

(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2006-519824

(P2006-519824A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

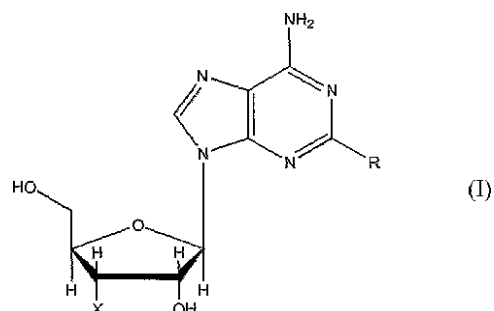
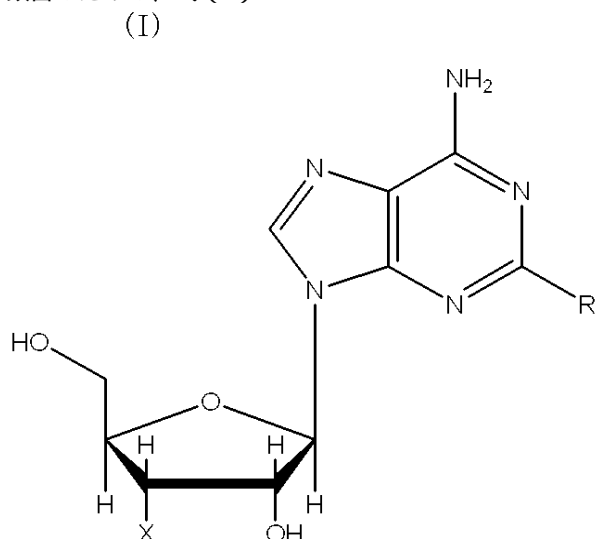
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 C O 5 7
C O 7 H 19/167 (2006.01)	C O 7 H 19/167	4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-505924 (P2006-505924)	(71) 出願人	505011110
(86) (22) 出願日	平成16年3月5日 (2004.3.5)		ケンブリッジ・バイオテクノロジー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月4日 (2005.11.4)		Cambridge Biotechnology Ltd.
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/000952		英国シービー1・1エイチダブリュー、ケンブリッジ、ウェリントン・ストリート10番
(87) 国際公開番号	W02004/078184	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成16年9月16日 (2004.9.16)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	0305150.5	(74) 代理人	100116311
(32) 優先日	平成15年3月7日 (2003.3.7)		弁理士 元山 忠行
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アデノシン受容体アゴニストの治療上の使用

(57) 【要約】

癌、炎症、自己免疫疾患、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋肉痙攣の予防、治療または改善のための、式（I）：



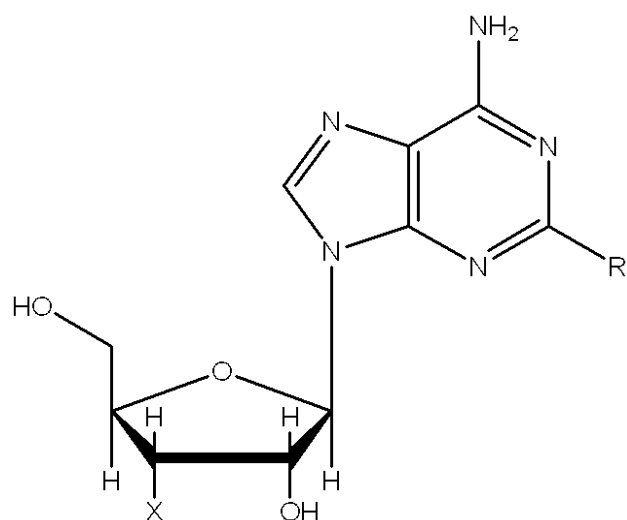
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌、炎症、自己免疫疾患、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋肉痙攣の予防、治療または改善のための薬剤製造における、式（I）：

【化 1】

(I)



10

20

[式中、R は C₁ - 4 アルコキシおよび X は OH である]

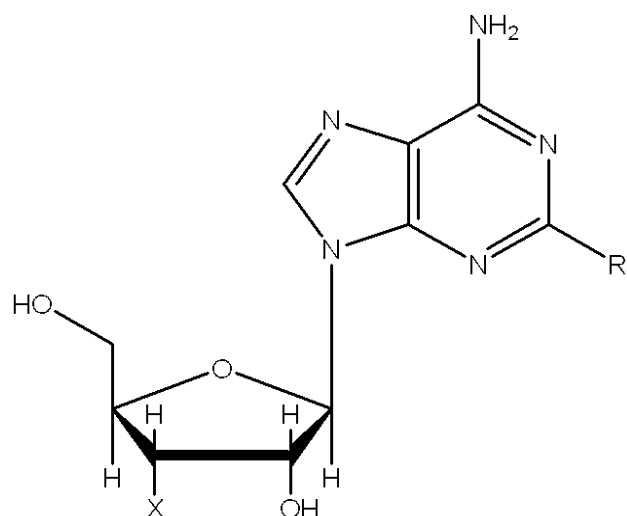
の化合物の使用であって、対象へ投与後に、アデノシン受容体の化合物の pH 7.4 での EC₅₀ 値より低いピーク血漿濃度しか生じない量で投与される、化合物の使用。

