7</sup>およびR<sup>7a</sup>は、好ましくは水素であり、R<sup>10</sup>は好ましくは、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたは-C(O)-(R<sup>5</sup>-アリール)である。R<sup>5</sup>は好ましくは、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシ、ハロおよび-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1~2個の置換基である。R<sup>4</sup>は好ましくは、H、ハロまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。R<sup>3</sup>およびR<sup>3a</sup>は、好ましくは、Hおよび(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルから独立して選択される。R<sup>9a</sup>は好ましくは、Hまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。R<sup>6</sup>は好ましくは水素である。

## 【0099】

式VIIIの化合物の好ましい具体的例としては、式

## 【0100】

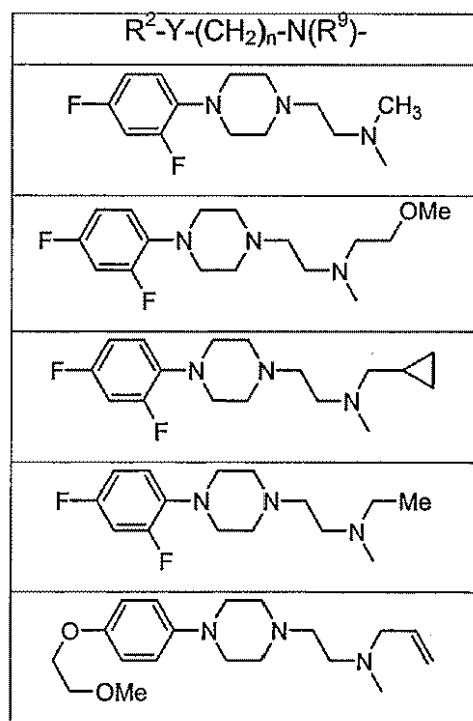
## 【化80】



の化合物が挙げられ、ここで、R<sup>2</sup>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>9</sup>)-は、表：

## 【0101】

【化81】

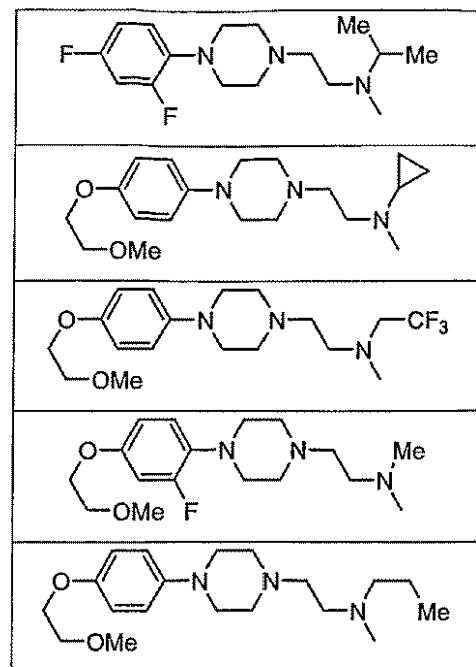


10

20

【0102】

【化82】



30

40

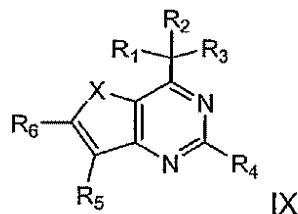
に規定した通りである。

【0103】

WO 01/02409は、構造式IX

【0104】

## 【化83】



を有する有用なアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニスト化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを開示しており、ここで、  
XはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>ならびにR<sub>2</sub>は、水素、アルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ニトロ、CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、COR<sub>7</sub>、OCOR<sub>7</sub>、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、CONR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、OCNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>COR<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>CONR<sub>8</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、SOR<sub>7</sub>、SR<sub>7</sub>およびSO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>から独立して選択されるか、あるいはR<sub>1</sub>ならびにR<sub>2</sub>は、一緒になって、カルボニル基(C=O)、オキシム基(C=NOR<sub>11</sub>)、イミン基(C=NR<sub>11</sub>)またはヒドラジン基(C=NNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)を形成するか、あるいはR<sub>1</sub>ならびにR<sub>2</sub>は、一緒になって、5員、6員もしくは7員の炭素環式環または複素環式環を形成し；

R<sub>3</sub>は、アルキルまたはアリールであり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、水素、アルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アルコキシ、アリールオキシ、CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、COR<sub>7</sub>、OCOR<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、SOR<sub>7</sub>、SR<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、CONR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、OCNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>COR<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、CR<sub>7</sub>=NOR<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>CONR<sub>8</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>7</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>およびNR<sub>7</sub>CSNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>から独立して選択されるか、あるいはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、一緒になって、5員、6員もしくは7員の炭素環式環または複素環式環を形成し；そして

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>ならびにR<sub>12</sub>は、水素、アルキルおよびアリールから独立して選択される。