【請求項 2】

癌、炎症、自己免疫疾患、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋肉痙攣の予防、治療または改善のための薬剤製造における、式（II）：

【化 2】

(II)



30

40

[式中、R は C₁ - 4 アルコキシおよび X は H である]

の化合物の使用であって、対象へ投与後に、アデノシン受容体の化合物の pH 7.4 での EC₅₀ 値より低いピーク血漿濃度しか生じない量で投与される、化合物の使用。

【請求項 3】

化合物が 2 - メトキシアデノシン、2 - エトキシアデノシン、または 2 - ブチルオキシアデノシンである、請求項 1 に記載の使用。

50

【請求項 4】

化合物が 3' - デオキシ - 2 - プロボキシアデノシン、3' - デオキシ - 2 - イソプロボキシアデノシン、または 3' - デオキシ - 2 - ブトキシアデノシンである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 5】

関節炎、腸炎、関節リウマチ、骨関節炎、リュウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、乾癬、喘息、慢性閉塞性肺疾患、線維症、多発性硬化症、内毒素ショック、グラム陰性のショック、毒素ショック、出血性ショック、成人呼吸窮迫症候群、脳性マラリア、TNFにより増強したHIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、器官移植の拒絶反応、癌悪液質、HIV、慢性肺性炎症性疾患、ケイ肺症、肺性肉腫、骨吸収の疾患、再灌流損傷（心筋梗塞、脳卒中のような虚血性症状後の再灌流に起因する器官損傷を含む）、自己免疫性損傷（多発性硬化症、ギランバレー症候群、重症筋無力症を含む）、移植片対宿主の拒絶反応、同種移植の拒絶反応、感染症起因の発熱および筋肉痛、感染症または悪性腫瘍に伴う悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に伴う悪液質、AIDS関連合併症（ARC）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎およびパイレシス、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、アムホテリシンB治療の副作用、アルツハイマー病を含む神経変性疾患、インターロイキン - 2 治療の副作用、OKT3治療の副作用、およびGM - CSF治療の副作用の予防、治療または改善のための、前記請求項いずれかに記載の使用。

10

【請求項 6】

アデノシン受容体の化合物の pH 7.4 での EC50 値の 1000 分の 1 ないし 5 分の 1 の間に、血漿濃度を 1 時間以上保つ量で化合物が投与される、前記請求項いずれかに記載の使用。

20

【請求項 7】

投与されるべき対象と同種の動物において、徐脈、低血圧または頻脈の副作用を起こす化合物の最小血漿濃度の 1000 分の 1 ないし 5 分の 1 の間に、血漿濃度を 1 時間以上保つ量で化合物が投与される、請求項 1 ないし 5 いずれかに記載の使用。

【請求項 8】

0.01 ないし 15 mg / kg で投与される、前記請求項いずれかに記載の使用。

【請求項 9】

0.1 ないし 2 mg / kg で投与される、前記請求項いずれかに記載の使用。

30

【請求項 10】

0.6 ないし 1.2 mg / kg で投与される、前記請求項いずれかに記載の使用。

【請求項 11】

薬剤が 1 ないし 500 mg の化合物を含む単位投与の形態である、前記請求項いずれかに記載の使用。

【請求項 12】

500 mg までの量で、請求項 1 ないし 4 いずれかで定義される化合物、および生理学上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む単位投与形である、医薬組成物。

【請求項 13】

癌、炎症、自己免疫疾患、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋肉痙攣の予防、治療または改善方法であって、請求項 1 ないし 4 いずれかで定義される化合物を、かかる予防、治療または改善を必要とする対象へ、対象中にアデノシン受容体の化合物の pH 7.4 での EC50 値より低いピーク血漿濃度しか生じない量で投与することを含む方法。

40

【請求項 14】

関節炎、腸炎、関節リウマチ、骨関節炎、リュウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、乾癬、喘息、慢性閉塞性肺疾患、線維症、多発性硬化症、内毒素ショック、グラム陰性のショック、毒素ショック、出血性ショック、成人呼吸窮迫症候群、脳性マラリア、TNFにより増強したHIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、器官

50

移植の拒絶反応、癌悪液質、H I V、慢性肺性炎症性疾患、ケイ肺症、肺性肉腫、骨吸収の疾患、再灌流損傷（心筋梗塞、脳卒中のような虚血性症状後の再灌流に起因する器官損傷を含む）、自己免疫性損傷（多発性硬化症、ギランバレー症候群、重症筋無力症を含む）、移植片対宿主の拒絶反応、同種移植の拒絶反応、感染症起因の発熱および筋肉痛、感染症または悪性腫瘍に伴う悪液質、後天性免疫不全症候群（A I D S）に伴う悪液質、A I D S 関連合併症（A R C）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎およびバイレシス、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、アムホテリシン B 治療の副作用、インターロイキン - 2 治療の副作用、O K T 3 治療の副作用、および G M - C S F 治療の副作用の予防、治療または改善のための、請求項 1 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