## 【0105】

本明細書中に引用された米国特許および出願は、本明細書中で参考として援用される。アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストは、引用された特許および出願に記載されたような公知の方法によって調製される。

## 【0106】

本明細書中に使用される場合「患者」とは、哺乳動物、特にヒトを意味する。

## 【0107】

1個より多くのアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニスト（例えば、2個または3個）が、錐体外路症候群（EPS）、失調症、不穏下肢症候群（RLS）または睡眠時周期性四肢運動（PLMS）を処置するために投与され得；好ましくは、1個のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストが投与されることが、企図されている。

## 【0108】

アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストによって処置されるEPSを引き起こし、そしてアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストと組み合わせて使用するための抗精神病薬には、定型抗精神病薬なびに非定型抗精神病薬がある。定型抗精神病薬としては、ロクサピン、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロクロルペラジンおよびチオチキセンが挙げられる。非定型抗精神病薬としては、クロザピン、オランザピン、ロクサピン、ク

10

20

30

40

50

エチアピン、ジプラシドンおよびリスペリドンが挙げられる。

【0109】

アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストによって処置される失調症を引き起こす三環系抗鬱薬としては、パーエナジン、アミトリプチン、デシプラミン、ドキセピン、トリミプラミンおよびプロトリプチリンが挙げられる。不穏下肢症候群(RLS)または睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の処置にもまた有用であり得る失調症を引き起こし得るが、鎮痙薬としては、フェニトイン、カルバマゼピンおよびギャバペンチンが挙げられる。

【0110】

不穏下肢症候群(RLS)ならびに睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の処置に有用なドパミンアゴニストとしては、ペルゴリド、プラミベキソール、ロピニロール、フェノルドパムおよびカベルゴリンが挙げられる。

【0111】

不穏下肢症候群(RLS)ならびに睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の処置に有用なオピオイドとしては、コデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、プロポキシフェンおよびトラマドールが挙げられる。

【0112】

不穏下肢症候群(RLS)ならびに睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の処置に有用なベンゾジアゼピンとしては、クロナゼパム、トリアゾラムおよびテマゼパムが挙げられる。

【0113】

抗精神病薬、三環系抗鬱薬、鎮痙薬、ドパミンアゴニスト、オピオイドおよびベンゾジアゼピンは、市販されており、文献、例えば、The Physicians' Desk Reference(Montvale: Medical Economics Co., Inc., 2001)に記載されている件。

【0114】

1個以上の別の薬剤と組み合わせる1個以上のA<sub>2a</sub>アンタゴニストの投与が、各々の徵候について好ましいが、2個以上のA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストが、1個以上の別の薬剤(例えば、抗精神病薬、三環系抗鬱薬、鎮痙薬、ドパミンアゴニスト、オピオイドまたはベンゾジアゼピン)と組み合わせて投与され得ることが、企図されている。A<sub>2a</sub>アンタゴニストおよび別の薬剤の別々の投薬形態の投与が好ましいが、別の薬剤が、錐体外路症候群(EPS)、失調症、不穏下肢症候群(RLS)または睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の処置または予防のためにA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストと単一の投薬形態で組み合わせ得ることもまた、企図されている。

【0115】

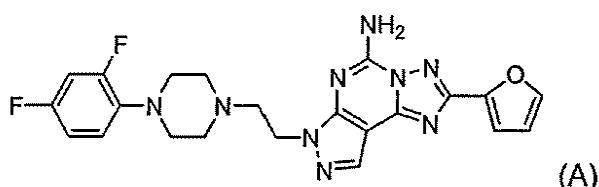
好ましいアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストは、U.S. 6,300,475に記載されたものである。

【0116】

本発明の特に好ましい化合物は、式

【0117】

【化84】



の化合物Aまたはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒化合物であり、U.S. 6,300,475で開示されており、構造Iの化合物の表に最初の化合物として記載されている。

【0118】

10

20

30

30

40

50

本発明の方法に有用な化合物は、これらのアッセイにおいてアデノシン  $A_{2a}$  レセプター-アンタゴニストとしての有効性を示している。

【0119】

(ヒトアデノシン  $A_{2a}$  および  $A_1$  レセプター競合結合アッセイプロトコル)

膜の供給源:  $A_{2a}$ : ヒト  $A_{2a}$  アデノシンレセプター膜、カタログ# R B - H A 2 a 、 Receptor Biology, Inc., Beltsville, MD。膜希釈緩衝液(以下参照)で 17  $\mu$ g / 100  $\mu$ l に希釈する。

【0120】

アッセイ緩衝液: 膜希釈緩衝液: Dulbeccoリン酸緩衝化生理食塩水化合物 (Gibco/BRL) + 10 mM MgCl<sub>2</sub>。

10

【0121】

化合物希釈緩衝液: 1.6 mg / ml メチルセルロースおよび 16% DMSO を補充した Dulbeccoリン酸緩衝化生理食塩水化合物 (Gibco/BRL) + 10 mM MgCl<sub>2</sub>。毎日、新しく調製する。