アデノシン受容体の化合物の $pH 7.4$ での EC_{50} 値の 1000 分の 1 ないし 5 分の 1 の間に、対象中に血漿濃度を 1 時間以上保つ量で化合物が投与される、請求項 1 3 または 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

投与されるべき対象と同種の動物において徐脈、低血圧または頻脈の副作用を起こす化合物の最小血漿濃度の 1000 分の 1 ないし 5 分の 1 の間に、対象中に血漿濃度を 1 時間以上保つ量で化合物が投与される、請求項 1 3 ないし 1 5 いずれかに記載の方法。

【請求項 1 7】

化合物が 0.01 ないし 15 mg/kg で投与される、請求項 1 3 ないし 1 6 いずれかに記載の方法。

20

【請求項 1 8】

化合物が 0.1 ないし 2 mg/kg で投与される、請求項 1 3 ないし 1 7 いずれかに記載の方法。

【請求項 1 9】

化合物が 0.6 ないし 1.2 mg/kg で投与される、請求項 1 3 ないし 1 8 いずれかに記載の方法。

【請求項 2 0】

癌、炎症、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋肉痙攣の予防、治療または改善のための薬剤を見出すための、請求項 1 ないし 4 いずれかで定義される化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、治療化合物としてのアデノシン受容体アゴニストの使用に関連する。

【0002】

アデノシンは、4つの既知の受容体、アデノシン A_1 、 A_2A 、 A_2B および A_3 受容体に作用する、偏在性の局所ホルモン/神経伝達物質である。一般に、アデノシンは組織中のエネルギーの需要供給のバランスを保つのに役立つ。例えば心臓において放出されたアデノシンは、房室結節および心房中の A_1 受容体により仲介される作用により、心臓の動きを遅くし（Belardine lli, L & Isenberg, G Am. J. Physiol. 224, H734 - H737）、一方で同時に冠動脈を拡張しエネルギー（すなわちグルコース、脂肪および酸素）供給を増加させる（Knabb et al., Circ. Res. (1983) 53, 33 - 41）。同様に炎症中、アデノシンは炎症活性を阻害するのに役立ち、一方で神経活性が過剰な状態（例えばてんかん）では、アデノシンは神経炎症を阻害する（Klitgaard et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 242, 221 - 228）。このシステムまたはその変形は、すべての組織中に存在する。

40

【0003】

50

アデノシンそのものは上室性頻脈の診断および治療に用いられることができる。アデノシン A₁ 受容体アゴニストは、強力な鎮痛剤として作用することが知られている (Sawynok, J. Eur J Pharmacol. (1998) 347, 1-11)。アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストは抗炎症剤として作用することが知られている (例えば米国特許第 5, 877, 180 号および WO 99/34804)。実験動物中、A_{2A} 受容体アゴニストは腎動脈、冠状動脈または大脳動脈の閉塞に起因する敗血症、関節炎および虚血性/再灌流損傷を含む広い範囲の様々な状態に対して有効であることが示されている。これらの状態の共通因子は、すべてではないが大部分の炎症細胞上で、この受容体の阻害効果に起因する炎症応答が減少することである。

【0004】

しかしながら、アデノシン受容体が遍在分布しているということは、アデノシン受容体アゴニストの投与が副作用を起こすことを意味する。一般にこのことはアデノシンに基づく治療の発達を妨げている。選択的 A₁ 受容体アゴニストは徐脈をひき起こす。最初の実験的 A_{2A} 受容体アゴニスト (2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニルエチルアミノ]-5'-N-エチルカルボキシアミドアデノシン、または CGS 21680) は、有望な降圧剤として臨床試験 (フェーズ 2A) で試験された。しかしながら投与は大幅な血圧降下をひき起こし、またその結果として心拍出量が増加した。FR 2162128 は、アデノシン誘導体 (炭素原子が 2 つ以上の低級アルキル基を含む 2-アルコキシ アデノシン誘導体を包含する) が降圧および冠状動脈の血管拡張活性を有することを開示している。

【0005】

Bartlett ら (J. Med. Chem. 1981, 24, 947-954) は、1-メチルイソグアノシンの類似体の評価を開示している。これらの類似体は、2-メトキシアデノシン (スポンゴシンとしても知られている) を含む。この化合物および他の化合物を齧歯類に経口投与後、骨格筋弛緩、体温下降、心血管および抗炎症効果に関して試験した (抗炎症活性はラットの足におけるカラギーナン誘発浮腫の阻害により評価した)。2-メトキシアデノシンは 20 mg/kg po で、ラットにカラギーナン誘発炎症の 25% 阻害を起こした。しかしながら、平均血圧 (41%) および心拍数 (25%) の減少も、この化合物をこの用量で投与した後に観察された。

【0006】

よって、最小の副作用で投与することができるアデノシン受容体アゴニストを提供することが必要である。

【0007】

本発明により、癌、炎症、自己免疫疾患、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性 (アルツハイマー病を含む)、筋肉疲労または筋肉痙攣 (特に運動選手の痙攣) の予防、治療または改善のための薬剤製造における、下記式：

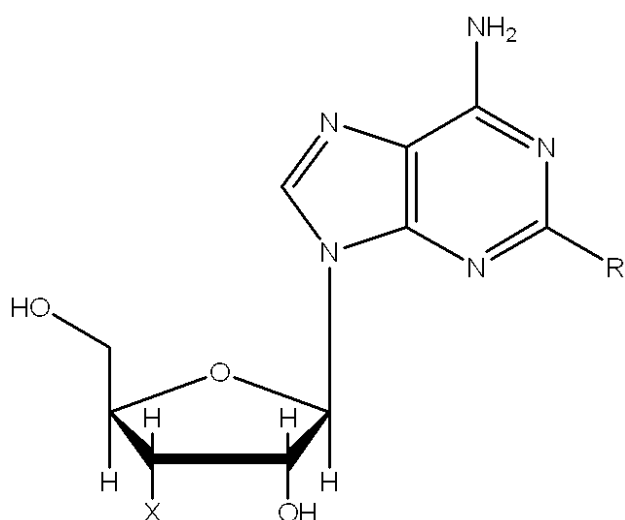
10

20

30

【化 1】

(I)



10

[式中、R は $C_1 \sim 4$ アルコキシおよび X は OH である]
 の化合物の使用が提供される。

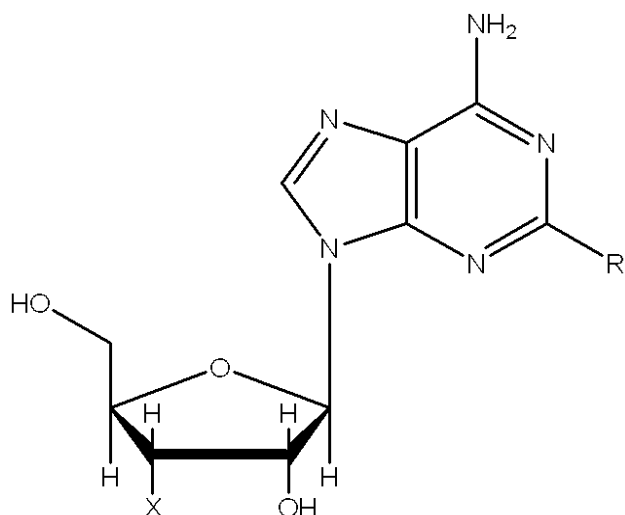
【 0 0 0 8 】

20

本発明により、癌、炎症、自己免疫疾患、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋肉痙攣（特に運動選手の痙攣）の予防、治療または改善のための薬剤製造における、下記式：

【化 2】

(II)



30

[式中、R は $C_1 \sim 4$ アルコキシおよび X は H である]
 の化合物の使用も提供される。

【 0 0 0 9 】

40

特に本発明により、関節リウマチ、骨関節炎、リュウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、乾癬、喘息、慢性閉塞性肺疾患、線維症、多発性硬化症、内毒素ショック、グラム陰性のショック、毒素ショック、出血性ショック、成人呼吸窮迫症候群、脳性マラリア、TNFにより増強したHIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、器官移植の拒絶反応、癌悪液質、HIV、慢性肺性炎症性疾患、ケイ肺症、肺性肉腫、骨吸収の疾患、再灌流損傷（心筋梗塞、脳卒中のような虚血性症状後の再灌流に起因する器官損傷を含む）、自己免疫疾患（多発性硬化症、ギランバレー症候群、重症筋無力症を含む）、移植片対宿主の拒絶反応、同種移植の拒絶反応、感染症起因の発熱および筋肉

50

痛、感染症または悪性腫瘍に伴う悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に伴う悪液質、AIDS関連合併症（ARC）、ケロイド形成、癬痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎およびパイレシス（pyresis）、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、アムホテリシンB治療の副作用、インターロイキン-2治療の副作用、OKT3治療の副作用、およびGM-CSF治療の副作用を含む、炎症性または自己免疫疾患の予防、治療または改善のための薬剤製造における、式IまたはIIの化合物の使用が提供される。

【0010】

アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体の選択的アゴニストである式（I）または（II）の化合物はとりわけ好ましく、というのにかかる化合物は強力な抗炎症活性を有するだろうと信じられるからである。アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体の選択的アゴニストとは、アデノシンA1受容体を活性化するのに必要であるものより低い濃度（好ましくは1000分の1ないし5分の1）で、アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体を活性化するアゴニストを意味する。さらにA1受容体は炎症促進活性を有し、よってかかる効果がA2Aおよび/またはA3受容体に選択的である化合物について最小化されることが期待される。