【0122】

リガンド:  $A_{2a}$ : 注文合成である、[3H]-SCH58261、Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ。ストックを、膜希釈緩衝液で 1 nM に調製する。最終アッセイ濃度は、0.5 nM である。

【0123】

$A_1$ : [3H]-DPCPX, Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ。ストックを、膜希釈緩衝液で 2 nM に調製する。最終アッセイ濃度は、1 nM である。

20

【0124】

(非特異的結合)

$A_{2a}$ : 非特異的結合を決定するために、100 nM CGS 15923 ( RBI, Natick, MA ) を加える。作業ストックを、化合物希釈緩衝液中で 400 nM に調製する。

【0125】

$A_1$ : 非特異的結合を決定するために、100  $\mu$ M NECA ( RBI, Natick, MA ) を加える。作業ストックを、化合物希釈緩衝液中で 400  $\mu$ M に調製する。

30

【0126】

(混合希釈)

100% DMSO 中で化合物の 1 mM ストック溶液を調製する。化合物希釈緩衝液で希釈する。3  $\mu$ M ~ 30 pM の範囲にわたる 10 個の濃度で試験する。化合物希釈緩衝液で 4 X 最終濃度に作業溶液を調製する。

【0127】

(アッセイ手順)

深ウェル 96 ウェルプレートでアッセイを行う。総アッセイ容量は、200  $\mu$ l である。50  $\mu$ l 化合物希釈緩衝液(全リガンド結合)または 50  $\mu$ l CGS 15923 作業溶液( $A_{2a}$  非特異的結合)または 50  $\mu$ l NECA 作業溶液( $A_1$  非特異的結合)または 50  $\mu$ l の薬剤作業溶液を加える。50  $\mu$ l リガンドストック( $A_{2a}$  については [3H]-SCH58261、 $A_1$  については [3H]-DPCPX)を加える。適切なレセプターを含む 100  $\mu$ l の希釈された膜を加える。90 分間室温でインキュベートする。Packard GF/B フィルタープレート上の Brandel 細胞収集器を使用して収集する。45  $\mu$ l の Microscint 20 (Packard) を加え、Packard TopCount Microscintillation Counter を使用して数える。反復曲線適合プログラム(Excel)を使用して置換曲線を適合することによって IC<sub>50</sub> 値を測定する。Cheng-Prusoff 式を使用して Ki 値を測定する。

40

【0128】

50

## (ラットにおけるハロペリドール誘導性カタレプシー)

175 ~ 200 g の重さがあるオスの Sprague - Dawley ラット (Charles River, Calco, Italy) を、使用する。カタレプシーの状態と、垂直グリッド試験にて動物を試験する 90 分前に、ドパミンレセプターアンタゴニストであるハロペリドール (1 mg / kg) の皮下投与によって誘導する。この試験のために、ラットを、ベンチテーブルと約 70 度の角度で置かれた 25 × 43 プレシキガラスケージのワイヤーメッシュカバーの上に置く。ラットを、4 本全ての足を外転および伸展させて（「カエルの姿勢」）グリッドの上に置く。そのような不自然な姿勢の使用は、カタレプシーについてのこの試験の特異性にとって必須である。足の配置から、1 本の足の最初の完全な除去までのタイムスパン（下降潜伏期）を、最大 120 秒間測定する。

10

## 【0129】

評価中の、選択的  $A_{2a}$  アデノシンアンタゴニストを、動物をスコア付けする 1 時間前および 4 時間前に、0.03 ~ 3 mg / kg の間の範囲にわたる用量で経口的に投与する。

## 【0130】

別の実験において、抗カタレプシー効果を、参照化合物である L - DOPA (25 mg / kg, 50 mg / kg および 100 mg / kg, ip) について測定した。

## 【0131】

本発明の方法として有用な化合物から薬学的組成物を調製するために、不活性な薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれかであり得る。固体形態調製物は、散剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル剤、カシェ剤および坐剤を包含する。散剤および錠剤は、約 0.1 ~ 約 99 パーセントの活性成分から構成され得る。適切な固体キャリアは、当該分野において公知であり、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトースがある。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与のために適切な固体投薬形態として使用され得る。

20

## 【0132】

坐薬を調製するために、脂肪酸グリセリドまたはカカオ脂の混合物のような低融点の口ウが、最初に溶解され、そして、活性成分が、攪拌によってその中に均一に分散される。溶解された均一な混合物は、次いで、便利なサイズの型の中に注がれ、冷やされ、それによって固められる。

30

## 【0133】

液体形態調製物は、溶液、懸濁液および乳濁液を含む。例として、非経口の注入のための水または水 - プロピレングリコール溶液が言及され得る。

## 【0134】

液体形態調製物はまた、鼻腔内投与のための溶液も含み得る。

## 【0135】

吸入のために適切なエアロゾル調製物は、溶液および散剤形態の固体を含み得、これらは不活性圧縮ガスのような、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせ得る。

## 【0136】

使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれかのための液体形態調製物に変換されることを意図される固体形態調製物もまた、含まれる。そのような液体形態は、溶液、懸濁液および乳濁液を含む。

40

## 【0137】

本発明の方法に有用な化合物はまた、経皮送達可能である。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび / または乳濁液の形状をとり得、この目的のために当該分野において慣例であるようなマトリックスタイプまたはレザーバータイプの経皮パッケを含み得る。

## 【0138】

好みしくは、アデノシン  $A_{2a}$  レセプターアンタゴニストおよび抗精神病薬は、経口的に投与される。

50

## 【0139】

好ましくは、薬学的調製物は、単位投薬形態である。そのような形態において、この調製物は、適切な量の活性成分（例えば、所望の目的を達成するための有効量）を含む、単位用量に細分される。

## 【0140】

調製物の単位用量中のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストの量は、特定の適用に従って、約0.1mg～1000mg、より好ましくは、約1mg～300mgに変化または調整され得る。

## 【0141】

使用される実際の投薬量は、患者の必要量および処置されている状態の重症度次第で変化し得る。特定の状況については適切な投薬量の決定は、当業者の技術範囲内である。一般に、処置は、化合物の最適用量より少ない投薬量で開始される。その後、投薬量は、その状況下で最適な効果が達せられるまで、少しづつ増加して増加される。便宜のため、一日の合計投薬量は、望まれるなら、その日の間、分けられて少しづつ投与され得る。

## 【0142】

本発明の方法において有用なアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストの投与の量および頻度は、患者の年齢、状態および大きさならびに、処置されている症状の重症度のような要因を検討して、主治医の判断によって調節される。アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストのための代表的な推薦される投与計画は、錐体外路症候群（EPS）、失調症、不穏下肢症候群（RLS）または睡眠時周期性四肢運動（PLMS）の影響からの解放を提供するために、2～4回に分けられた用量で、1日につき約10mg～2000mg、好ましくは1日につき10mg～1000mgの経口投与である。この投薬量の範囲内で投与される場合、上記化合物は毒性がない。

## 【0143】

アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストと組み合わせて使用される別の薬剤（すなわち、抗精神病薬、三環系抗鬱薬、鎮痙薬、ドパミンアゴニスト、ベンゾジアゼピン、オピオイド、リチウムまたは鉄）の用量および投与計画は、患者の年齢、性別および状態ならびに疾患の重症度を考慮して、包装挿入物にある承認された用量および投与計画を考慮して、主治医によって決定される。組み合わせて投与される場合、アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストおよび別の薬剤は、同時にかまたは連続して投与され得る。組み合わせの成分が、好ましくは異なる投薬スケジュールで与えられる（例えば、1つの成分が毎日与えられ、別の成分が6時間ごとに投与される）場合、あるいは、好ましい薬学的組成物が異なる（例えば、1つは好ましくは錠剤であり、さらにもう1つはカプセル剤である）場合、これは特に有用である。従って、単一の包装の中の別々の容器に、錐体外路症候群（EPS）、失調症、不穏下肢症候群（RLS）または睡眠時周期性四肢運動（PLMS）を処置もしくは予防するために組み合わせて使用するための薬学的組成物を備えているキットにおいて、アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストおよび別の薬剤を提供することは有利であり、ここで、1つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に有効量のアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストを含む薬学的組成物を含み、別の容器は、示された状態を処置するために適切な有効量の別の薬剤を含む薬学的組成物を含む。

## 【0144】

当業者は、上記組み合わせの成分のうちの1つについての投薬形態は、アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストならびに別の薬剤の両方（例えば、アデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストおよび抗精神病薬、またはアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターアンタゴニストおよびドパミンアゴニスト）を含むために改変され得ることを、理解する。

## 【0145】

以下の実施例は、ドパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストであるハロペリドールに感作されたフサオマキザル（Cebus apella monkeys）において示された錐体外路症候群（EPS）を弱めるためのアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストの使用を示す。

## 【実施例】

10

20

30

40

50

## 【0146】

7匹のフサオマキザル (*Cebus apella monkeys*) の群体が、以前にハロペリドールの慢性効果に対して感作された、急性的に(経口0.3mg/kg)ハロペリドールを投与された場合、錐体外路症候群(EPSS)を示す。化合物Aを、ハロペリドールと組み合わせて、0.3~30mg/kgの用量で経口的に投与した。各サルに、重複するバランスのとれた計画で、6つ全ての処置(ビヒクリおよび5服用量の化合物A)を与えるような被験体内計画を使用して、この研究を行った。すべての研究において、ハロペリドールを投与した場合、7匹のサルのグループが、基本レベル錐体外路症候群(EPSS)を示した。