10

【0011】

式（I）の化合物は：2-メトキシアデノシン、2-エトキシアデノシン、2-プロボキシアデノシン、2-イソプロボキシアデノシン、および2-ブトキシアデノシンを含む。好ましい式（I）の化合物は、2-メトキシアデノシン、2-エトキシアデノシン、および2-ブチルオキシアデノシンである。

20

【0012】

式（II）の化合物は：3'-デオキシ-2-メトキシアデノシン、3'-デオキシ-2-エトキシアデノシン、3'-デオキシ-2-プロボキシアデノシン、3'-デオキシ-2-イソプロボキシアデノシン、および3'-デオキシ-2-ブトキシアデノシンを含む。好ましい式（II）の化合物は、3'-デオキシ-2-プロボキシアデノシン、3'-デオキシ-2-イソプロボキシアデノシン、および3'-デオキシ-2-ブトキシアデノシンである。

【0013】

2-メトキシアデノシンは3 μ MのアデノシンA2A受容体のEC50値を有することが報告されている（Daly, J. W. et al., (1993) Pharmacol. 46, 91-100）。しかしながら、驚くことに、この化合物は0.2 μ Mまたはそれ未満の血漿濃度で強い抗炎症活性を有する。このような低い投与量では、2-メトキシアデノシンは副作用の確率および重篤度を下げる。2-メトキシアデノシンは、抗炎症剤として有効であるが副作用が観察されるより低い濃度で投与されることが可能である。

30

【0014】

他の式（I）の化合物および式（II）の化合物もまた、他のアデノシン受容体アゴニストより低い投与量でよりいっそう有効であるということが信じられる。よって、式（I）の化合物および式（II）の化合物は、副作用の確率および重篤度が減少しているか、または副作用が観察されない量で効果的に投与されることが可能であるということが期待されている。かかる化合物は、同濃度では重大な副作用が観察される抗炎症効果しか有さない、大部分の他のアデノシン受容体アゴニストよりも有意な利点を提供する。

40

【0015】

あるいは、またはさらに、式（I）または（II）の化合物は、他のアデノシン受容体アゴニストに比べて副作用の確率および重篤度が減少していてもよい。

式（I）または（II）の化合物の対象への投与量は、アデノシン受容体の化合物のpH7.4でのEC50値より低いピーク血漿濃度を生じる量であるべきである。

【0016】

化合物のEC50値はアデノシン受容体（すなわちA1、A2A、A2B、A3アデノシン受容体）によって異なるだろうことは理解されよう。化合物の投与量は、異なる受容

50

体の化合物のEC50値のうちもっとも低いものに対して算出されるべきである。

【0017】

好ましくは、ピーク血漿濃度は、EC50値の1000分の1ないし5分の1、または50分の1ないし3分の1（より好ましくは、1000分の1ないし20分の1、100分の1または50分の1ないし5分の1、50分の1ないし10分の1、または10分の1ないし5分の1）である。好ましくは、投与量は、アデノシン受容体の化合物のpH7.4でのEC50値の1000分の1ないし5分の1、より好ましくは、1000分の1ないし20分の1、または100分の1ないし5分の1、または50分の1ないし5分の1の間に、化合物の血漿濃度を1時間以上保つ量である。

【0018】

誤解を避けるために、本明細書では「化合物のEC50値」は、ベースラインの受容体応答と最大受容体応答の中間の受容体応答（例えば投与量-反応曲線を用いて決定されるような）を引き起こす化合物濃度として定義される。

【0019】

EC50値は標準的な条件下（平衡塩類溶液（pH7.4に緩衝））で決定されるべきである。単離した膜、細胞および組織を用いてEC50を決定するには、この条件は例えばDalyら（Pharmacol. (1993) 46, 91-100）のように、または好ましくは、Tilburgら（J. Med. Chem. (2002) 45, 91-100）のように、緩衝塩類溶液（pH7.4）（例えば細胞培養液）中であろう。EC50値は、健康な正常動物中か、またはさらには正常条件下（すなわち酸素添加血液または酸素添加した等張媒体（pH7.4に緩衝））で灌流させた健康な正常動物の組織中の、応答を仲介するアデノシン受容体を測定することにより、インビボで決定することもできる。

【0020】

あるいは、式(I)または(II)の化合物の投与量は、アデノシン受容体のKd値の1000分の1ないし20分の1、1000分の1ないし3分の1、より好ましくは、100分の1ないし5分の1、または50分の1ないし10分の1のピーク血漿濃度を生じる量であってよい。

【0021】

化合物のKd値はアデノシン受容体（すなわちA1、A2A、A2B、A3アデノシン受容体）によって異なるだろうことは理解されよう。化合物の投与量は、異なる受容体の化合物のKd値のうちもっとも低いものに対して算出されるべきである。

【0022】

好ましくは、化合物の投与量は、アデノシン受容体の化合物のKd値の1000分の1ないし5分の1、より好ましくは、1000分の1ないし20分の1、または100分の1ないし5分の1、または50分の1ないし5分の1の間に、少なくとも1時間以上保たれる血漿濃度を生じる量である。

【0023】

各受容体の化合物のKd値は、原形質膜をアデノシン受容体の供給源として用いて、標準的な条件下で決定されるべきであり、このアデノシン受容体は、内因的にこれらの受容体を発現する組織または細胞か、もしくはアデノシン受容体遺伝子をコードするDNAベクターで形質移入された細胞由来のものである。あるいは、アデノシン受容体を発現する細胞を用いてすべての細胞の調製が行われてよい。受容体選択性を有する標識（例えば放射標識）されたりガンドは、結合親和性、またそれゆえに各受容体の化合物のKd値を決定するために、緩衝塩溶液（pH7.4）（例えば、Tilburg et al, J. Med. Chem. (2002) 45, 420-429参照）中で用いられるべきである。

【0024】

あるいは、式(I)または(II)の化合物の投与量は、投与されるべき対象と同種の動物において徐脈、低血圧または頻脈の副作用を起こす化合物の最小投与量の1000

10

20

30

40

50

分の1ないし5分の1、または50分の1ないし3分の1（好ましくは1000分の1ないし20分の1、もしくは100分の1または50分の1ないし5分の1）の量であってよい。好ましくは、該量は、副作用を起こす最小投与量の10分の1ないし5分の1である。好ましくは、投与量は、副作用を起こす最小投与量の1000分の1ないし20分の1、もしくは100分の1または50分の1ないし5分の1の間に、1時間以上保たれる血漿濃度を生じる。

【0025】

あるいは、式(I)または(II)の化合物の投与量は、投与されるべき対象と同種の動物において徐脈、低血圧、または頻脈の副作用を起こす最小血漿濃度の1000分の1ないし5分の1、または50分の1ないし3分の1（好ましくは1000分の1ないし20分の1、もしくは100分の1または50分の1ないし5分の1）の血漿濃度を生じる量であってよい。好ましくは、該量は、副作用を起こす最小血漿濃度の10分の1ないし5分の1の血漿濃度を生じる。好ましくは、投与量は、副作用を起こす最小血漿濃度の1000分の1ないし20分の1、もしくは100分の1または50分の1ないし5分の1の間に、1時間以上保たれる血漿濃度を生じる。

10

【0026】

式(I)または(II)の化合物の投与量は、0.01ないし15mg/kg、例えば0.01ないし5または10mg/kgであるべきということが期待される。該量は6mg/kg未満、例えば0.01ないし2mg/kgであってよい。該量は少なくとも0.01または0.1mg/kg、例えば0.1ないし2mg/kg、または0.2ないし1mg/kgであってよい。典型量は0.2または0.6ないし1.2mg/kgである。

20

【0027】

70kgヒト対象のための好ましい投与量は420mg未満、好ましくは、少なくとも0.7mg、より好ましくは、少なくとも3.5mg、もっとも好ましくは、少なくとも7mgである。より好ましくは、7ないし70mg、または14ないし70mgである。

【0028】

上で特定した投与量は、式(I)の化合物が有利な治療効果を有するのに必要であろうと(アデノシンA2A受容体のスポンゴシンのEC50値に基づいて)予想される量より、有意に低い(およそ100分の1に至るまで)。

【0029】

式(I)または(II)の化合物の適正投与量は、治療される対象の年齢、性別、体重および状態、化合物の力価および投与経路等によって異なるだろう。適正投与量は当業者によって容易に決定されることができる。

30

【0030】

式(I)の化合物および式(II)の化合物は、関節炎（特に関節包の関節炎）、喘息、乾癬、および腸炎を含む特定の型の炎症の予防、治療または改善のために、特に有効であってよい。

【0031】

式(I)の化合物および式(II)の化合物は、関節リウマチ、過敏性腸症候群または骨関節炎の予防、治療または改善に特に有効であってよい。

40

【0032】

本発明によりさらに、癌、炎症、虚血再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血症ショック、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋肉痙攣（特に運動選手の痙攣）の予防、治療または改善方法であって、かかる予防、治療または改善を必要とする対象へ、式(I)または(II)の化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0033】

式(I)の化合物の（特に炎症の予防、治療または改善のための）使用に関連する本発明の具体例は、2-メトキシアデノシンを除いてよい。

【0034】

式(I)または(II)の化合物は、他の治療剤、例えば鎮痛剤（例えばオピエート、

50

NSAIDs、カンナビノイド、タキキニン修飾剤またはブラジキニン修飾剤)、または抗痛覚過敏剤(例えばガバペンチン、プレガバリン、カンナビノイド、ナトリウムまたはカルシウムチャネル修飾剤、抗てんかん剤または抗うつ剤)と併用投与されても、されなくともよい。