## 【0147】

化合物Aは、最大錐体外路症候群(EPSS)スコアにおいて用量依存性減少を生じ(図1A)、ならびに錐体外路症候群(EPSS)の発症において用量依存性遅延を生じた(図1B)。1mg/kgの用量で、化合物Aは、1匹のサルにおいて錐体外路症候群(EPSS)の発症を予防し、錐体外路症候群(EPSS)の発症を1時間遅らせた。化合物Aは、3mg/kgの用量で、2匹のサルにおいて錐体外路症候群(EPSS)の発症を予防し、残りのサルにおいて錐体外路症候群(EPSS)の発症をほとんど2時間遅らせた。10mg/kgおよび30mg/kgで、化合物Aは、3匹のサルにおいて錐体外路症候群(EPSS)の発症を平均2.3~2.9時間遅らせた。

## 【0148】

不穏下肢症候群(RLS)および睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の処置のための臨床的指針は確立している: A. L. Chessonら、Sleep, 22, 7 (1999), 961-8ページ参照。不穏下肢症候群(RLS)および睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の処置におけるアデノシンA<sub>2a</sub>アンタゴニストの効力は、Weimerski rchら、Annals of Pharmacotherapy, 35, 5 (2001), 627-30ページによるプラミペキソールおよびロビニロールについての文献に記載された臨床方法にと同様の方法によって決定され得る。

## 【0149】

本発明は、上記に示した具体的実施形態と組み合わせて記載されているが、その多くの代替法、改変および変更は、当該分野における通常の当業者に明白である。全てのそのような代替法、改変および変更は、本発明の趣旨および範囲内に収まると意図される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0150】

本発明のより完全な理解が、フサオマキザル(*Cebus apella monkeys*)におけるハロペリドール誘導性EPSSに関連している添付された図と組み合わせて以下の説明を読むことによって、得られ得る。

【図1A】図1Aは最大の錐体外路症候群(EPSS)スコアに対する化合物Aの影響を示す。(経口1~30mg/kg)

【図1B】図1Bはビヒクリコントロールグループと比較された各々の処置グループについての錐体外路症候群(EPSS)の発症の平均遅れを表す。

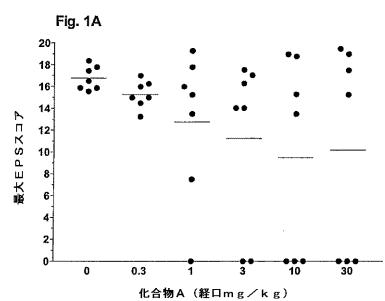
10

20

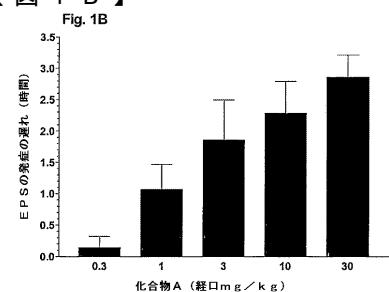
30

40

【図 1 A】



【図 1 B】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No <b>PCT/US 03/40456</b>					
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>					
IPC 7 A61K31/00 A61K31/4985 A61K45/06 A61K33/14 A61K33/26 A61K31/4515 A51K31/553 A61K31/5415 A61K31/496 A61K31/46 A61K31/4166 A61K31/195 A61K31/485 A61K31/198 A61K31/551					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>IPC 7 A61K</b>					
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) <b>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data</b>					
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>					
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	CHARTOFF ELENA H ET AL: "Role of adenosine and N-methyl-D-aspartate receptors in mediating haloperidol-induced gene expression and catalepsy" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 291, no. 2, November 1999 (1999-11), pages 531-537, XP002302029 ISSN: 0022-3565 page 531 page 532, left-hand column, paragraph 4 page 535; figure 5 page 536, right-hand column, paragraph 3 ----- -/-/				1,5-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.			<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<sup>a</sup> 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					
Date of the actual completion of the International search			Date of mailing of the International search report		
29 October 2004			- 7 04 2005		
Name and mailing address of the ISA			Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Gac, G		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 03/40456
-------------------------------------------------

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WARD R P ET AL: "MOLECULAR AND BEHAVIORAL EFFECTS MEDIATED BY GS-COUPLED ADENOSINE A2A, BUT NOT SEROTONIN 5-HT4 OR 5-HT6 RECEPTORS FOLLOWING ANTISSCHIZOPHRENIC ADMINISTRATION" NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 89, no. 3, March 1999 (1999-03), pages 927-938, XP008035954 ISSN: 0306-4522 page 927 page 929 page 932, right-hand column page 933, right-hand column, paragraph 2 figure 7 page 934 page 936	1,5-8
X	----- WO 01/92264 A (CHACKALAMANNIL SAMUEL ; BOYLE CRAIG D (US); SCHERING CORP (US); TULSHI) 6 December 2001 (2001-12-06) cited in the application	1-6
Y	the whole document, especially page 49-52 and example 1 pages 18-27 & US 6 630 475 B1 (SCHERING CORPORATION) 7 October 2003 (2003-10-07)	7,8
X	PINNA A ET AL: "INVOLVEMENT OF ADENOSINE A2A RECEPTORS IN THE INDUCTION OF C-FOS EXPRESSION BY CLOZAPINE AND HALOPERIDOL" NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 1, January 1991 (1991-01), pages 44-51, XP008035960 ISSN: 0893-133X	1,5,6
Y	-----	2,7,8
X	WARDAS J ET AL: "SCH 58261, AN A2A ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONIST, COUNTERACTS PARKINSONIAN-LIKE MUSCLE RIGIDITY IN RATS" SYNAPSE, WILEY AND SONS, CHICHESTER, GB, vol. 41, no. 2, 14 May 2001 (2001-05-14), pages 160-171, XP008035144 ISSN: 0887-4476	1,5,6
Y	the whole document	2,7,8
	----- -/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/40456

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/02409 A (DAWSON CLAIRE ELIZABETH ; LERPINIERE JOANNE (GB); BEBBINGTON DAVID (GB) 11 January 2001 (2001-01-11) cited in the application	1,5,6
Y	page 1, line 3 - line 20 page 4, line 11 - line 30 page 5, line 10 - line 14 page 20, line 16 - line 32 page 21, line 1 - line 2 claims 28,36-40	7-9
X	----- WO 00/13682 A (LERPINIERE JOANNE ; ADAMS DAVID REGINALD (GB); CEREBRUS PHARM LTD (GB)) 16 March 2000 (2000-03-16)	1,5,6
Y	----- abstract page 1, line 27 - line 34 page 4, line 14 - line 34 page 5, line 1 - line 14 page 18, line 1 - line 19 page 62 - page 65 claims 23-31	7-9
X	----- WO 99/26627 A (CEREBRUS LTD ; FLETCHER ALLAN (GB); KNUTSEN LARS JACOB STRAY (GB); POR) 3 June 1999 (1999-06-03)	1,5,6
Y	page 1, line 1 - line 18 page 3, line 26 page 4 - page 5 page 8 lines 20, 25-29 page 21, line 16 - line 17	2,7,8
X	----- MORELLI M ET AL: "ADENOSINE A2A RECEPTOR ANTAGONISTS: POTENTIAL THERAPEUTIC AND NEUROPROTECTIVE EFFECTS IN PARKINSON'S DISEASE" NEUROTOXICITY RESEARCH, HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS, LAUSANNE, CH, vol. 3, no. 6, 2001, pages 545-556, XP008035146 ISSN: 1029-8428	1,5,6
Y	page 545 page 548 page 549	2
	----- -/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/40456

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/055083 A (LEONARDI STEFANIA ; LERPINIERE JOANNE (GB); STRATTON GEMMA CAROLINE (G) 18 July 2002 (2002-07-18)	1,5,6
Y	page 1 - page 2 page 5, line 21 - line 32 page 6 page 19, line 28 page 20, line 1 - line 6 page 131 - page 132	2,7-9
X	KANDA T ET AL: "KF17837: a novel selective adenosine A2A receptor antagonist with antictalaesthetic activity." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. 2 MAY 1994, vol. 256, no. 3, 2 May 1994 (1994-05-02), pages 263-268, XP002302030 ISSN: 0014-2999	1,5,6
Y	the whole document	7,8
X	KUWAMA Y ET AL: "A2A ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS ARE ANTI-PARKINSONIAN IN ANIMAL MODELS" ABSTRACTS OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, WASHINGTON, DC, US, vol. 23, no. 1/2, 1997, page 297, XP008036055 ISSN: 0190-5295 abstract 119.14	1,5,6
X	SHIOZAKI S ET AL: "ACTIONS OF ADENOSINE A2A RECEPTOR ANTAGONIST KW-6002 ON DRUG-INDUCED CATALEPSY AND HYPOKINESIA CAUSED BY RESERPINE OR MPTP" PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 147, no. 1, 1999, pages 90-95, XP001077769 ISSN: 0033-3158 the whole document	1,5,6
	----- -/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/40456