【0035】

一般に、式(I)または(II)の化合物は、既知法により適当な剤形、適当な経路で投与されてよい。好ましくは、本発明の化合物は、経口、非経口、舌下、経皮、くも膜下腔内または経粘膜投与される。他の適当な経路は静脈内、筋肉内、皮下、吸入および局所的経路を含む。典型的に、薬剤の投与量は例えば静脈内投与される場合より経口投与される場合の方が多だろう。

10

【0036】

例えば経口投与のための適当な組成物は錠剤、カプセル剤のごとき固形単位投与形を含み、またそれらは例えばバイアルおよびアンプルのごとき注射用の液体を含む。かかる組成物中に活性剤が既知法により、生理学上許容される賦形剤、希釈剤または担体と共に処方される。適当な希釈剤および担体が知られており、またそれらは適当な結合剤等とともに、例えばラクトースおよびタルクを含む。

【0037】

典型的に、本発明の化合物の単位用量は5ないし500mgの活性剤を含む。好ましくは、活性剤は、活性剤および生理学上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物の形態である。好ましい投与量は、(ヒト)対象1kgあたり0.1ないし2、例えば0.5ないし1、典型的に約0.2または0.6mgの活性剤である。これらのレベルでは血圧降下(例えば10%以下)を伴うことなしに有効な治療を実質的に達成することが可能である。

20

【0038】

好ましくは、本発明の化合物は1日に2または3回投与されることが期待される。

【0039】

本発明の化合物は、より有効な薬剤、またはさらには副作用が減少した薬剤を特定するための基礎としても役立つことが可能である。

【0040】

式(I)の化合物に関連する本発明の具体例は、2-プロポキシアデノシンおよび/または2-イソプロポキシアデノシンを除いてもよい。

30

式(II)の化合物に関連する本発明の具体例は、3'-デオキシ-2-メトキシアデノシンおよび/または3'-デオキシ-2-エトキシアデノシンを除いてもよい。

本発明の具体例は添付の図に関連して、下記の実施例で述べる。

【0041】

実施例 1

図1: A. 2-メトキシアデノシン(62.4および624μg/kg i.p.)は、血圧に影響することなしに、インドメタシン(3mg/kg, p.o.)に相当する有効性をもって、カラギーナン(CGN)誘発炎症を阻害する。カラギーナン(2%, 10マイクロリットル)を右後足へ投与し、また足体積をプレチスモメトリ(plethysmometry)で評価した。2-メトキシアデノシンをカラギーナンと同時に投与した。2-メトキシアデノシンはインドメタシン(Indo, 3mg/kg p.o.)と同等の効果があつた。

40

【0042】

実施例 2

図2: 移植可能なラジオテレメトリー装置を1グループあたり6ラットの腹腔に設置した。装置の圧力カテーテルを腹大動脈に挿入し、皮膚下のリードIIポジション(腹腔/右肩部の左側)に2つの電極を通した。データ獲得のために、個々のラットはラジオレセプター(DSI)上の各々のケージに入れた。血圧に与える0.6mg/kgの2-メトキシアデノシンまたは賦形剤(p.o.)の効果を評価した。A: 血圧; B: 心拍数

50

【 0 0 4 3 】

実施例 3

アデノシン A_{2A} 受容体の 2 - メトキシアデノシンの EC₅₀ 値は 900 ng / ml (3 μ M) である。図 3 はラットへ 0 . 6 mg / kg の 2 - メトキシアデノシンを投与した後の経時の血漿濃度変化を示す。血漿濃度は 3 時間以上 EC₅₀ 値の 2 % を超えたままであるということがわかる。抗炎症効果は、ピークおよび保たれる血漿濃度が 8 ng / ml (すなわちインビトロで決定された EC₅₀ 値の 2 %) より低い場合に (血圧の変化なく) 観察された。ピーク血漿濃度が 900 ng / ml のレベル (すなわち EC₅₀ 値) に達するならば、血圧の著しい降下が数時間続く。

【 図面の簡単な説明 】

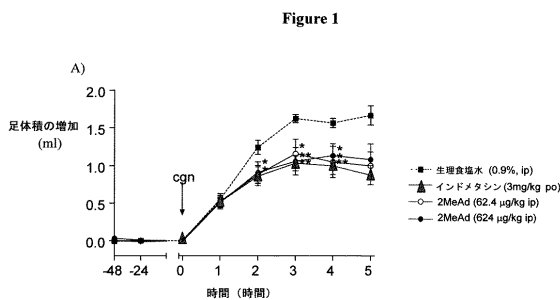
【 0 0 4 4 】

【 図 1 】 図 1 は、 2 - メトキシアデノシンが血圧に影響することなくカラギーナン誘発炎症を阻害することを示す。

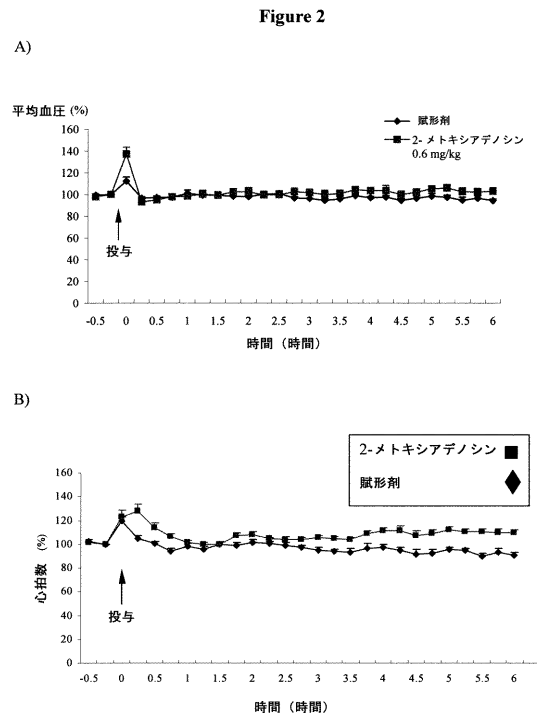
【 図 2 】 図 2 は、 2 - メトキシアデノシン (0 . 6 mg / kg p . o .) が血圧または心拍数に有意な効果を全く有さないことを示す。

【 図 3 】 図 3 は、 2 - メトキシアデノシン投与後の経時の血漿濃度変化を示す。

【 図 1 】

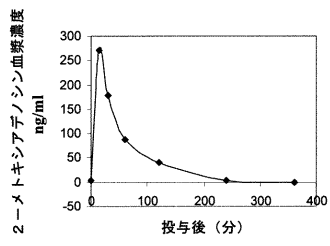


【 図 2 】



【 図 3 】

Figure 3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/GB2004/000952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/7076 A61P25/08 A61P25/28 A61P21/02 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/34804 A (UNIV VIRGINIA) 15 July 1999 (1999-07-15) cited in the application	1,5-19
Y	page 12, line 13 - line 30 claims 1-3	3
Y	page 13, line 1 - line 7 page 14, line 5 - line 8 ----- RIEGER J M ET AL: "Design, Synthesis, and Evaluation of Novel A2A Adenosine Receptor Agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 531-539, XP002222174 ISSN: 0022-2623 abstract page 531, left-hand column ----- -/-	3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2004

Date of mailing of the international search report

04/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/GB2004/000952

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 877 180 A (LINDEN JOEL M ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02) cited in the application claims 1,2 column 5, line 47 - line 55 -----	1,5-19
X	FR 2 162 128 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 13 July 1973 (1973-07-13) cited in the application claims 1-37 page 7, line 13 - line 18 -----	12
A	UEEDA M ET AL: "2-Alkoxyadenosines: Potent and selective agonists at the coronary artery A2 adenosine receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, 1991, pages 1334-1339, XP002225574 ISSN: 0022-2623 the whole document -----	1-19
A	BARTLETT R T ET AL: "Synthesis and pharmacological evaluation of a series of analogues of 1-methylisoguanosine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 24, 1981, pages 947-954, XP002225573 ISSN: 0022-2623 cited in the application abstract page 947, right-hand column; figure I -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/000952**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 20
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers 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.:

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/GB2004/000952

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 13-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 20

Claim 20 relates to the use of compounds of formula (I) or (II) in a method for discovering potential therapeutic agents. No further technical characteristics are given. Claim 20 therefore has not been the subject of a search

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 SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/GB2004/000952

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9934804	A	15-07-1999	AU 2108299 A CA 2317093 A1 EP 1044004 A1 JP 2002500188 T WO 9934804 A1 US 2002082240 A1 US 6514949 B1	26-07-1999 15-07-1999 18-10-2000 08-01-2002 15-07-1999 27-06-2002 04-02-2003
US 5877180	A	02-03-1999	US 2002082240 A1 US 6514949 B1	27-06-2002 04-02-2003
FR 2162128	A	13-07-1973	JP 48076894 A JP 48061498 A BE 792155 A1 DE 2258378 A1 ES 409140 A1 FR 2162128 A1 NL 7216299 A AU 4941272 A	16-10-1973 28-08-1973 30-05-1973 14-06-1973 01-12-1975 13-07-1973 05-06-1973 30-05-1974

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
C 0 7 H	19/173	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 H	19/173	

(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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ピーター・リチャードソン

英国シービー１・６ピーエフ、ケンブリッジ、ハッドストック、パートロウ・ロード、ヒルクレスト・コティッジ

F ターム(参考) 4C057 BB02 BB05 DD01 LL35 LL41 LL42

4C086 AA01 AA02 CB07 EA18 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA06
 ZA07 ZA08 ZA16 ZA21 ZA36 ZA39 ZA40 ZA60 ZA66 ZA68
 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB09 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB35
 ZB38 ZC31 ZC37 ZC42 ZC54 ZC55

【要約の続き】

[式中、RはC₁ - 4 アルコキシおよびXはHまたはOHである]

の化合物の使用を記載する。化合物は非常に低い投与量でも有効であり、またそれゆえに重大な副作用が観察されない量で投与することが可能である。