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ADAMI M ET AL: "THE ADENOSINE A2A RECEPTOR BLOCKER, SCH 58261, IS EFFECTIVE OVER A 2-WEEK TREATMENT IN HALOPERIDOL-INDUCED CATALEPSY" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 126, no. PROC SUPPL, March 1999 (1999-03), page ABSTRN0283P, XP008035971 ISSN: 0007-1188	1,5,6
Y	abstract	2
P,X	----- WO 03/063876 A (OHSAWA YUTAKA ; KUWANA YOSHITOSHI (JP); KARASAWA AKIRA (JP); KASE HIRO) 7 August 2003 (2003-08-07)	1,5,6
Y,P	page 1 - page 17 page 36, line 23 - line 29 page 37 - page 38 page 52, line 17 - line 18 page 56, line 26 - line 34 page 58, line 30 - line 31 -----	7-9
P,X	WO 03/048163 A (SCHERING CORP) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application	1,5,6
Y,P	abstract page 6, line 19 page 18; examples 1-3 page 19 examples 1-13 to 1-15 page 24 examples 5-3 to 5-6 pages 25-26 examples 5-10, 5-24 and 5-27 page 38 - page 40 -----	7-9
X	ONGINI E ET AL: "DUAL ACTIONS OF A2A ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS ON MOTOR DYSFUNCTION AND NEURODEGENERATIVE PROCESSES" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 52, no. 1/2, 2001, pages 379-386, XP008035967 ISSN: 0272-4391	1,5,6
Y	page 381, right-hand column page 382 - page 383 -----	2
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/US 03/40456
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ONGINI E ET AL: "NEUROPHARMACOLOGY OF THE ADENOSINE A2A RECEPTORS" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 39, no. 3/4, 1996, pages 450-460, XP008035966 ISSN: 0272-4391 page 456 structure of SC58261 page 456; figure 4 page 457	1,5,6
X	CORREA M ET AL: "THE ADENOSINE A2A ANTAGONIST KF17837 REVERSES THE LOCOMOTOR SUPPRESSION AND TREMULOUS JAW MOVEMENTS INDUCED BY HALOPERIDOL IN RATS: POSSIBLE RELEVANCE TO PARKINSONISM." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACT VIEWER AND ITINERARY PLANNER, vol. 2002, 2002, page ABSTRACT NO. 885.8, XP008035957 & 32ND ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE; ORLANDO, FLORIDA, USA; NOVEMBER 02-07, 2002 the whole document	1,5,6
A	PARSONS B ET AL: "NEUROLEPTICS UP-REGULATE ADENOSINE A2A RECEPTORS IN RAT STRIATUM: IMPLICATIONS FOR THE MECHANISM AND THE TREATMENT OF TARDIVE DYSKINESIA" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US, vol. 65, no. 5, November 1995 (1995-11), pages 2057-2064, XP008035958 ISSN: 0022-3042 the whole document	1,5,6
A	MALLY J ET AL: "POTENTIAL ROLE OF ADENOSINE ANTAGONIST THERAPY IN PATHOLOGICAL TREMOR DISORDERS" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB, vol. 72, no. 3, 1996, pages 243-250, XP002930163 ISSN: 0163-7258 the whole document	1
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/40456

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>FERRE S ET AL: "GLUTAMATE MGLU5-ADENOSINE A2A-DOPAMINE D2 RECEPTOR INTERACTIONS IN THE STRIATUM. IMPLICATIONS FOR DRUG THERAPY IN NEURO-PSYCHIATRIC DISORDERS AND DRUG ABUSE"          CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 3, no. 1, 2003, pages 1-26, XP008035176          ISSN: 0929-8673          page 1          page 15 left column first paragraph and right column paragraph 3 ; page 16 right column third paragraph          -----</p>	1,5,6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No PCT/US 03/40456	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0192264	A 06-12-2001	AU 6808901 A BR 0111015 A CA 2410237 A1 CN 1451007 A CZ 20023886 A3 EP 1283839 A1 JP 2003535094 T MX PA02011625 A NO 20025651 A PL 360472 A1 SK 16712002 A3 WO 0192264 A1 US 2004023997 A1 US 2002099061 A1 US 2005026932 A1 ZA 200208898 A	11-12-2001 11-01-2005 06-12-2001 22-10-2003 12-02-2003 19-02-2003 25-11-2003 27-03-2003 23-01-2003 06-09-2004 05-08-2003 06-12-2001 05-02-2004 25-07-2002 03-02-2005 01-03-2004	
US 6630475	B1 25-07-2002	US 2002099061 A1 US 2004023997 A1 US 2005026932 A1 AU 6808901 A BR 0111015 A CA 2410237 A1 CN 1451007 A CZ 20023886 A3 EP 1283839 A1 JP 2003535094 T MX PA02011625 A NO 20025651 A PL 360472 A1 SK 16712002 A3 WO 0192264 A1 ZA 200208898 A	25-07-2002 05-02-2004 03-02-2005 11-12-2001 11-01-2005 06-12-2001 22-10-2003 12-02-2003 19-02-2003 25-11-2003 27-03-2003 23-01-2003 06-09-2004 05-08-2003 06-12-2001 01-03-2004	
WO 0102409	A 11-01-2001	AU 5557800 A CA 2370344 A1 EP 1192164 A1 WO 0102409 A1 JP 2003503504 T US 6787541 B1	22-01-2001 11-01-2001 03-04-2002 11-01-2001 28-01-2003 07-09-2004	
WO 0013682	A 16-03-2000	AU 5640299 A EP 1107761 A2 WO 0013682 A2 US 6608085 B1	27-03-2000 20-06-2001 16-03-2000 19-08-2003	
WO 9926627	A 03-06-1999	AU 1251499 A EP 0975345 A1 WO 9926627 A1 US 6197788 B1	15-06-1999 02-02-2000 03-06-1999 06-03-2001	
WO 02055083	A 18-07-2002	BR 0206559 A CA 2433453 A1 CN 1496262 A CZ 20031955 A3 EP 1392312 A1 WO 02055083 A1 HU 0401047 A2	22-06-2004 18-07-2002 12-05-2004 14-01-2004 03-03-2004 18-07-2002 28-09-2004	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No PCT/US 03/40456	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 02055083	A	JP 2004517862 T NO 20033146 A NZ 527248 A PL 363101 A1 US 2004097526 A1 ZA 200305087 A	17-06-2004 09-09-2003 28-05-2004 15-11-2004 20-05-2004 12-07-2004	
WO 03063876	A 07-08-2003	BR 0306919 A CA 2473864 A1 EP 1469855 A2 WO 03063876 A2 US 2004198753 A1	09-11-2004 07-08-2003 27-10-2004 07-08-2003 07-10-2004	
WO 03048163	A 12-06-2003	AU 2002352933 A1 CA 2468658 A1 EP 1453836 A1 HU 0402324 A2 WO 03048163 A1 US 2003191130 A1	17-06-2003 12-06-2003 08-09-2004 28-02-2005 12-06-2003 09-10-2003	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/40456

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
  
  
  
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

1-9

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US 03/40456

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present claims 1, 5-9 relate to compounds defined by reference to desirable properties or pharmacological mechanisms of action (thus functional features), namely "adenosine A2A receptor antagonists", "antipsychotic agent".

The claims cover all compounds having these properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds.

In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search on the first invention of the non-unity has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of Formula (Ia) of claim 3 and on the specific antipsychotics mentioned in claims 6 or 8.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/ US 03/40456

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

## 1. claims: 1-9

Use of an adenosine A2a receptor antagonist for the treatment or prevention of extra-pyramidal syndrome (alone or in combination with an antipsychotic agent, as well as kit containing said combinations in separate containers), or for the treatment of dystonia..

---

## 2. claim: 10 (partially)

Use of an adenosine A2a antagonist for the treatment or prevention of idiopathic dystonia.

---

## 3. claim: 10 (partially)

Use of adenosine A2a receptor antagonists for the treatment or prevention of dystonia caused by the use of cocaine.

---

## 4. claims: 11-14 (all partially)

Use of adenosine A2a receptor antagonists for the treatment or prevention of dystonia caused by treatment with a tricyclic antidepressant (TCAD), alone or in combination with such TCDA. Kit containing said combinations in separate containers.

---

## 5. claims: 11-14 (all partially)

Use of adenosine A2a receptor antagonists for the treatment or prevention of dystonia caused by treatment with lithium, alone or in combination with lithium. Kit containing said combinations in separate containers.

---

## 6. claims: 11-14 (all partially)

Use of adenosine A2a receptor antagonists for the treatment or prevention of dystonia caused by treatment with an anticonvulsant, alone or in combination with such anticonvulsant. Kit containing said combinations in separate containers.

---

## 7. claims: 15 -18

International Application No. PCT/ US 03/40456

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of adenosine A2a receptor antagonists for the treatment or prevention of restless leg syndrome or periodic leg movement in sleep, alone or in combination with levodopa/carbidopa, levodopa/benserazide, a dopamine agonist, a benzodiazepine, an opioid, an anticonvulsant or iron. Kit containing said combinations in separate containers.

---

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,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,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NI,N0,NZ,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 グルゼラク, マイケル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07470, ウェイン, ハーシー ロード 86

(72)発明者 ハンター, ジヨン シー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォレン, ウィリアム ペン ロード 47

(72)発明者 ポンド, アナマリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07828, バッド レイク, ザ ビレッジ グリーン 28ケー

(72)発明者 ヴァーティー, ジエフリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07016, クランフォード, ラリタン ロード 601

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC05 DD02 EE06 FF01 GG04 HH04

4C084 AA17 NA14 ZA022

4C086 AA01 AA02 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA02